



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**

**ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**PET E PET/CT COM FDG: COMPARAÇÃO DE DUAS BASES DE  
DADOS DE REFERÊNCIA DO NORMAL COM SUV**

**BÁRBARA SÁ FERREIRA DE FREITAS**

**PROFESSOR DOUTOR DURVAL CAMPOS COSTA – ORIENTADOR**

**Mestrado em Medicina Nuclear**

**Área de Especialização: Tomografia por Emissão de Positrões**

Lisboa, 2013



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**  
**ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**PET E PET/CT COM FDG: COMPARAÇÃO DE DUAS BASES DE  
DADOS DE REFERÊNCIA DO NORMAL COM SUV**

BÁRBARA SÁ FERREIRA DE FREITAS

PROFESSOR DOUTOR DURVAL CAMPOS COSTA – ORIENTADOR

JÚRI

Presidente: Doutora Lina Oliveira Vieira

Arguente: Doutora Elizabeth Charlotte Moser

Mestrado em Medicina Nuclear  
Área de Especialização: Tomografia por Emissão de Positrões

Lisboa, 2013

*Um trabalho de investigação mesmo que assinado por uma pessoa é o contributo de muitas outras. Por este mesmo motivo, gostaria de prestar os meus sinceros agradecimentos a todas elas.*

*Assim, agradeço toda a disponibilidade, colaboração e ajuda a todos os funcionários e colaboradores do Serviço de Medicina Molecular, SA, em particular ao Técnico Diogo Faria, não podendo deixar de salientar a Técnica Joana Patrino, a Técnica Joana Azevedo, o Dr. José Manuel Oliveira e o Dr. Fernando Silva.*

*Um agradecimento especial aos meus colegas de trabalho, que de uma forma ou de outra contribuíram e ajudaram à conclusão deste trabalho, nomeadamente: Técnica Ana Canudo, Mestre Bruno Martins, Técnica Diana Dantas, Físico Rui Parafita, Técnica Vanessa Santos e Dra. Carla Oliveira.*

*Por último, mas não menos importante ao meu orientador Professor Doutor Durval Campos Costa, por todas as dicas, ideias, avanços e recuos, que contribuíram para o aparecimento, desenvolvimento e conclusão do trabalho que hoje apresento.*

***Um muito obrigado a todos.***

## Resumo

---

Este estudo tem dois objetivos principais. O primeiro é a construção de um mapa de SUV normais (para o fígado, baço, pulmão e medula óssea), em imagens de PET/CT, para os serviços de Medicina Nuclear, de Hospitais Privados de Portugal – Medicina Molecular, SA (HPP-MM) e da Fundação Champalimaud (MN/R-FC). O segundo, verificar se existem alterações significativas no SUV das imagens de PET quando usados métodos de correção de atenuação diferentes (CT vs.  $^{68}\text{Ge}$ ).

Primeiro, foram utilizadas imagens iniciais de PET/CT de 41 pacientes adquiridas no tomógrafo *Discovery LS4*, GE, e imagens iniciais de PET/CT de 42 pacientes adquiridas no tomógrafo *Gemini TF PET/CT 16<sup>®</sup>*, PHILIPS. Seguidamente, foram utilizadas imagens tardias de PET (10 pacientes), adquiridas em HPP-MM, que foram corrigidas para a atenuação com métodos diferentes. Para cada paciente foi calculado o  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  e  $\text{SUV}_{\text{méd}}$ , para cada um dos órgãos em estudo.

Foi alcançado um intervalo de confiança (95%) para a média dos SUV da população dos dois serviços. Em HPP-MM os  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  do fígado, baço, pulmão e medula óssea são, respetivamente (2,64-2,882); (2,03-2,19); (0,70-0,79); (1,60-1,76). Em MN/R-FC os  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  são, respetivamente (3,17-3,41); (2,62-2,85); (0,82-0,94); (2,26-2,50).

Foi possível afirmar, com uma confiança de 95%, que a utilização de CT ou de  $^{68}\text{Ge}$  para a CA, não alterou significativamente o SUV obtido nos estudos de PET.

Em conclusão, é importante, que além da padronização dos protocolos de realização de exames, os serviços tenham também, um mapa de SUVs normais interno. Desta forma, e só assim, será possível comparar estudos de pacientes diferentes ou do mesmo paciente em alturas distintas, em particular quando é necessário calcular a influência de medicação e de outras variáveis fisiológicas.

**Palavras-chave:** PET;  $^{18}\text{F}$ -DG, Correção de atenuação; SUV



## Abstract

---

This study has two main objectives. The first one is the construction of a map of normal SUV (for the liver, spleen, lung and bone marrow), in images of PET/CT, to the Nuclear Medicine departments, of the Hospital Privado de Portugal - Medicina Molecular (HPP-MM) and of the Champalimaud Foundation (MN/R-FC). The second one is to check if there are significant changes in the SUV of PET images when different attenuation correction methods (CT vs.  $^{68}\text{Ge}$ ), are used.

Firstly, initial PET/CT images of 41 patients acquired in the scanner Discovery LS4, GE, and initial PET/CT images of 42 patients acquired through the scanner Gemini TF PET/CT 16<sup>®</sup>, PHILIPS, were used. Then, PET late images (10 patients), acquired in the HPP-MM, which were corrected for attenuation with different methods, were used. For each patient was calculated the  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{med}}$ , for each of the organs under study.

It was achieved a confidence interval (95%) for the average SUV of the population of the two services. The HPP-MM the  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of the liver, spleen, lung and bone marrow are (2.64 -2.882); (-2.19 2.03); (0.70 -0.79); (1.60 -1.76) respectively. In the MN/R-FC the  $\text{SUV}_{\text{max}}$  are (3.17 -3.41); (-2.85 2.62); (0.82 -0.94); (2.26 -2.50) respectively.

It was possible to affirm, with a 95% confidence, that the use of CT or  $^{68}\text{Ge}$  for AC did not alter significantly the SUV in PET images.

To conclude, it is important, that in addition to the standardization of the performance of tests protocols, the services also have a normal SUV internal map in order to compare different patients or studies of the same patient separately and in different occasions, mainly when we need to calculate medication and other physiologic variations.

**Keywords:** PET;  $^{18}\text{F}$ -DG, attenuation correction; SUV



# Índice Geral

---

1. Introdução.....	1
1.1 Objetivos.....	2
1.2 Organização.....	2
2. Contextualização .....	5
2.1 Tomografia por Emissão de Positrões.....	5
2.1.1. Princípio de funcionamento.....	5
2.1.2. Correção de atenuação.....	11
2.1.2.1. Métodos baseados em dados de transmissão.....	12
2.1.2.2. Correção de atenuação baseada em CT .....	13
2.2 Reconstrução de imagens.....	15
2.3 <sup>18</sup> F-DG.....	17
2.3.1. Mecanismo de localização .....	17
2.3.2. Biodistribuição normal.....	18
2.4 Métodos de quantificação .....	21
2.4.1. Modelos Quantitativos.....	22
2.4.2. SUV (Modelo Semi-quantitativo) .....	24
2.4.2.3. Fatores que afetam o cálculo do SUV .....	26
3. Materiais e Métodos .....	29
3.1 Materiais .....	29
3.2 Métodos .....	32
4. Resultados.....	35
4.1 Base de dados de SUV normais .....	35
4.2 Comparação dos métodos de correção de atenuação .....	38
5. Discussão.....	41
5.1 Base de dados de SUV normais .....	41
5.2 Comparação dos métodos de correção de atenuação .....	43

6. Conclusão.....	45
7. Referências Bibliográficas .....	47

## Índice de Tabelas

---

<b>Tabela 2.1.</b> Vários métodos, para a normalização da captação de FDG para diferentes parâmetros que representam a distribuição do volume.....	26
<b>Tabela 2.2.</b> Fatores que influenciam a determinação do SUV, os seus efeitos indesejáveis, associados às, necessárias, medidas corretivas. ....	27
<b>Tabela 3.1.</b> Características dos equipamentos de aquisição de dados.....	30
<b>Tabela 3.2.</b> Parâmetros de aquisição e reconstrução das imagens.....	31
<b>Tabela 3.3.</b> Resumo da metodologia utilizada. ....	33
<b>Tabela 4.1.</b> Características das amostras do Grupo I e do Grupo II. ....	35
<b>Tabela 4.2.</b> Base de dados de SUV normais. ....	36
<b>Tabela 4.3.</b> Intervalo de confiança da diferença entre as médias. ....	37
<b>Tabela 4.4.</b> Características da amostra do Grupo III.....	38
<b>Tabela 4.5.</b> Teste da normalidade da amostra.....	39
<b>Tabela 4.6.</b> Teste T para amostras emparelhadas. ....	40



## Índice de Gráficos

---

<b>Gráfico 4.1.</b> $SUV_{m\acute{a}x}$ e $SUV_{m\acute{e}d}$ em 6rg\~{a}os normais e o limite do normal na literatura. .	37
<b>Gráfico 4.2.</b> $SUV_{m\acute{a}x}$ e $SUV_{m\acute{e}d}$ m\acute{e}dio, para m\acute{e}todos de corre\~{c}\~{a}o de atenua\~{c}\~{a}o distintos (CT vs. 68Ge). .....	40



## Índice de Figuras

---

<b>Figura 2.1.</b> Emissão e aniquilação de positrões. ....	6
<b>Figura 2.2.</b> Modo de aquisição em PET. (a) Modo 3D, (b) Modo 2D. ....	7
<b>Figura 2.3.</b> Tipos de eventos em PET. ....	7
<b>Figura 2.4.</b> Representação da colimação eletrônica em PET. Cada pico no canal 1 e 2 representa um evento, o canal resultado é a soma destes dois, gerando coincidências. ....	8
<b>Figura 2.5.</b> Bloco de detecção. ....	8
<b>Figura 2.6.</b> Tecnologia TOF. (A) Detecção de dois fótons de aniquilação, (B) local de aniquilação com probabilidade uniforme ao longo de toda a LOR, (C) uso do TOF para restringir a localização onde ocorreu a aniquilação. ....	9
<b>Figura 2.7.</b> Representação dos principais componentes do PET/CT. ....	10
<b>Figura 2.8.</b> Escala das Unidades de Hounsfield. ....	11
<b>Figura 2.9.</b> Configuração de aquisição de dados de transmissão em PET. (A) fonte emissora de positrões em anel; (B) fonte cilíndrica rotativa emissora de positrões; (C) fonte cilíndrica rotativa emissora de fótons. Apenas em (A) e (B) as medições dão efetuadas em modo de coincidências. ....	13
<b>Figura 2.10.</b> Planos anatômicos do corpo humano. ....	15
<b>Figura 2.11.</b> Etapas do método de reconstrução iterativo. ....	16
<b>Figura 2.12.</b> Comparação entre a estrutura química da glicose e do $^{18}\text{F}$ -FDG. ....	17
<b>Figura 2.13.</b> O $^{18}\text{F}$ -DG é o traçador mais comum em PET. Após a injeção, o $^{18}\text{F}$ -DG é absorvido pelas células e fosforilado. Em contraste com a glicose, o $^{18}\text{F}$ -DG não é um alvo adequado para a fosfoglicoisomerase, ficando retido no meio intracelular durante um período de tempo. ....	18
<b>Figura 2.14.</b> Biodistribuição normal do $^{18}\text{F}$ -DG. ....	19
<b>Figura 2.15.</b> Modelo cinético do comportamento do FDG. Em farmacologia clínica este tipo de modelo é tradicionalmente chamado de "modelo tricompartmental", enquanto o termo usual dentro do modelo de radiotraçadores é de "modelo bicompartimental". Isto realça que em $C_1$ , a concentração de atividade não metabolizada no plasma arterial é determinada por fatores externos ao modelo. $C_2$ é a concentração de traçador livre no tecido sob consideração, e $C_3$ é a concentração do marcador após a fosforilação. ....	22



## Índice de Equações

---

<b>Equação 2.1</b> Decaimento radioativo de um positrão. ....	5
Equação 2.2 Estimativa das coincidências verdadeiras. ....	6
<b>Equação 2.3</b> Cálculo das Unidades de <i>Hounsfield</i> . ....	11
Equação 2.4 Cálculo dos fatores de correção de atenuação. ....	12
<b>Equação 2.5</b> Cálculo da concentração de FDG no tempo t. ....	23
<b>Equação 2.6</b> Cálculo da taxa de metabolismo da glicose. ....	23
<b>Equação 2.7</b> Cálculo do SUV. ....	24



## Listas de siglas

---

♀	Feminino
♂	Masculino
<sup>137</sup> Cs	Césio-137
<sup>18</sup> F	Flúor-18
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
<sup>68</sup> Ga	Gálio-68
<sup>68</sup> Ge	Germânio-68
ACFs	Fatores de correção de atenuação
BGO	Germano de bismuto
BSA	Área de superfície corporal
BW	Peso Corporal
CA	Correção de atenuação
cm	Centímetro
cps	Contagens por segundo
CT	Tomografia Computorizada
dl	Decilitro
FDG	2-fluoro-2-desoxi-D-glicose
FDG-6-PO4	FDG-6-fosfato
FOV	Campo de visão
FWHM	Largura a meia altura
g	Gramas
GE	<i>General Electric</i>
glc	Glicose
GSO	Oxiortosilicato de gadolínio
HPP-MM	Hospitais Privados de Portugal-Medicina Molécula, SA
HU	Unidades de <i>Hounsfield</i>
keV	Quilo elétron volt
kg	Quilograma
LBM	Massa corporal magra

LC	Constante de aglomeração
LOR	Linha de resposta
LSO	Oxiorosilicato de lutécio
LYSO	Oxiorosilicato de lutécio ativado com ítrio
mAs	Miliampere segundo
MBq	Megabecquerel
mg	Miligrama
min	Minuto
ml	Mililitro
MLEM	<i>Maximum-Likelihood Expectation Maximization</i>
mm	Milímetro
MN/R-FC	Medicina Nuclear/Radiofarmacologia-Fundação Champalimaud
n	Número da amostra
ns	Nanosegundo
OSEM	<i>Ordered-Subset Expectation Maximization</i>
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PVE	Efeito de volume parcial
RAMLA	<i>row-action maximum-likelihood algorithm</i>
ROI	Região de interesse
SA	Sociedade Anonima
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUV	Valor de captação padronizado
SUVmáx	Valor de captação padronizado máximo
SUVméd	Valor de captação padronizado médio
SUVmín	Valor de captação padronizado mínimo
T <sub>1/2</sub>	Tempo de semidesintegração
TFM	Tubo fotomultiplicador
TOF	Tempo de voo
VOI	Volume de interesse

# 1. Introdução

---

Vários estudos têm demonstrado a utilidade da quantificação na Tomografia por Emissão de Positrões (PET – *Positron Emission Tomography*) ou na Tomografia por Emissão de Positrões/Tomografia Computorizada (PET/CT – *Positron Emission Tomography/Computed Tomography*), utilizando Valores de Captação Padronizados (SUV – *Standardized Uptake Value*) para o diagnóstico, estadiamento, prognóstico e monitorização da resposta à terapia. (1) Contudo, muitos fatores afetam o SUV, como os procedimentos de preparação do paciente, aquisição das imagens, reconstrução de imagem, configurações de análise de dados, entre outros. (2-4) Portanto, a normalização dos procedimentos dos estudos de 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glicose (<sup>18</sup>F-DG) PET/CT de corpo inteiro é necessária.

O SUV é muito utilizado para a análise (semi-)quantitativa das imagens da PET. Mas, sabe-se que este valor e a forma como é obtido ainda são muito discutidos por vários autores, principalmente no que diz respeito à padronização dos fatores que interferem com a sua confiabilidade. (5-8) Não se tendo atingido ainda nenhum consenso verdadeiro.

Por este motivo, há uma necessidade urgente de se padronizar a forma como este valor é adquirido. Esta padronização tem de começar dentro dos próprios departamentos. Para que um paciente que faça, por exemplo, uma avaliação da resposta à terapia, tenha uma comparação de exames (inicial e após a terapia) confiável e possível, pela manutenção de todos os parâmetros de realização do exame. (9)

Uma vez que a padronização dos exames de PET no cálculo do SUV é de extrema importância, pois estes podem variar mesmo dentro do próprio departamento. É importante criar uma base de dados de SUV normais para cada departamento para posterior comparação com outros estudos (normais ou não normais).

Apesar de ser um tema já muito falado e discutido por inúmeros autores, é importante e interessante em Medicina Nuclear – PET na presente conjuntura, uma vez que ainda não se chegou a um verdadeiro consenso a nível nacional nem internacional.

## 1.1 Objetivos

Este trabalho tem dois objetivos principais. O primeiro objetivo é a construção de um mapa de SUV em tecidos normais (fígado, baço, pulmão e medula óssea) em imagens de PET/CT, em dois serviços de Medicina Nuclear distintos (Hospitais Privados de Portugal – Medicina Molecular, SA (HPP-MM) e Medicina Nuclear/Radiofarmacologia – Fundação Champalimaud (MN/R-FC)). Em segundo lugar, verificar se existem alterações significativas nos SUV de tecidos normais (fígado, baço, pulmão e medula óssea), entre imagens de PET corrigidas para a atenuação com técnicas diferentes (CT vs. Fontes externas).

O resultado final esperado deste trabalho de investigação, é a criação de um mapa de valores de SUV em tecidos normais, em imagens iniciais, e que este mapa tenha validade enquanto método de comparação, para os estudos de  $^{18}\text{F}$ -DG PET/CT dos serviços de Medicina Nuclear em questão. E verificar se se podem comparar estudos de um mesmo paciente utilizando métodos de correção de atenuação diferentes.

O tema a desenvolver vai trazer benefícios, especificamente, para os serviços onde vai ser aplicado, pois vai permitir que haja uma base de dados de SUV em tecidos normais, desenvolvida e construída especificamente para o serviço, ou seja, para os protocolos e equipamentos utilizados na realização dos estudos de  $^{18}\text{F}$ -DG PET/CT específicos do serviço de Medicina Nuclear. Bem como, verificar se a utilização de diferentes métodos de correção de atenuação das imagens de PET, não permite fazer estudos comparativos do mesmo doente.

## 1.2 Organização

Para a realização deste estudo, foi feita, inicialmente, uma pesquisa bibliográfica sobre a temática.

Foram, também, recolhidas imagens de exames já realizados em cada um dos serviços de Medicina Nuclear, as quais, posteriormente, foram analisadas (análise semi-quantitativa), pela delimitação da região/volume de interesse (ROI – *Region Of Interest*/VOI – *Volume Of Interest*) no tecido/órgão alvo, e os valores armazenados para se criar uma base de dados de SUV normais para cada um dos serviços. Paralelamente, foram recolhidas imagens de pacientes que realizaram, no mesmo dia, imagens de PET corrigidas para a atenuação com técnicas distintas (CT vs. Fontes

externas), no mesmo equipamento, para verificar se existem diferenças significativas entre os SUV obtidos.

Na última etapa, encontra-se a discussão/conclusão, onde é feita uma análise dos dados obtidos, uma extrapolação para a população e uma comparação entre os valores obtidos e os valores descritos na literatura. Como também, uma análise dos dados obtidos no cálculo do SUV com métodos de correção de atenuação distintos.



## 2. Contextualização

---

### 2.1 Tomografia por Emissão de Positrões

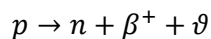
A PET foi desenvolvida, nos anos 60 e 70 do século XX, como uma ferramenta de diagnóstico, particularmente para a área da neurofisiologia. Mais tarde, em 1980 e 1990, a sua utilidade foi demonstrada nas áreas da oncologia, neurologia e cardiologia. (10)

A PET é uma técnica de imagem tomográfica, não invasiva, que permite a avaliação quantitativa de processos bioquímicos e funcionais *in vivo*, tais como: o metabolismo energético das células; a síntese e a libertação de neurotransmissores e as suas interações; e a expressão de determinados genes, endógenos ou terapêuticos. Sendo utilizada com bons resultados para a deteção, estadiamento, re-estadiamento, bem como para a avaliação da resposta terapêutica em oncologia. (11-13)

Para a sua realização são utilizados átomos emissores de positrões ( $\beta^+$ ) quimicamente ligados a moléculas que interagem com o processo bioquímico em estudo, sem o perturbar. Esses átomos são muitas vezes isótopos de elementos existentes nas moléculas biológicas (p.e., Carbono-11, Azoto-13, Oxigénio-15 ou Flúor-18). (14)

#### 2.1.1. Princípio de funcionamento

O isótopo radioativo acumula-se numa zona do corpo para a qual a molécula tem uma afinidade. Neste tipo de decaimento, um próton ( $p$ ) do núcleo é convertido num neutrão ( $n$ ), libertando ao mesmo tempo um positrão ( $\beta^+$ ) e um neutrino ( $\nu$ ) (Equação 2.1):



**Equação 2.1** Decaimento radioativo de um positrão.

O positrão, após percorrer uma determinada distância nos tecidos, vai combinar-se com um eletrão do meio, desencadeando o fenómeno de aniquilação, no qual são gerados dois fotões. A energia associada à massa do positrão e do eletrão é dividida igualmente entre os dois fotões que são emitidos num mesmo sentido mas em direções opostas, formando entre eles um ângulo de aproximadamente  $180^\circ$ , cada um destes fotões tem uma energia de 511keV (ver Figura 2.1). Estes fotões de alta energia emergem do corpo em direções opostas, sendo detetados por um conjunto de detetores que rodeiam o paciente. (15, 16)

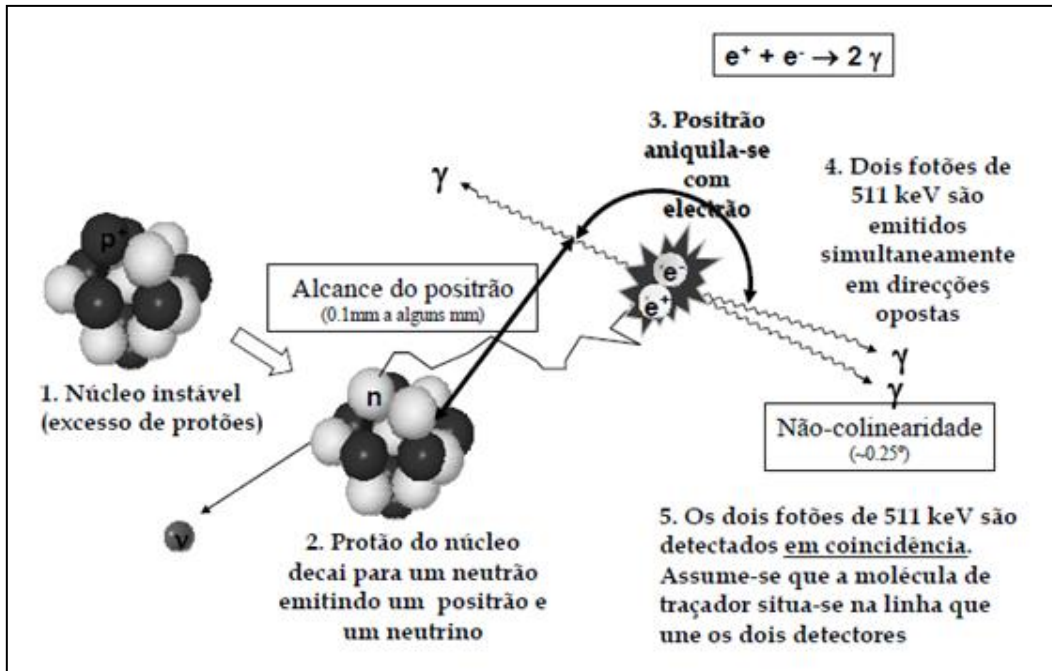


Figura 2.1. Emissão e aniquilação de pósitrons.

Os fótons produzidos nos eventos de aniquilação são detetados individualmente. Se os fótons são detetados dentro de uma janela temporal eletrónica definida, o sistema considera que o par foi detetado em coincidência. Conhecendo a localização dos dois detetores, é possível reconstruir a direção de emissão do par de fótons através do segmento de reta que une os dois detetores, esse segmento de reta é designado por linha de resposta (LOR – *Line Of Response*). (17, 18)

Contudo existem vários tipos de eventos em PET, os simples (quando apenas um fóton é detetado) e os múltiplos (quando três ou mais fótons são detetados simultaneamente), que são dois casos que não acarretam problemas porque são descartados. No entanto, existem mais três tipos de eventos que são os responsáveis pelas coincidências (quando dois fótons são detetados simultaneamente). Estes três tipos são: os verdadeiros ( $T$ ), os dispersos ( $S$ ) e os aleatórios ( $R$ ); ou seja, na prática apenas podemos obter uma estimativa das coincidências verdadeiras ( $\hat{T}$ ), dada pela Equação 2.2:

$$\hat{T} = T + S + R - (S + R)$$

**Equação 2.2** Estimativa das coincidências verdadeiras.

Na Figura 2.3 (adaptada de (19)) podemos perceber quais as suas diferenças. Os eventos dispersos ocorrem quando há dispersão de *Compton*, devido à atenuação sofrida pelos fótons, este efeito pode ser reduzido pela aplicação de uma janela de energias. Já os eventos aleatórios ocorrem quando há dois eventos simples detetados

simultaneamente, este problema pode ser resolvido pela aplicação dos septos (modo 2D). (20) Sem correção destas coincidências, de dispersão de *Compton* e de eventos aleatórios, é gerada uma degradação na imagem PET. (10)

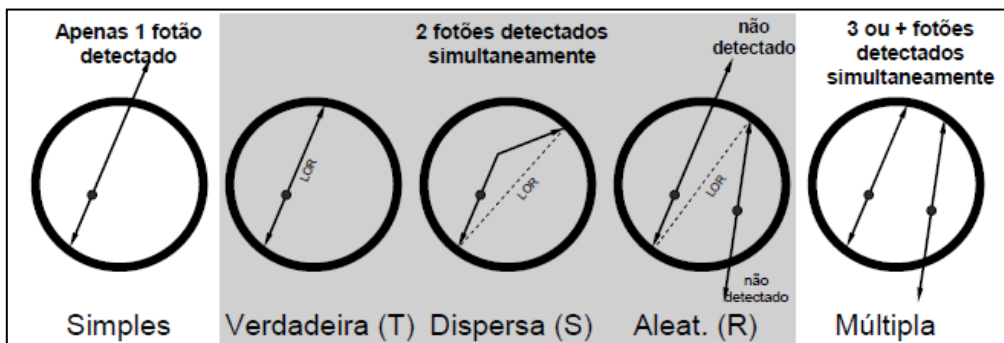


Figura 2.3. Tipos de eventos em PET.

Existem dois modos de aquisição em PET, o modo 2D (com septos) e o modo 3D (sem septos), os septos são constituídos por chumbo ou tungstênio, e podem ser colocados entre os anéis de detetores para reduzir as coincidências aleatórias e os eventos dispersos. (21) O modo 2D possui a vantagem de diminuir a existência de eventos aleatórios e a percentagem de radiação dispersa (20) porém, este também reduz a sensibilidade de detecção de coincidências verdadeiras. (10) No entanto, o modo 3D apesar de necessitar de correções obrigatórias e de o excesso de radiação dispersa poder provocar a degradação do contraste da imagem, este modo é cinco vezes mais sensível, o que pode trazer melhorias tanto a nível da estatística de contagens como ao nível do tempo necessário para a realização do exame ou ainda ao nível da dosimetria para o doente, pois pode-se administrar uma atividade mais baixa (20) (ver Figura 2.2 adaptada de (22)).

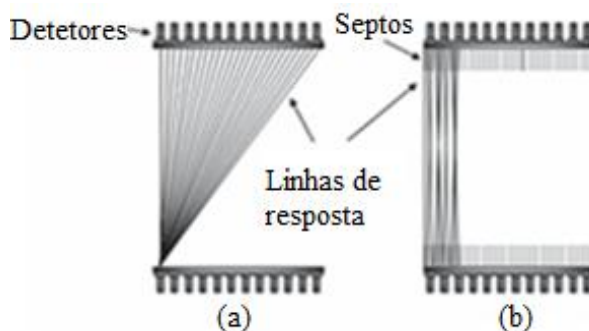
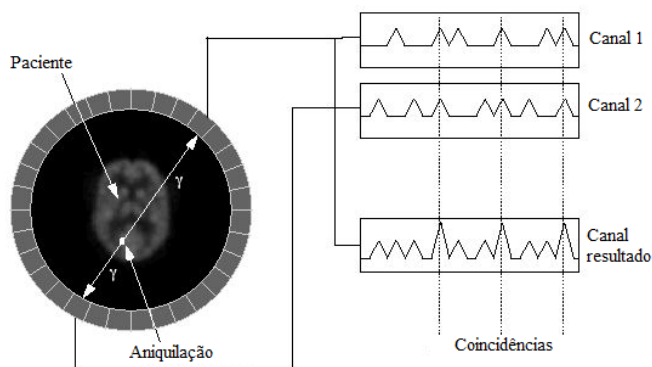


Figura 2.2. Modo de aquisição em PET. (a) Modo 3D, (b) Modo 2D.

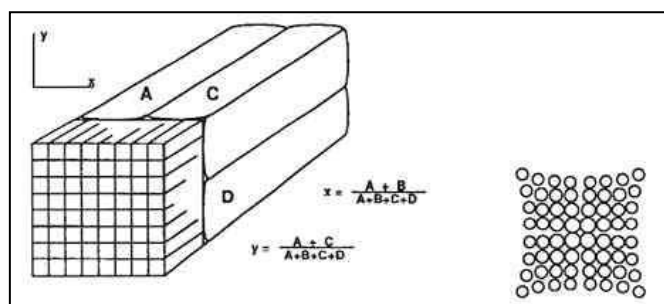
Sendo assim, nos equipamentos PET também é feita uma colimação eletrônica (ver Figura 2.4 adaptada de (23)). Esta colimação é mais vantajosa pois vai levar a uma maior sensibilidade e a uma maior resolução espacial. Entre os limites físicos deste sistema inclui-se o facto de existir não-colinearidade dos fótons emitidos, e o positrão percorrer uma distância mínima antes da aniquilação (que para o  $^{18}\text{F}$ -FDG é de cerca de 0.5mm). (15, 16)



**Figura 2.4.** Representação da colimação eletrônica em PET. Cada pico no canal 1 e 2 representa um evento, o canal resultado é a soma destes dois, gerando coincidências.

Depois de 100000 ou mais eventos de aniquilação serem detetados, os dados são transformados em coordenadas geométricas para cada evento de aniquilação e são armazenados na memória do computador. Isto permite a aquisição simultânea de dados, que são usados para reconstruir imagens em planos diversos, a partir da reconstrução tomográfica. (16, 24)

A câmara PET é constituída por muitos módulos de deteção, nestes módulos encontram-se os tubos fotomultiplicadores (TFM) e os cristais cintiladores. Nos cristais que são acoplados aos TFM são feitos cortes. Estes cortes funcionam como guias de luz que melhoram a resolução (ver Figura 2.5 adaptada de (22)). A profundidade dos cortes é crítica, isto é, cortes profundos tendem a focalizar a luz de cintilação para a face desse TFM, enquanto os cortes curtos tendem a espalhar a luz por todos os TFM acoplados. (16)



**Figura 2.5.** Bloco de deteção.

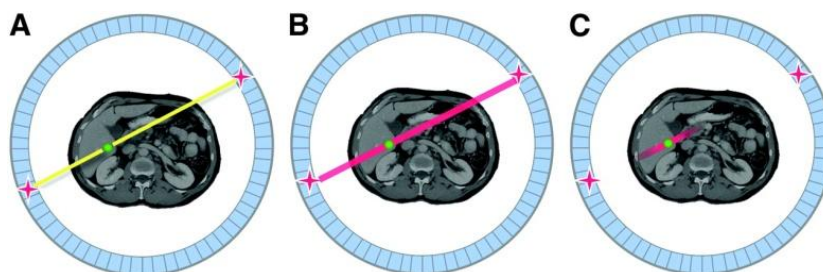
O cristal é escolhido tendo em atenção: a eficiência de travagem para fótons de elevada energia (511keV); o tempo morto do cristal; a saída de luz por keV; e a resolução em energia do cristal. (10) Os cristais cintiladores mais comuns em PET são o germano de bismuto (BGO – *Bismuth Germanate*), o ortosilicato de lutécio (LSO – *Lutetium Oxyorthosilicate*), o ortosilicato de lutécio ativado com ítrio (LYSO – *Lutetium Yttrium Oxyorthosilicate*) e o ortosilicato de gadolínio (GSO – *Gadolinium Oxyorthosilicate*). (19)

O BGO apesar de apresentar um elevado poder de paragem, devido à sua elevada densidade, possui um tempo morto muito elevado, levando a aquisições mais demoradas. Por este motivo, tem vindo a ser substituído por cristais mais rápidos. (19)

O LSO e o GSO apresentam melhores características temporais que o BGO. O LSO tem um baixo tempo morto, que diminui as coincidências aleatórias, e o GSO tem também uma melhor resolução em energia, o que permite uma melhor eliminação das coincidências dispersas. O LYSO tem propriedades físicas muito semelhantes ao LSO. (19)

O progresso verificado nos cristais cintiladores para PET têm levado a outros progressos no sistema de aquisição, como é o caso da tecnologia *Time of Flight* (TOF). (17, 19)

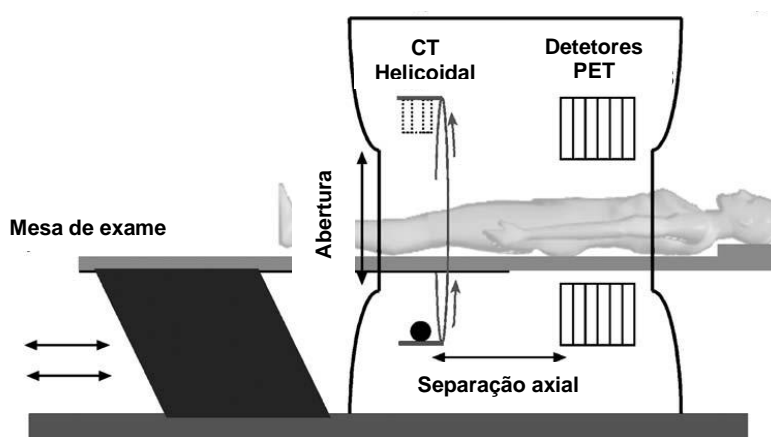
A tecnologia TOF é baseada na medição dos diferentes tempos de chegada dos dois fótons de aniquilação aos detetores (ver Figura 2.6 adaptada de (22)). Ao permitir a medição da diferença temporal com bastante precisão, fornece imagens de alta resolução. Esta tecnologia melhora também, a relação sinal-ruído na imagem obtida, uma vez que há uma diminuição da propagação do ruído durante o processo de reconstrução de imagem. (17)



**Figura 2.6.** Tecnologia TOF. (A) Detecção de dois fótons de aniquilação, (B) local de aniquilação com probabilidade uniforme ao longo de toda a LOR, (C) uso do TOF para restringir a localização onde ocorreu a aniquilação.

Ao contrário da PET, a CT utiliza um feixe de raios-X para gerar imagens tomográficas, permitindo a visualização de estruturas morfológicas e anatômicas com alta resolução (1-2mm na CT contra os 4-10mm no PET). (25) Com o intuito de aumentar a precisão da localização, da extensão e da caracterização das lesões detetadas, foi acoplado à PET a CT, surgindo os equipamentos PET/CT. Estes equipamentos permitem a aquisição de imagens morfológicas e funcionais num único procedimento. (11, 20)

Num sentido amplo, a PET/CT consiste em três componentes principais: câmara PET, câmara CT, e mesa para o paciente (ver Figura 2.7 adaptada de (26)). (27)



**Figura 2.7.** Representação dos principais componentes do PET/CT.

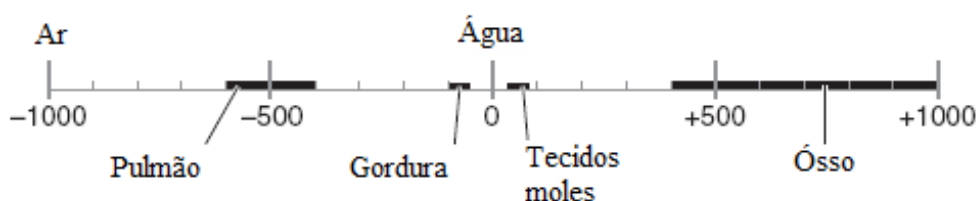
Na componente da CT, existe uma ampola, que emite radiação à medida que vai rodando de forma axial em torno do paciente, e um conjunto de detectores, do lado oposto ao da ampola, que detetam os raios-X transmitidos. Posteriormente, algoritmos computadorizados, utilizam os dados digitalizados obtidos através dos detectores, criando imagens tomográficas da região em estudo. A imagem reconstruída não é perturbada pelas estruturas anatômicas localizadas acima e abaixo do plano de corte e traduz-se na matriz por tons numa escala de cinzentos. Estes tons são correspondentes aos diferentes valores de atenuação de cada tecido (relacionados com a densidade dos mesmos), os quais, por serem mensuráveis e reproduzíveis, são capazes de dar informação diagnóstica importante das estruturas estudadas.

Os valores de atenuação ( $\mu$ ) são normalizados para a densidade da água ( $H_2O$ ) (ver Equação 2.3), passando a ser expressos em Unidades de *Hounsfield* (HU – *Hounsfield Units*) (11).

$$HU = \frac{1000 (\mu - \mu_{H_2O})}{\mu_{H_2O}}$$

**Equação 2.3** Cálculo das Unidades de *Hounsfield*.

As HU são uma convenção para traduzir os valores de voltagem detetados em unidades digitais. Desta forma, os valores variam entre -1000HU (o objeto não absorveu praticamente nenhum dos fótons de raios-X, é o exemplo do ar) a +1000HU ou mais (o objeto absorveu quase todos os fótons de raios-X emitidos, é o exemplo de calcificações muito densas), onde o 0 é a água (ver Figura 2.8 adaptada de (26)). (26)



**Figura 2.8.** Escala das Unidades de *Hounsfield*.

### 2.1.2. Correção de atenuação

Existem vários fatores físicos que afetam a qualidade das imagens e, em particular, a exatidão quantitativa do valor de captação do radiofármaco. Tais como, a atenuação de fótons, a detecção de coincidências dispersas e aleatórias, a resolução espacial do equipamento, os movimentos fisiológicos e o movimento do próprio paciente. De todos os que foram referidos anteriormente, é de especial importância a atenuação dos fótons pelos tecidos. Esta atenuação é caracterizada pelo coeficiente de atenuação, que depende da energia do fóton e do número atômico do material. (28, 29)

Apenas cerca de 5% dos fótons emitidos do paciente são detetados, sendo os restantes absorvidos ou dispersos pelos tecidos. Assim, surge a necessidade de implementar correções de atenuação de modo a evitar distorções nas imagens finais. (30)

A correção de atenuação é uma técnica na qual métodos quantitativos são utilizados para compensar, parcialmente, os efeitos prejudiciais da atenuação sobre a imagem e, para recuperar a verdadeira distribuição do radiofármaco no organismo (31, 32). Para tal, é criado um mapa que representa a distribuição espacial dos coeficientes de atenuação linear para cada região anatómica do paciente.

Após a obtenção do mapa de atenuação, são calculados, para cada LOR, os fatores de correção de atenuação (ACFs – *Attenuation Correction Factors*). Tais fatores são determinados por intermédio da Equação 2.4.

$$ACF(LOR) = e^{\int_{LOR}^c \mu(x) dx}$$

**Equação 2.4** Cálculo dos fatores de correção de atenuação.

Existem diferentes métodos de correção de atenuação para os estudos de PET, os principais são: os métodos baseados em dados de transmissão e a correção baseada nos dados da CT. (29, 33).

### 2.1.2.1. Métodos baseados em dados de transmissão

Os equipamentos PET que utilizam o método baseado em dados de transmissão, podem utilizar fontes externas emissoras de positrões (p.e.  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ) ou de raios  $\gamma$  (p.e.  $^{137}\text{Cs}$ ). Neste método, obtêm-se duas imagens de transmissão, uma sem o paciente no campo de visão (FOV – *Field of View*), o chamado *blank scan*, e outra com o paciente no FOV. O coeficiente entre os valores obtidos nas duas imagens, permite fazer uma estimativa direta da probabilidade de atenuação ao longo de uma LOR e, conseqüentemente, dos ACFs. (28)

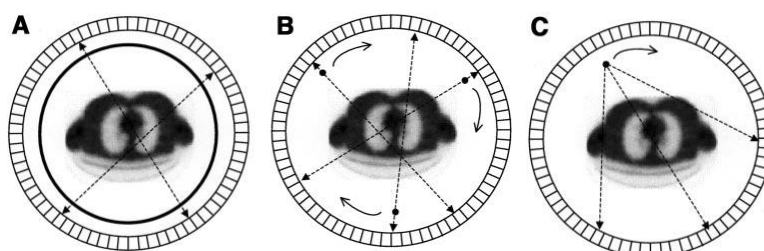
Ao longo do tempo, as câmaras PET foram evoluindo e alterando a geometria de colocação das fontes externas, na tentativa de criar imagens de melhor qualidade e mais fidedignas.

Inicialmente, o arranjo mais comum das fontes externas consistia num anel ou múltiplos anéis, disposto em torno do paciente (ver Figura 2.9 A adaptada de (29)). (29) No entanto, como esta geometria era uma das maiores fontes de ruído nas imagens reconstruídas, optou-se por passar de uma fonte em anel para uma fonte cilíndrica rotativa (ver Figura 2.9 B adaptada de (29)). (34)

A grande vantagem da nova configuração está na melhoria da razão sinal/ruído devido à diminuição de coincidências aleatórias e dispersas detetadas. No entanto, aumenta o tempo morto do detetor mais próximo da fonte, o que limita a taxa de contagens registadas. (18, 35)

Uma alternativa às fontes emissoras de positrões, como referido anteriormente, são as fontes rotativas emissoras de fótons (ver Figura 2.9 C adaptada de (29)). Este sistema permite melhorar a estatística das contagens devido ao fato do processo estar, apenas, dependente da eficiência de um detetor. (35) No entanto, também esta configuração apresenta desvantagens. Uma delas é o facto dos fótons emitidos terem energias diferentes dos fótons de aniquilação, o que obriga a que os coeficientes de atenuação medidos sejam devidamente convertidos para a energia dos fótons de

aniquilação. Outra desvantagem relaciona-se com o facto de haver um aumento da fração de radiação dispersa detetada. (28)



**Figura 2.9.** Configuração de aquisição de dados de transmissão em PET. (A) fonte emissora de positrões em anel; (B) fonte cilíndrica rotativa emissora de positrões; (C) fonte cilíndrica rotativa emissora de fótons. Apenas em (A) e (B) as medições dão efetuadas em modo de coincidências.

No entanto, e para além destes mapas de correção terem um ruído elevado (11), também aumentam o tempo total do exame. Enquanto a correção de atenuação utilizando fontes pontuais demora cerca de 20 a 30 minutos, a correção de atenuação utilizando o CT demora menos de 1 minuto. (10) Para além disso, a utilização da CT para a correção de atenuação das imagens de PET, permite obter imagens com uma maior resolução espacial e maior qualidade estatística dos dados. (36, 37) No entanto, uma desvantagem do uso da CT é poderem surgir artefactos nas imagens corrigidas devido a efeitos resultantes do uso de agentes de contraste, como também, devido ao efeito de truncagem de objetos que passem para além do FOV transversal do tomógrafo. (18)

#### 2.1.2.2. Correção de atenuação baseada em CT

O desenvolvimento dos tomógrafos, nomeadamente o aparecimento dos tomógrafos PET/CT (38-40), permitiu não só a aquisição e fusão de imagens funcionais (PET) e anatómicas (CT), como também proporcionou um desenvolvimento nos métodos de correção de atenuação, utilizando os dados da CT para corrigir as imagens de PET.

Nos equipamentos PET/CT a correção de atenuação e de dispersão é dada pelo CT de baixa dose, sendo vantajoso, primeiro, porque tem muito menos ruído, mais resolução e melhor contraste, e depois, porque é obtido num intervalo de tempo mais curto do que os mapas de correção obtidos com uma fonte radioativa, a desvantagem associada a esta modalidade é a maior dosimetria para o paciente. (11)

Em PET, os ACFs são estimados pelos valores obtidos no *blank scan* e na imagem de transmissão, como referido anteriormente. Porém, quando se utilizam fontes de raio-X, cada imagem de CT obtida constitui um mapa dos coeficientes lineares de

atenuação do feixe de raios-X em cada ponto do espaço, sendo os ACFs calculados a partir das imagens de CT reconstruídas. (35)

Os coeficientes de atenuação obtidos com a imagem de CT, baseadas num espectro policromático de raios-X cuja energia varia entre 40keV a 140keV (30), têm de ser convertidos para que correspondam à energia dos fótons de aniquilação de 511keV, ou seja, a imagem de CT tem de ser convertida pixel a pixel para uma imagem de coeficientes de atenuação para os fótons de 511keV. Existem quatro métodos para se fazer esta conversão: fator de escala, segmentação, híbrido ou bilinear.

No fator de escala, obtêm-se a conversão pela multiplicação da imagem de CT pelo quociente dos coeficientes de atenuação da água para as energias da CT e do PET, mas não se pode aplicar um coeficiente global de escala aos fatores de correção de atenuação derivados da imagem de CT, porque a relação dos coeficientes de atenuação mássicos para as duas energias não tem o mesmo valor para todos os tecidos. (19, 41)

A segmentação pode ser utilizada para separar a imagem de CT em regiões correspondentes a diferentes tecidos, ou seja, os valores da imagem de CT para cada tecido são substituídos por valores adequados do coeficiente de atenuação para fótons com energia de 511keV, este método pode ser problemático em regiões onde existe muita variação de densidades, que acabam por não poderem ser representadas por valores diferentes. (19)

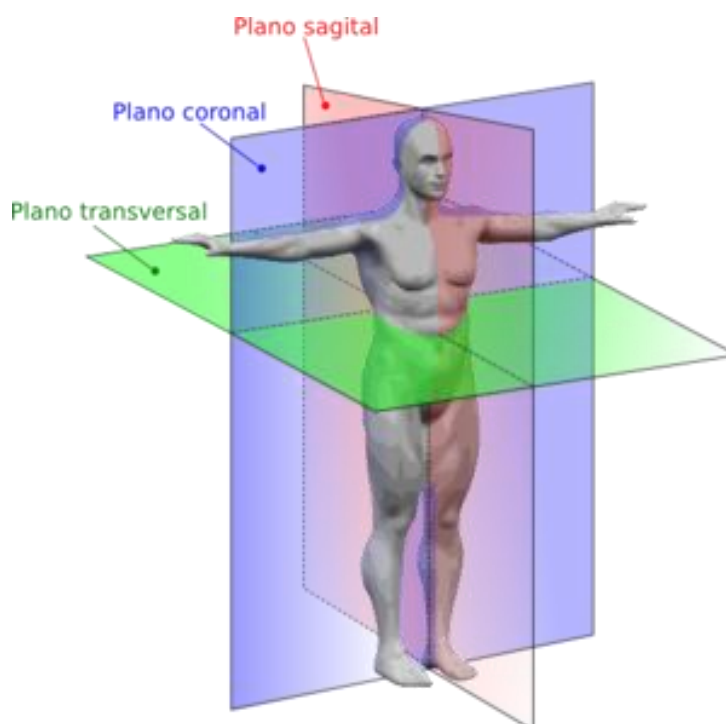
O método híbrido é baseado nos dois métodos anteriores, e neste caso a imagem de atenuação para os 511keV é obtida em primeiro lugar utilizando um limiar de 300HU para separar a componente do osso (valor do pixel  $>300\text{HU}$ ) nas imagens de CT das regiões não ósseas (valor do pixel  $<300\text{HU}$ ). Depois, aplicam-se fatores de escala diferentes para cada um dos componentes, e obtêm-se a atenuação para os fótons de 511keV, neste caso não há uma escala certa, mas todas são válidas, havendo apenas pequenas diferenças nos valores dos coeficientes, os ACFs são gerados pela integração ao longo das várias LORs através das imagens de CT segmentadas e devidamente dimensionadas. (20, 40)

O modelo bilinear, utilizado nos sistemas atuais, difere do anterior na medida em que pixéis com  $\text{HU}>0$  são assumidos como uma mistura de água e osso denso, enquanto que para  $\text{HU}<0$  corresponde uma região que contém uma mistura de água e ar. Depois, aplicam-se fatores de escala diferentes para cada um dos componentes, e

obtem-se a atenuação para os fótons de 511keV, neste caso existe uma escala continua. (30)

## 2.2 Reconstrução de imagens

Tanto os dados adquiridos no modo 2D como no modo 3D são armazenados em sinogramas, que consistem em linhas e colunas que representam a amostragem angular e radial, respectivamente. Os dados adquiridos em cada fila são comprimidos ao longo da profundidade do objeto e devem ser desdobrados para fornecer informação ao longo dessa direção. Este desdobramento é realizado pela reconstrução de imagens usando dados adquiridos. Os dados 3D são um pouco mais complexos do que os dados 2D, e, por isso, geralmente transformados num formato 2D, para a reconstrução. Após a correção, os dados são utilizados para transformar as imagens transaxiais (transversal) reconstruídas em imagens ao longo do eixo vertical (coronal) e do eixo horizontal (sagital) (ver Figura 2.10, adaptada de (42)). A reconstrução de imagens pode ser feita através de dois métodos: a retroprojeção filtrada e os métodos iterativos. (17, 43)



**Figura 2.10.** Planos anatômicos do corpo humano.

A retroprojeção filtrada é um método que muitas vezes é usado para implementar a reconstrução de Fourier, sendo que esta assume que o processo de digitalização PET tem duas propriedades matemáticas, a linearidade e a mudança de invariância. A

reconstrução iterativa é mais geral, apenas assume que o processo de digitalização PET é linear. Assim, a reconstrução iterativa pode modelar muitos mais efeitos do que a reconstrução de Fourier. (43)

De um modo geral, na reconstrução iterativa realizam-se projeções aproximadas com a realidade sucessivamente até se obter um acordo com os dados reais. O conceito da técnica de reconstrução iterativa está representado na Figura 2.11, adaptada de (17). (17)

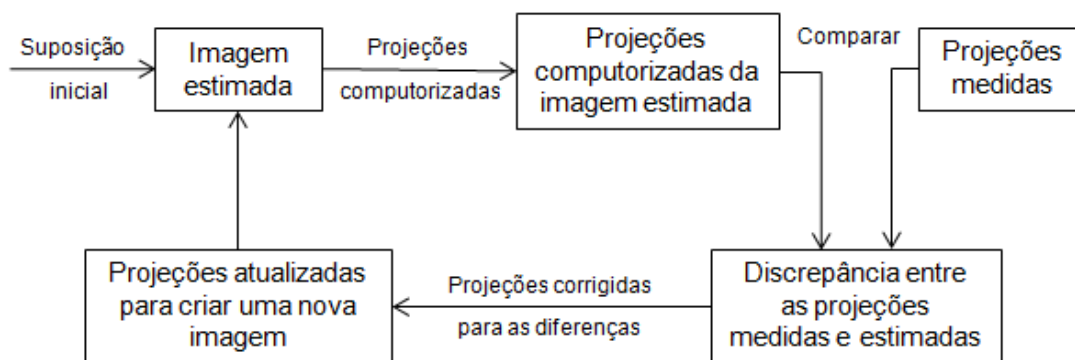


Figura 2.11. Etapas do método de reconstrução iterativo.

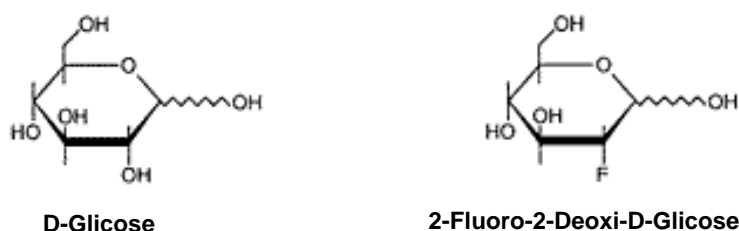
Na reconstrução iterativa, é necessária a utilização de algoritmos de reconstrução. Estes algoritmos devem ser estáveis, eficientes e rápidos. Os mais utilizados em PET são o *Maximum-Likelihood Expectation Maximization* (MLEM) e o *Ordered-Subset Expectation Maximization* (OSEM). (17, 43) O OSEM é muito semelhante ao MLEM, mas consegue que as reconstruções sejam mais rápidas, esta rapidez vai depender dos *subsets* e das iterações que forem escolhidas previamente.

Outro algoritmo, o *Row-Action Maximum-Likelihood Algorithm* (RAMLA), tem sido proposto como um caso especial do OSEM, caso exijam sequências de projeções ortogonais, o que leva a uma convergência mais rápida do que o próprio OSEM. (17)

Nas imagens adquiridas com o método TOF, o sinograma é dividido em compartimentos de tempo, onde cada compartimento de tempo contém as contagens registadas com diferença de tempo. A estimativa da imagem é feita através da simulação dos compartimentos de tempo e, em seguida, o método iterativo é aplicado para corresponder a um sinograma simulado a partir de um protótipo de imagem com o sinograma real. A reconstrução de imagens TOF através de métodos iterativos fornece imagens melhores do que aqueles sem informação TOF. (17)

## 2.3 $^{18}\text{F}$ -DG

O Fluor-18, apresenta um período de semi-desintegração relativamente longo ( $T_{1/2}=109,8\text{min}$ ), (13) e como apresenta um pequeno raio de *Van der Waals*, pode substituir átomos de hidrogénio em moléculas com interesse biológico sem alterar praticamente o seu comportamento bioquímico. (44) Assim, o radiofármaco mais usado em PET, é o 2- $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxi-D-glicose ( $^{18}\text{F}$ -DG), um análogo da glicose. (45) As estruturas do FDG e da glicose são apresentadas na Figura 2.12 (adaptada de (46)).

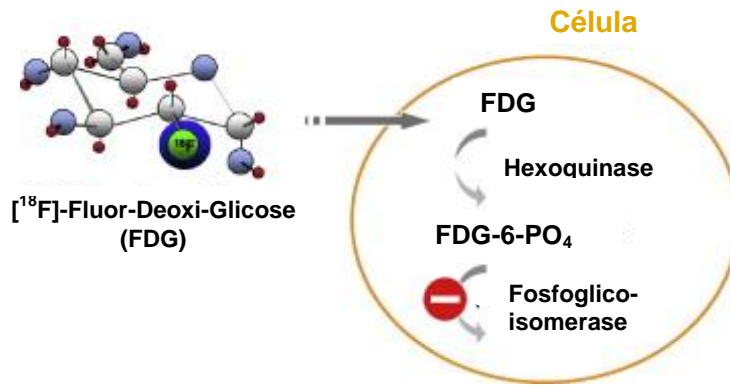


**Figura 2.12.** Comparação entre a estrutura química da glicose e do  $^{18}\text{F}$ -FDG.

### 2.3.1. Mecanismo de localização

O  $^{18}\text{F}$ -DG localiza-se nos tumores malignos e noutros locais onde o metabolismo da glicose está aumentado, por um mecanismo designado de captação metabólica. Este comporta-se como um análogo da glicose e, como muitas células tumorais malignas apresentam uma expressão aumentada de transportadores de membrana da glicose, especialmente transportador Glut-1, e possuem uma atividade aumentada das enzimas hexoquinase, o  $^{18}\text{F}$ -DG é captado preferencialmente por tecido hipermetabólico. (22)

Uma vez na corrente sanguínea, o  $^{18}\text{F}$ -DG é transportado para o interior das células. (47) No interior da célula, o  $^{18}\text{F}$ -DG é fosforilado, pela enzima hexoquinase, para  $^{18}\text{F}$ -DG-6- $\text{PO}_4$  que por ter carga negativa permanece no interior da célula. Este produto não entra na via glicolítica e assim acumula-se no interior da célula (Figura 2.13 adaptada de (48)). (22)



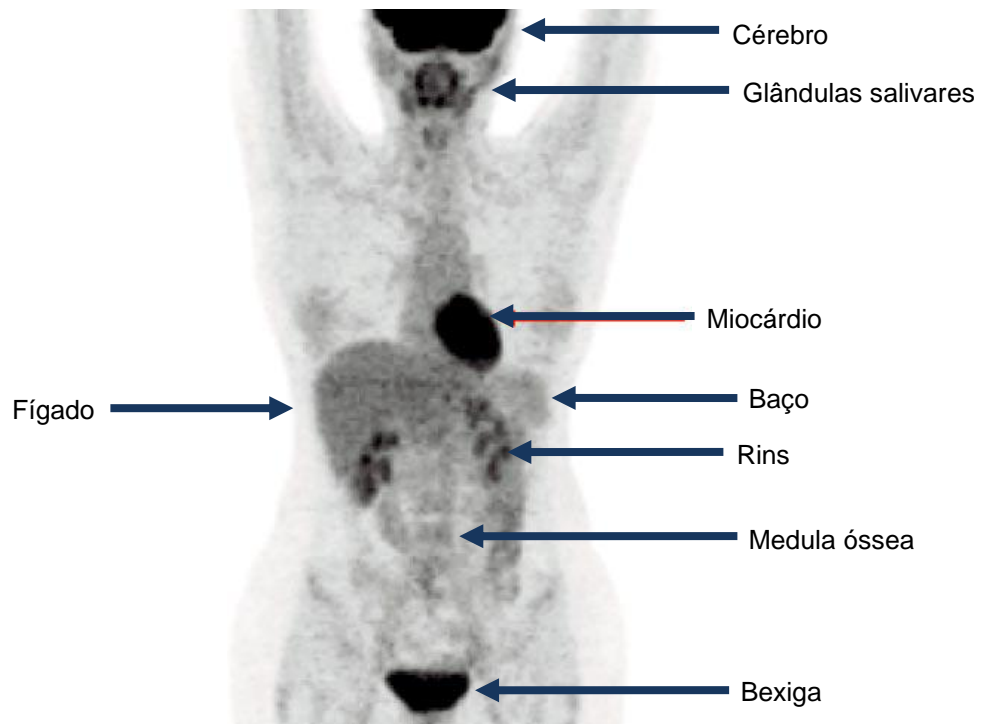
**Figura 2.13.** O  $^{18}\text{F}$ -DG é o traçador mais comum em PET. Após a injeção, o  $^{18}\text{F}$ -DG é absorvido pelas células e fosforilado. Em contraste com a glicose, o  $^{18}\text{F}$ -DG não é um alvo adequado para a fosfoglicoisomerase, ficando retido no meio intracelular durante um período de tempo.

Ao contrário da glicose, este radiofármaco não sofre mais reações enzimáticas. A estrutura do FDG em anel fechado permite a sua fosforilação mas não a sua metabolização, pois o fosfato-6 do FDG não é um bom substrato para uma posterior metabolização.

Desta forma, é possível visualizar de forma não invasiva a acumulação do  $^{18}\text{F}$ -DG em tecidos onde a proliferação se encontra descontrolada e com elevado metabolismo; esta acumulação faz-se de forma proporcional à taxa de glicose. (22, 45, 47, 49)

### 2.3.2. Biodistribuição normal

A captação fisiológica normal de  $^{18}\text{F}$ -DG pode ser observada em diferentes órgãos e sistemas, por exemplo: no cérebro, miocárdio, mama, fígado, baço, estômago, intestino, rins, sistema músculo-esquelético, tecido linfático, medula óssea, glândulas salivares, timo, útero, ovários, testículos e gordura castanha (ver Figura 2.14, adaptada de (50)). (11)



**Figura 2.14.** Biodistribuição normal do  $^{18}\text{F}$ -DG.

O córtex cerebral apresenta, geralmente, uma captação intensa porque a glicose é a única fonte de energia no cérebro. A captação de  $^{18}\text{F}$ -DG no cérebro é relativamente constante e consistente, já que este consome em jejum 20% do metabolismo total da glicose. (44)

Na tireoide existe uma captação variável, apresentando uma captação mínima, difusa ou focal. Uma captação focal é não específica e pode ser vista tanto em adenomas ou carcinomas da tireoide. Independentemente do tumor primário a ser avaliado a captação focal da tireoide, que é vista em 4% de todos os estudos, pode representar um segundo primário em 38% dos doentes e a presença de uma captação intensa deve ser avaliada. Uma captação difusa e simétrica pode ser vista numa tireoide normal, bem como na presença de tiroidite autoimune. (51)

O FDG é captado ao nível das glândulas salivares e excretado pela saliva. As glândulas parótidas e submandibulares apresentam normalmente uma captação moderada. Uma captação focal está presente tanto em lesões malignas como benignas onde estão incluídos tumores *Worthing*, adenomas pleomórficos e linfoma. A presença de sarcoidose também irá provocar um aumento de captação do radiofármaco. Desta forma, a PET com  $^{18}\text{F}$ -DG não pode ser usada para diferenciar entre lesões benignas e malignas das glândulas parótidas.

Ocorre uma captação aumentada na parte anterior da boca que corresponde ao músculo genioglossa, que mantém a língua em posição quando o doente se encontra em supino. A captação muscular é geralmente simétrica com uma captação ligeira a moderada. A realização de atividade física intensa pode resultar na captação intensa dos músculos, pelo que se encontra contraindicada 24 horas antes do estudo. A captação ao nível dos músculos responsáveis pela mastigação, ponta da língua e músculos da face, pescoço e laringe (músculos da fonação), ocorre em doentes nervosos ou que mastiguem, falem ou tussam durante o período de captação do radiofármaco. (52, 53) Em doentes com paralisia do nervo laringeal a captação de FDG por parte da laringe pode ser identificada como uma captação assimétrica e, correlacionada com a CT, para a sua distinção de tumores da laringe. Caso o doente não feche os olhos durante o tempo de captação do radiofármaco, os músculos dos olhos e pálpebras evidenciarão captação aumentada.

Ocorre uma captação de FDG por parte das estruturas linfáticas, incluindo o anel de *Waldeyer*, gânglios linfáticos e canais linfáticos. A captação fisiológica de FDG pode ser vista em qualquer estrutura linfática devido, pelo menos em parte, à acumulação de FDG nos macrófagos e linfócitos. Esta captação é normalmente assimétrica, mesmo em situações benignas como infeção ou inflamação.

O miocárdio expressa transportadores de glicose sensíveis à insulina, o que facilita o transporte de glicose para o músculo. Embora o miocárdio utilize ácidos gordos livres, como o principal substrato, se o paciente não tem um jejum muito longo, a insulina presente reduz o fornecimento de ácidos gordos livres, e o coração depende mais do metabolismo glicolítico. Por este motivo, é importante um jejum de 4 a 6 horas antes da administração de FDG, para diminuir a disponibilidade de glicose e de insulina em circulação, levando geralmente à diminuição da acumulação de FDG no miocárdio. (44)

Uma vez que o FDG, ao contrário da glicose, não é reabsorvido nos túbulos renais, existe uma intensa atividade de FDG no sistema coletor intra-renal, ureteres e bexiga. Uma atividade menos intensa de radiofármaco está presente no fígado, baço, medula óssea, e no córtex renal. (44)

A captação ao nível gástrico pode ser fraca ou intensa. A origem da captação por parte do trato digestivo é desconhecida e pensa-se ser devida às secreções ingeridas, mucosas metabolicamente ativas, músculo liso ativo e captação por parte de colónias

microbianas. A presença de linfócitos ao nível do cólon provoca um aumento de captação, já que estes captam avidamente glicose. (44)

A insulina medeia a entrada de glicose e de FDG nos músculos e tecido adiposo. Em doentes hiperglicémicos, a administração de insulina antes da administração de FDG permite diminuir os níveis de glicose no sangue. Porém, a sua administração provoca tanto a entrada de glicose como de FDG nos músculos, o que pode interferir com a avaliação das estruturas adjacentes. Embora alguns autores defendam a administração de uma pequena dose de insulina para reduzir o nível de açúcar no sangue, outros consideram que isto não vai melhorar a qualidade de imagem, podendo até provocar a degradação da mesma devido à acumulação de FDG nos músculos e gordura. (54)

É vista uma intensa captação ao nível da gordura castanha, que pode ser facilmente distinta de linfadenopatia ou músculos com PET/CT. Uma forma de determinar se uma área de captação de FDG é devida a captação por parte da gordura castanha é medir a atenuação, que deve ser entre -50 e -159 HU. (54)

Uma vez administrado o radiofármaco, este apresenta uma distribuição rápida por todo o corpo. A principal via de excreção ocorre por via renal, e em reduzida percentagem por via intestinal. (14)

Nas células tumorais ocorre um aumento do consumo da glicose em relação às células normais, como resultado do aumento da expressão de transportadores de membrana e do aumento da atividade da enzima hexocinase. (44)

## 2.4 Métodos de quantificação

As imagens de PET e PET/CT podem ser analisadas de um modo qualitativo e de um modo quantitativo ou semi-quantitativo. (55)

Embora a inspeção visual de estudos de PET e PET/CT seja, e continua a ser, a mais importante para diversas aplicações clínicas, tais como o diagnósticos e o estadiamento, a análise quantitativa é cada vez mais reconhecida como uma importante ferramenta para, por exemplo, a monitorização da resposta ao tratamento e do prognóstico, onde é essencial ter avaliações objetivas. Desta forma, foram feitos esforços para desenvolver uma técnica quantitativa objetiva. (6, 9, 55, 56)

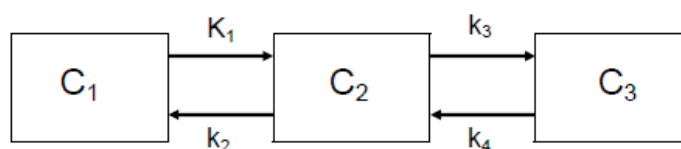
Vários métodos para a quantificação dos estudos de PET/CT com  $^{18}\text{F}$ -DG têm sido desenvolvidos, variando na sua complexidade no que diz respeito à aquisição de

dados e à sua análise (matemática). A análise quantitativa absoluta representa o método mais complexo e o Valor de Captação Padrão (SUV) e a razão lesão/fundo correspondem às menos complexas. (6, 56)

### 2.4.1. Modelos Quantitativos

O método mais preciso para estimar corretamente o metabolismo da glicose requer, em primeiro lugar, a aquisição de imagens ao longo do tempo, para medir a evolução do traçador no tumor, e em segundo lugar, de amostras de sangue arterial ao longo do tempo, para medir o FDG disponível para a lesão. (6, 7)

Para a descrição completa do processo de metabolismo da glicose é necessário aplicar um modelo compartimental, com três compartimentos, originalmente desenvolvido para o cérebro (ver Figura 2.15, adaptado de (55)). (55)



**Figura 2.15.** Modelo cinético do comportamento do FDG. Em farmacologia clínica este tipo de modelo é tradicionalmente chamado de "modelo tricompartmental", enquanto o termo usual dentro do modelo de radiotraçadores é de "modelo bicompartimental". Isto realça que em C<sub>1</sub>, a concentração de atividade não metabolizada no plasma arterial é determinada por fatores externos ao modelo. C<sub>2</sub> é a concentração de traçador livre no tecido sob consideração, e C<sub>3</sub> é a concentração do marcador após a fosforilação.

Este modelo implica quatro constantes, que são  $k_1$  e  $k_2$ , que descrevem, respetivamente, o transporte de FDG dentro e fora das membranas celulares ou capilares,  $k_3$ , que representa a taxa de fosforilação de FDG, e  $k_4$  correspondente à taxa, assumida como constante, de desfosforilação de FDG. Além disso, uma constante de aglomeração (LC – *Lumped Constant*), adimensional, também deve ser integrada no modelo para explicar a diferença de transporte e de fosforilação existente entre a glicose e o FDG. A constante de desfosforilação ( $k_4$ ) é a mais frequentemente negligenciável, o que é legítimo em tumores, onde a atividade da fosfatase é baixa. Além disso, demonstrou-se que a inclusão de  $k_4$  leva a uma superestimação das taxas de metabolismo da glicose quando o modelo é aplicado num tecido heterogéneo (que é o que acontece na prática), na ausência de desfosforilação. (5, 7, 55) O modelo com três constantes (que não relata a desfosforilação) pode exprimir a concentração de FDG na região de interesse ( $\text{kBq.ml}^{-1}$ ) no tempo  $t$  por (Equação 2.5): (7)

$$FDG(t) = K_i^* \int_0^t C_b(t) dt + V_b C_b(t)$$

**Equação 2.5** Cálculo da concentração de FDG no tempo t.

Onde  $K_i^*$  é a entrada de FDG em  $\text{min}^{-1}$  ( $K_i^* = \frac{k_1 k_3}{(k_2 + k_3)}$ ), a  $C_b(t)$  representa a concentração sanguínea de FDG no instante t ( $\text{kBq.ml}^{-1}$ ), e o  $V_b$  representa a fração de volume sanguíneo na região de interesse. A taxa de metabolismo da glicose  $K_i$  ( $\mu\text{mol.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) é deduzida a partir da taxa metabólica de FDG,  $K_i^*$  ( $\text{min}^{-1}$ ), em divisão pela LC e tendo em conta a concentração plasmática de glicose  $C_{glu}$  ( $\text{mmol.l}^{-1}$ ) (Equação 2.6): (7)

$$K_i = \frac{C_{glu} K_i^*}{LC}$$

**Equação 2.6** Cálculo da taxa de metabolismo da glicose.

Note-se que este modelo assume a homogeneidade do tecido da região de interesse considerada. No entanto, as regiões tumorais são geralmente muito heterogêneas, incluindo, em particular, células tumorais, células normais, estruturas vasculares e tecido necrótico. (7, 55)

Este modelo é atualmente o método mais abrangente para descrever o metabolismo da glicose. No entanto, é difícil de pôr em prática dada a necessidade de medir a função de entrada arterial  $C_b(t)$ , e a realização de imagens dinâmicas para medir a evolução da concentração de FDG ao longo do tempo. (7, 55)

Devido à complexidade do modelo de análise cinética completa, diferentes métodos de análise simplificada foram descritos na literatura, como por exemplo, o método de Patlak (57) e o método de Hunter (58), que tinham como objetivo criar modelos menos complexos que a análise cinética completa, tentando manter a sua fiabilidade. (5)

Em resumo, modelos cinéticos relativamente precisos foram descritos para caracterizar a taxa de metabolismo da glicose a partir de exames de  $^{18}\text{F}$ -DG-PET. No entanto, a implementação destes modelos é pesada e difícil de se introduzir na rotina clínica. Índices alternativos têm sido propostos para estimar a taxa de metabolismo da glicose, menos precisos, mas mais fáceis de estimar a partir de protocolos de aquisição simples. (6, 7, 55)

É por isso que o SUV foi proposto para estimar simplesmente a taxa de metabolismo da glicose, apesar das suas lacunas estarem bem documentadas.

### 2.4.2. SUV (Modelo Semi-quantitativo)

O SUV é o índice semi-quantitativo mais utilizado para caracterizar o metabolismo de FDG nos estudos de PET e PET/CT. Desde o início do uso deste índice em PET em 1980 (7), a sua confiabilidade e o seu verdadeiro significado tem sido assunto de um aceso debate. (1, 8)

Na sua definição mais clássica, o SUV é a concentração de traçador no tecido, tal como medido pelo PET (num qualquer momento), dividido pela dose injetada normaliza para o peso do paciente, e multiplicado pelo fator de decaimento. Assumindo que o paciente tem uma massa volúmica de 1g/ml, o SUV é calculado dividindo a concentração de atividade na região de interesse (ROI) desenhada em torno da lesão (MBq/ml) pela atividade administrada (MBq) dividida pelo peso corporal do paciente (g): (6, 7, 55)

$$SUV = \frac{\text{Concentração média na ROI (MBq/ml)}}{\frac{\text{Atividade administrada (MBq)}}{\text{Peso Corporal (g)}}} \times \frac{1}{\text{Fator de decaimento}}$$

**Equação 2.7** Cálculo do SUV.

O SUV é uma quantidade adimensional, cujo uso é frequente, especialmente devido à simplicidade do seu método de cálculo. (7)

Comparativamente com a análise cinética completa descrita anteriormente, é fácil comprovar que o cálculo do SUV envolve uma série de simplificações. A descrição destas simplificações permite compreender a perda de informação relativa à taxa de metabolismo da glicose resultante da utilização do SUV. (7)

A primeira simplificação consiste em ignorar a evolução da captação de FDG ao longo do tempo, e assumir que num dado momento, a captação de FDG medida representa a quantidade de FDG retido dentro do tumor. No entanto, essa captação muitas vezes continua a crescer para além dos 60min que geralmente separam a injeção do momento da realização do exame. Portanto, a medição do SUV geralmente depende do momento em que o exame é realizado. (7)

Uma segunda simplificação consiste em assumir que a captação de FDG medida corresponde ao FDG metabolizado. No entanto, a captação medida reflete tanto, o FDG metabolizado, como o FDG não metabolizado, que se encontra, por exemplo no sangue que irriga o tumor, nos espaços intercelulares, ou mesmo nas células. Se as imagens foram obtidas várias horas após a administração de FDG, é provável que a quantidade de FDG não metabolizado seja negligenciável, mas para 60min após a

injeção, nem sempre é verdade, uma vez que pode variar entre os 6% e mais de 60%. A aquisição de imagens tardias resulta em pequenas mudanças na atividade de fundo normal que varia dependendo da localização ou órgão. As melhorias relatadas no contraste da imagem do tumor com imagens tardias podem ser devidas principalmente à captação cumulativa de FDG dentro do tumor, em vez da redução da atividade de fundo normal. (2, 5, 7, 55, 59)

A simplificação mais grosseira consiste na estimativa da quantidade de FDG disponível para a lesão, quando o exame é realizado. No cálculo clássico do SUV (Equação 2.7), simplesmente assume-se que todos os tecidos não-tumorais consomem uma quantidade total de FDG proporcional ao peso do paciente. Isto é obviamente uma aproximação. Por exemplo, a gordura consome menos FDG do que outros tecidos. Portanto, para dois pacientes de peso idêntico com tumores com a mesma atividade glicolítica, mais FDG será disponibilizado ao tumor no paciente com mais gordura, e será, portanto, medido um maior SUV do que em pacientes com menos gordura. (2, 5, 7, 55)

Para além disto, nas células, há competição entre o consumo de glicose endógena e de FDG. Portanto, as ligações de FDG observadas dependem do nível de glicose no sangue. Se a glicose no sangue é elevada, a captação de FDG será menor do que num paciente com baixos níveis de glicose. O SUV (Equação 2.7) não tem em conta a concentração plasmática de glicose, ao contrário do modelo cinético completo. Foi relatado que os níveis de glicose no sangue é o fator que mais afeta os valores de SUV, e geralmente os departamentos requerem um nível de glicose máximo aceitável de 150-200mg/dl. (2, 5, 7, 55)

Finalmente, a LC, que reflete as diferenças entre o metabolismo da glicose e do FDG é totalmente ignorada na expressão do SUV. E sabe-se que o metabolismo de FDG não é idêntico ao metabolismo da glicose. Por um lado, o FDG atravessa a membrana celular mais facilmente do que a glicose. Por outro lado, na célula, o FDG é metabolizado mais lentamente que a glicose. (7)

Devido a todos estes fatores enumerados anteriormente, foram surgindo ao longo do tempo novas propostas para a normalização do SUV para além do peso corporal, são eles, a concentração plasmática de glicose (60), a massa corporal magra (61) e a área de superfície corporal (62). As formas como estas normalizações são introduzidas no cálculo do SUV são apresentadas na Tabela 2.1. (3, 5)

**Tabela 2.1.** Vários métodos, para a normalização da captação de FDG para diferentes parâmetros que representam a distribuição do volume.

<b>Peso corporal</b> (BW)	$SUV_{BW} = \frac{C_{FDG}}{AA} \cdot BW \cdot 1000$
<b>Área de superfície corporal</b> (BSA)	$SUV_{BSA}[10^{-6}m^{-1}] = \frac{C_{FDG}}{AA} \cdot (0.007184 \cdot BW^{0.425} \cdot h^{0.725})$
<b>Massa corporal magra</b> (LBM)	♂: $SUV_{LBM} = \frac{C_{FDG}}{AA} \cdot (48.0 + 1.06 \cdot (h - 152)) \cdot 1000$
	♀: $SUV_{LBM} = \frac{C_{FDG}}{AA} \cdot (45.5 + 0.91 \cdot (h - 152)) \cdot 1000$
<b>Peso corporal e glicose plasmática</b> (BW+glc)	$SUV_{BW+glc} = \frac{C_{FDG}}{AA} \cdot \frac{C_{glc}}{5.0} \cdot BW \cdot 1000$
AA – atividade administrada, corrigida para o decaimento que ocorre entre o tempo da medição e o início do exame em Bq, $C_{FDG}$ – concentração média da atividade de FDG medida na região de interesse em Bq·cm <sup>-3</sup> , BW – peso corporal em kg, $C_{glc}$ – concentração de glicose no plasma venoso em mmol·l <sup>-1</sup> , h – altura em cm, SUV – valor da captação padronizado em g·cm <sup>-3</sup> (muitas vezes o SUV é apresentado como adimensional, uma vez que é baseado na densidade da água ( $\rho=1.0gcm^{-3}$ )).	

O SUV de um tecido pode ser descrito como o mínimo ( $SUV_{min}$ ), máximo ( $SUV_{max}$ ) ou médio ( $SUV_{méd}$ ) no VOI. O  $SUV_{médio}$  corresponde à média de todos os pixels no VOI, enquanto o  $SUV_{min}$  e o  $SUV_{max}$  correspondem ao valor do *pixel* com o SUV menor e maior, respetivamente. Normalmente, as lesões malignas apresentam um valor SUV superior a 2,5-3,0, enquanto os tecidos normais, tais como o fígado, pulmão e medula óssea apresentam valores de SUV que varia entre os 0,5 e os 3. (63, 64)

#### 2.4.2.3. Fatores que afetam o cálculo do SUV

Vários fatores e fontes de erro podem afetar a confiabilidade do SUV, a comum calibração do equipamento e do calibrador de doses, é claro, essencial, bem como a sincronização correta de todos os relógios utilizados durante todo o processo do exame. (9) Existem, contudo, muitos outros fatores que também afetam a confiabilidade do SUV e podem ser divididos em três grupos distintos: os relacionados com a administração do traçador, os relacionados com fatores fisiológicos, e os relacionados com fatores técnicos (aquisição, reconstrução e avaliação). (2, 6)

Os relacionados com a administração do traçador, têm a ver com a existência ou não de extravasão no local da administração, a atividade residual na seringa, sistema de administração, e/ou acesso venoso, e a correção para o decaimento da dose injetada desde a medição no calibrador de doses até à aquisição das imagens, ou seja, todos os fatores que afetam o denominador da Equação 2.7. (9, 55)

A descrição dos fatores biológicos e dos fatores técnicos são resumidamente apresentadas na Tabela 2.2. (5, 9, 55)

**Tabela 2.2.** Fatores que influenciam a determinação do SUV, os seus efeitos indesejáveis, associados às, necessárias, medidas corretivas.

**FATORES FISIOLÓGICOS (6, 9, 65-67)**

Fator	Efeitos	Medidas corretivas
Tamanho do corpo e biótipo	O SUV em pacientes obesos é sobrestimado em relação a captação de FDG em pacientes normais	O uso da massa corporal magra ( $SUV_{LBM}$ ) ou a área de superfície corporal ( $SUV_{BSA}$ ) como fator de correção do SUV
Níveis séricos de glicose	Redução da captação de FDG em tecidos-alvo com o aumento dos níveis sanguíneos de glicose leva a que o SUV seja mais baixo	Controle de glicose no sangue antes da administração de FDG e aplicar um fator de correção para o nível de glicose no sangue no cálculo do SUV
Conforto do paciente	<i>Stress</i> e condições de espera desconfortáveis aumentam a captação de FDG no músculo e/ou gordura castanha	Manter o conforto do paciente no melhor possível
Órgão e lesões em movimento	Subestimação do SUV	<i>Gating</i> respiratório ou reconstrução 4D

**FATORES TÉCNICOS (4, 6, 68-70)**

Fator	Efeitos	Medidas corretivas
Duração do período de captação	Aumento de SUV com o aumento do tempo, em lesões malignas	Normalização do tempo de aquisição das imagens
Métodos de correção de atenuação e de reconstrução (filtros, resolução da imagem, nº de iterações)	Subestimação do SUV com reconstruções altamente suavizadas	Padronizar os algoritmos de aquisição e de reconstrução
Efeitos de volume parcial	Subestimação dos SUV nas lesões com diâmetros menores do que 2-3 vezes a resolução espacial	Adotar um fator de correção do volume parcial ótimo
Tamanho da ROI e não uniformidade da distribuição do marcador na lesão	$SUV_{méd}$ baixo para ROI grandes e elevado em ROI pequenas	Tamanho das ROI padrão reprodutíveis e colocadas no mesmo local, o $SUV_{máx}$ é preferível ao $SUV_{méd}$
Fatores de normalização no cálculo do SUV	Os resultados do SUV são numericamente diferentes	Utilizar no mesmo serviço e/ou estudos multicêntricos o mesmo fator de normalização para o cálculo do SUV
Uso de agentes de contraste	Pode resultar numa sobrestimação da atenuação o que resulta em SUV maiores	Ponderação da sua utilização, e conhecimento alargado dos efeitos de tal utilização nas imagens resultantes
Órgão e lesão em movimento	Divergência entre os dados PET e CT	<i>Gating</i> respiratório ou reconstrução 4D

A resolução final da imagem tem um grande efeito sobre o chamado Efeito de Volume Parcial (PVE), que resulta numa subestimação do SUV para pequenos objetos. O PVE aumenta com a diminuição da resolução da imagem. O PVE torna-se principalmente importante para lesões menores que três vezes a largura a meia altura (FWHM). Até à data, nenhuma correção exata e precisa do PVE está disponível para objetos mais pequenos do que cerca de duas vezes a FWHM (isto é, geralmente com diâmetros <15-20mm). (3, 9, 55, 69)

Um importante fator de variabilidade do SUV é a forma como as ROI/VOI são definidas. O valor do voxel máximo é preferível em dados com ruído reduzido, não necessita de algoritmos especializados e não sofre variabilidade inter-observador. Uma ROI/VOI baseada no limiar pode fornecer quantificação reproduzível do metabolismo da glicose com maior precisão em imagens ruidosas. (5, 9)

### 3. Materiais e Métodos

---

Para a elaboração deste trabalho, foram recolhidos dados em dois Serviços de Medicina Nuclear, o Serviço do Hospital Privado de Portugal – Medicina Molecular, SA – Porto (HPP-MM), e o Serviço de Medicina Nuclear/Radiofarmacologia da Fundação Champalimaud – Lisboa (MN/R-FC). Para tal, foi pedida uma autorização aos Diretores Clínicos e Científicos de cada um dos Serviços em questão.

Ambos os serviços, atualmente, estão equipados com tomógrafos PET/CT. Mas, no HPP-MM, o tomógrafo inicialmente era apenas PET, sendo acoplada a componente CT posteriormente. Por este motivo, o tomógrafo PET/CT do HPP-MM ainda tem a possibilidade de realizar imagens de PET corrigidas para a atenuação com fontes externas.

#### 3.1 Materiais

A recolha dos dados, como referido anteriormente, foi realizada em dois Serviços de Medicina Nuclear distintos, equipados com tomógrafos PET/CT também distintos.

Enquanto, no HPP-MM, o tomógrafo utilizado foi o *Discovery LS4*, da GE, no MN/R-FC, o tomógrafo utilizado foi o *Gemini TF PET/CT 16*<sup>®</sup>, da PHILIPS.

Na Tabela 3.1 (adaptada de (71-73)) podem ser analisadas as diferenças entre os dois equipamentos de aquisição e processamento de dados.

**Tabela 3.1.** Características dos equipamentos de aquisição de dados.

	<b>Características do sistema</b>	<b>Discovery LS4 (GE)</b>	<b>Gemini TF PET/CT 16® (PHILIPS)</b>
<b>Gerais</b>	Estação de processamento de imagem	Xeleris™	Extended Brilliance Workstation
	Peso máximo (paciente)	180kg	195kg
	Diâmetro do orifício da <i>gantry</i>	59cm	70cm
	Comprimento do varrimento	170cm	190cm
	Opção de afastamento das <i>gantry</i>	Não	Sim
<b>PET</b>	Arranjo dos detetores	18 anéis de detetores com 672 cristais cada	28 módulos planos com matriz de 23x44 cristais
	Material dos cristais	BGO	LYSO
	Dimensões dos cristais	4x8,1x30mm <sup>3</sup>	4x4x22mm <sup>3</sup>
	Tubos Fotomultiplicadores	672 TFM	420 TFM
	FOV Axial e Transaxial	15,2cm e 55cm	18cm e 67,6cm
	Modos de aquisição de dados	2D, 3D	3D, 4D, TOF
	Resolução temporal	...	575ps
	Resolução em energia	25%	11,7%
	Fração de fótons dispersos	10% (2D) 35% (3D)	30%
	Sensibilidade	5,4cps/Bq/ml (2D) 31.0cps/Bq/ml (3D)	7000cps/MBq (NEMA), >14000cps/MBq (TOF)
	Resolução espacial transversal (1cm e 10cm)	4,8mm e 5,4mm	4,7mm e 5,2mm
	Resolução espacial axial (1cm e 10cm)	4,0mm e 5,4mm (2D) 4,7mm e 6,3mm (3D)	4,7mm e 5,2mm
	Janela de coincidência temporal	12,5ns	3,8ns
	Fontes externas para CA	Sim <sup>68</sup> Ge – 370MBq (x2)	Não
<b>CT</b>	Nº de cortes por rotação	4	16
	Material dos cristais	...	GOS
	FOV Axial	50cm	70cm
	Espessura de corte axial	0.625mm	0,6-12mm

Os protocolos de realização dos exames de PET/CT utilizados nos dois serviços, são muito semelhantes. Sendo assim, o paciente deve realizar um jejum de 4 a 6 horas, uma hidratação abundante no dia anterior ao exame e evitar a realização de exercício físico intenso nas 24h antes da realização do exame. Antes da administração endovenosa de <sup>18</sup>F-DG, a glicemia capilar do paciente deve ser medida, devendo ser inferior a 120mg/dl. No HPP-MM, é administrado um relaxante muscular, 15 minutos

antes da administração do radiofármaco. A atividade administrada nos dois serviços é dada em função do peso do paciente, 5MBq/kg no HPP-MM e 3,7MBq/kg no MN/R-FC.

A administração do radiofármaco é realizada com o paciente numa posição confortável (normalmente em decúbito dorsal), e este permanece, durante o tempo de captação do radiofármaco, o mais confortável possível, num quarto silencioso e com pouca luz.

Após o período de captação (45-60min), o paciente é convidado a urinar, e encaminhado para a sala de exame. É posicionado, na mesa do equipamento, em decúbito dorsal, com um apoio de cabeça/braços e um de pernas, com os braços apoiados acima da cabeça, sendo colocadas fitas adesivas para impedir o seu movimento. Este é o posicionamento normalmente adotado, podendo sofrer algumas alterações, mediante a cooperação/mobilidade do paciente.

As imagens iniciais de corpo inteiro, são, normalmente, adquiridas desde a linha orbito-meatal até à sínfise púbica.

As imagens tardias, são realizadas em segmentos corporais pedidos pelos clínicos, quando existem dúvidas a esclarecer pelos mesmos.

Na Tabela 3.2, encontram-se resumidos os parâmetros de aquisição e de reconstrução das imagens de PET/CT e de PET nos dois serviços de Medicina Nuclear.

**Tabela 3.2.** Parâmetros de aquisição e reconstrução das imagens.

Parâmetros	HPP-MM		MNR-FC
	PET/CT	PET	PET/CT
PET	3min/bed	5min/bed	1,5min/bed
	2D (com septos)	2D (com septos)	3D (sem septos)
CT	140kV	-	140kV
	80mAs	-	60mAs
	1.5pitch	-	0.896pitch
	0.8seg/rotação	-	0.5seg/rotação
Fonte externa	-	<sup>68</sup> Ge	-
Reconstrução	OSEM 28 subsets; 2 iterações	OSEM 28 subsets; 2 iterações	RAMLA 3D

O Microsoft® Office Excel® 2007, foi utilizado para fazer a compilação dos dados recolhidos, e o SPSS® 21.0 utilizado para a análise estatística dos dados. O intervalo de confiança de 95%, foi o utilizado em todos os testes estatísticos realizados.

## 3.2 Métodos

Em primeiro lugar, foi criado um critério de aceitação/exclusão dos pacientes no estudo. Assim, para este estudo foram aceites todos os pacientes que realizaram estudos (PET/CT e/ou FDG-PET) no HPP-MM e no MN/R-FC, excetuando aqueles que apresentavam um valor de glicémia capilar  $\geq 120$ mg/dl, e que apresentavam os órgãos em estudo com uma ou mais lesões.

Para a recolha dos dados, foram criados três grupos de pacientes:

- Grupo I – Constituído por 41 pacientes que realizaram o estudo de PET/CT em HPP-MM;
- Grupo II – Constituído por 42 pacientes que realizaram o estudo de PET/CT em MN/R-FC;
- Grupo III – Constituído por 10 pacientes que realizaram, no mesmo dia, imagens de FDG-PET corrigidas para a atenuação com CT ou com a fonte de Ge-68 em HPP-MM. Este grupo é assim subdividido em:
  - Subgrupo A – Imagens corrigidas para a atenuação com CT
  - Subgrupo B – Imagens corrigidas para a atenuação com fontes externas de Ge-68

No Grupo III, as imagens utilizadas foram imagens tardias de um segmento corporal que incluía: pulmão, fígado, baço e medula óssea. Para a realização destas imagens, inicialmente, realizou-se um blank scan, depois posicionou-se o paciente na mesa do equipamento, e realizou-se a imagem de CT. Por fim, realizou-se a imagem de PET e das fontes externas em simultâneo. Assim, conseguiu-se para um mesmo paciente, na mesma posição e no mesmo momento, realizar as imagens de PET com CT e com fontes externas. Posteriormente, a mesma imagem de PET foi corrigida para a atenuação de duas formas distintas, com CT e com fontes externas de  $^{68}\text{Ge}$ .

Em todos os grupos, foram desenhados três ROIs circulares em três cortes transaxiais (transversais) consecutivos, em órgãos normais (pulmão, fígado, baço e medula óssea). As ROIs tinham aproximadamente o mesmo diâmetro (20mm), e serviram para se extrair o  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  médio e máximo.

Dentro de cada grupo, foi feita uma média global dos  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  normais para cada órgão, criando-se assim, um mapa de SUV normais para cada um dos órgãos em estudo.

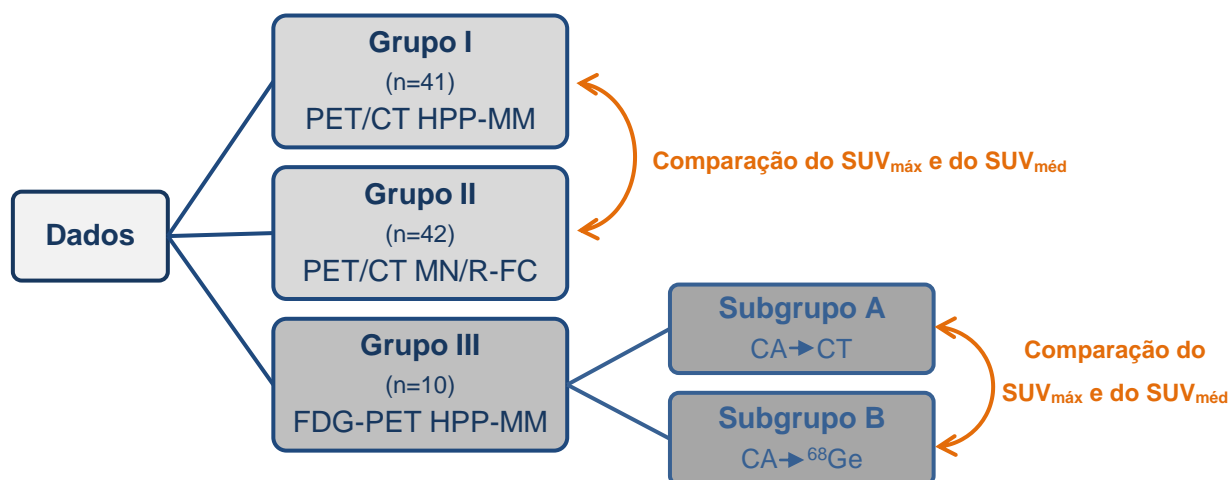
Os mapas de SUV normais, adquiridos no Grupo I e no Grupo II, foram comparados, para se verificar se existem ou não diferenças significativas nos SUV adquiridos em

departamentos e tomógrafos diferentes. Para a análise estatística, estas amostras são consideradas como amostras de dados independentes.

No Grupo III, foi comparado o  $SUV_{bw}$  em cada órgão, entre o Subgrupo A (imagens corrigida para a atenuação através de CT) e o Subgrupo B (imagens corrigida para a atenuação através de fontes externas de  $^{68}\text{Ge}$ ). Esta análise, serviu para verificar se existiam diferenças significativas nos SUV da imagem corrigida para a atenuação por métodos distintos, no mesmo indivíduo. Para a análise estatística, estas amostras são consideradas como amostras emparelhadas, ou seja, amostras que permitem que os mesmos indivíduos sejam medidos em diferentes situações experimentais.

De uma forma resumida a Tabela 3.3, apresenta a metodológica de recolha e análise de dados.

**Tabela 3.3.** Resumo da metodologia utilizada.





## 4. Resultados

Após a recolha de todos os dados, estes foram analisados e comparados. Uma vez que este estudo teve dois objetivos distintos, os resultados serão apresentados em duas secções: a base de dados de SUV normais, onde se compara e analisa o Grupo I e o Grupo II (4.1 Base de dados de SUV normais); e a comparação de dois métodos de correção de atenuação (fontes externas vs. CT), que analisa o Grupo III (4.2 Comparação dos métodos de correção de atenuação).

### 4.1 Base de dados de SUV normais

A Tabela 4.1 resume as características de cada uma das amostras do Grupo I (HPP-MM) e do Grupo II (MN/R-FC).

**Tabela 4.1.** Características das amostras do Grupo I e do Grupo II.

	<b>Grupo I</b> (HPP-MM)	<b>Grupo II</b> (MN/R-FC)
<b>n</b>	41	42
<b>Homens</b>	29	18
<b>Mulheres</b>	12	24
<b>Idade</b> (anos)	63.60±11.34	62.18±11.56
<b>Peso</b> (kg)	71.92±16.54	68.84±14.70
<b>Altura</b> (cm)	164.78±8.89	163.93±8.90
<b>Glicose</b> (mg/dl)	101.52±10.53	101.70±16.89
<b>Atividade</b> (MBq)	220.31±36.18	248.58±50.58
<b>Tempo de repouso</b> (min)	48.40±7.62	68.55±14.89
<b>t/bed</b> (min)	3±0	1.48±0.28

Como se pode verificar na Tabela 4.1, a amostra do Grupo I é maioritariamente constituída por homens (29♂, 12♀), enquanto a amostra do Grupo II é maioritariamente constituída por mulheres (18♂, 24♀). A média de idades é muito semelhante, apesar de a amostra do Grupo I ser mais velha aproximadamente 1.42 anos que a amostra do

Grupo II. O peso médio dos pacientes dos dois grupos é muito semelhante, sendo a média do Grupo I mais alta cerca de 3.08kg. A altura, segue também esta tendência, sendo a média do Grupo I superior cerca de 0.85cm à média do Grupo II. Nos níveis de glicose no sangue é onde as amostras mais se assemelham, tendo apenas uma diferença de 0.18mg/dl, sendo maior no Grupo II. A atividade administrada aos pacientes foi superior no Grupo II, cerca de 28.27MBq a mais do que no Grupo I. Os pacientes tinham um maior tempo de repouso no Grupo II do que no Grupo I, repousando, em média, mais 20.15 minutos do que os do Grupo I. Por último, as imagens no Grupo I eram adquiridas mais lentamente, cerca de 1.52min/bed do que no grupo II.

Na Tabela 4.2, é possível analisar a base de dados de  $SUV_{m\acute{a}x}$  e  $SUV_{m\acute{e}d}$ , para o fígado, baço, pulmão e medula óssea normais, para os dois grupos.

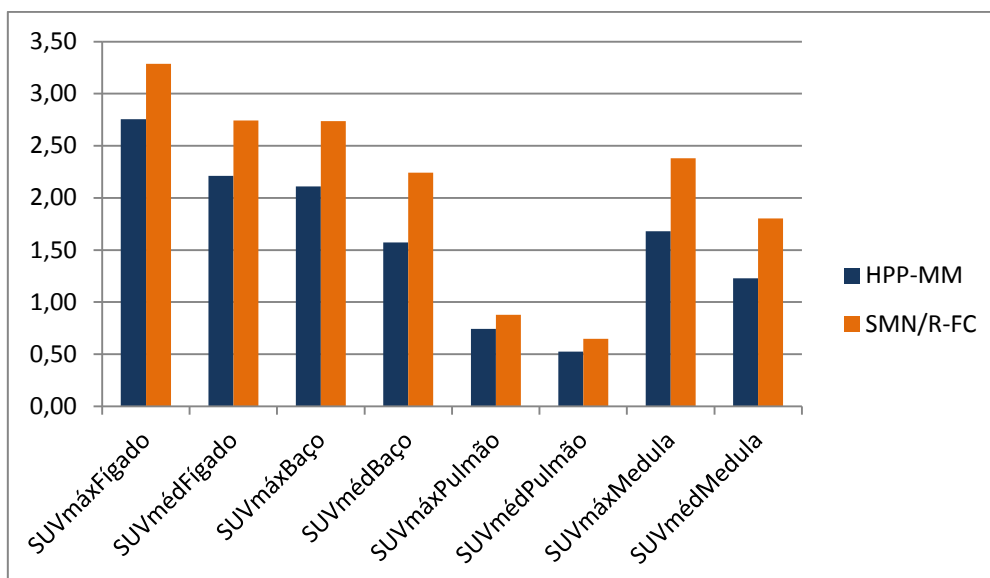
**Tabela 4.2.** Base de dados de SUV normais.

		Grupo I (HPP-MM)			Grupo II (MN/R-FC)		
		Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança para a média (95%)	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança para a média (95%)
<b>Fígado</b>	$SUV_{m\acute{a}x}$	2.76	0.38	2,64; 2,88	3.29	0.39	3,17; 3,41
	$SUV_{m\acute{e}d}$	2.21	0.28	2,12; 2,30	2.74	0.33	2,64; 2,85
<b>Baço</b>	$SUV_{m\acute{a}x}$	2.11	0.26	2,03; 2,19	2.74	0.36	2,62; 2,85
	$SUV_{m\acute{e}d}$	1.57	0.20	1,51; 1,64	2.24	0.29	2,15; 2,32
<b>Pulmão</b>	$SUV_{m\acute{a}x}$	0.74	0.15	0,70; 0,79	0.88	0.19	0,82; 0,94
	$SUV_{m\acute{e}d}$	0.52	0.12	0,49; 0,56	0.65	0.14	0,60; 0,69
<b>Medula Óssea</b>	$SUV_{m\acute{a}x}$	1.68	0.26	1,60; 1,76	2.38	0.39	2,26; 2,50
	$SUV_{m\acute{e}d}$	1.23	0.19	1,17; 1,29	1.80	0,32	1,70; 1,90

Os dados apresentados na Tabela 4.2, foram obtidos pelo SPSS<sup>®</sup>, utilizando estatística descritiva em cada uma das amostras.

Os intervalos de confiança para a média a 95%, indicam que a média da população está dentro dos limites do intervalo, com um erro de 5%.

O Gráfico 4.1 representa a média de  $SUV_{m\acute{a}x}$  e  $SUV_{m\acute{e}d}$  para cada um dos órgãos, de uma forma comparativa entre o Grupo I e o Grupo II.



**Gráfico 4.1.** SUV<sub>máx</sub> e SUV<sub>méd</sub> em órgãos normais e o limite do normal na literatura.

No Gráfico 4.1, verifica-se que os valores médios do SUV<sub>máx</sub> e do SUV<sub>méd</sub> são sempre mais altos no Grupo II (MN/R-FC) do que no Grupo I (HPP-MM), para todos os órgãos.

**Tabela 4.3.** Intervalo de confiança da diferença entre as médias.

		Intervalo de confiança da diferença das médias (95%)	
		Limite Inferior	Limite Superior
<b>Fígado</b>	SUV <sub>max</sub>	-0,70	-0,36
	SUV <sub>med</sub>	-0,66	-0,40
<b>Baço</b>	SUV <sub>max</sub>	-0,76	-0,49
	SUV <sub>med</sub>	-0,78	-0,56
<b>Pulmão</b>	SUV <sub>max</sub>	-0,21	-0,06
	SUV <sub>med</sub>	-0,18	-0,07
<b>Medula Óssea</b>	SUV <sub>max</sub>	-0,85	-0,55
	SUV <sub>med</sub>	-0,69	-0,46

Os dados da Tabela 4.3, foram obtidos no SPSS<sup>®</sup>, utilizando o teste de T-Student para amostras independentes, uma vez que as amostras contêm mais de 30 elementos diferentes em ambos os grupos. Observa-se que os intervalos incluem apenas valores negativos, indicando uma tendência no sentido em que a média do Grupo I é inferior à média do Grupo II, para um nível de confiança de 95%. Então,

podemos afirmar que o Grupo I tende a produzir SUV inferiores aos do Grupo II, para todos os órgãos em estudo.

Após a realização de um teste T para a igualdade das médias, pode afirmar-se com uma confiança de 95%, que as médias dos dois grupos (Grupo I e Grupo II) são significativamente diferentes para todos os órgãos em estudo.

## 4.2 Comparação dos métodos de correção de atenuação

A Tabela 4.4 resume as características da amostra do Grupo III.

**Tabela 4.4.** Características da amostra do Grupo III.

	<b>Grupo III</b>
<b>n</b>	10
<b>Homens</b>	8
<b>Mulheres</b>	2
<b>Peso</b> (kg)	69.90±11.83
<b>Altura</b> (cm)	162.10±7.09
<b>Atividade</b> (MBq)	107.75±26.39
<b>Tempo de repouso</b> (min)	149.70±20.31

Uma vez que a amostra é pequena (n=10), foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade da amostra (Tabela 4.5).

**Tabela 4.5.** Teste da normalidade da amostra.

		Método	Kolmogorov-Smirnov		
			Estatística	df	p
Fígado	SUV <sub>max</sub>	CT	0,143	10	0,200
		<sup>68</sup> Ge	0,188	10	0,200
	SUV <sub>med</sub>	CT	0,182	10	0,200
		<sup>68</sup> Ge	0,200	10	0,200
Baço	SUV <sub>max</sub>	CT	0,132	10	0,200
		<sup>68</sup> Ge	0,143	10	0,200
	SUV <sub>med</sub>	CT	0,118	10	0,200
		<sup>68</sup> Ge	0,157	10	0,200
Pulmão	SUV <sub>max</sub>	CT	0,211	10	0,200
		<sup>68</sup> Ge	0,215	10	0,200
	SUV <sub>med</sub>	CT	0,184	10	0,200
		<sup>68</sup> Ge	0,255	10	0,064
Medula Óssea	SUV <sub>max</sub>	CT	0,178	10	0,200
		<sup>68</sup> Ge	0,239	10	0,110
	SUV <sub>med</sub>	CT	0,164	10	0,200
		<sup>68</sup> Ge	0,158	10	0,200

Como se pode verificar na Tabela 4.5, o  $p$  é superior a 0,05, assim, pode afirmar-se com uma confiança de 95%, que as amostras seguem uma distribuição normal.

Como as amostras seguem uma distribuição normal, e são amostras emparelhadas, ou seja, os SUV do mesmo paciente são medidos em imagens corrigidas com diferentes métodos de correção de atenuação, foi utilizado o teste T para amostras emparelhadas, para um intervalo de confiança de 95% (Tabela 4.6), para se verificar se as médias dos SUV se alteram ou não significativamente, ao utilizar métodos de correção de atenuação distintos.

Tabela 4.6. Teste T para amostras emparelhadas.

		Diferenças dos pares (CT – Fontes)					t	Graus de liberdade	p
		Média	Desvio Padrão	Erro Amostral da Média	Intervalo de confiança da diferença a 95%				
					Limite inferior	Limite Superior			
Fígado	SUV <sub>máx</sub>	-0,03	0,16	0,05	-0,14	0,09	-0,53	9	0,61
	SUV <sub>méd</sub>	-0,08	0,13	0,04	-0,17	0,01	-1,94	9	0,08
Baço	SUV <sub>máx</sub>	-0,04	0,17	0,05	-0,16	0,09	-0,65	9	0,53
	SUV <sub>méd</sub>	-0,01	0,10	0,03	-0,09	0,06	-0,42	9	0,68
Pulmão	SUV <sub>máx</sub>	-0,03	0,10	0,03	-0,11	0,04	-1,04	9	0,33
	SUV <sub>méd</sub>	-0,03	0,05	0,02	-0,07	0,01	-1,93	9	0,09
Medula Óssea	SUV <sub>máx</sub>	0,03	0,21	0,07	-0,12	0,18	0,47	9	0,65
	SUV <sub>méd</sub>	0,04	0,19	0,06	-0,09	0,18	0,68	9	0,51

Como se pode verificar na Tabela 4.6, o  $p$  é superior, em todos os casos, ao nível de significância (0,05). Assim, pode concluir-se que as médias são significativamente iguais, com uma confiança de 95%. Isto é, a média do grupo não mudou com a alteração dos métodos de correção de atenuação. Podemos afirmar, com uma confiança de 95%, que a alteração do método de correção de atenuação das imagens de FDG-PET, não alterou significativamente a quantificação das mesmas, para o fígado, baço, pulmão e medula óssea. No Gráfico 4.2, é possível visualizar a quase igualdade dos resultados obtidos.

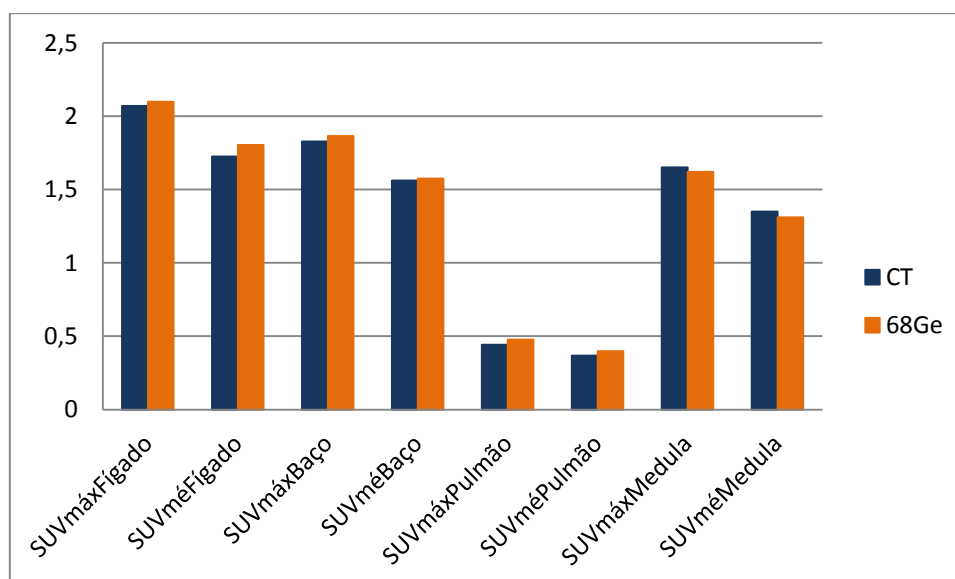


Gráfico 4.2. SUV<sub>máx</sub> e SUV<sub>méd</sub> médio, para métodos de correção de atenuação distintos (CT vs. 68Ge).

## 5. Discussão

---

Uma vez que o trabalho seguiu duas linhas distintas para tentar alcançar os objetivos propostos, a discussão também vai ser dividida em duas partes. Inicialmente serão discutidos os resultados obtidos para a criação da base de dados de SUV normais (5.1 Base de dados de SUV normais), e depois os resultados do Grupo III, para se verificar se existem diferenças significativas no SUV de imagens corrigidas com diferentes métodos de correção de atenuação (CT vs.  $^{68}\text{Ge}$ ) (5.2 Comparação dos métodos de correção de atenuação).

### 5.1 Base de dados de SUV normais

Os resultados mostram que o SUV médio para todos os órgãos é sempre maior no Grupo II que no Grupo I, e que esta diferença é significativa. Inicialmente, irei analisar as amostras dos dois grupos, uma vez que o SUV é influenciado por inúmeros fatores, como o peso corporal dos pacientes, os níveis de glicose no sangue, o tempo de repouso entre a administração do radiofármaco e a aquisição das imagens, entre outros. Posteriormente, tentarei apresentar outras possíveis justificações para esses mesmos resultados.

O facto de o Grupo I ser constituído maioritariamente por homens, e o Grupo II maioritariamente por mulheres, pode justificar o facto de o peso e a altura serem maiores no Grupo I, uma vez que, a média da altura e do peso dos homens em Portugal é maior do que a das mulheres.

Contudo, e inversamente ao que seria previsto, uma vez que a atividade administrada aos pacientes entra em linha de conta com o peso dos mesmos, seria suposto que a média da atividade administrada aos pacientes no Grupo I fosse maior do que no Grupo II, mas verifica-se exatamente o oposto (220.31MBq do Grupo I contra os 248.58MBq do Grupo II).

A atividade administrada é também um ponto que influencia a captação medida e o SUV calculado. Uma vez que, a existência de maior quantidade de FDG disponível, leva a um aumento da captação medida, e a um aumento do SUV calculado.

Um dos fatores que influencia o SUV é o nível de glicose no sangue aquando da administração do radiofármaco. Isto deve-se ao facto de o  $^{18}\text{F}$ -DG ser um análogo da glicose, e se existirem níveis elevados de glicose no organismo, vai haver uma

competição entre eles. O que leva a captações mais baixas de  $^{18}\text{F}$ -DG pelos tecidos alvo, e consequentemente, a SUV mais baixos. Neste caso, os níveis de glicose dos pacientes estão em valores aceitáveis (<120mg/dl), e as médias dos dois grupos são muito semelhantes (101,52mg/dl no Grupo I e de 101,70mg/dl no Grupo II). Assim, podemos dizer que não é este fator que está a influenciar os maiores SUV do Grupo II.

O tempo de repouso entre a administração do radiofármaco até à aquisição das imagens é outro dos fatores que influencia o SUV. Uma vez que não há um momento exato em que a captação pelos tecidos acabe, ou seja, imagens adquiridas com menos tempo de repouso levam a valores de captação mais baixos e, consequentemente, a SUV mais baixos. Neste caso, o Grupo II apresenta um tempo médio de repouso bastante superior ao do Grupo I (68,55min do Grupo II contra os 48,40min do Grupo I).

A maior atividade administrada e o maior tempo de repouso dos pacientes, podem ser uma das justificações para o SUV no Grupo II ser maior, uma vez que, existe mais FDG disponível e, conjuntamente, existe um maior tempo para a sua captação, fatores que levam a captações mais elevadas e, consequentemente a SUV mais elevados.

Outra possível justificação é o facto de o tomógrafo do Grupo II ser mais recente do que o tomógrafo do Grupo I. Os tomógrafos mais recentes, são mais sensíveis e tem resoluções de reconstrução das imagens de PET maiores, o que leva consequentemente a SUV maiores. (70)

O facto de as imagens no Grupo II serem adquiridas em modo 3D (sem septos), ao contrário do Grupo I que são adquiridas em modo 2D (com septos), pode ser uma das justificações para que os SUV registados no Grupo II sejam maiores do que os registados no Grupo I. Uma vez que, apesar de o modo 2D proporciona uma diminuição de eventos aleatórios e de radiação dispersa (20), também reduz a sensibilidade de deteção de coincidências verdadeiras. (10) Ao contrário do modo 3D, que apesar do excesso de radiação dispersa que pode provocar a degradação do contraste da imagem, este modo é cinco vezes mais sensível, o que pode trazer melhorias ao nível da estatística de contagens. (20)

Esta diferença nos dois grupos, e o facto de o Grupo II tender a produzir SUV maiores para todos os órgãos em estudo (com uma confiança de 95%), reforça a ideia de que, em primeiro lugar, os estudos de PET/CT devem ser o mais padronizados possíveis dentro do mesmo serviço, e em todos os serviços em Portugal. Em segundo lugar, que é de extrema importância que cada serviço tenha um mapa de SUV considerado

normal para o protocolo e para o equipamento que utiliza. Um exemplo que se deve salientar é, imagine-se um paciente que faz um PET/CT inicial no HPP-MM, mas que realiza o PET/CT de seguimento no MN/R-FC, vai ser muito difícil de comprar os SUV, uma vez que, em princípio, os SUV do exame de seguimento poderão ser maiores que os do exame inicial, mesmo que o paciente não tenha tido nenhuma evolução, podendo levar a um diagnóstico erróneo. Assim, é importante a existência de uma base de dados normais para cada serviço, uma vez que o SUV é um índice que é bastante influenciado por inúmeros fatores, nomeadamente, o protocolo de preparação do paciente, o protocolo de aquisição/reconstrução/processamento das imagens, do tipo de tomógrafo utilizado, como também, da calibração do SUV no equipamento.

É importante que esta base de dados da normalidade seja constantemente atualizada com novos indivíduos, para que os valores médios alcançados, para cada um dos órgãos, seja o mais próximo possível da realidade.

## 5.2 Comparação dos métodos de correção de atenuação

Na amostra do Grupo III, uma vez que são utilizados os mesmos indivíduos e as mesmas condições, excetuando o método de correção de atenuação é possível verificar a influência deste na quantificação das imagens de PET.

Um dos fatores, referidos na literatura, que afetam a quantificação das imagens de FDG-PET, é o método de correção de atenuação utilizado. (2, 6, 9, 55, 70) Contudo, os resultados alcançados neste estudo mostram que o SUV em órgãos normais, como o fígado, baço, pulmão e medula óssea, é significativamente igual para os dois métodos de correção de atenuação (CT vs  $^{68}\text{Ge}$ ), com uma confiança de 95%.

Porém, é importante salientar que existe um erro de 5%, e que a amostra do Grupo III é pequena (n=10), por isso, mais testes devem ser realizados, para confirmar ou contrapor estes resultados.



## 6. Conclusão

---

Apesar de todas as reservas acima apresentadas sobre a confiabilidade e representatividade do SUV, uma pergunta pode ser feita: “Como é que ele ainda é utilizado nos serviços?”. A resposta é simples, é devido ao seu poder de normalização que facilita a interpretação semi-quantitativa das imagens. Mesmo que esta normalização seja grosseira, é preferível à falta de padronização. A caracterização das imagens numa escala de SUV torna-as comparáveis quando adquiridas em diferentes pacientes, ou obtidas em diferentes fases da terapia. A padronização certamente que não é perfeita, mas reduz significativamente a variabilidade entre os pacientes e entre os exames.

Assim, para que a utilização deste índice represente aquilo a que se propõem representar, é de extrema importância que todo o protocolo de realização do exame, de PET/CT com  $^{18}\text{F}$ -DG, seja padronizado.

Finalmente, é importante, que para além da padronização dos protocolos de realização do exame, os serviços tenham um mapa interno de valores considerados normais para cada um dos órgãos e para cada um dos equipamentos existentes no mesmo. Para que seja possível comparar estudos de pacientes diferentes ou do mesmo paciente em alturas distintas, em particular quando é necessário calcular a influência de medicação e de outras variáveis fisiológicas.

Este estudo, aumentando o número de indivíduos da amostra, como também o tipo de tecidos/órgãos em estudo. Outro ponto de interesse, seria verificar, se após uma nova calibração do equipamento, existem resultados distintos nos SUV dos exames antes e após a calibração.



## 7. Referências Bibliográficas

---

1. Visser E, Boerman O, Oyen W. SUV: From Silly Useless Value to Smart Uptake Value. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51(2):173-5.
2. Wiyaporn K, Tocharoenchai C, Pusuwan P, Ekjeen T, Leungwutiwong S, Thanyarak S. Factors Affecting Standardized Uptake Value (SUV) of Positron Emission Tomography (PET) Imaging with <sup>18</sup>F-FDG. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(1):108-14.
3. Heijl Mv, Omloo J, Henegouwen MvB, Lanschot Jv, Sloof G, Boellaard R. Influence of ROI definition, partial volume correction and SUV normalization on SUV-survival correlation in oesophageal cancer. *Nucl Med Commun*. 2010;31(7):652-8.
4. Boellaard R, Krak N, Hoekstra O, Lammertsma A. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med*. 2004;45:1519-27.
5. Vriens D, Visser E, Geus-Oei L-Fd, Oyen W. Methodological considerations in quantification of oncological FDG PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009.
6. Boellaard R. Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis. *J Nucl Med*. 2009;50(5(Suppl)):11S-20S.
7. Buvat I. Les Limites du SUV. *Médecine Nucléaire*. 2007;31:165-72.
8. Keyes J. SUV: Standard Uptake or Silly Useless Value? *The Journal of Nuclear Medicine*. 1995;36(10):1836-9.
9. Boellaard R, Oyen W, Hoekstra C, Hoekstra O, Visser E, Willemsen A, et al. The Netherlands protocol for standardization and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:2320-33.
10. Fahey F, Bandawi R. Positron Emission Tomography. In: Treves S, editor. *Pediatric Nuclear Medicine/PET*. 3<sup>a</sup> ed. New York: Springer; 2007. p. 484-95.
11. Boellaard R, O'Doherty M, Weber W, Mottaghy F, Lonsdale M, Stroobants S, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 01 Jun 2013.
12. Saha G. Instruments for Radiation Detection and Measurement. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. 5<sup>a</sup> ed. New York: Springer; 2004. p. 43-5.

13. International Atomic Energy Agency. Quality Assurance for PET and PET/CT Systems. Vienna: IAEA; 2009.
14. Ziessman H, O'Malley J, Thrall J. Nuclear Medicine: The Requisites in Radiology, capitulo 10, pg 302-306. 3ª ed: Mosby Elsevier; 2006.
15. Lentle B, Celler A, McEwan A. Nuclear Medicine. Leslie W, Greenberg I, editors. Texas: Landes Bioscience; 2003.
16. Committee on the Mathematics and Physics of Emerging Dynamic Biomedical Imaging, National Research Council. Mathematics and Physics of Emerging Biomedical Imaging. Washington, D.C.: National academy Press; 1996.
17. Saha G. Basics of PET Imaging - Physics, Chemistry, and Regulations. 2ª ed: Springer; 2010.
18. Antoni G, Badawi R, Bailey D, Beyer T, Carson R, Cook G, et al. Positron Emission Tomography - Basic Sciences. Bailey D, Townsed D, Valk P, Maisey M, editors. London: Springer; 2005.
19. Lima JJP. Física em Medicina Nuclear. 1ª ed. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2008.
20. Climent M, Veloso G, Serra P, Boán J, Richter J. Tomografia por emisión de positrones con un equipo PET/TAC. Ver Esp Med Nucl. 2005;24(1):60-79.
21. Gambhir S, Czernin J. A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. J Nucl Med. 2001;42:1S-93S.
22. Sharp P, Welch A, Perkins A, Cook G. Pratical Nuclear Medicine. 3ª ed. Sharp P, Gemmel H, Murray A, editors. London: Springer; 2005.
23. Badawi R. Introduction to PET Physics. 1999 [29.06.2013]; Available from: [http://depts.washington.edu/nucmed/IRL/pet\\_intro/intro\\_src/section2.html](http://depts.washington.edu/nucmed/IRL/pet_intro/intro_src/section2.html).
24. Radiofarmácia. Centro Regional de Ciências Nucleares; [updated 8 Junho; cited 2013 8 Junho]; Available from: [http://www.crcn.gov.br/siteCRCN/crcn\\_radiofarmacia.html](http://www.crcn.gov.br/siteCRCN/crcn_radiofarmacia.html).
25. Kapoor V, McCook B, Torok F. An introduction to PET-CT imaging. RadioGraphics. 2004;24(2):523-43.
26. Lin E, Alavi A. PET and PET/CT: a clinical guide. 2ª ed. New York: Thieme; 2005.

27. Alessio A, Kinahan P, Cheng P, Vesselle H, Karp J. PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions. *Radiologic Clinics of North America*. 2004;42(6):1017-32.
28. Kinahan P, Hasegawa B, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med*. 2003;33(3):166-79.
29. Zaidi H, Hasegawa B. Determination of the attenuation map in emission tomography. *J Nucl Med*. 2003;44(2):291-315.
30. Burger C, Goerres G, Schoenes S, Buck A, Lonn A, Schulthess GV. PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;27(7):922-7.
31. Borges-Neto S, Chin B, Coleman R, Hanson M, O'Connell M, Shah N, et al. *PET/CT Essentials for Clinical Practice*. Workman R, Coleman R, editors. New York: Springer; 2006.
32. Bui C, Carney J, Charnley N, Cook G, DeLaney T, Erturk S, et al. *Clinical PET-CT in Radiology: Integrated Imaging in Oncology*. Shreve P, Townsend D, editors. New York: Springer; 2011.
33. Bailey D. Transmission scanning in emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1998;25(7):774-87.
34. Huang S, Hoffman E, Phelps M, Kuhl D. Quantitation in positron emission computed tomography: 2. Effects of inaccurate attenuation correction. *J Comput Assist Tomogr*. 1979;3(6):804-14.
35. Aarsvold J, Beck R, Bendriem B, Bolozdynya A, Brill A, Chatziioannou A, et al. *Emission Tomography - The Fundamentals of PET and SPECT*. Wernick M, Aarsvold J, editors: Elsevier; 2004.
36. Townsend D, Beyer T, Blodgett T. PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion. *Semin Nucl Med*. 2003;33(3):193-204.
37. Townsed D, Carney J, Yap J, Hall N. PET/CT Today and Tomorrow. *J Nucl Med*. 2004;45(1):4S-14S.
38. Beyer T, Townsend D, Brun T, Kinahan P, Charron M, Roddy R, et al. A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology. *J Nucl Med*. 2000;41:1369-79.

39. Townsend D, Cherry S. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol.* 2001;11(10):1968-74.
40. Kinahan P, Townsend D, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys.* 1998;25(10):2046-54.
41. LaCroix K, Tsui B, Hasegawa B, Brown J. Investigation of the use of X-ray CT images for attenuation correction in SPECT. *Nuclear Science.* 1994;41(6):2793-9.
42. [cited 2013 27 Julho]; Available from: [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e1/Human\\_anatomy\\_planes.svg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e1/Human_anatomy_planes.svg).
43. Jadvar H, Parker J. *Clinical PET and PET/CT.* London: Springer; 2005.
44. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith S. PET-CT Fusion Imaging in Differentiating Physiologic from Pathologic FDG Uptake. *RadioGraphics.* 2004;24(5):1411-31.
45. Steinert H, Goerres G, Schulthess G. PET/CT in Lung and Head and Neck Cancer. In: Baert AL, Sartor K, editors. *Diagnostic Nuclear Medicine.* 2<sup>a</sup> ed. Heidelberg: Springer; 2006. p. 205-6.
46. Pauwels E. 18F-labeled fluorodeoxyglucose for PET imaging: The working mechanism and its clinical implication. *Drugs Fut.* 2001;26(7).
47. Henkin R, Bova D, Dillehay G, Halama J, Karesh S, Wagner R, et al. *Nuclear Medicine:* Mosby; 2006. p. 346.
48. Schnöckela U, Hermanna S, Steggera L, Lawa M, Kuhlmannb M, Schobera O, et al. Small-animal PET: A promising, non-invasive tool in pre-clinical research. *Eur J Pharm Bio.* 2010;74(1):50-4.
49. Sharma N, Neumann D, Macklis R. The impact of funcional imaging on radiation medicine. *Radiation Oncology.* 2008;3(25):1-13.
50. Fanti S, Farsad M, Mansi L. *Atlas of PET-CT. A Quick Guide to Image Interpretation:* Springer; 2009.
51. Rankin S. PET in face and neck tumours. *Cancer Imaging.* 2006;6:89-95.
52. Goerres G, Schulthess G, Hany T. Positron Emission Tomography and PET CT of Head and Neck: FDG Uptake in Normal Anatomy, in Benign Lesions, and in Changes Resulting from Treatment. *American Journal of Roentgenology.* 2002;179(5):1337-43.

53. Schulthess G. Clinical Molecular Anatomic Imaging: PET, PET/CT, and SPECT/CT: Lippincott & Wilkins; 2003.
54. Blodgett T, Fukui M, Snyderman C, Branstetter B, McCook B, Townsend D, et al. Combined PET-CT in the Head and Neck. Part 1. Physiologic Altered Physiologic, and Artifactual FDG Uptake. *RadioGraphics*. 2005;25(4):897-912.
55. Basu S, Zaidi H, Holm S, Alavi A. Quantitative Techniques in PET-CT Imaging. *Current Medical Imaging Reviews*. 2011;7:216-33.
56. Boellaard R. Methodological Aspects of Multicenter Studies with Quantitative PET. In: Juweid M, Hoektra O, editors. *Positron Emission Tomography*. Nova Iorque: Humana Press; 2011. p. 335-49.
57. Patlak C, Blasberg R, Fenstermacher J. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1983;3:1-7.
58. Hunter G, Hamberg L, Alpert N, Choi N, Fichman A. Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. *J Nucl Med*. 1996;37:950-5.
59. Chin B, Green E, Turkington T, Hawk T, Coleman E. Increasing Uptake Time in FDG-PET: Standardized Uptake Values in Normal Tissues at 1 versus 3 h. *Mol Imaging Biol*. 2009;11:118-22.
60. Wong C, Thie J, Parling-Lynch K, Zakalik D, Margolis J, Gaskill M. Glucose-normalized standardized uptake value from 18F-FDG PET in classifying lymphomas. *J Nucl Med*. 2005;46:1659–63.
61. Sugawara Y, Zasadny K, Neuhoff K, Wahl R. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. . *Radiology*. 1999;21:521-5.
62. Kim C, Gupta N, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. . *J Nucl Med* 1994;35:164–7.
63. Vicente G, Castrejón S, Rubio T, García P, Muñoz P, Boiso C, et al. 18F-FDG PET/CT and respiratory synchronization: effect in the detection and classification of pulmonary lesions. *Rev Esp Med Nucl*. 2009;28(4):1-7.

64. Lucignani G, Paganelli G, Bombardieri E. The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective. *Nucl Med Commun.* 2004(25):651-6.
65. Weber W. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med.* 2005;46:983-95.
66. Stahl A, Ott K, Schwaiger M, W. W. Comparison of different SUV-based methods for monitoring cytotoxic therapy with FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1471-9.
67. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer: a PET study. *J Nucl Med.* 1993;34:1-6.
68. Jaskowiak C, Bianco J, Perlman S, Fine J. Influence of reconstruction iterations on 18F-FDG PET/CT standardized uptake values. *J Nucl Med.* 2005(46):424-8.
69. Soret M, Bacharach S, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med.* 2007;48:932-45.
70. Hogg P, Testanera G, Dennen S, Heathcote A, Kane T, Wareing A, et al. Principles and Practice of PET/CT - A Technologist's Guide. Hogg P, Testanera G, editors: EANM; 2010.
71. Tarantola G, Zito F, Gerundini P. PET Instrumentation and Reconstruction Algorithms in Whole-Body Applications. *J Nucl Med.* 2003;44:756-69.
72. GE Medical Systems. Manuais do utilizador. GE, editor2001.
73. Documento fornecido pela Serviço de Medicina Nuclear e Radiofarmacologia da Fundação Champalimaud.