



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

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

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

**CONTRIBUTO DO *STANDARDIZED UPTAKE
VALUE* POR PET-CT COM ^{18}F -FDG EM
PATOLOGIAS DE CABEÇA E PESCOÇO**

CLARA INÊS MORGADO FERREIRA

LUÍS MANUEL CARVALHO FREIRE, ESCOLA SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologia da Saúde – especialização
em Imagem Molecular

Lisboa, 2018

Instituto Politécnico de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

CONTRIBUTO DO *STANDARDIZED UPTAKE VALUE* POR PET-CT COM ¹⁸F-FDG EM PATOLOGIAS DE CABEÇA E PESCOÇO

CLARA INÊS MORGADO FERREIRA

LUÍS MANUEL CARVALHO FREIRE, ESCOLA SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

JÚRI

PRESIDENTE – MESTRE MARIA JOÃO RAMINHAS CARAPINHA

ARGUENTE – DOUTOR FRANCISCO JOSÉ CERQUEIRA ALVES

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologia da Saúde – especialização
em Imagem Molecular

Lisboa, 2018

Declaração de Autoria do Trabalho

CONTRIBUTO DO *STANDARDIZED UPTAKE VALUE* POR PET-CT COM ¹⁸F-FDG EM PATOLOGIAS DE CABEÇA E PESCOÇO

Declaro ser a autora deste trabalho, sendo este original e inédito. Os autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da lista de referências incluída. Declaro, igualmente, que nenhum tipo de financiamento foi utilizado durante a realização desta dissertação.

A Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa tem o direito a arquivar e publicitar este trabalho, sem alterar o conteúdo, de forma perpétua e sem limites geográficos através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido de o divulgar através dos repositórios científicos e de realizar a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor.

Para a outra metade de mim, a minha mãe e irmã.
Esta conquista é nossa!

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer ao Doutor Olu Adesanya pela ajuda no desenvolvimento desta dissertação em *University Hospital of Coventry and Warwickshire*, Coventry, Inglaterra; pelo suporte e pelas ideias inovadoras.

Agradeço igualmente ao meu orientador Luís Freire por se ter comprometido com esta dissertação e por me ter feito sentir que mais importante do que tudo é a minha opinião, pela disponibilidade e eficiência. O meu muito obrigada pela sua dedicação.

Obrigada aos meus colegas de mestrado e professores pelos ensinamentos e pela constante partilha de experiências.

Um obrigada especial à Patrícia Santos por lidar com as minhas incertezas, por acreditar em mim, pela partilha de conhecimentos e por ser parte da minha família longe de casa. E à Cláudia Massa por me incentivar a seguir sempre os meus sonhos.

Obrigada a todos os meus amigos em Coventry que fazem sempre questão de eu encontrar uma forma para relaxar.

Ao António Melo, José Miguel Pêgo, à Paula Silva e ao Hugo Almeida por me ensinarem que ciência é muito mais do que encontrarmos sempre a fórmula correta para todas as questões.

Obrigada pela ajuda e compreensão a todos os profissionais do Departamento de Medicina Nuclear do *University Hospital of Coventry and Warwickshire*, especialmente à minha *manager* Diane Allen por compreender a minha falta de tempo, ao físico Ross Penny pela ajuda na procura de material e à Nora Mole por todos os conselhos.

Um obrigada muito especial a António Morgado, um avô com papel de pai; ele ensinou-me as marcas de uma vida através de uma infinidade de conhecimentos.

Por último, agradecer às duas mulheres da minha vida: a minha mãe que me presenteou com a minha irmã – elas nunca largaram a minha mão, aturam o meu mau feitio e entendem o que a minha carreira significa para mim. Sem vocês nenhuma conquista valeria realmente a pena.

Muito obrigada a todos!

If you want to be the best, you have to do things that other people are not willing to do.

Michael Phelps

Do not hide your scars, they make you who you are.

Frank Sinatra

Resumo

A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) é a técnica imagiológica de eleição para estadiamento e *follow-up* de lesões tumorais. Tal facto fez crescer a sua importância na prática clínica, tendo-se realizado-se 125 640 exames em Inglaterra em 2016 (Dixon, 2017).

Com este trabalho, pretendeu-se relacionar os valores de *Standardized Uptake Value* (SUV) com o tipo histológico de carcinoma – Carcinoma Papilar da Tireoide (PTC) e Carcinoma de Células Escamosas (SCC) - cujo tumor primário e/ou gânglios linfáticos metastizados se localizem na zona da cabeça e pescoço. Simultaneamente, desenvolveram-se indicadores que possibilitam a diferenciação entre inflamação e patologia maligna em PET-CT ¹⁸F-FDG.

Assim, recolheu-se uma amostra de 111 doentes (80 homens, 31 mulheres), com idade média de 59,63 anos, cujos exames foram obtidos numa câmara PET-CT GE Discovery STE usando um protocolo *dual-time-point*, o qual corresponde ao protocolo *gold standard* – no qual se adquire uma imagem 60 minutos após administração do radiofármaco – complementando com a aquisição de uma imagem adicional aos 90 minutos.

Os resultados obtidos permitiram mostrar que: 1) Para o PTC, 7 doentes apresentaram aumento do SUV com o tipo histológico do carcinoma (2,52; 8,94 e 12,74 g/mL para T2, T3 e T4, respetivamente) aos 60 minutos; 2) os 67 doentes com SCC apresentaram valores de 8,26; 9,12; 9,80 e 7,28 g/mL para os tipos histológicos T1, T2, T3 e T4, respetivamente, também para as imagens adquiridas aos 60 minutos; 3) Para os 111 doentes detetaram-se valores de SUV mais elevados em lesões malignas do que em lesões inflamatórias para as imagens adquiridas aos 60 minutos; porém, observou-se que os valores de SUV das lesões inflamatórias aumentaram nas imagens obtidas aos 90 minutos.

Palavras-chave: ¹⁸F-FDG; Inflamação; PET-CT; SUV; tumor

Abstract

Positron Emission Tomography (PET) is the preferred imaging technique for staging and follow-up of tumour lesions. This fact increased its importance in clinical practice considering that in 2016 were performed 125 640 scans in England (Dixon, 2017).

The aim of this study was to relate the Standardized Uptake Value (SUV) to the carcinoma histological type – Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) and Squamous Cell Carcinoma (SCC) – which primary tumour and/or metastatic lymph nodes are in the head and neck area. Simultaneously, some indicators were developed to allow the differentiation between inflammation and malignant pathology in PET-CT with ^{18}F -FDG.

Therefore, 111 patients (80 men, 31 women), average age of 59.63 years were scanned in the PET-CT camera GE Discovery STE using a dual-time-point protocol, which includes the gold standard protocol and an additional image at 90 minutes.

The results obtain show that: 1) For the PTC, 7 patients presented a SUV that increases with the carcinoma histological type (2.52; 8.94; 12.74 g/mL in T2, T3 and T4, respectively) at 60 minutes; 2) The 67 patients with SCC present SUV values of 8.26; 9.12; 9.80 and 7.28 g/mL to T1, T2, T3 and T4, respectively, also for the images acquired at 60 minutes; 3) The 111 patients included in the dual-time-point protocol, the tumour lesions presented higher SUV values at 60 minutes post administration, but it was observed higher SUV values in the inflammatory lesions in images acquired 90 minutes after administration.

Keywords: ^{18}F -FDG; inflammation; PET-CT; SUV; tumour

Índice

Agradecimentos	ix
Resumo.....	xiii
Abstract.....	xv
Índice.....	xvii
Índice de Tabelas	xix
Índice de Figuras	xxi
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	xxiii
Capítulo I – Introdução	1
1.1 Pertinência do Tema em Medicina Nuclear	3
1.2 Objetivos	3
Objetivos Gerais	3
Objetivos Específicos	3
Capítulo II – Estado de Arte	5
2.1 Enquadramento Clínico	6
2.1.1 Anatomia e Fisiologia da Cabeça e Pescoço.....	6
2.1.2 Carcinoma de Células Escamosas na Zona da Cabeça e Pescoço.....	14
2.1.3 Carcinoma Papilar da Tireoide	15
2.1.4 A importância dos processos inflamatórios	16
2.2 Fundamentos da Tecnologia PET-CT.....	20
2.2.1 Princípios Físicos.....	20
2.2.2 Interação da Radiação Ionizante com a Matéria	21
2.2.3 Princípio de Funcionamento de um Equipamento PET	23
2.2.4 Breve Descrição do Princípio de Funcionamento em CT.....	32
2.2.5 Amostras de dados.....	33
2.2.6 Reconstrução de imagens PET-CT	34
2.2.7 Radiofármacos utilizados em PET-CT.....	35
2.2.8 Quantificação da Imagem PET-CT	39
Capítulo III – Materiais e Métodos.....	41
3.1 Tipo de Estudo	41
3.2 Amostra.....	41
3.3 Classificação Histológica de Tumores Malignos.....	41
3.4 Metodologia.....	42
3.5 Equipamentos	44

3.6 Definição das Variáveis	45
3.7 Critérios de Inclusão e Exclusão	46
3.8 Análise estatística.....	46
3.9 Considerações Éticas	47
Capítulo IV – Apresentação e Discussão dos Resultados	49
4.1 Carcinoma Papilar da Tireoide	50
4.2 Carcinoma de Células Escamosas	54
4.3 Diferenciação entre Patologias Maligna e Inflamatória	57
Capítulo V – Conclusão e Perspetivas Futuras	67
Capítulo VI - Referências Bibliográficas.....	71
Capítulo VII - Anexos	81
1. Anexo I.....	81
2. Anexo II.....	82
3. Anexo III.....	83
4. Anexo IV	84
5. Anexo V.....	89

Índice de Tabelas

Tabela 2.1 – Cinco primeiros níveis de gânglios linfáticos cervicais, sua localização e subdivisão.	12
Tabela 2.2 - Efeitos celulares verificados em radiações de alto e baixo LET.	17
Tabela 2.3 - Tipos de morte celular que podem ocorrer no processo de inflamação por ação da radiação ionizante em radioterapia.	19
Tabela 2.4 - Ocorrência dos fenômenos de dispersão de Compton e Efeito Fotoelétrico.	22
Tabela 2.5 - Tipos de coincidências verificadas em PET e as suas contribuições para a imagem final.	24
Tabela 2.6 – Modos de aquisição 2D e 3D em PET.	26
Tabela 2.7 - Características dos vários cristais usados na tecnologia PET.	27
Tabela 2.8 - Fatores inerentes aos equipamentos PET e que têm influência na imagem final.	30
Tabela 2.9 - Características físicas e local de produção dos radionuclídeos mais utilizados na tecnologia PET.	35
Tabela 2.10 - Situações clínicas que podem levar à alteração da realização do exame de PET-CT e o tempo de espera associado às mesmas.	38
Tabela 3.1 – Parâmetros de aquisição em PET-CT.	43
Tabela 4.1 – Análise descritiva da amostra recolhida.	49
Tabela 4.2 – Análise descritiva da variável sexo nos estudos PTC e SCC.	50
Tabela 4.3 – Análise descritiva da variável sexo em Est-DTP.	50
Tabela 4.4 – Caracterização do grupo analisado para quantificação de SUV em carcinoma papilar da tireoide.	51
Tabela 4.5 - Análise descritiva do grupo de doentes com SCC.	54
Tabela 4.6 - Indicação dos vários p-values obtidos aquando da comparação entre os estádios de SCC.	55
Tabela 4.7 - Patologias incluídas no estudo de avaliação de diferenciação entre patologias maligna e benigna através de SUV.	58
Tabela 4.8 - Características do grupo analisado para diferenciação entre lesões malignas e benignas.	58
Tabela 4.9 – Índice de glicemia, massa corporal, altura e tempos de imagem adquiridos. Legenda: ND: não definido.	59
Tabela 4.10 - Apresentação de valores de SUV_{max} e SUV_{mean} para as imagens de 60 e 90 minutos.	60

Tabela 4.11 - Indicação da percentagem de retenção de SUVmax e SUVmean entre as imagens aos 60 e 90 minutos.....	61
Tabela 4.12 - Indicação de valores de área sob a curva e intervalos de confiança (superiores e inferiores).....	62
Tabela 4.13 - Valores de SUV na comparação entre lesões malignas e benignas. Legenda: SUV _{max1} – SUV _{max} aos 60 minutos; SUV _{mean1} – SUV _{mean} aos 60 minutos; SUV _{max2} – SUV _{max} aos 90 minutos; SUV _{mean2} – SUV _{mean} aos 90 minutos.....	63
Tabela 4.14 - Valores de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo associados ao estudo PET-CT com ¹⁸ F-FDG.....	65

Índice de Figuras

Figura 2.1 – Vista anterior e lateral de crânio humano. Fonte: Editors of Encyclopaedia Britannica, (2003).	7
Figura 2.2 – Vista lateral dos músculos da zona cabeça e pescoço. Fonte: Sumdili, (2014).	9
Figura 2.3 – Órgãos dos sistemas respiratório e digestivo na zona de cabeça e pescoço. Fonte: (Anatomy-Medicine, n.d.).	11
Figura 2.4 – Localização anatômica de gânglios linfáticos cervicais. Fonte: (Bell & Gaillard, 2018).	13
Figura 2.5 – Demonstração gráfica dos de efeito fotoelétrico, dispersão de Compton e produção de pares (Alenezi et al., 2018).	21
Figura 2.6 - Vários processos gerados aquando da interação da radiação ionizante com a matéria e a importância relativa dos mesmos. Fonte: Powsnen & Powsnen, (2006).	22
Figura 2.7 - Esquema da produção de aniquilação de pares – interação da radiação com a matéria mais importante na tecnologia PET. Fonte: (Part, 2011).	23
Figura 2.8 - Representação esquemática de alguns dos vários tipos de coincidências possíveis. Fonte: Khalil, (2011).	25
Figura 2.9 - Probabilidade de ocorrência de efeito fotoelétrico aquando da interação de fótons de 511 keV com os diferentes tipos de cristais. Verifica-se um aumento desta probabilidade à medida que aumento do número atômico do cristal. Fonte: Khalil, (2011).	29
Figura 2.10 - Mecanismo cinético intracelular do radiofármaco ^{18}F -FDG. Fonte: Ziessman et al., (2006a).	36
Figura 2.11 - Biodistribuição normal de ^{18}F -FDG num estudo PET-CT. Fonte: (Ziessman et al., 2006a).	37
Figura 2.12 - Verificação de captação de ^{18}F -FDG no pulmão esquerdo após a exposição à radiação. Fonte: (Ziessman et al., 2006a).	38
Figura 2.13 - Efeitos da aplicação de dois métodos de reconstruções no SUV_{max} de um estudo. Na imagem (A), o estudo foi reconstruído com recurso ao OSEM, aplicando-se duas iterações e oito subsets numa matriz de 128×128 e um filtro de suavização gaussiano com FWHM de 8 mm. Na imagem (B), o estudo foi reconstruído com recurso ao OSEM com quatro iterações e 16 subsets, uma matriz de 256×256 e um filtro gaussiano de suavização com um FWHM de 5 mm. Fonte: Boellaard, (2009). ...	40

Figura 3.1 – Equipamento PET-CT Discovery™. Fonte: “Departamento de Suporte Médico - GE Discovery STE,” (n.d.).....	45
Figura 4.1 - SUV _{max} e SUV _{mean} em PTC nos vários estadios.	52
Figura 4.2 – Exemplos de um dos doentes analisados onde se denota a presença de tumor primário tiroideu. A escola de cores não se encontra disponível no programa, contudo, a escala utilizada é azul para zonas não captantes e amarelo para as zonas hipercaptantes.	53
Figura 4.3 - SUV _{max} e SUV _{mean} em SCC nos vários estadios.....	55
Figura 4.4 – Estudo PET-CT com evidência de tumor primário na glândula sublingual esquerda e com evidência de gânglios linfáticos metastizados na zona de cabeça e pescoço. O tumor primário encontra-se indicado com uma seta vermelha. A escola de cores não se encontra disponível no programa, a escala utilizada é azul para zonas não captantes e amarelo para as zonas hipercaptantes.	57
Figura 4.5 – Comparação de SUV _{max} e SUV _{mean} entre as imagens recolhidas aos 60 e 90 minutos.	60
Figura 4.6 – Comparação de percentagem de retenção para SUV _{max} e SUV _{mean} . Legenda: RI _{max} – Índice de Retenção de SUV _{max} ; RI _{mean} – Índice de Retenção de SUV _{mean}	61
Figura 4.7 - Curva ROC providenciando uma melhor estatística diferencial relativamente a SUV _{max1} , SUV _{mean1} , SUV _{max2} e SUV _{mean2} . A amarelo encontra-se representada a linha de referência. Legenda: SUV _{max1} – SUV _{max} aos 60 minutos; SUV _{mean1} – SUV _{mean} aos 60 minutos; SUV _{max2} – SUV _{max} aos 90 minutos; SUV _{mean2} – SUV _{mean} aos 90 minutos.	62
Figura 4.8 – Comparação entre lesões benignas e lesões malignas nas duas imagens obtidas.....	63
Figura 8.1 – Questionário entregue aos doentes que irão realizar exame de PET-CT e que, posteriormente, será revisto por um dos Técnicos de MN.	81
Figura 8.2 – Consentimento Informado assinado por todos os doentes que foram incluídos no estudo.....	82
Figura 8.3 – Ficha de registo de informações relativos aos estudos PET-CT.....	83
Figura 8.4 – Aval enviado pelo Departamento de Research & Development do University Hospital of Coventry and Warwickshire.	89

Lista de Abreviaturas e Símbolos

¹¹ C	Carbono-11
¹⁸ F-FDG	<i>2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucose</i>
¹³¹ I	Iodo-131
¹⁷⁶ Lu	Lutécio-176
β ⁺	Positrão
≤	Menor ou igual
°C	Graus Celsius
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AJCC	<i>The American Joint Committee on Cancer</i>
APAF-1	Fator Ativador da Protease Apoptótica-1
ARN	Ácido Ribonucleico
AUC	Área Sob a Curva (acrônimo em inglês de <i>Area Under the Curve</i>)
BGO	Germano de Bismuto
cm	Centímetro
COX-2	Cicloxigenase-2
cps	Contagens por segundo
CT	Tomografia Computadorizada (acrônimo em inglês de <i>Computed Tomography</i>)
Curva ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
DP	Desvio-Padrão
FADD	Proteína adaptadora Faz
FBP	Retroprojeção Filtrada
FOV	<i>Field of View</i>
FWHM	<i>Full width at half maximum</i>
g	Gramas
GLC	Gânglios linfáticos cervicais
GLUT-1	Transportador de Glucose-1
GSO	Oxiortosilicato de Gadolínio
HPV	Vírus do Papiloma Humano
keV	Quilo elétron-Volt
kg	Quilogramas

LET	Transferência Linear de Energia
LOR	Linha de Resposta
LSO	Oxiortosilicato de lutécio
LYSO	Oxiortosilicato de lutécio ativado com Ítrio
mL	Mililitro
MLEM	<i>Maximum Likelihood-Expectation Maximization</i>
mm	Milímetro
mmol/L	Milimol por litro
MN	Medicina Nuclear
NaI(Tl)	Iodeto de Sódio enriquecido com Tálcio
ND	Não-definido
NECR	<i>Noise Equivalent Counting Rate</i>
NNK	<i>4-(methylni-trosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone</i>
NNN	<i>N'-Nitrosocotine</i>
ns	Nanossegundos
OSEM	<i>Ordered Subset-Expectation Maximization</i>
PET	Tomografia por Emissão de Positrões, acrónimo em inglês de <i>Positron Emission Tomography</i>
PTC	Carcinoma Papilar da Tiroide
RI	Índice de Retenção
ROI	<i>Region of Interest</i>
RNOS	Espécies reativas de óxido nítrico
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SCC	Carcinoma de células escamosas
SiPM	Fotomultiplicadores de Silicóne
SPECT	<i>Single-photon emission computed tomography</i>
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i>
SUVmax	Acrónimo em inglês <i>Standardized Uptake Value</i> máximo
SUVmean	Acrónimo em inglês <i>Standardized Uptake Value</i> médio
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TFM	Tubos Fotomultiplicadores
TNF	Fator de Necrose Tumoral (Acrónimo do Inglês)
TOF	<i>Time of Flight</i>
z	Número Atómico

Capítulo I – Introdução

A técnica de Tomografia por Emissão de Positrões-Tomografia Computorizada (PET-CT¹) tem vindo a apresentar um impacto bastante positivo na avaliação de doentes com patologias oncológicas (IAEA, 2015) – no estadiamento, monitorização e avaliação da resposta terapêutica (Vaz, 2013) –, pois permite aceder, de forma quase simultânea e espacialmente alinhada, a informação metabólica e morfológica do mesmo paciente. O desenvolvimento tecnológico constante ajudou na melhoria desta técnica e permitiu que seja vista como indispensável na avaliação de doentes oncológicos (Portnow, Vaillancourt, & Okun, 2013; Shreve & Townsend, 2012).

Apesar da sua principal aplicação ser a oncologia, existem outras aplicações para as quais a técnica PET-CT deve ser considerada, como a neurologia, a cardiologia, a infeção ou a inflamação (IAEA, 2015).

Hoje em dia, é possível otimizar os equipamentos e inovar nos radiofármacos utilizados (Boellaard, 2009). Porém, uma das questões que tem prevalecido ao longo do tempo diz respeito à interpretação das imagens adquiridas (IAEA, 2015), caindo nesta última o tema desta dissertação.

Assim, o tema proposto relaciona-se com - (i) a análise de imagens adquiridas por PET-CT com recurso ao radiofármaco ¹⁸F-FDG², para verificar a existência de um valor máximo e médio de *Standardized Uptake Value* (SUV) que possa ser um indicador do tipo de tumor. Neste estudo serão considerados dois tipos de tumores, a

¹ Acrónimo inglês de *Positron Emission Tomography – Computed Tomography*.

² Acrónimo inglês de *2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucose*.

saber, Carcinoma de Células Escamosas (SCC³) na região de cabeça e pescoço e Carcinoma Papilar da Tireoide (PTC⁴), e; (ii) a verificação de diferenças entre patologias malignas e inflamatórias com base na análise semi-quantitativa do SUV (Yoder *et al.*, 2015) aos 60 minutos (técnica *gold standard*) e aos 90 minutos após administração do radiofármaco. Estes tempos estão descritos como permitindo obter um diagnóstico diferencial, o que advém do facto de se verificarem alterações do *uptake* entre lesões malignas e inflamatórias (Vaz, 2013). Dessa forma, consegue-se uma avaliação precoce e a estratificação da patologia correspondente (Boellaard, 2009; Cui *et al.*, 2015).

O diagnóstico diferencial é uma das questões importantes em PET-CT com ¹⁸F-FDG, uma vez que lesões malignas e inflamatórias são visualizadas de igual forma em imagens adquiridas 60 minutos após administração de radiofármaco mas de forma diferente em imagens adquiridas em tempos posteriores, tal como referido por Hustinx *et al.*, (1999). Este autor realizou um estudo no qual foram adquiridas duas imagens 70 e 98 minutos após a administração do radiofármaco, tendo concluído que o SUV das lesões inflamatórias aumentava na última imagem realizada (Hustinx *et al.*, 1999).

Nos resultados desta dissertação, para além da avaliação da estatística descritiva da amostra, serão verificados os valores de SUV máximo (SUV_{max}), SUV médio (SUV_{mean}) e índice de retenção (R^I) das imagens adquiridas aos 60 e 90 minutos, para verificação das diferenças entre ambas; por último, a apresentação dos valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo ajudarão a entender se a aquisição da imagem aos 90 minutos é vantajosa para a prática clínica.

Esta dissertação é composta por cinco capítulos.

No Capítulo I encontra-se a introdução ao tema, incluindo uma introdução clínica, uma breve descrição da importância da tecnologia PET em Medicina Nuclear (MN).

No Capítulo II encontra-se uma apresentação do estado de arte de anatomia da área da cabeça e pescoço, PTC, SCC e inflamação, da tecnologia PET – nomeadamente os princípios físicos e de funcionamento, os radiofármacos usados com especial ênfase ao ¹⁸F-FDG, os modos de aquisição e co-registo das imagens PET-CT, determinação e análise do SUV.

O Capítulo III refere-se aos materiais e métodos utilizados.

A apresentação dos resultados encontra-se no Capítulo IV juntamente com a

³ Acrónimo do inglês *squamous cell carcinoma*.

⁴ Acrónimo do inglês *papillary thyroid carcinoma*.

⁵ Acrónimo do inglês *retention index*.

discussão dos mesmos. Por fim, as considerações finais e perspectivas futuras apresentam-se no Capítulo V.

1.1 Pertinência do Tema em Medicina Nuclear

O tema proposto é essencial em MN, pois baseia-se na quantificação da informação obtida (Vaz, 2013), ou seja, a possibilidade de encontrar um valor que corresponda ao valor médio do SUV para os vários tipos de tumores de acordo com as suas especificações (por exemplo, a classificação histológica *TNM*, em que “T” descreve o tumor primário, “N” descreve gânglios linfáticos regionais metastizados e “M” descreve as metástases à distância) (National Cancer Institute, 2015).

Assim, o estadiamento de uma patologia oncológica é um processo mais simples, dado que, recorrerá a um menor número de estudos – reduzindo o consumo de recursos e custos hospitalares e um menor intervalo de tempo entre o diagnóstico e a aplicação da terapêutica.

Já a diferenciação entre patologias maligna e inflamatória é difícil com ^{18}F -FDG pois os dois tipos de lesões são vistos da mesma forma, o que pode levar à ocorrência de falsos-positivos (Zhu, Lee, & Shim, 2011). Por exemplo, num dos estudos desenvolvidos por Choi *et al.*, (2011) pretendia-se a diferenciação quantitativa entre carcinoma mamário e patologia inflamatória que teve como intuito ajudar na avaliação terapêutica considerando que o paciente poderia ter que seguir tratamentos mais invasivos.

1.2 Objetivos

A dissertação que irá ser desenvolvida estará alinhada com os seguintes objetivos:

Objetivos Gerais

1. Verificar a existência de um valor médio do SUV com recurso a exames de PET-CT, relacionado com o estadio do PTC e SCC;
2. Indicar diferenças nos valores de SUV entre patologias malignas e inflamatórias com aquisições feitas aos 60 e 90 minutos.

Objetivos Específicos

1. Calcular o SUV_{max} e SUV_{mean} para caracterização do PTC e SCC;

2. Calcular o SUV_{max} e SUV_{mean} aos 60 e 90 minutos após administração do radiofármaco para caracterizar lesões malignas e inflamatórias em PET-CT e verificar se existem variações nos valores de SUV;
3. Relacionar os valores de SUV com o estadio histológico da lesão.

Capítulo II – Estado de Arte

O primeiro equipamento de PET continha um pequeno número de detetores de radiação que permitiam construir apenas uma imagem e adquirir uma *slice* de cada vez. Foi construído para estudos cerebrais, mas a sua resolução espacial era bastante má resultando em imagens bastante difíceis de analisar; tal contrasta com a situação atual em que é possível uma boa resolução espacial, associada ao facto de se poderem estudar as várias regiões do organismo a nível molecular, o equipamento ser de fácil operação e permitir a obtenção de resultados de forma bastante eficiente e rápida, tornando-se uma das tecnologias mais importantes a nível de diagnóstico (Farwell, Pryma, & Mankoff, 2014).

A tecnologia associada à PET evoluiu muito ao longo dos anos e, atualmente, é possível visualizar, quantificar e localizar os processos biológicos que ocorrem a nível molecular com resolução espacial da ordem de 2,36 mm (Moses, 2011). Neste momento, inúmeros processos biológicos podem ser estudados em PET-CT em detrimento do uso de técnicas laboratoriais, tornando a Medicina mais especializada e permitindo uma caracterização da patologia em cada doente, possibilitando a escolha da terapêutica mais adequada (Gambhir, 2007).

2.1 Enquadramento Clínico

2.1.1 Anatomia e Fisiologia da Cabeça e Pescoço

A anatomia e fisiologia da zona de cabeça e pescoço será descrita de uma forma simples, uma vez que, o objetivo central desta dissertação centra-se no estudo dos PTC e SCC, que serão desenvolvidos nos dois tópicos seguintes. Não irão ser apresentadas a anatomia e fisiologia inerente ao sistema nervoso, nervos cranianos, ouvido, olho, fáscia e vasos sanguíneos, dado que, estes não serão mencionados durante a avaliação das imagens de PET-CT.

Anatomicamente, a cabeça inclui as partes desenvolvidas do sistema nervoso, o cérebro, órgãos sensoriais, partes iniciais dos sistemas digestivo e respiratório, comunicando diretamente com o exterior. Assim o crânio pode ser dividido em duas partes (Lilian & Tamara, 2010):

- Crânio cerebral: inclui o occipital, esfenoide, frontal e etimoidal e os ossos pares temporal e parietal;
- Crânio visceral: formado apenas por ossos pares – maxilar, conchas nasais, palato, zigomático, nasal, lacrimal, vômer, mandíbula, etimóide e hióide (Lilian & Tamara, 2010).

Os ossos envolvidos têm uma função de proteção das estruturas que estão incluídas na cabeça e permitem uma conexão de veias, artérias e nervos entre o cérebro e o restante organismo sem que as estruturas estejam desprotegidas (Anatomia do Corpo Humano, n.d.).

Toda a estrutura óssea está representada na Figura 2.1 (Editors of Encyclopaedia Britannica, 2003).

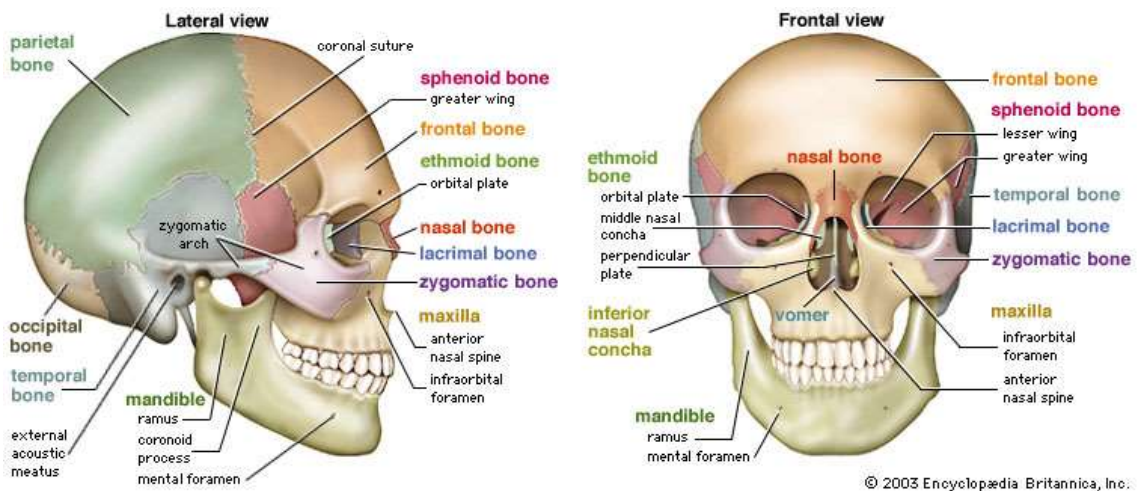


Figura 2.1 – Vista anterior e lateral de crânio humano. Fonte: Editors of Encyclopaedia Britannica, (2003).

Epicranius, *galea aponeurotica*, músculo frontal, músculo ventricular occipital e músculos auriculares anterior, superior e posterior correspondem a músculos da cabeça que se encontram ligados ao perióstio do crânio e à pele, ajudando a levantar as sobrancelhas e na formação das rugas de expressão (Lilian & Tamara, 2010).

Os músculos localizados na zona da cabeça dividem-se em dois grandes grupos:

- Músculos da Mastigação – onde se inclui o masséter, temporal, pterigóideu lateral temporal e medial, estes ajudam na aproximação entre a mandíbula e o maxilar e no posicionamento do maxilar durante a fala (Lilian & Tamara, 2010).

- Músculos da Expressão Facial

A musculatura visceral da cabeça transforma-se gradualmente na musculatura da pele do pescoço e a diferenciação da última em feixes separados para a formação dos músculos da expressão facial (grupos de feixes finos e pequenos agrupados em torno dos orifícios naturais). Este conjunto permite a movimentação da pele através da contração, abertura/fecho dos orifícios naturais com a ajuda de esfíncteres permitindo a realização da expressão facial, fala e mastigação (Lilian & Tamara, 2010).

Já os músculos situados ao redor dos olhos são: músculo prócero, orbicular do olho, músculo levantador da pálpebra, músculo corrugador superciliar - ajudam na absorção das lágrimas, no aparecimento das rugas de expressão (as verticais e transversais), abertura/fecho dos olhos e movimento dos supercílios (Lilian & Tamara, 2010).

Já os músculos posicionados à volta da boca e respetivas funções são (Prohealthsys, 2018a):

- Músculo levantador do lábio superior e do nariz – deslize lateral do lábio superior;
- Zigomático menor – levantar o lábio superior;
- Músculo levantador do ângulo da boca – subida do lábio inferior e formação do sulco nasolabial;
- Zigomático maior – movimento superior e lateral do ângulo da boca;
- Mento – produção de rugas no mesmo e subida do lábio inferior;
- Músculo depressor do lábio inferior – movimento lateral e inferior do mesmo;
- Músculo depressor do ângulo da boca – movimento lateral e inferior da mesma;
- Bucinador – compressão das paredes da boca contra os dentes durante a mastigação e manutenção dos alimentos na cavidade oral;
- Músculo orbicular da boca – fecho dos lábios e compressão dos mesmos contra os dentes e projeção dos lábios;
- Músculo risório – retrai ângulo da boca (Prohealthsys, 2018a).

Para que a língua execute os seus movimentos existem dois grandes grupos (OpenStax, 2013):

- Músculos extrínsecos – movimentam a língua em várias direções através dos músculos genioglosso, estiloglosso, palatoglosso e o hioglosso;
- Músculos intrínsecos – permitem a mudança de forma através dos grupos longitudinal superior, inferior, transverso e vertical (OpenStax, 2013).

A musculatura que circunda o nariz é constituída por (Prohealthsys, 2018b):

- Músculo prócero – controla o ângulo mediano da sobrancelha e produção de rugas transversais;
- Músculo nasal – comprime a abertura nasal na interação entre o vestibulo e a cavidade nasal;
- Músculo dilatador do nariz – movimentos inferior e lateral das abas do nariz para ampliação da abertura nasal;
- Músculo Mirtiforme – participa no aumento da abertura nasal (Prohealthsys, 2018b).

Os músculos do pescoço encontram-se divididos nos seguintes grupos (Lilian & Tamara, 2010):

- Músculos superficiais (platisma e músculo esternocleidomastóideo): o platisma

protege as veias subcutâneas da compressão e ajuda na expressão facial; já o esternocleidomastóideo permite contrações uni e bilaterais e auxilia no movimento respiratório (Lilian & Tamara, 2010).

- Músculos do osso hióide
 - Músculos situados acima do osso hióide – músculos milo-hióideo, digástrico, estilo-hióideo, gênio-hióideo – elevação do mesmo e deglutição (Lilian & Tamara, 2010).
 - Músculos situados abaixo do osso hióide – músculos esterno-hióideo, esternotiroideo, tiro-hióideo, omo-hióideo – permitem deslocação inferior e estabilização do osso hióide, deslocação superior e inferior da laringe, dilatação das grandes veias sob a fásia e suporte da inervação entre C1-3 (Lilian & Tamara, 2010).
- Músculos profundos
 - Músculos Laterais – músculos escalenos anterior, médio e posterior – suporte na inervação entre C2-8 e subida das costelas durante a inspiração (Lilian & Tamara, 2010).
 - Músculos Pré-Vertebrais – músculo longo do colo, músculo longo da cabeça, músculo reto anterior da cabeça, músculo reto lateral – flexão da cabeça para a frente e suporte à inervação de C1, C3 e C8 (Lilian & Tamara, 2010).

Todos os músculos profundos têm contrações uni e bilaterais (Lilian & Tamara, 2010) e encontram-se representados na Figura 2.2 em vista lateral (Sumdili, 2014).

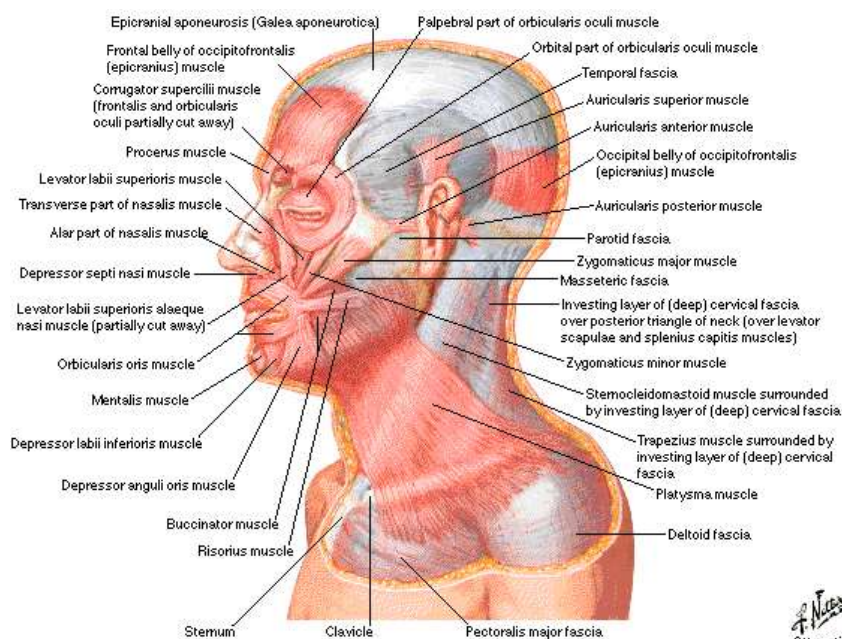


Figura 2.2 – Vista lateral dos músculos da zona cabeça e pescoço. Fonte: Sumdili, (2014).

A parte superior do aparelho digestivo nesta zona trata da ação química e mecânica sobre os alimentos e encontram-se as seguintes estruturas (Taylor, 2017):

- Cavidade Bucal (vestíbulo e cavidade oral) que contém os lábios, bochechas, palato (duro e mole) e fauces (Taylor, 2017);
- Dentes – nos doentes analisados apenas são apresentados dentes permanentes (incisivos, caninos, pré-molares e molares) e permitem que os alimentos sejam divididos em pedaços mais pequenos (Taylor, 2017);
- Gengivas – protegem a parte inicial do dente (Anatomy-Medicine, n.d.);
- Língua – órgão muscular e com terminações nervosas que deteta sabores (ação das papilas gustativas) e ajuda na deglutição (Taylor, 2017);
- Glândulas salivares – sublingual, submandibulares e parótida que produzem saliva para a lubrificação dos alimentos na cavidade oral e início da digestão dos carboidratos (Anatomy&Physiology, 2013; Taylor, 2017);
- Faringe – órgão de passagem para os sistemas digestivo e respiratório que liga a zona posterior da cavidade bucal ao esófago e à traqueia, respetivamente. A epiglote bloqueia uma das vias para que o alimento seja deslocado até ao esófago e não à traqueia; a situação inversa ocorre com os gases (Taylor, 2017);
- Esófago – tubo muscular que termina no esfíncter gastroesofágico permitindo que o bolo alimentar se mantenha no estômago (Taylor, 2017).

Os pontos de entrada e saída de gases são os pontos do sistema respiratório que se encontram na zona da cabeça e pescoço e correspondem aos seguintes (Anatomy-Medicine, n.d.):

- Cavidade Nasal – o ar inspirado passa na cavidade nasal, coana, nasofaringe e laringe, contudo, a sequência pode começar na cavidade bucal (Anatomy-Medicine, n.d.);
- Epiglote – órgão de passagem de ar para a traqueia (Anatomy-Medicine, n.d.);
- Seio Etmoidal e os seios maxilares – pares de seios nasais que filtram o ar da cavidade nasal; os seis frontais são espaços aéreos com membranas mucosas (Anatomy-Medicine, n.d.);
- Nasofaringe (localização acima do palato) comunica com a cavidade nasal para permitir a passagem do gases (Anatomy-Medicine, n.d.);
- Traqueia (conexão entre laringe e brônquios pulmonares) – permite a passagem do ar, contração/distensão para facilitar a passagem do bolo alimentar até

ao estômago (Anatomy-Medicine, n.d.).

É possível observar os vários órgãos dos sistemas digestivo e respiratório na Figura 2.3 (Anatomy-Medicine, n.d.).

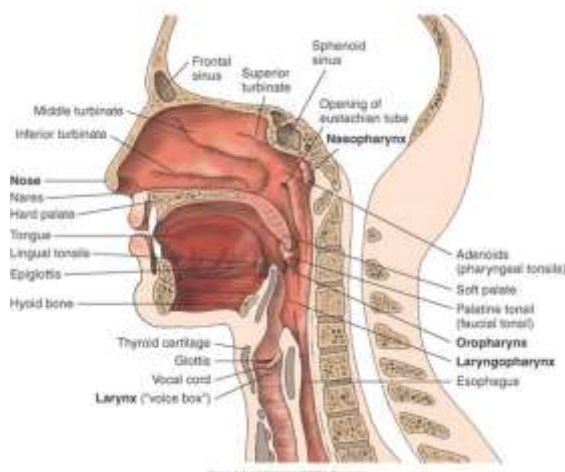


Figura 2.3 – Órgãos dos sistemas respiratório e digestivo na zona de cabeça e pescoço. Fonte: (Anatomy-Medicine, n.d.).

Realçar ainda a presença do sistema linfático através da presença dos gânglios linfáticos cervicais (GLC) e do ducto torácico (Lewis, 2016), contudo, apenas irão ser nomeados os primeiros, dado que, apenas estes serão importantes para os resultados. Os GLC dividem-se em diferentes níveis, num total de sete, contudo, apenas serão apresentados os cinco primeiros, dado que, apenas estes são referidos nos relatórios de PET-CT. A anatomia dos GCL encontra-se disponível na Tabela 2.1 (Bell & Gaillard, 2018).

Tabela 2.1 – Cinco primeiros níveis de gânglios linfáticos cervicais, sua localização e subdivisão.

Nível Principal	Localização	Subdivisão
Nível I	<ul style="list-style-type: none"> • Abaixo do músculo milo-hióideo e acima do osso hióide; • Junta à borda posterior das glândulas submandibulares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nível Ia – gânglios do submento; • Nível Ib – gânglios submandibulares.
Nível II	<ul style="list-style-type: none"> • Desde a base do crânio até à borda inferior do osso hióide; • Na borda posterior do músculo esternocleidomastóideo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nível IIa – Anterior, lateral, medial ou posterior à veia jugular interna, mas separados da mesma; • Nível IIb – Posterior à veia jugular interna e entre estes existe tecido adiposo.
Nível III	<ul style="list-style-type: none"> • Desde final do osso hióide até final da cartilagem cricoideia; • Zona posterior do músculo esternocleidomastóideo e parte lateral medial da artéria carótida interna. 	Não tem subdivisão.
Nível IV	<ul style="list-style-type: none"> • Desde a margem inferior da cartilagem cricoideia até à clavícula. 	Não tem subdivisão.
Nível V	<ul style="list-style-type: none"> • Localizam-se em volta do triângulo posterior. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nível Va – parte superior do triângulo posterior; • Nível Vb – parte inferior do triângulo posterior.

Adaptado de (Bell & Gaillard, 2018; Kimple *et al.*, 2014).

As suas funções passam pela drenagem de fluido proveniente da corrente sanguínea, filtração da linfa e do sangue (especificamente o baço), despoletar uma reação imune para o combate às infeções (Mandal, 2012).

A localização dos vários níveis de GLC encontram-se na Figura 2.4 (Bell & Gaillard, 2018).



Figura 2.4 – Localização anatômica de gânglios linfáticos cervicais. Fonte: (Bell & Gaillard, 2018).

Os restantes órgãos do sistema linfático que podem ser encontrados nesta zona e que se encontram descritos nos relatórios de PET-CT são: as amígdalas, a tireóide e as paratiroides.

As amígdalas tratam-se de massa de tecido linfóide em forma oblonga no eixo vertical localizadas na zona posterior da cavidade bucal, projetadas para a orofaringe e que se encontram conectadas com os gânglios linfáticos circundantes. Estas encontram-se cobertas por uma membrana mucosa que está marcada por pequenas aberturas (criptas), nas quais a barreira mucosa é menos espessa, pelo que, a presença de bactérias se torna mais prejudicial. Surge sempre associado aos adenóides formando o Anel de Waldeyer. Estes providenciam defesa contra organismos patogénicos, assim como a produção de imunoglobulinas e o desenvolvimento de células B e T (ROBERTSON, 1909).

A tireóide corresponde a uma glândula em forma de borboleta, composta por dois lobos simétricos que se unem através do istmo; na maioria dos casos, localiza-se na base do pescoço, cobrindo as laterais da traqueia, podendo estender-se até ao mediastino superior. A sua função consiste em produzir três hormonas principais: a calcitonina – produzida quando a concentração sanguínea de cálcio se encontra acima dos valores normais (2,1 – 2,6 mmol/L) –, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) – responsáveis por aumentar a atividade celular e, conseqüentemente, a energia utilizada pelo organismo (Cancer Research UK, 2016; Cignini *et al.*, 2012).

A paratiroide é composta por quatro massas de tecido glandular que normalmente se encontram na zona posterior da glândula tireóideia, podendo encontrar-se até ao mediastino superior. Esta tem como função a produção de paratormona, que tal como

a calcitonina também é responsável pela regulação da concentração sanguínea de cálcio, apesar de esta apenas ser produzida quando a concentração deste desce abaixo dos valores normais. A sua produção estimula a atividade osteoclástica libertando iões de cálcio da matriz óssea e aumentando a re-absorção do mesmo ião a nível renal (Prospero *et al.*, 2009).

2.1.2 Carcinoma de Células Escamosas na Zona da Cabeça e Pescoço

O SCC corresponde a uma patologia maligna epitelial que ocorre em órgãos cobertos de epitélio escamoso (glândulas salivares, língua, pulmão, entre outros), sendo que a maioria ocorre ao nível da pele, cabeça e pescoço, esófago e pulmão (Yan *et al.*, 2011).

Dada a sua origem, é o tipo de patologia maligna com metástases mais comum em todo o Mundo; especificamente, para o SCC em cabeça e pescoço, este é o sexto carcinoma mais comum no Mundo, desenvolvendo-se sobretudo nas cavidades nasais, seios paranasais, cavidade oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe e laringe (Yan *et al.*, 2011).

Os fatores de risco apresentados correspondem a tantos outros tipos de patologias malignas – consumo de álcool e tabaco, exposição a radiação ultravioleta, pouco cuidado com a saúde oral e a presença de vírus do papiloma humano (HPV), entre outros (Yan *et al.*, 2011).

Em fumadores ocorre a exposição a nitrosaminas, principalmente, *4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone* (acrónimo em inglês NNK) e *N'-Nitrosornicotine* (acrónimo em inglês NNN), os quais formam ligações covalentes com o genoma resultando em instabilidade e transformação em uma célula maligna. O acetaldeído contido no álcool liga-se ao ácido desoxirribonucleico (ADN) originando padrões aberrantes de metilação que contribuem para um aumento da permeabilidade às substâncias cancerígenas presentes no tabaco, o que se traduz num decréscimo da imunidade e ocorrência de deficiências nutricionais a nível celular (Kimple *et al.*, 2014). Várias alterações genéticas estão descritas, todavia, os mecanismos de desenvolvimento inicial e progressão não estão totalmente explicados, sabendo-se apenas que a maior parte das lesões têm anormalidades moleculares na regulação do ciclo celular e na transdução de sinal (Yan *et al.*, 2011).

A maioria dos doentes com esta patologia apresenta perda de massa, hemoptise,

historial de exposição a tabaco, linfadenopatia e, no caso de SCC oral, úlceras na cavidade bucal (Kimple *et al.*, 2014).

O facto de não existirem biomarcadores específicos para o SCC torna a sua deteção precoce complexa, pelo que a taxa de sobrevivência mantém-se baixa mesmo considerando as várias opções de tratamento. Se o SCC for detetado numa fase inicial, a taxa de mortalidade é baixa (cerca de 5%); já quando metástases distantes estão presentes, a taxa de sobrevivência a cinco anos é de 25-40%. Atualmente, estão a ser desenvolvidos fármacos com afinidade para tumores epiteliais com vista a aumentar a efetividade terapêutica (Kimple *et al.*, 2014; Yan *et al.*, 2011).

2.1.3 Carcinoma Papilar da Tireoide

O PTC corresponde a um tipo bem diferenciado de tumor, sendo um dos mais comuns da tireoide. Apresenta uma maior taxa de incidência em adultos entre 30-50 anos, sendo duas vezes mais comum em mulheres, e raro em crianças e adolescentes (Mahmud Gauhar *et al.*, 2014; Schlumberge & Torlantano, 2000). A taxa de sobrevivência a dez anos em adultos de meia-idade ocorre em 80-95% dos casos, enquanto 5-15% têm recorrência a nível regional e 5-10% desenvolvem metástases à distância. Contudo, o prognóstico deve ser estabelecido com base na idade, tipo histológico do tumor e extensão da patologia. A sua incidência mundial varia entre 0,5-10 casos por 100 000 habitantes (Schlumberge & Torlantano, 2000).

A melhor forma de caracterização do PTC é a biópsia, a qual deve ser acompanhada pela realização de um exame de ultrassonografia, uma vez que este ajuda na medição do(s) nódulo(s) e na eventual deteção de outros (Schlumberge & Torlantano, 2000).

Este tipo de tumor pode ter origem em alterações dos oncogenes, na irradiação da tireoide (durante a fase jovem) ou devido a um consumo elevado de iodo. Fenotipicamente, caracteriza-se por ser um tumor sem cápsula com células foliculares e papilares em sobreposição nuclear e núcleos com grande volume, sulcos e invaginações do citoplasma no núcleo. Existem algumas variações celulares em que se pode verificar pequenos conjuntos de células encapsuladas, especialmente em células foliculares, com maior diâmetro do que o normal, células colunares ou variação esclerosada. Em 20-80% dos casos, o núcleo tem uma aparência multicêntrica, em 33% dos casos ocorre bilateralmente e com metastização dos gânglios linfáticos próximos (Schlumberge & Torlantano, 2000).

Na maioria dos casos, a presença de nódulos tiroideus é assintomática, sendo que, os sintomas apenas se verificam quando a patologia se torna metastática. A maior parte dos doentes descreve situações de rouquidão, disfagia, dispneia e tosse. Os nódulos benignos e malignos apresentam-se geralmente como firmes, mas movem-se durante a deglutição, pelo que, apenas a avaliação física não é suficiente para esclarecer a natureza do mesmo (Schlumberge & Torlantano, 2000).

O tratamento inicial passa pela cirurgia – na maioria a tiroidectomia completa para reduzir a taxa de recorrência –, seguindo-se terapia ablativa da tiroide com recurso a Iodo-131 (¹³¹I) com alvo no tecido remanescente; a radioterapia externa apenas é aconselhada em adultos em que a cirurgia é impossível. O tratamento e o *follow-up* devem ser específicos para cada um dos doentes no sentido de reduzir a taxa de re- incidência (Schlumberge & Torlantano, 2000).

2.1.4 A importância dos processos inflamatórios

O *follow-up* das patologias de SCC e PTC com recurso a exames de PET-CT está geralmente condicionado pela existência de processos inflamatórios, os quais podem advir das patologias propriamente ditas ou das terapias aplicadas – não só cirurgia, mas também quimioterapia e radioterapia.

No caso da radioterapia, a radiação ionizante é capaz de induzir um elevado nível de *stress* nas células tumorais e saudáveis. O dano, direto ou indireto, causado pela radiação ionizante depende da transferência linear de energia (LET⁶), cuja categorização se pode encontrar na Tabela 2.2 (Minafra & Bravatà, 2014).

⁶ Acrónimo do inglês *linear energy transfer*.

Tabela 2.2 - Efeitos celulares verificados em radiações de alto e baixo LET.

Tipos de Radiação	Definição	Efeitos Celulares
Alto LET	Transferência de uma grande quantidade de energia num pequeno espaço percorrido pela partícula (como partículas beta, alfa ou neutrões).	Ionização direta de macromoléculas (ADN, ácido ribonucleico (ARN), lípidos e proteínas).
Baixo LET	Transferência de pequena quantidade de energia num grande espaço percorrido pelos raios-xou gama.	Ionização indireta das macromoléculas: <ul style="list-style-type: none"> • Espécies reativas de oxigénio (ROS) – radicais superóxido e hidróxido produzidos por radiólise intracelular da água; • Espécies reativas de óxido nítrico (RNOS) – inicia a peroxidação lipídica. Ambos oxidam macromoléculas, ativando as vias de sinalização levando a respostas de <i>stress</i> e inflamação.

Adaptado de Minafra & Bravatà, (2014); Niemantsverdriet *et al.*, (2012).

Células mais proliferativas tendem a ser mais radiosensíveis do que células quiescentes pois dispõem de um menor intervalo de tempo para reparar os danos celulares; diferentes células do organismo também apresentam uma radiosensibilidade diferente (Minafra & Bravatà, 2014).

A radiosensibilidade das células tumorais é influenciada pela presença de oxigénio no tecido, pelo que, quanto maior o nível de oxigénio presente, mais sensível é a célula. Também fatores como genes de proliferação celular, sinalização para vias de apoptose/proliferação celular influenciam a resistência celular aos agentes externos. A constante ativação dos mecanismos de reparação celular devido à existência de mutações no ADN permite às células tumorais permanecerem vivas (Minafra & Bravatà, 2014).

É reconhecido que o alvo da radiação ionizante é o ADN, mas fenómenos a nível proteico também podem levar à morte celular. As lesões que envolvem o ADN podem levar a quebras em uma ou nas duas cadeias (sendo as lesões de cadeia dupla mais letais) ou a fenómenos de *cross-linking* após a quebra de cadeias. Se as alterações não forem reparadas podem levar a mutações, instabilidade genómica e/ou morte celular (Minafra & Bravatà, 2014).

As lesões provocadas nas proteínas celulares levam à ocorrência de fenómenos pró-apoptóticos, dado que, com o dano proteico existe uma menor fidelidade na

reparação do ADN; a ação dos radicais sobre as proteínas tem os mesmos efeitos (Minafra & Bravatà, 2014).

A radiação ionizante ativa os mapas de sinais pró e anti-proliferativos levando ao desequilíbrio na decisão de sobrevivência ou apoptose celular regulados geneticamente, fatores envolvidos na progressão do ciclo celular, reparação do ADN e inflamação. A maior parte da ação anti-inflamatória ocorre por ativação da ciclooxigenase-2 (COX-2) que transforma o ácido arquidônico em prostaglandinas (F. M. Di Maggio *et al.*, 2015).

O dano nos tecidos pela radiação ionizante leva ao aparecimento dos sinais cardinais da inflamação, devido à comunicação entre o local da irradiação e o sistema linfático. O último mobiliza células anti-inflamatórias para todo o organismo levando ao aparecimento de consequências a nível sistêmico – macrófagos são as células mais recrutadas e verificam-se os efeitos das citocinas pró e anti-inflamatórias e pró e antioxidantes, linfócitos são recrutados para que a resposta imune seja mais adaptada; e a angiogénese é ativada (Schaue *et al.*, 2015).

A morte celular devido à exposição à radiação ionizante em radioterapia é influenciada por genes; os cinco tipos de morte celular encontram-se descritos na Tabela 2.3 (F. M. Di Maggio *et al.*, 2015; Minafra & Bravatà, 2014).

Tabela 2.3 - Tipos de morte celular que podem ocorrer no processo de inflamação por ação da radiação ionizante em radioterapia.

Tipo de morte celular	Eventos
Apoptose	Morte celular programada regulada geneticamente incluindo alterações citoplasmáticas e nucleares levando à fragmentação do ADN e ao aparecimento de protuberâncias na membrana celular que correspondem às vesículas onde se encontram os fragmentos celulares. Pode ocorrer por sinalização extracelular, fator de necrose tumoral (TNF), ou por via interna regulada pela mitocôndria, libertando o Citocromo C e a formação do complexo apoptótico (fator ativador da protease apoptóticas (Apaf-1) e procaspase-9). Ambos ativam as caspases pela degradação de proteínas e fragmentação do ADN.
Necrose	Ocorre após a exposição a uma elevada dose de radiação ionizante. Normalmente, ocorre sinalização da proteína adaptadora Fas (FADD), porém, a proteína-1 decide entre apoptose/necrose. Ocorre aumento de volume celular e inflamação do tecido normal circundante. Esta via também pode ser ativa por sinais apoptóticos quando estes se revelam insuficientes.
Catástrofe Mitótica	Ocorre durante ou após uma mitose com erros (síntese de ADN incompleta por exposição a radiação ionizante ou <i>stress</i> químico) e evita a instabilidade genómica levando à apoptose.
Autofagia	Mecanismo catabólico básico em que ocorre degradação dos componentes celulares disfuncionais ou desnecessários pela ação dos lisossomas. A microautofagia é o mecanismo principal no qual ocorre uma resposta adaptativa à sobrevivência ou ativação da morte celular não-apoptótica e sem interferência de caspases levando à fragmentação de proteínas e/ou detritos celulares para manter a homeostase. A escolha de sobrevivência/morte celular depende do tipo de tecido, dos genes e das proteínas de controlo da apoptose.
Senescência	Estratégia no processo de envelhecimento, especialmente em células epiteliais. O <i>stress</i> oxidativo e os erros no ADN após a exposição a radiação ionizante (normalmente, em baixas doses) são um estímulo para que o fenómeno ocorra de forma irreversível. Assim, as células vitais não são mais competentes para a proliferação.

Adaptado de Minafra & Bravatà, (2014).

Assim, a radioterapia induz inflamação nos tecidos do organismo e a consequente libertação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas-1 β , 6, 8 e α ; apesar de estas estarem envolvidas, o papel que cada uma desenvolve ainda está por explicar dada as diferentes concentrações que foram verificadas nos diversos estudos (Cheung *et al.*, 2015). Os danos provocados no ADN e nas proteínas contribuem para a toxicidade celular provocada pela radiação ionizante que poderá levar à morte celular

(Minafra & Bravatà, 2014).

No caso da quimioterapia, os mecanismos moleculares utilizados pela diversa medicação que pode ser utilizada passa pela inflamação, que por sua vez, influencia a proliferação tumoral, angiogénese e a metastização (Vyas, Laput, & Vyas, 2014).

A radiação e a quimioterapia causam necrose celular nos tecidos cancerígenos e naqueles que se encontram à sua volta desencadeando uma reação inflamatória. A cirurgia é também uma das opções de tratamento de cancro, a qual induz uma inflamação local ou sistémica desencadeada por uma lesão no tecido residual (Grivennikov, Greten, & Karin, 2010).

2.2 Fundamentos da Tecnologia PET-CT

2.2.1 Princípios Físicos

O decaimento radioativo pode ocorrer através de diversos mecanismos, entre os quais se encontra a fissão nuclear, o decaimento alfa, o decaimento beta-menos, a captura eletrónica ou a transição isomérica. Já os radioisótopos usados na tecnologia PET têm um decaimento beta-mais (β^+) (Saha, 2010; Ziessman, O'Malley, & Thrall, 2006b).

O decaimento β^+ ocorre em núcleos ricos em protões, segundo a Equação 2.1 (Saha, 2010).



Dado o átomo inicial, existe a transformação de um protão em um neutrão o que permite um aumento do rácio neutrão/protão e o decréscimo de um valor no número atómico em relação ao radionuclídeo-pai. Para que esta reação ocorra é necessária uma energia mínima de 1,022 MeV que é o equivalente em energia à massa em repouso de dois eletrões; posteriormente, a velocidade da partícula β^+ corresponde ao restante de energia. A emissão de um neutrino ocorre devido à necessidade de conservação do número leptónico (Saha, 2010; Ziessman *et al.*, 2006b).

2.2.2 Interação da Radiação Ionizante com a Matéria

Em algum momento, a radiação ionizante terá uma interação com a matéria envolvente e o resultado final depende da natureza do material e da radiação (Powsnen & Powsnen, 2006).

Existem, essencialmente, três tipos de fenômenos que podem ocorrer quando da interação da radiação ionizante com a matéria – efeito fotoelétrico, dispersão de *Compton* e produção de pares –, os quais se encontram ilustrados na Figura 2.5 (Powsnen & Powsnen, 2006).

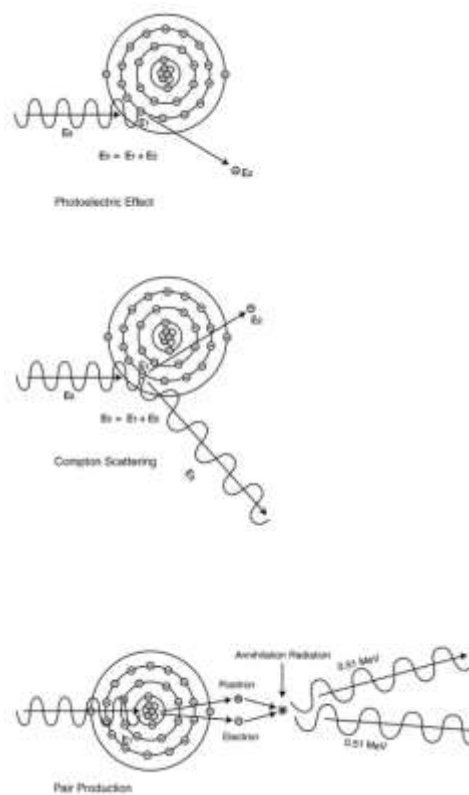


Figura 2.5 – Demonstração gráfica dos de efeito fotoelétrico, dispersão de Compton e produção de pares (Alenezi *et al.*, 2018).

A probabilidade de uma determinada interação ocorrer varia de acordo com a energia envolvida e o número atômico do material absorvedor, tal como pode ser verificado na Figura 2.6.

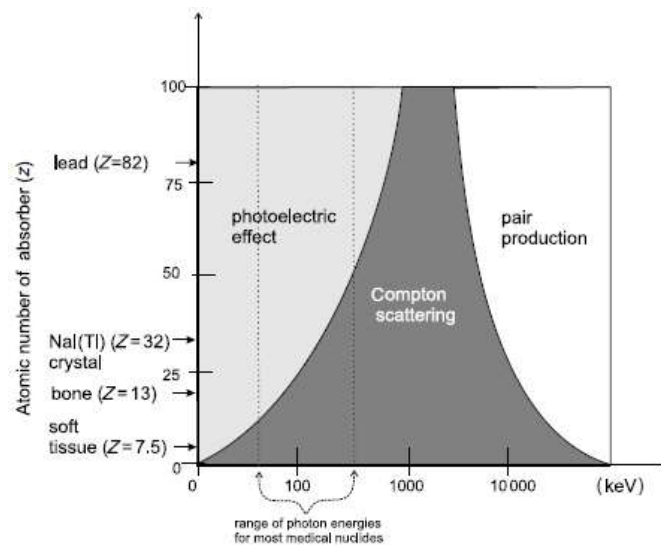


Figura 2.6 - Vários processos gerados quando da interação da radiação ionizante com a matéria e a importância relativa dos mesmos. Fonte: Powsnen & Powsnen, (2006).

Um resumo dos fenômenos de efeito fotoelétrico e da dispersão de *Compton* encontra-se na Tabela 2.4 (Powsnen & Powsnen, 2006).

Tabela 2.4 - Ocorrência dos fenômenos de dispersão de *Compton* e Efeito Fotoelétrico.

Tipo de interação da radiação com a matéria	Fenômeno
Efeitos de Compton	Ocorre com maior probabilidade em baixas energias e em meios com baixo número atômico e ocorre através da interação entre o fóton e um elétron do átomo (que dadas, as energias envolvidas, pode ser considerado <i>quase-livre</i>). Conseqüentemente, o elétron é expulso com energia e ângulos diferentes do fóton incidente. A energia cinética do elétron corresponde à restante energia da interação, logo, é menor do que a energia do fóton incidente.
Efeito Fotoelétrico	Ocorre com maior probabilidade em a baixas energias e em meios com elevado número atômico. A interação ocorre entre o fóton e um dos elétrons do átomo, sendo o fóton absorvido e o elétron ejetado com uma determinada energia cinética igual à diferença entre a energia do fóton incidente e a energia de ligação do elétron. O espaço vazio no cortejo eletrônico será posteriormente ocupado por um elétron proveniente de uma das camadas mais externas. Durante esta transição há lugar à emissão de radiação-X característica.

Adaptado de Powsnen & Powsnen, (2006).

Em jeito de conclusão, a diferença principal entre os fenômenos de dispersão de

Compton e efeito fotoelétrico relaciona-se com a absorção parcial ou total do fóton incidente, respetivamente.

A produção de pares não é uma interação presente na tecnologia PET. Nesta, o fóton incidente (com energia mínima de 1,022 MeV, que é uma energia bastante elevada) passa suficientemente próximo do núcleo do átomo para ser absorvido e dar origem a duas antipartículas (o positrão e o eletrão); o positrão viaja no meio perdendo a sua energia cinética até encontrar um eletrão. Sendo antagónicos, as duas partículas aniquilam-se e dão origem a dois fótons, pela conversão da massa em energia de acordo com a equação de Einstein, os quais são emitidos em direções quase opostas (cada fóton tem uma energia de 511 keV) - ver Figura 2.7. A aniquilação de pares está na base da tecnologia de PET (Part, 2011).

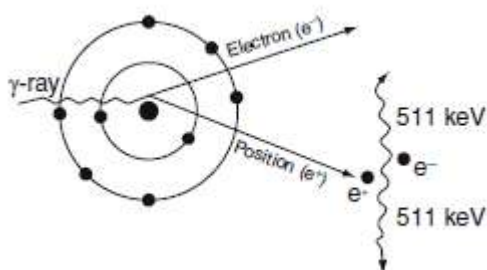


Figura 2.7 - Esquema da produção de aniquilação de pares – interação da radiação com a matéria mais importante na tecnologia PET. Fonte: (Part, 2011).

2.2.3 Princípio de Funcionamento de um Equipamento PET

Tipos de coincidências

Após a emissão dos dois fótons, estes são detetados pelo equipamento de PET, contudo, considerando que existem milhões destes fenómenos a ocorrer em cada exame é necessário ter a certeza de que os dois fótons provêm da mesma aniquilação. Assim, para que um evento seja considerado uma coincidência verdadeira, ambos os fótons têm de ser detetados por dois detetores dentro de uma janela temporal previamente definida. Sabendo a localização dos detetores envolvidos na deteção de dois fótons é possível inferir que a aniquilação positrão-eletrão e a correspondente emissão dos dois fótons ocorreu num ponto situado no segmento de reta que une os dois detetores, o qual é designado por *linha de resposta* ou

simplesmente LOR⁷ (Vaz, 2013).

Contudo, não existem apenas coincidências verdadeiras, podendo também ocorrer coincidências simples, aleatórias, dispersas e múltiplas. As características destas encontram-se apresentadas na Tabela 2.5 (Khalil, 2011).

Tabela 2.5 - Tipos de coincidências verificadas em PET e as suas contribuições para a imagem final.

Tipos de Coincidências	Contribuições para a Imagem PET
Coincidências Simples	Apenas um fóton é detetado, sendo que, o outro fóton pode estar fora da janela temporal ou fora do campo de visão. Corresponde à maior parte das coincidências nas aquisições PET e é um dos problemas das aquisições 3D.
Coincidências Verdadeiras	Deteção de dois fótons provenientes do mesmo evento e sem qualquer tipo de interação. São os eventos que se pretende obter, para tal, são adicionadas correções que permitem concluir que dois eventos se tratam de uma coincidência verdadeira e, assim, contribuirão para a imagem.
Coincidências Aleatórias	Deteção de dois fótons com origem em localizações diferentes, contudo, o tempo de deteção está incluído na janela temporal. Contêm informação de localização incorreta, diminuindo o contraste e a precisão quantitativa da imagem final. É frequente nos locais com elevado número de contagem (como o abdómen e a pélvis). Corresponde ao quadrado do número de contagens simples detetadas.
Coincidências Dispersas	Fótons detetados após sofrerem deflexão da verdadeira LOR, pelo que, contêm informação de localização incorreta. Ocorrem em função da distribuição da atividade e do tamanho da fonte. Têm o mesmo tipo de efeitos que as coincidências aleatórias.
Coincidências Múltiplas	Deteção de três ou mais coincidências na janela temporal definida. Nestes casos, o equipamento não consegue verificar onde ocorreu a aniquilação.

Adaptado de Khalil, (2011).

Todos os eventos que são detetados dentro da janela temporal definida fazem parte da imagem final, pois o equipamento de PET não é capaz de estabelecer uma diferença entre os vários tipos de coincidências que são detetados, contudo, coincidências aleatórias e dispersas contribuem para uma diminuição da qualidade de imagem. Não obstante, as coincidências verdadeiras são as únicas úteis para a imagem. Alguns dos vários tipos de coincidências podem ser observados na Figura 2.8 (Khalil, 2011).

⁷ Acrónimo inglês de *line of response*.

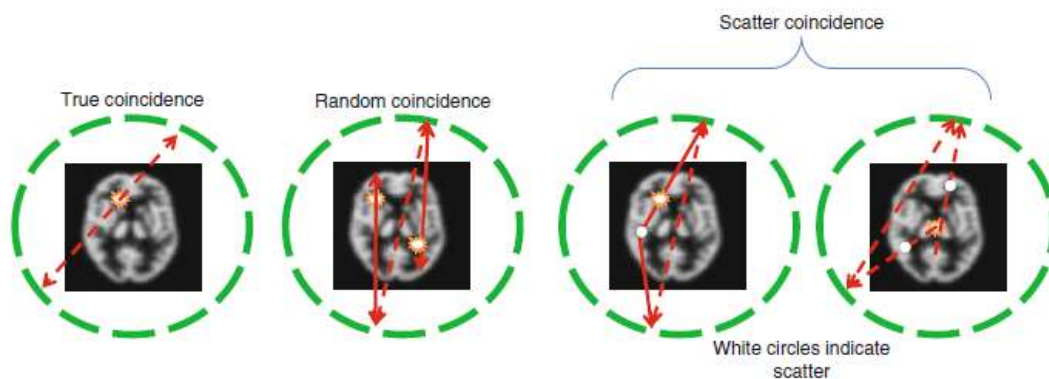


Figura 2.8 - Representação esquemática de alguns dos vários tipos de coincidências possíveis. Fonte: Khalil, (2011).

Modos de Aquisição

A aquisição em PET pode ser feita segundo um modo 2D ou 3D. As características principais destes modos de aquisição encontram-se descritos na Tabela 2.6.

Tabela 2.6 – Modos de aquisição 2D e 3D em PET.

Modo 2D	Modo 3D
Recorre à colimação física, existindo assim, septos entre os vários detetores do sistema PET permitindo reduzir a dispersão.	Os septos são retrácteis ou não estão presentes de todo.
Separação entre detores com recurso a material com elevado coeficiente de atenuação (como o tungsténio ou chumbo).	
É o modo de aquisição menos utilizado hoje em dia.	É o modo de aquisição mais utilizado hoje em dia.
Evita a deteção de coincidências não verdadeiras entre planos contíguos.	Dois fotões que sejam detetados em coincidência ao longo de uma LOR são contabilizados – colimação eletrónica. São necessários cerca de 100 mil dados para se estabelecer cada uma das coordenadas geométricas, pelo que a capacidade de armazenamento de dados também deve ser maior.
Reduz a deteção de fotões dispersos detetados de 30-40%.	Aumento do número de fotões dispersos de 30-40% e de coincidências aleatórias provenientes de fora do FOV.
Exige administração de atividade mais ou tempo de aquisição mais longo.	É possível administrar menos atividade ou reduzir o tempo de aquisição.
Sensibilidade de uma aquisição em 2D é de 2-3%.	A sensibilidade aumenta 4 a 6 vezes em relação ao modo de aquisição 2D. A sensibilidade é mais elevada no centro do FOV e diminui gradualmente à medida que nos afastamos para a periferia.

Adaptado de Lecoq, (2016); Saha, (2005); Turkington, (2001); Vaz, (2013).

Tipos de detetores

Existem inúmeros tipos de detetores de radiação; porém, abordaremos apenas os que podem ser usados na tecnologia PET (detetores de cintilação) (Lecoq, 2016).

O detetor de cintilação tem como principal função converter a energia dos fotões incidentes em radiação luminosa proporcional. Quando o fotão deposita a sua energia no cristal podem ocorrer fenómenos de efeito fotoelétrico e dispersão de *Compton*. Os eletrões libertados durante estes processos sofrem várias interações no cristal, as quais levam à excitação de outros eletrões com consequente emissão de radiação luminosa. Todavia, a distribuição espacial deste fenómeno leva a uma deterioração da informação sobre a localização espacial em que ocorreu a interação original. (Lecoq, 2016).

Primeiramente, é importante indicar as características do cristal ideal em PET: elevada eficiência na detecção de fótons, baixo tempo morto, boa resolução energética, comprimento de onda de emissão que corresponde ao fotocátodo dos tubos fotomultiplicadores (TFM⁸), bom índice de refração, flexibilidade mecânica, propriedades higroscópicas, fácil de manipular e de fabricar, baixo custo e elevada disponibilidade (Lecoq, 2016).

Vários cristais foram sendo propostos ao longo dos tempos e as características dos mais recentes aproximam-se cada vez mais das ideais (Lecoq, 2016).

As várias características dos cristais iodeto de Sódio enriquecido com Tálcio (NaI(Tl)), germano de bismuto (BGO), oxioriosilicato de lutécio ativado com ítrio (LYSO), oxioriosilicato de lutécio (LSO), oxioriosilicato de gadolínio (GSO) encontram-se indicadas na Tabela 2.7 (Lecoq, 2016).

Tabela 2.7 - Características dos vários cristais usados na tecnologia PET.

	NaI(Tl)	BGO	LSO	LYSO	GSO
Densidade (g/cm³)	3,67	7,13	7,4	4,53	6,71
Número atômico efetivo	50,6	74,2	65,5	34,2	58,6
Comprimento de atenuação (mm)	2,88	1,05	1,16	2,58	1,43
Tempo de decaimento (nanossegundos (ns))	230	300	40	70	60
Output de luz (fótons/keV)	38	6	29	46	10
Output de luz relativo (% NaI(Tl))	100	15	75	118	25
Comprimento de onda máximo (nanômetros)	410	480	420	420	440
Resolução energética intrínseca (%)	5,8	3,1	9,1	7,5	4,6
Resolução energética (%)	6,6	10,2	10	12,5	8,5
Índice de refração	1,85	2,15	1,82	1,8	1,91
Higroscópico	Sim	Não	Não	Não	Não
Robusto	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Coefficiente de atenuação linear (μ(cm⁻¹))	0,3411	0,9496	0,8658	0,3875	0,6978
Coefficiente de atenuação mássico (μ/ρ(cm²/gm))	0,0948	0,1332	0,117	0,853	0,104
Stopping power (para fótons de 511KeV)	Baixo	Elevado	Intermediário	-	Intermediário
Resolução energética	Elevada	Baixa	Intermediária	-	Intermediária

Adaptado de Lecoq, (2016).

⁸ Acrônimo em inglês de *photomultiplier tubes*.

Atualmente, a maior parte dos equipamentos de PET contêm cristais de BGO, LSO e GSO (Lecoq, 2016).

O cristal BGO tem um excelente poder de travagem conferindo-lhe elevada sensibilidade na deteção de fotões, sendo, por isso, o mais utilizado. A menor intensidade de luz dos fotões que provém de BGO também requer a utilização de pequenos TFM aumentando assim a complexidade e custo do sistema. O cristal BGO apresenta uma densidade e um número atómico aproximadamente 2 e 1,5 vezes maior do que os cristais de NaI(Tl), um coeficiente de atenuação linear ligeiramente maior, maior probabilidade de que a primeira interação gama seja uma interação fotoelétrica e o seu custo em relação aos restantes cristais (Lecoq, 2016).

O cristal LSO é relativamente recente e parece ter uma combinação ideal das vantagens da elevada produção de luz do NaI(Tl) e do alto poder de travagem dos fotões de BGO. Apesar da sua elevada saída de luz, a resolução de energia global do LSO não é tão vantajosa como a do NaI(Tl) e contém isótopos naturais, como o Lutécio-176 (^{176}Lu), com uma semivida de $3,8 \times 10^{10}$ anos e decaimento beta menos com libertação de fotões gama com energias de 88-400 keV. Portanto, o seu uso em aplicações de baixa energia é restrito. Apresenta excelentes propriedades físicas – elevada densidade e elevado Z (logo, maior eficiência de deteção), uma constante de decaimento mais baixa do que os restantes cristais, o que o torna vantajoso para o tempo de coincidência, taxas de deteção mais elevadas e uma maior saída de luz dos cristais, permitindo o uso de um maior número de cristais e de menor dimensão por TFM (aumentando, assim, a resolução espacial). Contém uma quantidade muito baixa de radioatividade natural proveniente da presença de ^{176}Lu , gerando alguma radioatividade de fundo, mas não o suficiente para interferir numa imagem de PET (Lecoq, 2016).

O cristal GSO tem propriedades físicas úteis para os detetores de PET. A resolução energética é melhor e caracteriza-se por uma saída de luz mais uniforme em relação ao cristal LSO. Contudo, também apresenta desvantagens, como sejam menor resolução energética intrínseca, menor densidade, maior tempo de decaimento e maior fragilidade, o que implica maior custo de produção (Lecoq, 2016).

Equipamentos de PET com detetores LSO, LYSO ou GSO têm um limite inferior de energia de 400 keV, pelo que, uma quantidade significativa de fotões dispersos pode ser rejeitada. Já um equipamento PET com detetores BGO tem pior resolução energética, dado que a janela energética é maior e o limite inferior de energia se encontra nos 300 keV, resultando em imagens com mais coincidências dispersas

(Lecoq, 2016).

Em todos os cristais ocorre principalmente o efeito fotoelétrico, porém, a proporção em que tal ocorre é diferente de acordo com o tipo de material – ver Figura 2.9. (Lecoq, 2016).

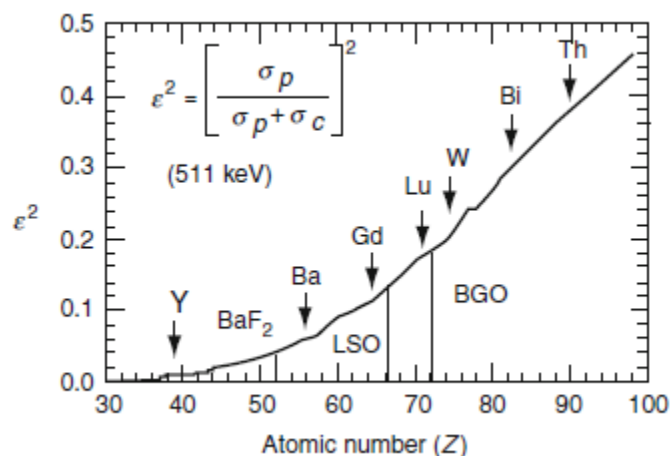


Figura 2.9 - Probabilidade de ocorrência de efeito fotoelétrico quando da interação de fótons de 511 keV com os diferentes tipos de cristais. Verifica-se um aumento desta probabilidade à medida que aumento do número atômico do cristal. Fonte: Khalil, (2011).

Imediatamente a seguir ao cristal encontra-se o guia de luz, que pode conter materiais como vidro ou acrílico, e é responsável por direcionar e maximizar a radiação luminosa para os TFM, impedindo a sua refração (Khalil, 2011).

Os TFM correspondem a tubos de vidro em vácuo com um fotocátodo numa das suas extremidades, dez dínodos no meio e um ânodo na outra extremidade, e produz um sinal elétrico proporcional aos fótons que atingiram o fotocátodo. Também estes evoluíram ao longo dos tempos e, atualmente, utiliza-se o modelo em módulo que consiste num único bloco de cristal para dois TFM permitindo uma elevada sensibilidade e precisão na localização dos eventos, obtendo-se uma resolução espacial de apenas alguns mm (Khalil, 2011).

Atualmente, e com vista a substituir os TFM, estão disponíveis os fotomultiplicadores de silício (SiPM) que permitem construir detetores com cristais mais pequenos e melhor resolução espacial, melhorando a qualidade dos achados clínicos. Casey *et al.*, (2017) desenvolveu um estudo em PET-CT com cristais LSO (acoplados a SiPM) de acordo com as normas internacionais. Os resultados obtidos para a FWHM foram de 3,23 mm segundo a direção radial, 3,27 mm segundo a direção tangencial e 3,84 mm segundo a direção axial, recorrendo ao uso de algoritmos de reconstrução iterativa: tais resultados indicam uma melhoria bastante

significativa da resolução espacial em relação às opções atualmente disponíveis no mercado. Concluiu igualmente que a resolução temporal se situa nos 249 picosegundos e que tal valor representa também uma melhoria relativamente às outras opções disponíveis no mercado (Casey *et al.*, 2017; SensL - Sense Light Limited, 2018; Xiaoli Li *et al.*, 2011). Assim, os cristais LSO utilizados conjuntamente com SiPM's representam, atualmente, a melhor opção para equipamentos PET de elevada *performance* (Casey *et al.*, 2017).

Pré-processamento do sinal

O sinal elétrico obtido à saída do TFM (ou SiPM) é amplificado por um pré-amplificador que faz o ajuste de impedâncias entre este e o amplificador principal, facilitando o seu processamento subsequente. O amplificador amplifica e modela o sinal até um fator de mil, convertendo-o num impulso simétrico e diminuindo o efeito do ruído eletrónico (Khalil, 2011).

O analisador de altura de impulsos tem como função separar sinais resultantes da deteção de fótons de diferentes energias, descartando os sinais resultantes de radiação de fundo, radiação dispersa ou que provenham de outros isótopos, para que apenas os sinais decorrentes de fótons desejados sejam registados. É também capaz de discriminar os eventos que ocorrem no cristal e que sejam armazenados no computador, bem como aqueles que forem rejeitados. Seguidamente, encontra-se o circuito de coincidências que analisa os sinais de amplitude adequada provenientes de detetores opostos e determina se estes foram detetados dentro do intervalo de tempo que foi definido para a janela de coincidências. A passagem do sinal analógico para valores digitais equivalentes é reservada ao conversor analógico-digital. Após esta etapa final ocorrer é possível observar a imagem no computador (Khalil, 2011) após a aplicação de complicados métodos computacionais de reconstrução tomográfica.

Existem várias características inerentes a todos os sistemas de PET e que permitem verificar se este é eficiente ou não – ver Tabela 2.8.

Tabela 2.8 - Fatores inerentes aos equipamentos PET e que têm influência na imagem final.

Fatores	Equipamento PET
Sensibilidade	Número de contagens detetadas por unidade de tempo por unidade de concentração radioativa presente numa fonte. É influenciada pelo tempo de decaimento, densidade, Z e espessura do material. Pode ser melhorada com o aumento do número de anéis do sistema, contudo, irá

	sempre diminuir do centro para a periferia. A sensibilidade de um equipamento PET situa-se entre 2-10%.
Resolução Espacial	Distância mínima entre dois pontos da mesma imagem que possam ser distinguidos pelo sistema. É influenciado por fatores físicos e instrumentais, como o tamanho do detetor ou o percurso do positrão. É avaliada através do gráfico <i>Full Width Half Maximum</i> (FWHM). A única forma de melhorar este valor é aproximar a fonte radioativa do centro do anel de detetores.
Resolução Energética	Capacidade de distinguir fótons com energias que se encontram muito próximas. Também é medida através do FWHM. Quando mais elevado este valor, maior a capacidade do sistema de rejeitar fótons dispersos.
Tempo morto	Tempo que o cristal demora para estar pronto para aceitar novos eventos após uma deteção. Pretende-se o menor valor possível, permitindo que o sistema detete o maior número de eventos possível, melhorando a sensibilidade.
Resolução Temporal	Aceitação do máximo de eventos verdadeiros e rejeição do máximo de eventos aleatórios. É necessária uma pequena janela de aceitação (normalmente entre 6-12 ns), diminuindo o número de eventos que ocorrem durante o tempo morto. Valor deve ser inferior a 5%.
Fração de Dispersão	Fração de eventos de dispersão que são detetados pelo equipamento. Um baixo valor indica uma melhor qualidade das imagens. É um dos parâmetros mais usados para comparação entre equipamentos PET.
Contraste	Valores relativos de densidade de contagens entre as áreas adjacentes na imagem de um objeto. É influenciado pela densidade de contagens, radiação dispersa, tamanho da lesão e movimento do doente.
Noise Equivalent Counting Rate (NECR)	Permite a quantificação do ruído. Em modo 2D, corresponde às coincidências verdadeiras devido à ação dos septos em travar as coincidências dispersas e aleatórias; aumenta linearmente com a atividade e não existe taxa de contagens ou atividade ótimas. Em modo 3D, a taxa de coincidências verdadeiras e dispersas são proporcionais à atividade, as coincidências aleatórias são proporcionais ao quadrado da atividade. Quanto maior a eficiência energética dos cristais e menor a janela temporal, menor será a taxa de coincidências aleatórias para uma dada atividade.
Time-of-Flight (TOF)	Capacidade de determinar o intervalo de tempo entre a deteção de cada um dos fótons emitidos a partir da mesma aniquilação, ou seja, determinar com exatidão na LOR onde se encontra o local de aniquilação. É necessário um cristal com excelente resolução temporal, assim a localização ocorre de acordo com a distribuição de <i>Poisson</i> na LOR, melhorando a resolução global do sistema e o contraste das imagens.

Adaptado de Karp, Surti, Daube-Witherspoon, & Muehlelehner, (2008); Khalil, (2011).

2.2.4 Breve Descrição do Princípio de Funcionamento em CT

A CT é uma técnica imagiológica que permite a obtenção de imagens seccionais de uma dada região de interesse através da determinação dos diferentes coeficientes de atenuação dos vários tecidos do corpo humano. Assim, utilizam-se fótons X que percorrem o corpo do doente sofrendo uma atenuação diferencial de acordo com o tipo de tecido formando, no final, um padrão de coeficientes de atenuação e as imagens de CT são reconstruídas (Townsend *et al.*, 2004).

No exame de PET-CT, a primeira aquisição corresponde ao topograma que permite efetuar o planeamento. Posteriormente, é realizada uma aquisição helicoidal em torno do doente para aquisição de perfis de atenuação. Esta técnica permite remover artefactos respiratórios e diminuir o tempo total de aquisição do exame (Shreve & Townsend, 2012).

A união entre as tecnologias PET e CT é bastante importante, pois permite a localização correta de uma estrutura que apresenta um elevado *uptake*, tornando-se uma vantagem aliar estas duas tecnologias em equipamentos híbridos. Outra das vantagens reside na correção de atenuação, ou seja, dos fótons provenientes da aniquilação de pares, apenas uma pequena parte atravessa o corpo sem sofrer qualquer tipo de interação. A maioria dos fótons irá percorrer uma distância variável antes de sofrer dispersão de *Compton* ou efeito fotoelétrico, podendo, assim, ser atenuados, o que leva à perda de fótons no interior do corpo do doente (Townsend *et al.*, 2004).

Esta atenuação implica uma perda de uniformidade nas imagens devido à diminuição do número de coincidências verdadeiras, sendo que esta se torna mais óbvia nos tecidos centrais do que nos tecidos periféricos, uma vez que, nos primeiros, os fótons têm que atravessar diversos órgãos. Assim, é importante a aplicação de métodos de correção de atenuação para os fótons que são detetados (Townsend *et al.*, 2004).

Já se utilizaram diversos tipos de métodos de correção de atenuação, contudo, apenas com o uso combinado da técnica de PET com CT de transmissão é possível obter um mapa de correção de atenuação específico para cada doente. Neste caso, este é obtido no mesmo posicionamento que o usado para uma aquisição PET, sendo a sua utilização mais simples. Obtém-se um mapa com os diferentes fatores de atenuação, sendo estes utilizados para corrigir a aquisição da técnica de emissão (Townsend *et al.*, 2004).

O fator de correção depende da energia dos fótons, logo, os fatores de correção obtidos com raios-X na CT devem ser ajustados para os fótons de 511 keV através da aplicação de uma escala que relaciona os coeficientes de atenuação dos tecidos para as diferentes energias. Assim, os fatores de correção de atenuação são calculados para cada *pixel* e aplicados à imagem de PET (Townsend *et al.*, 2004).

2.2.5 Amostras de dados

Os equipamentos de PET que têm uma geometria cilíndrica proporcionam uma melhor eficiência de detecção do que outros tipos de geometrias pois têm vantagens ao nível da dimensão da amostra de dados e da resolução espacial (Khalil, 2011).

Eventos que sejam detetados mais próximos do centro do campo de visão têm uma maior probabilidade de chegarem aos detetores segundo direcções perpendiculares a estes e de os dois fótons atingirem os detetores pares opostos com intervalos de tempo próximos de zero e que se encontram no FOV do detetor. À medida que existe uma aproximação em relação à periferia, as LORs não se encontram tão espaçadas em comparação com aquelas que se encontram mais próximas do centro do campo de visão (Khalil, 2011).

O método de reconstrução assume a ocorrência de uma amostragem uniforme ao longo de todo o campo de visão, pelo que é necessária a aplicação de factores de correção para este problema. A solução encontrada designa-se por *correção de arco* e a sua aplicação é particularmente importante em objetos de grandes dimensões, devido à maior distância entre a periferia e o centro (Khalil, 2011).

A natureza discreta dos cristais presentes nos detetores impõe algumas restrições físicas ao regime de amostragem, sendo que não é possível usufruir de todas as capacidades de resolução do equipamento (Khalil, 2011).

A resolução espacial é definida com base em dois parâmetros:

- Amostragem linear – define-se pela largura do detetor;
- Amostragem angular – definida pelo número de detetores disponíveis no anel.

A subamostragem é um dos problemas de resolução que há muito é relatado e já vários esquemas de amostragem foram construídos como solução para este (Khalil, 2011).

2.2.6 Reconstrução de imagens PET-CT

Os dois principais métodos de reconstrução de imagens PET-CT correspondem à retroprojeção filtrada (FBP), conhecida como reconstrução analítica, e a reconstrução iterativa. Existem dois tipos principais de reconstrução iterativa: *Ordered Subset-Expectation Maximization* (OSEM) e *Maximum Likelihood-Expectation Maximization* (MLEM) (Khalil, 2011).

A retroprojeção filtrada apresenta a vantagem de ser mais simples e rápida; no entanto, não permite modelar o ruído (ou mesmo a ocorrência de artefactos) durante a reconstrução da imagem (Khalil, 2011).

Por outro lado, os métodos de reconstrução iterativos superam largamente o anterior no que respeita à robustez face à presença de ruído nos dados adquiridos, assim, os locais da imagem onde exista uma baixa atividade podem ser reconstruídos de modo a que tenha melhores propriedades de ruído (Khalil, 2011).

Os filtros de suavização no método FBP permitem eliminar as desvantagens do filtro de rampa, mas dão origem a imagens com pior resolução espacial. Já nos métodos OSEM e MLEM, as estruturas de pequeno tamanho são degradadas mais lentamente do que as de grandes dimensões à medida que o ruído aumenta. Tal dá origem à produção de informações metabólicas com propriedades de resolução espacial variável, o que pode torna-se uma desvantagem se for necessário aplicar um elevado número de iterações; assim, deve existir a aplicação de um filtro de pós-movimento que tem como intenção reduzir a amplificação do ruído gerado após os vários processos iterativos, melhorando a qualidade visual (Khalil, 2011).

No método FBP, deve ser mantido um limite entre o ruído e a resolução espacial quando se selecciona o *cut-off* do filtro. Contudo, a intensidade do ruído depende da intensidade do sinal, pelo que, alcançar um *trade-off* de variância de polarização para este tipo de filtragem não é o mais eficiente. O número de subconjuntos, de iterações e o *kernel* de suavização utilizados na reconstrução iterativa podem ser otimizados de acordo com o objetivo final da imagem. O método FBP melhora a resolução espacial da imagem com recurso ao filtro de rampa, contudo ocorre amplificação de ruído requerendo cálculos da função de transferência de modulação do sistema (Khalil, 2011).

Concluindo, o método de reconstrução escolhido influencia a resolução espacial que as imagens PET-CT apresentam no final. E a importância de melhorar a resolução espacial nas imagens reconstruídas traz vários benefícios, entre os quais: uma maior

precisão quantitativa, melhor contraste lesão/*background* e a redução do efeito de volumes parcial (Khalil, 2011).

2.2.7 Radiofármacos utilizados em PET-CT

Por forma a dar resposta aos vários casos em que a tecnologia PET-CT é aplicada, foram estudados vários radionuclídeos que podem ser utilizados de maneira a dar resposta à maioria das indicações clínicas. As características físicas dos radionuclídeos mais aplicados encontram-se indicados na Tabela 2.9 (Kakhki, 2007), contudo, apenas o radiofármaco ^{18}F -FDG é utilizado para o tipo de exames abrangidos nesta dissertação, dado que se pretende realizar a avaliação do metabolismo glicolítico.

Tabela 2.9 - Características físicas e local de produção dos radionuclídeos mais utilizados na tecnologia PET.

Radionuclídeo	Fonte	Tempo de semivida (minutos)	Energia positrónicas máximas (e médias) (keV)
Carbono-11	Ciclotrão	20,4	970 (390)
Azoto-13	Ciclotrão	9,96	1190 (490)
Oxigénio-15	Ciclotrão	2,07	1720 (740)
Flúor-18	Ciclotrão	110	635 (250)
Gálio-68	Gerador/Ciclotrão	68	1899 (836)
Rubídio-82	Gerador	1,25	3356 (1532)

Adaptado de Kakhki, (2007).

Neste momento, o radiofármaco ^{18}F -FDG é amplamente utilizado no contexto oncológico devido à elevada acumulação nos locais de elevada atividade glicolítica e ao facto do seu período de semi-desintegração facilitar a produção e o transporte deste radiofármaco desde o ciclotrão até ao departamento onde será utilizado (Czernin *et al.*, 2013).

No tumores, geralmente, ocorre um aumento do número de transportadores de glucose nas membranas celulares e um aumento de enzimas hexoquinase (especificamente, hexoquinase-1) (Schiepers & Hoh, 2006; Ziesman, O'Malley & Thrall, 2006a).

Devido à biologia das células tumorais, e sendo o ^{18}F -FDG um análogo da glucose, esta molécula entra nas células e é fosforilado de acordo com o mecanismo da glucose com recurso à enzima glucose-6-fosfatase; contudo, o seu metabolismo é incapaz de terminar devido à falta de um átomo de oxigénio na posição cinco, ficando apenas retida na célula, possibilitando a sua visualização através da aquisição PET-CT (Ziessman *et al.*, 2006a).

O *uptake* que ocorre nos vários tipos de tumores pode variar de acordo com o número de células viáveis que o tumor contenha e com a elevada expressão dos transportadores de glucose-1 (GLUT-1) (Schiepers & Hoh, 2006). O mecanismo de *uptake* pode ser verificado na Figura 2.10 (Ziessman *et al.*, 2006a).



Figura 2.10 - Mecanismo cinético intracelular do radiofármaco ^{18}F -FDG. Fonte: Ziessman *et al.*, (2006a).

O modo de excreção ocorre a nível renal, contudo, uma pequena percentagem ocorre a nível gastrointestinal. A imagem deve ser adquirida 60 minutos após a administração do radiofármaco, dado que nesse momento ocorre o *uptake* máximo e um baixo nível de *background* (Ziessman *et al.*, 2006a).

Existem vários órgãos nos quais a captação de ^{18}F -FDG ocorre de uma forma normal, uma vez que o seu mecanismo se baseia na glucose – um exemplo de uma imagem PET-CT completamente normal pode ser verificada na Figura 2.11 (Ziessman *et al.*, 2006a).

Na Figura 2.11 pode verificar-se uma captação intensa a nível cerebral e no sistema urinário e uma captação moderada a nível hepático, cardíaco e no intestino. A captação a nível muscular é variável e depende do facto do doente cumprir uma das partes da preparação do exame, nomeadamente, não se mover durante o tempo de *uptake*, entre a administração do radiofármaco e a aquisição das imagens (Ziessman *et al.*, 2006a). A captação que pode existir a nível orofaríngeo também é bastante variável, contudo, na maioria dos casos existe um aumento do *uptake* após a realização de terapia nesta zona (Ziessman *et al.*, 2006a).



Figura 2.11 - Biodistribuição normal de ^{18}F -FDG num estudo PET-CT. Fonte: (Ziessman *et al.*, 2006a).

É ainda importante referenciar que um elevado *uptake* de glucose não é específico para neoplasmas, uma vez que tal também ocorre em processos inflamatórios e em todos os processos dependentes de glucose (Schiepers & Hoh, 2006).

A terapia e a ocorrência de inflamação também introduzem alterações nas imagens PET-CT. O grande problema associado à inflamação é que não é possível distinguir o *uptake* correspondente a uma situação inflamatória ou tumoral, pois em ambas ocorre captação de radiofármaco devido ao elevado metabolismo glicolítico. Dada esta situação, a maior parte dos autores concorda que existe um período mínimo que se deve aguardar após a realização de quimioterapia, radioterapia ou uma cirurgia até à realização do exame de PET-CT para que a influência destes artefactos no diagnóstico possa ser minimizada – ver Tabela 2.10 (Ziessman *et al.*, 2006a).

Tabela 2.10 - Situações clínicas que podem levar à alteração da realização do exame de PET-CT e o tempo de espera associado às mesmas.

Situação	Tempo de Espera necessário entre terapia e PET-CT
Clínica	
Cirurgia	4-6 semanas
Quimioterapia	Duas semanas ou deve ser realizado imediatamente antes do ciclo de quimioterapia seguinte
Radioterapia	3 meses

Adaptado de Ziessman *et al.*, (2006a).

Porém, quando esta calendarização não é cumprida ocorrem alterações nas imagens finais – um exemplo está presente na Figura 2.12 – na qual se verifica *uptake* em zonas expostas a terapia (zona indicada pela seta vermelha), pelo que será quase impossível saber se se trata de uma continuação da patologia ou de efeitos causados pela exposição à terapia exposta (Ziessman *et al.*, 2006a).

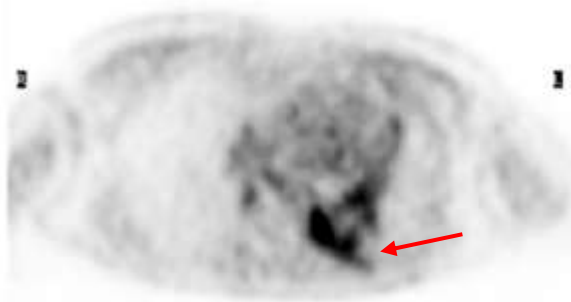


Figura 2.12 - Verificação de captação de ^{18}F -FDG no pulmão esquerdo após a exposição à radiação.
Fonte: (Ziessman *et al.*, 2006a).

Cui *et al.*, (2015) foi um dos autores que verificou que é possível efetuar uma diferenciação entre patologia tumoral e processo inflamatório recorrendo apenas ao uso de ^{18}F -FDG. Tal ocorre com a realização de duas imagens: a primeira, adquirida 60 minutos após a administração do radiofármaco (de acordo com o protocolo *gold standard*) e uma segunda imagem adquirida entre os 90 e os 120 minutos após a administração. A justificação para a realização da segunda imagem reside no facto de o processo inflamatório reter ^{18}F -FDG por um período de tempo mais longo do que o processo tumoral.

Ao nível de estudos da tiroide (incluindo carcinomas PTC), o iodo é o radioisótopo mais importante; é consumido sobretudo na forma de iodeto e removido da circulação

principalmente pela tiroide e pelos rins. O iodeto, captado pela tiroide, será por sua vez utilizado para a produção de hormonas tiroideias; desta forma, a utilização de iodo radioativo permite um acesso mais fiável à atividade metabólica desta glândula (Chung, 2014).

É ainda de acrescentar que, no caso de observação de tumor benignos da tiroide, era de esperar que os valores associados ao SUV_{max} e SUV_{mean} fossem menores em comparação com os valores obtidos em carcinomas. Por exemplo, Stangierski *et al.*, (2014) analisou 46 pacientes com tumores benignos da tiroide obtendo o valor de $3,2 \pm 2,8$ g/mL. É ainda considerado que os tumores malignos têm um SUV_{max} geralmente mais elevado; o mesmo autor obteve o valor médio de $7,1 \pm 2,8$ g/mL tendo concluído que o mesmo apresenta um valor crescente de acordo com o tipo histológico do tumor (Schlumberge & Torlantino, 2000).

2.2.8 Quantificação da Imagem PET-CT

Aquando da realização de um exame PET-CT com ^{18}F -FDG, a análise visual das imagens não é suficiente, ou seja, aquando da avaliação de resposta à terapia, estadiamento ou *follow-up* torna-se mais desafiante e é necessária a utilização de métodos quantitativos. Tal permite tornar este tipo de imagem mais fiável e menos dependente do observador, medindo o prognóstico e a avaliação da resposta do tumor à terapia. A quantificação de uma imagem de ^{18}F -FDG permite uma avaliação precoce e precisa, bem como, estratificar doentes que respondem ou não a uma determinada terapia (Boellaard, 2009).

É possível fazer uma quantificação da taxa de metabolismo glicolítico, sendo para isso necessária a realização de um estudo dinâmico com duração entre 60 e 90 minutos, o que se torna desconfortável para o doente; porém, esta quantificação é limitada devido ao facto de o FOV ter apenas 20 centímetros, o que resulta inevitavelmente na perda de alguma informação sobre o que acontece nas regiões circundantes. Dadas as desvantagens associadas a esta técnica, foi desenvolvida a possibilidade de quantificação com recurso a imagens estáticas (Boellaard, 2009).

O SUV é um parâmetro de semi-quantificação (Yoder *et al.*, 2015), sendo atualmente o mais utilizado em PET-CT. O SUV representa a absorção de ^{18}F -FDG no tumor durante um intervalo de tempo após a administração do radiofármaco e é normalizado pela atividade que foi administrada e para um fator de massa (que é, geralmente, a massa corporal ou índice de massa corporal) (Boellaard, 2009).

A fórmula associada ao SUV tem em conta o fator massa corporal e encontra-se descrita na Equação 2.2 (Boellaard, 2009):

$$SUV (g/cm^3) = \frac{\text{Atividade administrada (MBq/cm}^3\text{)}}{\text{Atividade administrada (MBq)/Peso Corporal (g)}} \quad (\text{Eq. 2.2})$$

Vários fatores podem influenciar o valor de SUV, a saber: fatores de natureza fisiológica (nível de glicemia ou presença de inflamação) ou parâmetros técnicos (por exemplo, alteração dos parâmetros de reconstrução da imagem). Por exemplo, na Figura 2.13 apresenta-se o mesmo estudo mas com a aplicação de dois métodos de reconstrução diferentes (Boellaard, 2009).

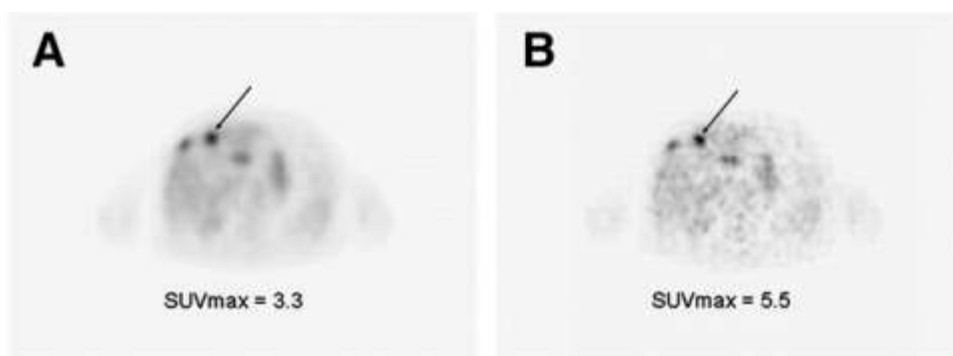


Figura 2.13 - Efeitos da aplicação de dois métodos de reconstruções no SUV_{max} de um estudo. Na imagem (A), o estudo foi reconstruído com recurso ao OSEM, aplicando-se duas iterações e oito sub-sets numa matriz de 128×128 e um filtro de suavização gaussiano com FWHM de 8 mm. Na imagem (B), o estudo foi reconstruído com recurso ao OSEM com quatro iterações e 16 sub-sets, uma matriz de 256×256 e um filtro gaussiano de suavização com um FWHM de 5 mm. Fonte: Boellaard, (2009).

O exemplo apresentado na Figura 2.13 indica que é necessária a criação de um *standard*, caso contrário, comparações entre as várias imagens provenientes de diferentes departamentos ou de vários estudos tornam-se impossíveis. Contudo, é difícil eliminar diferenças introduzidas pela utilização de algoritmos de reconstrução e análise de dados diferentes, dado que os equipamentos pertencentes a diferentes empresas têm diferentes protocolos associados (Boellaard, 2009; Schiepers & Hoh, 2006).

Capítulo III – Materiais e Métodos

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo (StatsDirect, 2017), que incide numa população que realizou o exame médico PET-CT entre 1 de Agosto de 2007 e 12 de Julho de 2012, no *University Hospital of Coventry and Warwickshire*.

3.2 Amostra

De 321 doentes que realizaram PET-CT, apenas uma amostra de 111 doentes cumpriu os critérios de inclusão.

De forma a cumprir os objetivos propostos, criaram-se 3 grupos de doentes: os que realizaram exame de PET-CT para estudo de PTC, de SCC e de *dual-time-point*. Para facilitar a apresentação e discussão de resultados, cada grupo de pacientes foi designado por Est-PTC, Est-SCC e Est-DTP, respetivamente.

Dos 111 doentes estudados, 7 (6,3%) realizaram o Est-PTC e 95 (85,6%) o Est-SCC. O Est-DTP compreendeu a amostra total de 111 doentes.

3.3 Classificação Histológica de Tumores Malignos

A classificação histológica do SCC foi tida em atenção durante esta dissertação, uma vez que a apresentação dos resultados ocorre de acordo com o tipo de tumor primário que é observado. O *University Hospital of Coventry and Warwickshire* utiliza a

classificação do *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para o SCC (Kimple *et al.*, 2014) para o SCC e a classificação apresentada em Brierley, Gospodarowicz, & Wittekind (2017) para PTC.

3.4 Metodologia

Cada doente foi informado da data de realização do exame por carta, na qual foi explicada a natureza do exame e o respectivo procedimento de preparação para a sua execução. Além disso, foi também pedido ao doente que confirmasse que iria comparecer na data e hora indicadas.

Quando o doente chegou ao departamento, preencheu um questionário com todas as suas informações (Anexo I). Registou-se a altura e a sua massa corporal para que a atividade de ^{18}F -FDG fosse preparada, e outras informações importantes para o cálculo do SUV.

Foi apresentada ao doente uma breve explicação do procedimento a implementar para a realização do estudo, a duração do mesmo e como cada uma das etapas da preparação são importantes para a obtenção do resultado final. Foi verificado o jejum do doente (pelo menos 4-6 horas antes da realização do exame) e o índice de glicemia (que se deveria situar entre 4,6 e 8 mmol/L). Foi indicado ao doente que não iria ter qualquer tipo de efeitos secundários, mas que se deveria manter afastado de mulheres grávidas e crianças durante um período de 12 horas após a administração do radiofármaco por uma questão de radioproteção, bem como ingerir bastantes líquidos (considerando que a maior parte da excreção do radiofármaco ocorre por via urinária). No final, foi dada a oportunidade ao doente de apresentar as suas dúvidas, as quais foram esclarecidas.

Para além disso, foi explicado o procedimento de investigação, bem como foi recolhido o consentimento informado do doente para que o estudo pudesse ser oficialmente utilizado (Anexo II).

Foi pedido a cada doente que vestisse uma roupa cedida pelo serviço e que se deitasse numa cama que se encontrava numa sala com uma temperatura ambiente de 24 graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$), tendo, após cerca de 20 minutos sido administrado o radiofármaco por via endovenosa e o doente permanecido em repouso durante uma hora. Por indicação médica, a alguns doentes foi administrado contraste não-iodado por via oral durante a hora de repouso, porém, este não interfere na quantificação do valor de SUV. Após o repouso, foi pedido ao doente que esvaziasse a bexiga para

conforto do mesmo durante a realização do estudo de PET-CT e para facilidade na aplicação dos métodos de reconstrução e correção da imagem. O estudo de PET-CT começou com a aquisição de uma imagem denominada *topograma*, a qual é utilizada para estabelecer os limites da aquisição. Em seguida, foi adquirida uma imagem de CT de baixa dose e, por último, de PET – parâmetros descritos na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 – Parâmetros de aquisição em PET-CT.

Parâmetros de Aquisição em PET-CT	
CT	
Voltagem	110 keV
Potência	30 mA
Matriz	128x128 pixels
Tempo por rotação	0,8 segundos/rotação
Pitch	2
FOV	Transversal, 20 cm
Espessura de corte	2,5 mm
PET	
Tempo por <i>bed</i>	3 minutos
Tempo total de aquisição aos 60 minutos	30 minutos (desde a base do crânio até ponto médio do fémur)
Tempo total de aquisição aos 90 minutos	9 minutos (desde o topo do crânio até área apical do pulmão)
Posicionamento aos 60 minutos	Supino, braços elevados (sempre que possível), caso contrário, repousados em cima do abdómen
Posicionamento aos 90 minutos	Supino, em cima do abdómen
Matriz	128x128 pixels
Reconstrução	Iterativa (OSEM, 2 iterações, 8 <i>subsets</i>)
Co-Registo	Imagens axiais, sagitais e coronais

O posicionamento de cada doente foi realizado com recurso a *lasers*, os quais visam garantir que o paciente fica o mais próximo do centro do FOV, de maneira a melhorar a distribuição da dose de CT. Todas as informações relativas ao protocolo de aquisição foram registadas num documento específico (ver Anexo III).

Os valores de SUV_{max} e o SUV_{mean} foram calculados em várias regiões da imagem de acordo com as zonas de captação mais elevada (hipercaptação) indicadas no relatório médico. Neste caso, foi utilizada a vista coronal para quantificação dos valores de SUV e o corte em que a lesão apresentava a maior taxa de contagens para que o valor de SUV_{max} fosse o mais correto possível. O valor de SUV foi calculado automaticamente através da normalização da concentração de atividade presente a

nível regional, a atividade administrada e a massa corporal do doente. O resultado final é apresentado em grama/mL (g/mL), conforme a Equação 2.2.

Foi ainda calculado o índice de retenção (RI⁹) nas imagens adquiridas aos 60 e 90 minutos através da Equação 3.1.

$$RI = \frac{(SUV_2 - SUV_1)}{SUV_1} \times 100 \quad (\text{Eq. 3.1})$$

em que SUV₁ e SUV₂ correspondem aos valores de SUV quantificados nas imagens adquiridas 60 e 90 minutos após a administração de ¹⁸F-FDG, respetivamente.

Para cada lesão, o valor de RI foi calculado duas vezes, a partir dos valores SUV_{max} e SUV_{mean}; de acordo com Shimizu *et al.*, 2015, considera-se que valores de um RI iguais ou superiores a 10% são suficientes para distinguir entre patologia maligna e inflamatória.

3.5 Equipamentos

As imagens foram adquiridas com recurso ao equipamento híbrido PET-CT da GE Discovery™ STE – ver Figura 3.1. Este equipamento apresenta cristais BGO com dimensões 4,7×6,3×30 mm num total de 13440 cristais divididos por 24 anéis, logo, 560 cristais por anel. Tem 15,7 cm de FOV axial e 20 cm de FOV transversal (Teräs *et al.*, 2007).

A janela de coincidências neste equipamento é de 9,3 ns, a resolução espacial é de 5,12 mm no centro do FOV e 5,47 mm na periferia do mesmo; já a sensibilidade é de 9,3 cps/kBq (contagens por segundo por kBq) no centro e de 9,7 cps/kBq na periferia. Tem 280 TFM e todas as imagens foram adquiridas em modo 3D (Teräs *et al.*, 2007). O equipamento de PET apresenta 47 *slices* e o de CT apresenta 16 *slices* (Teräs *et al.*, 2007).

⁹ Acrónimo do inglês *retention index*.



Figura 3.1 – Equipamento PET-CT Discovery™. Fonte: “Departamento de Suporte Médico - GE Discovery STE,” (n.d.).

As imagens foram processadas na estação de processamento da *GE Healthcare* – *Volume Viewer* versão 10.3.67ak. A análise das imagens foi realizada com recurso à ferramenta de quantificação *AW VolumeShare 5* versão 12.5.

3.6 Definição das Variáveis

As variáveis analisadas foram:

- Sexo (variável nominal);
- Idade, índice de glicemia, massa, altura, tempo de realização do estudo, SUV_{max} , SUV_{mean} e RI (variáveis de escala contínua).

A variável SUV_{max} corresponde ao valor máximo de taxa de contagens verificadas num determinado *pixel* quando se analisa uma determinada lesão enquanto a variável SUV_{mean} corresponde à média das contagens presentes nos *pixels* selecionados para quantificar uma determinada lesão. Ambas as variáveis são medidas em g/mL.

A variável RI refere-se ao *uptake* verificado na imagem dos 90 minutos que se mantém quando comparado com o *uptake* da imagem aos 60 minutos. É um parâmetro útil para encontrar lesões na imagem de diagnóstico e na definição das regiões de interesse para a análise quantitativa. Neste caso, pretende avaliar-se a percentagem de retenção.

3.7 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão considerados para Est-PTC, Est-SCC e Est-DTP foram:

- Doentes com idade superior a 18 anos;
- Doentes com glicemia entre 4,6-8 mmol/L;
- Relatório do estudo de PET-CT indicar a presença de lesão tumoral em SCC ou PTC ou lesão tumoral/inflamatória proveniente da realização de terapias ou procedimentos (quimioterapia, radioterapia, cirurgias ou biópsia);
- Doentes cuja biópsia tenha sido realizada até 3 meses após a realização do estudo PET-CT;
- Existir estadiamento do tumor, segundo a classificação TNM, na informação clínica.

Já no que concerne aos critérios de exclusão, foram considerados os seguintes:

- Não definição de tipo de tumor primário de acordo com classificação TNM;
- Doentes em que a existência de movimento na imagem afete a avaliação do estudo;
- Não autorização por parte do doente para a utilização do estudo para fins científicos.

3.8 Análise estatística

A verificação da normalidade dos 3 grupos no que respeita aos valores de SUV e de RI foi realizada antes da aplicação dos testes estatísticos. Para tal, utilizaram-se os testes de Kolmogorov-Smirnov - com correção de Lilliefors - e de Shapiro-Wilk. O valor de significância obtido para os dois testes foi de 0,087, o que significa que as distribuições puderam ser consideradas normais.

Para os estudos Est-PTC efetuou-se a análise descritiva da amostra, uma vez que, a quantidade de dados disponíveis é de apenas 7 pacientes, logo, a análise estatística não é possível de ser realizada. Por outro lado, para os estudos Est-SCC, foi realizada a análise descritiva e aplicados os testes *Ordinary one-way ANOVA* e *Tukey's multiple comparison test*, dado que, se tratam de amostras independentes e com uma distribuição normal.

Já nos estudos Est-DTP, para além da análise descritiva, foi utilizado o teste-*t* não emparelhado com correção de *Welsh*, considerando que existem duas distribuições

normais. Finalmente, o RI foi analisado com recurso às curvas ROC e ao teste 2-way ANOVA, dado que, existem amostras independentes e que têm uma distribuição próxima da normalidade.

Em todos os testes, os valores foram calculados com um intervalo de confiança de 95% e apresentados sob a forma de média \pm DP. Os dados foram analisados com recurso ao *Software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc, Chicago, IL) versão 13.0.

3.9 Considerações Éticas

O projeto foi submetido ao departamento *Research and Development* do *University Hospital of Coventry and Warwickshire* com o intuito de solicitar autorização para a sua implementação.

O parecer positivo foi dado ao projeto submetido (ver Anexo IV) por parte da representante do Governo Britânico junto do *University Hospital of Coventry and Warwickshire* (ver Anexo V).

Para garantir o princípio de anonimato e confidencialidade, todos os dados que permitissem a identificação dos pacientes foram codificados.

Capítulo IV – Apresentação e Discussão dos Resultados

A amostra selecionada inclui 111 doentes, em que 87 (78%) são homens e 24 (22%) mulheres, sendo que a análise descritiva da amostra é apresentada na Tabela 4.1, em que “Tempo médio da primeira aquisição” indica o valor médio de aquisição dos estudos PET-CT de acordo com a técnica *gold standard* e “Tempo médio da segunda aquisição” indica o valor médio de aquisição dos estudos PET-CT que inicialmente estava programada para os 90 minutos após a administração do radiofármaco

Tabela 4.1 – Análise descritiva da amostra recolhida.

	Média ± DP
Idade (anos)	59 ± 11
Glicemia (mmol/L)	5,79 ± 1,87
Massa (kg)	73,29 ± 16,66
Altura (cm)	171,71 ± 8,93
Tempo médio da primeira aquisição (hh:min)	01:09 ± 0:01
Tempo médio da segunda aquisição (hh:min)	01:40 ± 0:01

Nota: DP – Desvio-padrão.

A informação referente ao sexo dos doentes incluídos nos estudos PTC e SCC encontra-se na Tabela 4.2 agrupada de acordo com a classificação TNM.

Tabela 4.2 – Análise descritiva da variável sexo nos estudos PTC e SCC.

Classificação TNM	Sexo (Homens/Mulheres)			
	T1	T2	T3	T4
PTC	-	2/0	0/2	0/3
SCC	6/2	23/5	10/2	12/7

Já a análise descritiva para a amostra total e para Est-DTP, considerando que a amostra de Est-DTP corresponde à totalidade dos dados recolhidos, encontra-se na Tabela 4.3.

Tabela 4.3 – Análise descritiva da variável sexo em Est-DTP.

	Est-DTP
	(Homens/Mulheres)
Adenocarcinoma Sinusal	3/0
Carcinoma Folicular da Tireoide	1/0
PTC	2/5
Lesão inflamatória (de origem desconhecida)	1/0
Carcinoma Medular	1/0
Melanoma	1/0
Carcinoma de Células Merkel	0/1
Carcinoma Tireoideu	0/1
SCC	71/24

4.1 Carcinoma Papilar da Tireoide

É possível verificar as especificações relativas ao protocolo de aquisição, nomeadamente nível de glicemia (mmol/L), massa corporal (kg), altura (cm) e tempo médio de espera entre o momento de administração do radiofármaco e o momento de aquisição da imagem (inicialmente, programada para os 60 minutos) na Tabela 4.4 de acordo com a classificação histológica do tumor

Tabela 4.4 – Caracterização do grupo analisado para quantificação de SUV em carcinoma papilar da tireoide.

Classificação TNM	Carcinoma Papilar da Tireoide		
	T2 (n=2)	T3 (n=2)	T4 (n=3)
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
Idade (anos)	54,00 ± 0,00	41,50 ± 10,61	70,67 ± 7,57
Glicemia (mmol/L)	5,05 ± 0,07	4,50 ± 0,28	5,16 ± 0,43
Massa (kg)	73,70 ± 1,84	73,20 ± 31,11	69,96 ± 8,50
Altura (cm)	192,75 ± 2,47	158,25 ± 4,60	175,98 ± 15,69
Imagem aos 60 minutos (hh:min)	01:02 ± 0.01	01:08 ± 0.03	01:09 ± 0.01
SUV_{max} (g/mL)	2,52 ± 0,63	8,94 ± 5,43	12,74 ± 9,27
SUV_{mean} (g/mL)	1,39 ± 0,32	5,42 ± 3,40	8,02 ± 6,40

Nota: DP – Desvio-padrão

“Imagem aos 60 minutos” indica o valor médio de início de aquisição da imagem após a administração do radiofármaco.

Os valores mínimo e máximo de SUV_{max} registados correspondem a 1,16 e 14,04 g/mL, respetivamente. As imagens analisadas neste estudo foram adquiridas aos 60 minutos após a administração do radiofármaco, tal como especificado no protocolo *gold standard*. Todas as lesões verificadas nas imagens de PET-CT correspondiam a lesões malignas tal como foi indicado na prescrição médica do exame.

O parâmetro de atividade administrada não foi indicado, dado que, tal varia de acordo com a massa do doente, por exemplo, em pacientes com uma massa corporal inferior a 55 kg é administrada uma atividade de 200 MBq de ¹⁸F-FDG; já se o paciente apresentar mais de 95 kg, é administrada uma atividade de 400 MBq de ¹⁸F-FDG.

No que concerne à avaliação dos estudos de PTC, os valores de glicemia encontram-se no intervalo determinado pelo hospital (4,6 a 8,0 mmol/L), considerando-se, portanto, um nível aceitável para prosseguir com a administração de ¹⁸F-FDG. Assim, o valor de glicemia é baixo o suficiente para que não exista competição com o ¹⁸F-FDG administrado, pelo que a maioria dos recetores GLUT-1 se encontram disponíveis sendo, dessa forma, possível obter uma imagem com uma melhor razão alvo/fundo (Lindholm *et al.*, 2013).

A Figura 4.1 representa o valor da média ± DP do SUV_{max} e SUV_{mean} em Est-PTC, na qual se verifica a existência crescente entre os valores de SUV e a classificação histológica do PTC.

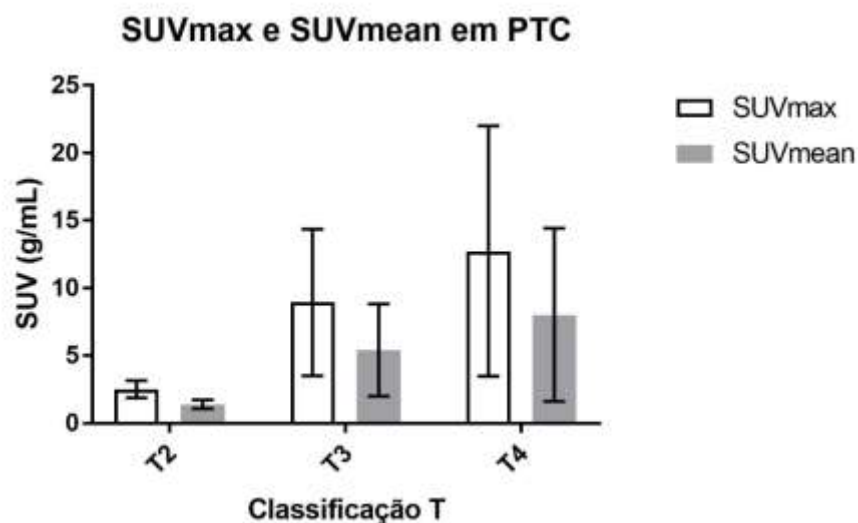


Figura 4.1 - SUV_{max} e SUV_{mean} em PTC nos vários estadios.

Tendo em conta a divisão histológica do tumor primário, a massa corporal média dos doentes é bastante semelhante (73,70; 73,20; 69,96 kg em T2, T3 e T4, respetivamente) considerando que a atividade metabólica do tumor aumenta é normal existir uma maior perda de massa (Al-Brahim & Asa, 2006).

Existem, até este momento, apenas dois artigos publicados relativamente à caracterização de cancro da tiroide correlacionando SUV_{max} com a caracterização histológica do tumor. No primeiro artigo, publicado por Yi *et al.*, (2005), apenas é referida uma análise aos tumores malignos tiroideus, sem qualquer tipo de especificação, sendo publicados valores de SUV_{max} para tumores malignos que variam entre 3,0-32,9 g/mL; os valores obtidos na amostra analisada apresentam valores mínimo e máximo de 1,16 e 14,04 g/mL, respetivamente. O valor mínimo obtido por Yi *et al.*, (2005) é mais elevado do que o obtido na amostra. O estudo realizado por Yoon *et al.*, (2015) correlaciona a classificação histológica e o SUV_{max}, verificando-se 8,6±7,9 g/mL em T2, 20,3±15,0 g/mL em T3 e 22,4±9,27 g/mL em T4. Apesar de os valores apresentados serem mais elevados relativamente aos obtidos nesta dissertação (2,52±0,63 g/mL em T2, 8,94±5,43 g/mL em T3 e 12,74±9,27 g/mL em T4) verifica-se a existência de uma relação crescente entre o valor de SUV_{max} e a classificação histológica. O estudo realizado por Yoon *et al.*, (2015) inclui avaliações realizadas a 169 doentes, já os resultados realizados nesta dissertação apenas foram verificado em 7 pacientes.

É ainda de salientar que os valores de DP são bastante elevados, uma vez que a amostra selecionada é pequena e os mesmos são bastante dispersos – o que é

bastante explícito no estadio T4, em que o intervalo de valores encontrados no SUV_{max} varia entre 2,70-24,86 g/mL e no SUV_{mean} varia entre 1,40-16,58 g/mL. Uma das situações que não foi contabilizada corresponde ao início da terapia – radioterapia, cirurgia ou terapia com Iodo-131 – uma vez que, esta informação não se encontrava disponível durante o desenvolvimento da dissertação, pelo que a variação poderá decorrer nesse sentido.

Um dos estudos PET-CT adquiridos em PTC encontra-se na Figura 4.2, na qual é possível observar uma hipercaptação na zona cervical (rodeada a vermelho) que corresponde ao tumor em estudo.

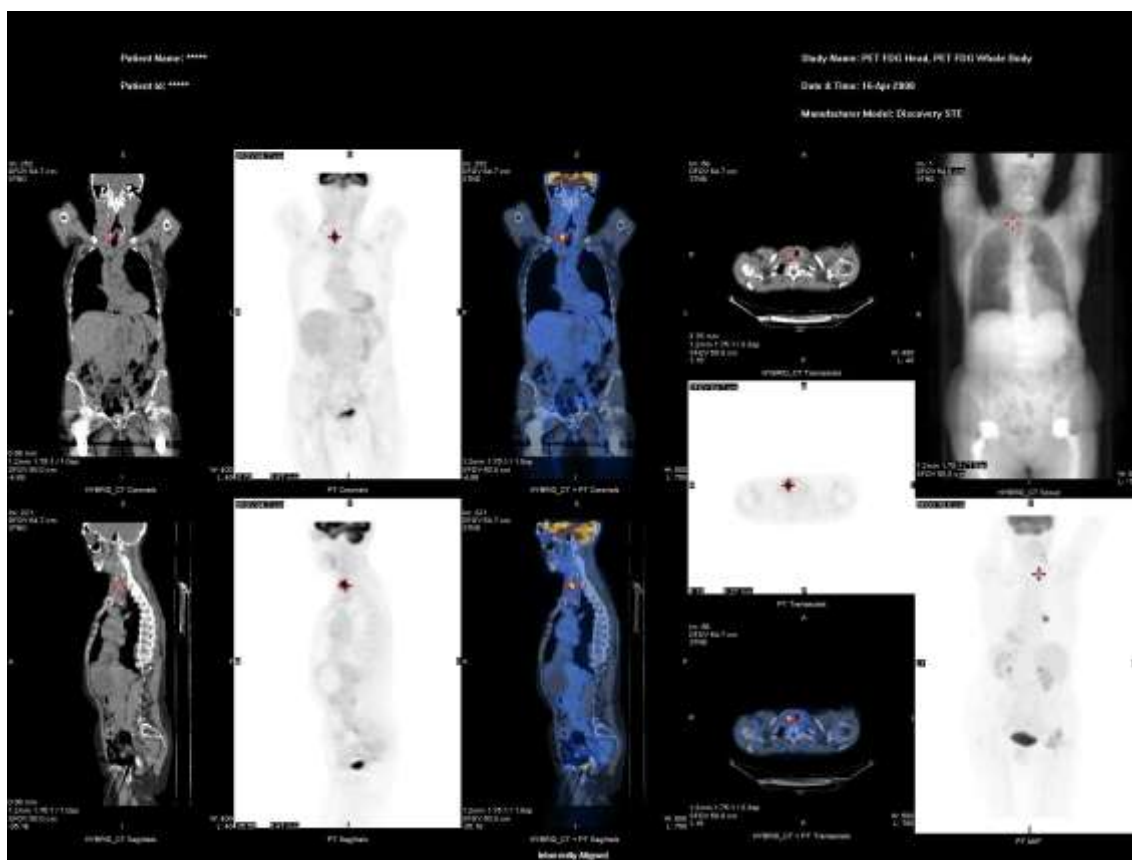


Figura 4.2 – Exemplos de um dos doentes analisados onde se denota a presença de tumor primário tiroideu. A escola de cores não se encontra disponível no programa, contudo, a escala utilizada é azul para zonas não captantes e amarelo para as zonas hipercaptantes.

Na Figura 4.2, é possível verificar uma zona de hipercaptação na tiroide com um SUV_{max} de 2,4 g/mL, a qual se encontra classificada como T2 de acordo com os resultados da biópsia.

4.2 Carcinoma de Células Escamosas

A análise dos 95 doentes que apresentavam SCC permitiu rever a informação relativa ao protocolo de aquisição, os valores de SUV_{max} e de SUV_{mean} , conseguindo-se assim efectuar a caracterização dos diversos estadios – ver Tabela 4.5. De um total de 95 doentes, 28 doentes não tinham um estadio histológico definido de SCC, pelo que apenas foram considerados 67 doentes.

Na Tabela 4.5 é apresentada a estatística descritiva associada aos doentes integrados em cada uma das categorias de estadiamento de SCC, a qual contempla diversas variáveis tais como idade, glicemia, massa e altura dos pacientes; o tempo médio de início das imagens após a administração do radiofármaco e o SUV_{max} e SUV_{mean} calculado.

Tabela 4.5 - Análise descritiva do grupo de doentes com SCC.

Classificação	Carcinoma de Células Escamosas			
	T1	T2	T3	T4
	(n=8)	(n=28)	(n=12)	(n=19)
TNM	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
Idade (anos)	58,72 ± 9,35	58,70 ± 10,08	59,17 ± 10,29	58,23 ± 9,39
Glicemia (mmol/L)	5,60 ± 149	5,61 ± 1,40	5,65 ± 1,48	5,68 ± 1,45
Massa (kg)	73,15 ± 17,03	73,42 ± 17,12	72,97 ± 17,46	72,97 ± 16,95
Altura (cm)	172,15 ± 8,37	172,78 ± 8,62	172,47 ± 8,20	172,57 ± 8,64
Tempo aos 60 minutos (hh:min)	01:14 ± 0:01	01:05 ± 0:02	01:10 ± 0:15	01:09 ± 0:01
SUV_{max} (g/mL)	8,26 ± 4,44	9,12 ± 7,18	9,80 ± 7,88	7,28 ± 3,92
SUV_{mean} (g/mL)	5,13 ± 3,06	4,94 ± 3,31	5,96 ± 5,59	4,20 ± 2,41

Nota: DP – Desvio-padrão;

“Tempo aos 60 minutos” indica o valor médio dos tempos de aquisição que inicialmente estava determinada para ocorrer aos 60 minutos.

Os valores mínimo e máximo de SUV_{max} registados foram de 1,08 e 34,3 g/mL, respetivamente. No que concerne aos resultados obtidos para a quantificação do SCC, denota-se que a maior parte dos doentes incluídos no estudo correspondem a indivíduos do sexo masculino e a idade dos doentes nos diferentes grupos considerados é bastante semelhante. A glicemia encontra-se de acordo com o

protocolo estabelecido pelo serviço, porém os valores registados apresentam-se um pouco mais elevados comparativamente aos dos doentes do Est-PTC. A massa corporal foi o parâmetro que se manteve mais semelhante entre os vários estadios da patologia (73,15 kg em T1; 73, 42 kg em T2; 72,97 kg em T3 e T4).

Para uma melhor compreensão dos valores de SUV constantes da Tabela 4.5 é possível recorrer à Figura 4.3.

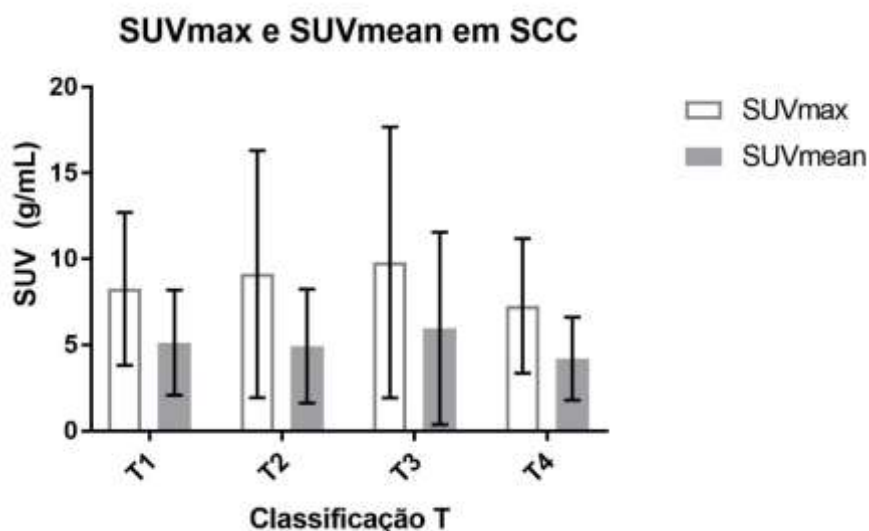


Figura 4.3 - SUV_{max} e SUV_{mean} em SCC nos vários estadios.

Na Tabela 4.6, apresentam-se os valores-*p* resultantes da comparação dos valores de SUV entre as várias classificações de de tipo histológico do tumor realizadas as quais foram calculadas através do teste-*t*, tendo em conta os valores na Figura 4.3. Pode-se ver, da análise da tabela, que as diferenças entre as diversas classificações não são estatisticamente significativas.

Tabela 4.6 - Indicação dos vários *p*-values obtidos aquando da comparação entre os estádios de SCC.

Comparações Geradas	Valor-p
T1 <i>versus</i> T2	0,9767
T1 <i>versus</i> T3	0,9632
T1 <i>versus</i> T4	0,9998
T2 <i>versus</i> T3	0,9999
T2 <i>versus</i> T4	0,9879
T3 <i>versus</i> T4	0,9785

Através da análise dos valores de SUV_{max}, verifica-se a existência de uma relação

crescente desde T1 a T3, dado que em T1 se obtém um valor de $8,26 \pm 4,44$ g/mL, em T2 de $9,12 \pm 7,18$ g/mL e em T3 de $9,80 \pm 7,88$ g/mL. Esta relação inverte-se para a classificação histológica T4, pois apresenta um valor de $7,28 \pm 3,92$ g/mL de SUV_{max} . Todo este comportamento é igualmente verificado para a variável SUV_{mean} . No estudo desenvolvido por Duan *et al.*, (2015) encontram-se indicados valores de SUV_{max} bastante semelhantes considerando as diversas classificações histológicas: $7,1 \pm 5,5$ g/mL em T1, $8,3 \pm 3,7$ g/mL em T2, $8,3 \pm 3,4$ g/mL em T3 e $8,4 \pm 4,6$ g/mL em T4, obtidos após a análise de 74 doentes.

Os valores mínimo e máximo avaliados durante esta dissertação para os estudos de Est-SCC foram de 1,08 g/mL e 34,3 g/mL, respetivamente. No estudo desenvolvido por Kawabe *et al.*, (2001), verifica-se uma variação entre 2,48 g/mL e 6,75 g/mL após a análise de 17 doentes, portanto, um valor mínimo mais elevado e um valor máximo mais baixo do que os obtidos nesta dissertação.

É importante referenciar que, tal como no estudo anterior, a influência da terapêutica realizada por cada doente não foi considerada, pelo que alguns dos valores podem estar alterados se se considerar que doentes com e sem terapia realizada se encontrarem a ser avaliados sob as mesmas condições; esta pode ser uma justificação para a diminuição de SUV_{max} em T4. Contudo, o tipo de terapia(s) realizada(s) anteriormente não era conhecida.

Como exemplo, um dos estudos obtidos em PET-CT referia-se a um doente que apresentava SCC em que o tumor primário se localizava na glândula sublingual esquerda com evidência de gânglios linfáticos metastizados. A lesão assinalada tinha um SUV_{max} de 7,20 g/mL e apresenta histologia de tumor primário do tipo T4 – ver Figura 4.4.

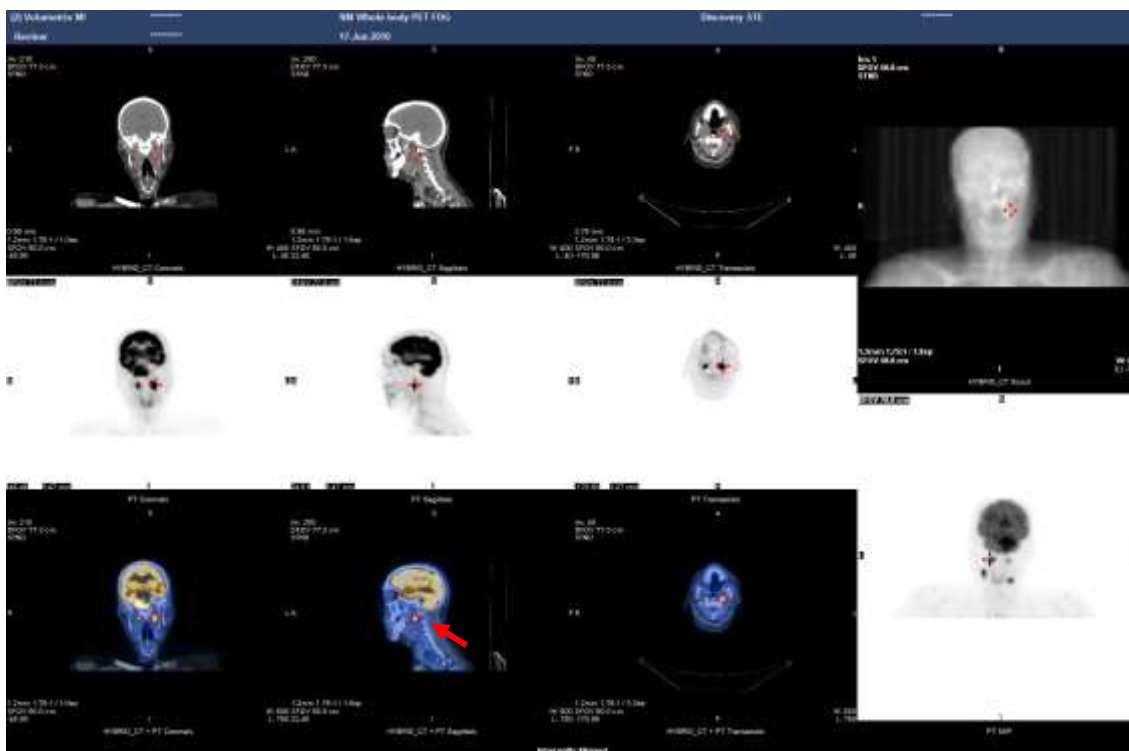


Figura 4.4 – Estudo PET-CT com evidência de tumor primário na glândula sublingual esquerda e com evidência de gânglios linfáticos metastazados na zona de cabeça e pescoço. O tumor primário encontra-se indicado com uma seta vermelha. A escola de cores não se encontra disponível no programa, a escala utilizada é azul para zonas não captantes e amarelo para as zonas hipercaptantes.

4.3 Diferenciação entre Patologias Maligna e Inflamatória

Os doentes que foram considerados neste estudo apresentavam uma variedade de patologias, maligna ou inflamatória, e foram propostos para estudo de PET-CT para diagnóstico diferencial entre estes dois tipos.

A parte inicial da estatística descritiva encontra-se nas Tabelas 4.1 e 4.3 considerando que, em Est-DTP, foi incluída a totalidade da amostra. A distribuição de patologias que foi incluída neste estudo encontra-se apresentada na Tabela 4.7.

Tabela 4.7 - Patologias incluídas no estudo de avaliação de diferenciação entre patologias maligna e benigna através de SUV.

Tipo de Patologia	Número de Doentes
Adenocarcinoma Sinonasal	3
Carcinoma Folicular da Tiroide	1
PTC	7
Lesão inflamatória (de origem desconhecida)	1
Carcinoma Medular	1
Melanoma	1
Carcinoma de Células Merkel	1
Carcinoma Tiroideu	1
SCC	95

Não será feita uma divisão entre os vários tipos de estadios histológicos, dado que, o objetivo em Est-DTP é apenas distinguir entre lesões malignas e inflamatórias. Já a estatística descritiva da amostra Est-DTP (como o sexo e a idade) encontra-se na Tabela 4.8.

Tabela 4.8 - Características do grupo analisado para diferenciação entre lesões malignas e benignas.

Diferenciação entre Patologias Maligna e Benigna		
	Sexo	Idade (anos)
	Masculino/Feminino	Média ± DP
Adenocarcinoma Sinonasal (n=3)	3/0	59,91 ± 10,38
Carcinoma Folicular da Tiroide (n=1)	1/0	41,00 ± ND
PTC (n=7)	2/5	59,43 ± 11,06
Lesão inflamatória (de origem desconhecida) (n=1)	1/0	51,00 ± ND
Carcinoma Medular (n=1)	1/0	60,00 ± ND
Melanoma (n=1)	1/0	76,00 ± ND
Carcinoma de Células Merkel (n=1)	0/1	71,00 ± ND
Carcinoma Tiroideu (n=1)	0/1	41,00 ± ND
SCC (n=95)	71/24	59,63 ± 11,06

Nota: DP – Desvio-padrão; Legenda: ND = não definido.

No que diz respeito à avaliação das imagens adquiridas aos 60 e 90 minutos após a administração de ¹⁸F-FDG, a idade média dos doentes corresponde a 59±11 anos. Já os tumores relacionados com tiroide são os que se encontram presentes numa idade mais jovem – o doente que apresenta carcinoma folicular da tiroide tem 41 anos; os 7 doentes com PTC têm uma média de idades de 59,43 anos e o doente que apresenta carcinoma tiroideu tem 41 anos – situação que ocorre tal como descrito na

epidemiologia dos tumores tiroideus por Mahmud Gauhar *et al.*, (2014).

Na Tabela 4.9 encontram-se descritos os valores de glicemia, massa corporal, altura e a média de tempos de aquisição de imagem.

Tabela 4.9 – Índice de glicemia, massa corporal, altura e tempos de imagem adquiridos. Legenda: ND: não definido.

Diferenciação entre Patologias Maligna e Benigna					
	Glicemia (mmol/L)	Massa (kg)	Altura (cm)	Tempo aos 60 minutos (hh:mm)	Tempo aos 90 minutos (hh:mm)
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
Adenocarcinom					
a Sinonasal (n=3)	5,75 ± 1,42	73,18 ± 16,98	170,68 ± 8,70	01:07 ± 0:01	01:37 ± 0:01
Carcinoma Folicular da Tiroide (n=1)	4,30 ± ND	98,20 ± ND	185,00 ± ND	01:14 ± ND	01:47 ± ND
PTC (n=7)	5,72 ± 1,67	71,48 ± 17,68	171,28 ± 8,88	01:08 ± 0:01	01:38 ± 0:01
Lesão inflamatória (de origem desconhecida) (n=1)	6,10 ± ND	67,60 ± ND	171,50 ± ND	01:06 ± ND	01:40 ± ND
Carcinoma Medular (n=1)	4,20 ± ND	70,80 ± ND	171,00 ± ND	01:13 ± ND	01:46 ± ND
Melanoma (n=1)	6,70 ± ND	79,00 ± ND	168,50 ± ND	01:13 ± ND	01:45 ± ND
Carcinoma de Células Merkel (n=1)	5,20 ± ND	69,20 ± ND	148,5 ± ND	01:18 ± ND	01:35 ± ND
Carcinoma Tiroideu (n=1)	5,10 ± ND	75,40 ± ND	161,00 ± ND	01:13 ± ND	01:49 ± ND
SCC (n=95)	5,79 ± 1,87	73,29 ± 16,66	171,71 ± 8,93	01:09 ± 0:01	01:40 ± 0:01

Nota: DP – Desvio-padrão

“Tempo aos 60 minutos” indica o valor médio do tempo da aquisição que inicialmente estava esperada para os 60 minutos e “Tempo aos 90 minutos” indica o valor médio do tempo de aquisição que inicialmente estava esperado para os 90 minutos.

Os valores de glicemia estão dentro do intervalo indicado pelo departamento, pelo que não ocorrerá diminuição do *uptake* normal por parte do radiofármaco. Os níveis de glicemia de melanoma são os que se encontram mais elevados, verificando-se um

valor médio de 6,70 g/mL. Já no caso de Est-PTC, verificam-se os níveis mais baixos de glicemia, o que pode ser explicado através do aumento de metabolismo que ocorre devido à elevada libertação de hormonas tiroideias (Schlumberge & Torlantano, 2000).

A massa corporal dos doentes incluídos no estudo ronda a massa média, ou seja, 70 kg. No entanto, o doente que apresenta tumor folicular na tiroide tem uma massa corporal na ordem dos 98 kg.

No que diz respeito à quantificação dos valores de SUV, a imagem de protocolo *gold standard* foi realizada após tempos médios de 01h10m, medidos em relação ao tempo de administração do radiofármaco e a imagem dos 90 minutos foi realizada entre 01h30m e 01h40m após aquele tempo – tal como previsto no protocolo *dual-time-point*.

Na Tabela 4.10, encontram-se os valores de SUV_{max} e SUV_{mean} ambos expressos em g/mL, calculados após quantificação em 164 lesões.

Tabela 4.10 - Apresentação de valores de SUV_{max} e SUV_{mean} para as imagens de 60 e 90 minutos.

	Imagem aos 60 minutos	Imagem aos 90 minutos	Valor-p
	Média±DP	Média±DP	
SUV_{max} (g/mL)	8,62 ± 6,01	9,58 ± 6,51	p =0,023
SUV_{mean} (g/mL)	5,03 ± 3,58	5,65 ± 3,83	p = 0,027

Os dados presentes na Tabela 4.10 indicam um aumento dos valores de SUV_{max} e SUV_{mean} entre as imagens adquiridas aos 60 e aos 90 minutos – ver Figura 4.5.

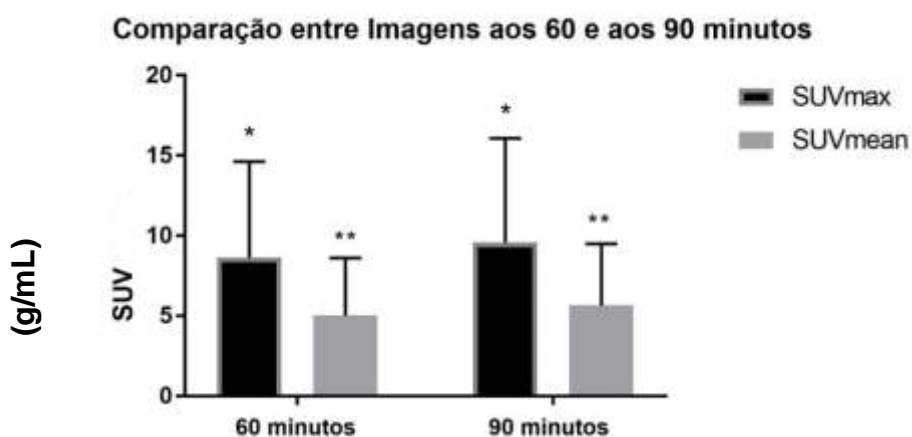


Figura 4.5 – Comparação de SUV_{max} e SUV_{mean} entre as imagens recolhidas aos 60 e 90 minutos.

O RI foi calculado com os valores de SUV_{max} (RI_{max}) e SUV_{mean} (RI_{mean}) para as

imagens obtidas aos 60 e aos 90 minutos, indicando que ambos são bastante semelhantes, pelo que se conclui que os valores de RI acima dos 10% indicam a possibilidade de diferenciação entre patologia maligna e inflamatória.

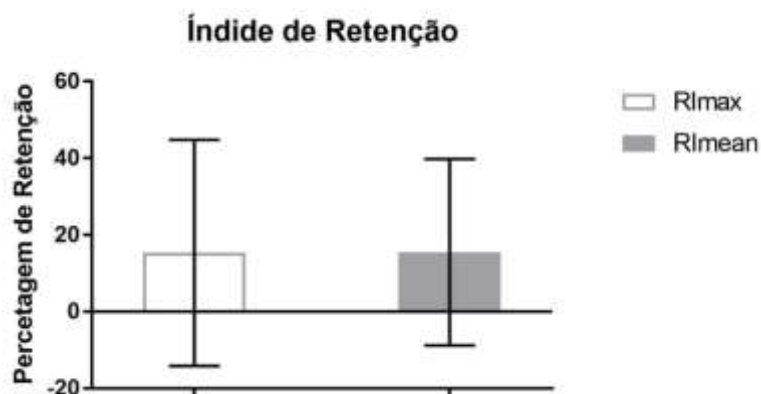


Figura 4.6 – Comparação de percentagem de retenção para SUV_{max} e SUV_{mean} . Legenda: RI_{max} – Índice de Retenção de SUV_{max} ; RI_{mean} – Índice de Retenção de SUV_{mean} .

Os valores inerentes à Figura 4.6 encontram-se apresentados na Tabela 4.11 na qual se pode verificar que os valores de RI para SUV_{max} e SUV_{mean} são de aproximadamente 15%, indicando assim que esta é a percentagem de radiofármaco que se encontra retido nas células entre as imagens adquiridas aos 60 e 90 minutos.

Tabela 4.11 - Indicação da percentagem de retenção de SUV_{max} e SUV_{mean} entre as imagens aos 60 e 90 minutos.

Índice de Retenção (%)	
	Média ± DP
SUV_{max}	15,30 ± 29,49
SUV_{mean}	15,46 ± 24,28

Nota: DP – desvio-padrão

No sentido de verificar se a aquisição da imagem aos 90 minutos é essencial, foram desenhadas curvas ROC que indicam se a informação adicionada contribuiu para o diagnóstico final – ver Figura 4.7.

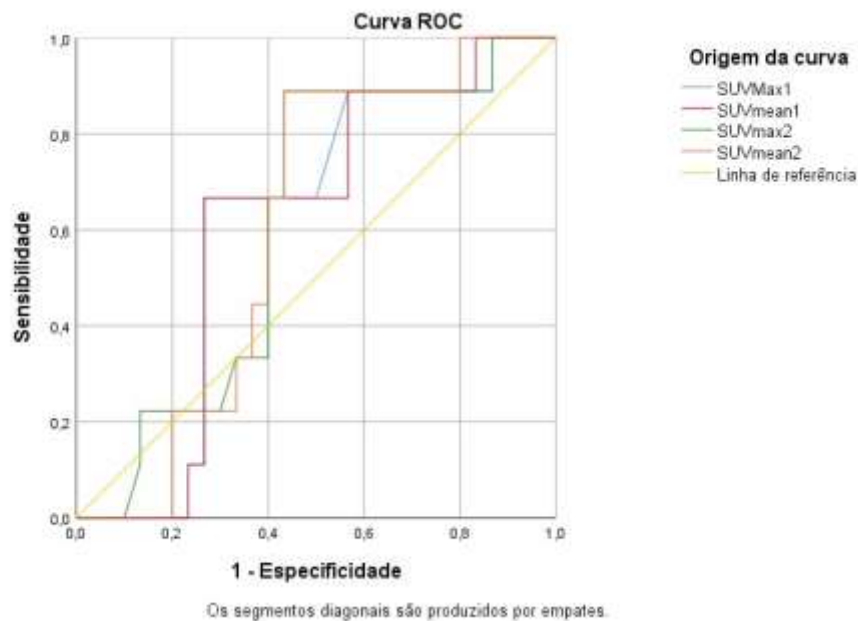


Figura 4.7 - Curva ROC providenciando uma melhor estatística diferencial relativamente a SUV_{max1} , SUV_{mean1} , SUV_{max2} e SUV_{mean2} . A amarelo encontra-se representada a linha de referência. Legenda: SUV_{max1} – SUV_{max} aos 60 minutos; SUV_{mean1} – SUV_{mean} aos 60 minutos; SUV_{max2} – SUV_{max} aos 90 minutos; SUV_{mean2} – SUV_{mean} aos 90 minutos.

Nas curvas ROC devem-se ter em atenção as áreas sob as curvas (AUC^{10}). Os valores de AUC para os diferentes tipos de SUV podem ser encontrados na Tabela 4.12 indicado que os dados são de natureza pobre para avaliar a utilidade da imagem.

Tabela 4.12 - Indicação de valores de área sob a curva e intervalos de confiança (superiores e inferiores).

	AUC	Erro	Valor-p	Intervalo de Confiança	
				95%	
				Limite Inferior	Limite Superior
SUV_{max1}	0,611	0,097	0,317	0,420	0,802
SUV_{mean1}	0,607	0,097	0,334	0,418	0,797
SUV_{max2}	0,611	0,097	0,317	0,421	0,801
SUV_{mean2}	0,604	0,092	0,351	0,423	0,784

Aquando da comparação entre lesões inflamatórias e malignas avaliadas em Est-DTP – ver Figura 4.8 – é possível verificar que as diferenças estatisticamente significativas se encontram entre o SUV_{mean} aos 60 minutos em lesões malignas e SUV_{max} aos 90 minutos em lesões inflamatórias ($p=0,001$), SUV_{max} de lesões malignas

¹⁰ Acrónimo do inglês *Area Under the Curve*.

e SUV_{mean} de lesões inflamatórias aos 60 minutos ($p=0,002$) e o SUV_{max} das lesões malignas e o SUV_{mean} das lesões inflamatórias aos 90 minutos ($p=0,005$).

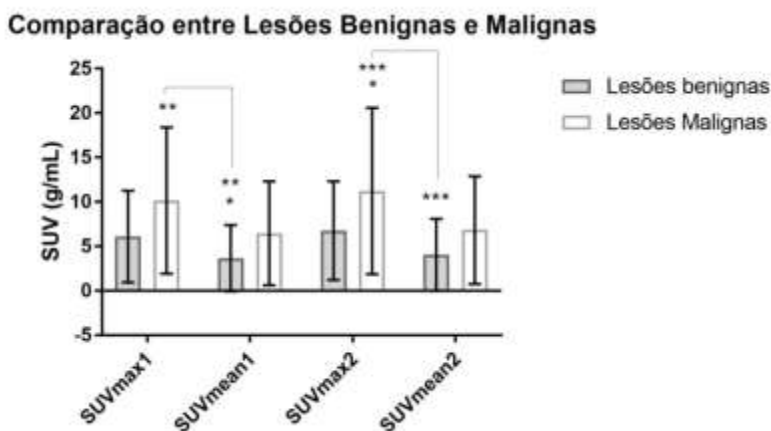


Figura 4.8 – Comparação entre lesões benignas e lesões malignas nas duas imagens obtidas.

Os valores contidos na Figura 4.8 encontram-se expressos na Tabela 4.13 verificando-se um aumento nos valores de SUV entre as imagens adquiridas aos 60 e aos 90 minutos e valores de SUV mais elevados nas lesões malignas.

Tabela 4.13 - Valores de SUV na comparação entre lesões malignas e benignas. Legenda: SUV_{max1} – SUV_{max} aos 60 minutos; SUV_{mean1} – SUV_{mean} aos 60 minutos; SUV_{max2} – SUV_{max} aos 90 minutos; SUV_{mean2} – SUV_{mean} aos 90 minutos.

Comparação entre Lesões Inflamatórias e Malignas		
	Lesões Inflamatórias	Lesões Malignas
	Média±DP	Média±DP
SUV_{max1} (g/mL)	6,11 ± 5,16	10,16 ± 8,24
SUV_{mean1} (g/mL)	3,66 ± 3,72	6,46 ± 5,85
SUV_{max2} (g/mL)	6,76 ± 5,55	11,23 ± 9,36
SUV_{mean2} (g/mL)	4,04 ± 4,06	6,83 ± 6,60

Nos relatórios de PET-CT efetuados clinicamente, é apenas utilizado o parâmetro SUV_{max} - considero que este seja o mais importante a ser utilizado, dado que, representa o máximo valor de contagens determinadas num *pixel* que faz parte do tumor, gânglios metastizados ou metástase e permite uma melhor definição do tratamento preferencial a aplicar. No entanto, é ainda importante avaliar o RI, que foi calculado a partir dos valores de SUV_{max} e o SUV_{mean} , ou seja, indica o RI nos tumores analisados. Através da Figura 4.6, e com valores indicados na Tabela 4.11, é possível

verificar que as diferenças entre ambos não são estatisticamente significativas, o que mais uma vez prova que a utilização de apenas os valores de SUV_{max} na prática clínica não permite ter uma avaliação fiável do processo biológico que está a ocorrer. O DP associado aos valores médios de RI tem um intervalo bastante elevado, uma vez que, a maioria das lesões avaliadas são consideradas malignas – o que justificaria que a retenção fosse menor, uma vez que, as lesões malignas revelam não só uma maior percentagem de retenção em relação às lesões inflamatórias (Boellaard et al., 2010), mas também um elevado DP.

Considerando os valores de AUC, é possível determinar que a qualidade de separação entre SUV_{max} e SUV_{mean} aos 60 e 90 minutos é pobre (Tape, n.d.), contudo, a separação nunca será elevada neste contexto, uma vez que os valores são sempre bastante semelhantes.

Algo a ter em conta reporta-se aos tempos de aquisição. No caso das imagens que protocolarmente deveriam ser adquiridas uma hora após a administração do radiofármaco, os tempos de aquisição foram próximos desse valor. No caso do protocolo *dual-time-point*, as imagens correspondentes à aquisição de 90 minutos foram adquiridas com atrasos não desprezáveis, os quais chegaram, num dos casos, a 19 minutos. Mesmo assim, tal discrepância não é vista como uma desvantagem ou falha protocolar, uma vez que, de acordo com Yamada *et al.*, (1995), o tempo ótimo de intervalo para diferenciação entre patologias malignas e inflamatórias se situa nas duas horas após a administração do radiofármaco; os autores que realizaram imagens com este intervalo temporal indicam a obtenção de melhores valores de razão alvo/fundo às 2 horas após a administração de ^{18}F -FDG (Nakayama et al., 2013), pelo que, neste caso, surge a questão de se o aumento de intervalo de tempo entre a administração e a aquisição das imagens para duas horas permitiria uma melhor diferenciação entre as lesões.

O DP inerente a ambas as medições relacionadas com o tempo de aquisição indica que a maioria das imagens se aproximou efetivamente dos tempos apresentados, não existindo *outliers*.

Outra das questões associadas estará, naturalmente, relacionada com o número de lesões envolvidas nesta investigação, uma vez que, foram quantificadas 164 lesões. Contudo, num estudo desenvolvido por Lee *et al.*, (2014), foram avaliadas 2368 lesões. Apesar desta substancial diferença, os autores não conseguiram esclarecer a dúvida se a melhor diferenciação do SUV_{max} e SUV_{mean} em lesões malignas e inflamatórias, observadas em imagens adquiridas aos 60 e 90 minutos

ocorre com o aumento do intervalo de tempo entre ambas.

Através da Tabela 4.13, verifica-se que os valores de SUV_{max} e SUV_{mean} são sempre superiores nas lesões malignas nas imagens adquirida aos 60 minutos. Porém, a tendência inverte-se nas imagens adquiridas aos 90 minutos, havendo uma estabilidade nos valores de SUV apresentados por tumores malignos. Este mesmo comportamento foi também verificado por Nakayama et al., (2013) durante os estudos de diferenciação entre linfomas e gânglios benignos.

Foram ainda obtidos valores de sensibilidade e especificidade mais elevados (97,4% e 70,59%, respetivamente) em comparação com os valores calculados por Chen et al., (2016) (sensibilidade de 83% e especificidade de 48%), uma vez que este tipo de estudo é o mais indicado para estabelecer a existência de uma anormalidade mas não para definir a natureza dessa anormalidade. A baixa especificidade encontra-se relacionada com o estudo do metabolismo glicolítico, pois como considerado no Capítulo II, o processo inflamatório também desencadeia uma elevada taxa glicolítica, pelo que a diferença entre os dois não pode ser facilmente verificada (F. Di Maggio et al., 2015). A ocorrência de inflamações é bastante frequente na área da cabeça e pescoço, pois é a zona nasofaríngea que se encontra sempre exposta aos agentes externos. Por esta razão, Chen et al. (2007) indicam que esta é uma das zonas mais complicadas para a realização deste tipo de protocolo.

A realização de estudos de Est-DTP permite, teoricamente, aumentar os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativos e positivos dada a diferenciação entre lesões malignas e inflamatórias. Para isso, vejamos a Tabela 4.14.

Tabela 4.14 - Valores de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo associados ao estudo PET-CT com ^{18}F -FDG.

Comparação entre imagens obtidas aos 60 e 90 minutos			
Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor Preditivo Positivo (%)	Valor Preditivo Negativo (%)
97,74	70,59	78,26	92,31

Este trabalhos mostra assim que o protocolo implementado apresenta um valor de sensibilidade de 97,74%, o qual é superior ao apresentado no trabalho de Chen et al., (2016). Além disso, confirma que, o exame de PET-CT com recurso a ^{18}F -FDG permite melhor a sobrevida dos doentes oncológicos, uma vez que alterações tumorais ou processos inflamatórios são facilmente detetados e podem seguir para avaliação de anatomia patológica para determinação da sua natureza, permitindo assim a escolha e a aplicação da terapêutica mais adequada (Chao et al., 2001).

Capítulo V – Conclusão e Perspetivas Futuras

O PET-CT não é uma tecnologia que apenas permite o diagnóstico, o estadiamento e *follow-up* em oncologia; permite, para além disso, a diferenciação entre lesões malignas e inflamatórias com a utilização de um protocolo adequado.

Os valores de SUV_{max} e SUV_{mean} nunca antes tinham sido definido para nenhum tipo de tumor tiroideu. Neste trabalho, foram apresentados, especificamente para o carcinoma papilar tiroideu, os seguintes valores médios (e correspondentes DP): $2,52 \pm 0,63$ g/mL, $8,94 \pm 5,43$ g/mL e $12,74 \pm 9,27$ g/mL de SUV_{max} – os quais correspondem às classificações T2, T3 e T4, respetivamente – verificando-se uma relação crescente entre os valores de SUV_{max} e a classificação TNM do tumor.

No caso do SCC, os valores de SUV_{max} observados correspondem a $8,26 \pm 4,44$ g/mL, $9,12 \pm 7,18$ g/mL, $9,80 \pm 7,88$ g/mL e $7,28 \pm 3,92$ g/mL em T1, T2, T3 e T4, respetivamente, verificando-se que existe uma tendência crescente até T3 a qual, todavia, se inverte para T4.

Foi também testado um novo protocolo, já indicado por outros autores, que permite o diagnóstico diferencial entre lesões tumorais e lesões inflamatórias com a obtenção de imagens aos 60 e 90 minutos após a administração do radiofármaco. Verificou-se que a aplicação de tal protocolo conta com uma sensibilidade de 97,74%

e uma especificidade de 70,59%. Estes valores eram esperados, uma vez que estudos de PET-CT com ^{18}F -FDG permitem verificar estruturas com elevada taxa glicolítica. Contudo, esta não é exclusiva das lesões tumorais, mas também de vários processos inflamatórios.

As diferenças nos valores de SUV_{max} calculados a partir das imagens adquiridas aos 60 e 90 minutos são considerados estatisticamente significativos ($p=0,023$), uma vez que, o valor médio de SUV_{max} de $8,62\pm 6,01$ g/mL, enquanto o valor médio de SUV_{max} aos 90 minutos é de $9,58\pm 6,51$ g/mL.

O índice de retenção de SUV_{max} e de SUV_{mean} encontra-se na ordem dos 15%, sendo este um valor superior a 10%, pelo que se considera que o mesmo é importante para diferenciação entre patologias malignas e inflamatórias.

Apesar de a AUC variar entre 0,604 e 0,611, tal permite apenas inferir que a diferença entre os valores das várias variáveis é difícil de diferenciar; este era um resultado esperado, uma vez que a variação entre os valores de SUV_{max} e SUV_{mean} dentro da mesma imagem não é significativa e não existe um grupo de controlo para comparação.

Por último, foi ainda verificado que as lesões malignas têm valores de SUV, quer SUV_{max} , quer SUV_{mean} , mais elevado do que as lesões inflamatórias na imagem aos 60 minutos. Contudo, esta tendência inverte-se na imagem adquirida aos 90 minutos, embora seja importante verificar se um intervalo de tempo maior entre a administração e a aquisição das imagens possibilitaria uma melhor diferenciação.

Apesar dos resultados obtidos, este estudo apresenta algumas limitações, uma vez que a seleção dos pacientes não teve em conta a realização de terapias (quimioterapia, radioterapia ou cirurgia) antes da realização do estudo de PET-CT, pelo que alguns dos resultados podem ter contribuído para uma alteração dos valores de SUV. Apesar de, na literatura, ser indicado que os momentos para aquisição das imagens devem ser ao 60 e 120 minutos após a administração, neste protocolo foram adotados os tempos de 60 e 90 minutos, o que foi justificado considerando a disponibilidade do departamento para a realização dos estudos PET-CT. É igualmente importante aumentar o tamanho da amostra para que os valores obtidos possam ser os mais fidedignos possíveis.

Assim sendo, foi possível encontrar valores de SUV médio para caracterização de SCC e PTC e a sua relação com o estadio da patologia, assim como, um estudo PET-CT com ^{18}F -FDG também pode ser usado para distinguir lesões malignas de lesões inflamatórias com imagens adquiridas aos 60 e 90 minutos após administração do

radiofármaco.

Para terminar a apresentação desta dissertação e apesar de os resultados terem sido apresentados, quando se refere à ciência nunca nada estará terminado. A nível futuro existem novas metas que se encontram relacionadas com esta dissertação.

Neste momento, é necessário:

1. Interligar a informação de biomarcadores com os valores de SUV_{max} e SUV_{mean} ;
2. Correlacionar a existência de nódulos linfáticos regionais com metástases distantes;
3. Realizar a classificação de SUV específica para o sistema de estadiamento TNM;
4. Verificar a influência dos vários tipos de reconstrução de imagens PET-CT com os valores de SUV_{max} e SUV_{mean} ;
5. Recolher uma maior amostra para ambos os tipos de carcinomas e alargar o estudo a mais tipos de carcinomas;
6. Procurar implementar um protocolo clínico para distinção entre patologia maligna e inflamatória para casos clínicos selecionados;
7. Selecionar de doentes para um grupo controlo;
8. Desenvolver novos trabalhos os quais só são possíveis de serem realizados com recurso aos novos equipamentos de PET-CT.

No que diz respeito à totalidade da comunidade científica, é necessário alcançar um entendimento no que concerne ao tipo de unidades usadas aquando da avaliação de exames PET-CT, afim de facilitar comparações entre doentes que chegam de outros hospitais. Também ao nível de investigação, tal permitiria uma maior facilidade na comparação com os dados já publicados e a busca de dados mais robustos e, assim, com passagem mais fácil para a clínica.

Capítulo VI - Referências Bibliográficas

- Al-Brahim, N., & Asa, S. L. (2006). Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 130(7), 1057–62. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2006\)130\[1057:PTCAO\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2006)130[1057:PTCAO]2.0.CO;2)
- Alenezi, M., Stinson, K., Maqbool, M., & Bolus, N. (2018). Klein–Nishina electronic cross-section, Compton cross sections, and buildup factor of wax for radiation shielding and protection. *Journal of Radiological Protection*, 38(1), 372–381. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/aaa57b>
- Anatomia do Corpo Humano. (n.d.). Crânio Humano - Ossos da Cabela e da Face Humana. Retrieved December 27, 2017, from <http://www.anatomiadocorpo.com/esqueleto-humano-sistema-esqueletico-ossos/cranio/>
- Anatomy-Medicine. (n.d.). The respiratory system of the head and neck. Retrieved December 27, 2017, from <http://anatomy-medicine.com/respiratory-system/24-the-respiratory-system-of-the-head-and-neck.html>
- Anatomy&Physiology. (2013). The Salivary Glands. Retrieved from <http://anatomyandphysiologyi.com/salivary-glands/>
- Bell, D. J., & Gaillard, F. (2018). Lymph node levels of the neck. Retrieved December

- 27, 2017, from <https://radiopaedia.org/articles/lymph-node-levels-of-the-neck>
- Boellaard, R. (2009). Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 50(Suppl_1), 11S–20S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057182>
- Boellaard, R., Doherty, M. J. O., Weber, W. A., Mottaghy, F. M., Lonsdale, M. N., Stroobants, S. G., ... Krause, B. J. (2010). FDG PET and PET / CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1 . 0, (37), 181–200. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1297-4>
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2017). Head and Neck Tumours - Thyroid. In *TNM Classification of Malignant Tumours* (8th Editio, pp. 69–71). Germany: Wiley Blackwell. Retrieved from <http://www.hoofdhalskanker.info/wpavl/wp-content/uploads/TNM-Classification-of-Malignant-Tumours-8th-edition.pdf>
- Cancer Research UK. (2016). Your body and calcium. Retrieved March 25, 2018, from <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/coping/physically/blood-calcium/your-body-calcium>
- Casey, M., Burban, Z., Rothfuss, H., Panin, V., & Bharkhada, D. (2017). A next generation SiPM based PET/CT system with improved time and spatial resolution. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(1), 1332. Retrieved from http://jnm.snmjournals.org/content/58/supplement_1/1332
- Chao, S. T., Suh, J. H., Raja, S., Lee, S. Y., & Barnett, G. (2001). The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *International Journal of Cancer*, 96(3), 191–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11410888>
- Chen, S., Li, X., Chen, M., Yin, Y., Li, N., & Li, Y. (2016). Limited diagnostic value of Dual-Time-Point 18 F-FDG PET/CT imaging for classifying solitary pulmonary nodules in granuloma-endemic regions both at visual and quantitative analyses. *European Journal of Radiology*, 85(10), 1744–1749. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.07.016>
- Chen, Y.-K., Su, C.-T., Chi, K.-H., Cheng, R.-H., Wang, S.-C., & Hsu, C.-H. (2007). Utility of 18F-FDG PET/CT uptake patterns in Waldeyer's ring for differentiating benign from malignant lesions in lateral pharyngeal recess of nasopharynx. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 48(1), 8–14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17204693>
- Cheung, Y. T., Ng, T., Shwe, M., Ho, H. K., Foo, K. M., Cham, M. T., ... Chan, A.

- (2015). Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study†. *Annals of Oncology*, 26(7), 1446–1451. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv206>
- Choi, W. H., Yoo, I. R., O, J. H., Kim, S. H., & Chung, S. K. (2011). The value of dual-time-point 18 F-FDG PET/CT for identifying axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *The British Journal of Radiology*, 84(1003), 593–599. <https://doi.org/10.1259/bjr/56324742>
- Chung, H. R. (2014). Iodine and thyroid function. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 19(1), 8. <https://doi.org/10.6065/apem.2014.19.1.8>
- Cignini, P., Cafà, E. V., Giorlandino, C., Capriglione, S., Spata, A., & Dugo, N. (2012). Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. *Journal of Prenatal Medicine*, 6(4), 64–71. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23272277>
- Cui, J., Zhao, P., Ren, Z., & Liu, B. (2015). Evaluation of Dual Time Point Imaging 18F-FDG PET/CT in Differentiating Malignancy From Benign Gastric Disease. *Medicine*, 94(33), e1356. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001356>
- Czernin, J., Allen-Auerbach, M., Nathanson, D., & Herrmann, K. (2013). PET/CT in Oncology: Current Status and Perspectives. *Current Radiology Reports*, 1(3), 177–190. <https://doi.org/10.1007/s40134-013-0016-x>
- Departamento de Suporte Médico - GE Discovery STE. (n.d.). Retrieved January 1, 2018, from https://www.cmcism.or.kr/treatment/support_10_06
- Di Maggio, F. M., Minafra, L., Forte, G. I., Cammarata, F. P., Lio, D., Messa, C., ... Bravatà, V. (2015). Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment. *Journal of Inflammation (London, England)*, 12(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0058-3>
- Di Maggio, F., Minafra, L., Forte, G., Cammarata, F., Lio, D., Messa, C., ... Bravatà, V. (2015). Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment. *Journal of Inflammation*, 12(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0058-3>
- Dixon, S. (2017). Diagnostic Imaging Dataset Statistical Release. Leeds, Inglaterra: NHS England. Retrieved from <https://www.england.nhs.uk/statistics/wp-content/uploads/sites/2/2016/08/Provisional-Monthly-Diagnostic-Imaging-Dataset-Statistics-2017-05-18.pdf>
- Duan, X.-Y., Wang, W., Li, M., Li, Y., & Guo, Y.-M. (2015). Predictive significance of standardized uptake value parameters of FDG-PET in patients with non-small cell

- lung carcinoma. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(3), 267–272. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20144137>
- Editors of Encyclopaedia Britannica. (2003). Skull - Anatomy. Retrieved December 27, 2017, from <https://www.britannica.com/science/skull>
- Farwell, M. D., Pryma, D. A., & Mankoff, D. A. (2014). PET/CT imaging in cancer: Current applications and future directions. *Cancer*, 120(22), 3433–3445. <https://doi.org/10.1002/cncr.28860>
- Gambhir, S. S. (2007). Just what is Molecular Imaging. *MI Gateway - The Newsletter of SNM*, 1(1), 1, 2, 3, 7. Retrieved from http://interactive.snm.org/docs/MICOE_Newsletter_2007-1-web.pdf
- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, 140(6), 883–899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- Hustinx, R., Smith, R. J., Benard, F., Rosenthal, D. I., Machtay, M., Farber, L. A., & Alavi, A. (1999). Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *European Journal of Nuclear Medicine*, 26(10), 1345. <https://doi.org/10.1007/s002590050593>
- IAEA. (2015). Clinical PET/CT Atlas : A Casebook of Imaging in Oncology. *Iaea Human Health Series*, (32), 1. Retrieved from <http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1680Web.pdf>
- Kakhki, V. R. D. (2007). PET/CT; State of Art and Future Prospects. *Alasbimn Journal*, 9(36). Retrieved from http://web.uchile.cl/vignette/borrar1/alasbimn/CDA/sec_a/0,1205,SCID%253D19937%2526PRT%253D19912%2526LNID%253D10,00.html
- Karp, J. S., Surti, S., Daube-Witherspoon, M. E., & Muehllehner, G. (2008). Benefit of Time-of-Flight in PET: Experimental and Clinical Results. *Journal of Nuclear Medicine*, 49(3), 462–470. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.044834>
- Kawabe, J., Okamura, T., Shakudo, M., Koyama, K., Sakamoto, H., Ohachi, Y., ... Ochi, H. (2001). Physiological FDG uptake in the palatine tonsils. *Annals of Nuclear Medicine*, 15(3), 297–300. <https://doi.org/10.1007/BF02987850>
- Khalil, M. M. (2011). Positron Emission Tomography (PET): Basic Principles. In M. M. Khalil (Ed.), *Basic Sciences of Nuclear Medicine* (Primeira E, pp. 179–208). Berlin: Springer.
- Kimple, A. J., Welch, C. M., Zevallos, J. P., & Patel, S. N. (2014). Oral cavity squamous cell carcinoma--an overview. *Oral Health and Dental Management*, 13(3), 877–82.

Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284574>

- Lecoq, P. (2016). Development of new scintillators for medical applications. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 809, 130–139. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2015.08.041>
- Lee, S., Park, T., Park, S., Park, K., Rhee, S., Cho, J., ... Choe, J. G. (2014). The Clinical Role of Dual-Time-Point 18F-FDG PET/CT in Differential Diagnosis of the Thyroid Incidentaloma. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(2), 121–129. <https://doi.org/10.1007/s13139-013-0247-z>
- Lewis, L. (2016). The Lymphatic System. Retrieved December 27, 2017, from <https://www.rockhamptonhealthoptions.com.au/manual-lymphatic-drainage>
- Lilian, G., & Tamara, H. (2010). *Anatomy of The Head and Neck (basic course for students of Dentistry)*. Chisinau.
- Lindholm, H., Brolin, F., Jonsson, C., & Jacobsson, H. (2013). The relation between the blood glucose level and the FDG uptake of tissues at normal PET examinations. *EJNMMI Research*, 3(1), 50. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-3-50>
- Mahmud Gauhar, T., Chaudary, A., Moqbol, H. M. A., Azim, A., Afzal, A., Alam, K. M., ... Azim, K. M. (2014). Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Thyroid Disorders & Therapy*, 03(01), 165–245. <https://doi.org/10.4172/2167-7948.1000141>
- Mandal, A. (2012). Structure and function of lymph nodes. Retrieved December 29, 2017, from <https://www.news-medical.net/health/Structure-and-function-of-lymph-nodes.aspx>
- Minafra, L., & Bravatà, V. (2014). Cell and molecular response to IORT treatment. *Translational Cancer Research*, 3(1), 32–47. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2014.02.03>
- Moses, W. W. (2011). Fundamental limits of spatial resolution in PET. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 648, S236–S240. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2010.11.092>
- Nakayama, M., Okizaki, A., Ishitoya, S., Sakaguchi, M., Sato, J., & Aburano, T. (2013). Dual-time-point F-18 FDG PET/CT imaging for differentiating the lymph nodes between malignant lymphoma and benign lesions. *Annals of Nuclear Medicine*, 27(2), 163–169. <https://doi.org/10.1007/s12149-012-0669-1>
- National Cancer Institute. (2015). Cancer Staging. Retrieved December 26, 2017, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>

- Niemantsverdriet, M., van Goethem, M.-J., Bron, R., Hogewerf, W., Brandenburg, S., Langendijk, J. A., ... Coppes, R. P. (2012). High and Low LET Radiation Differentially Induce Normal Tissue Damage Signals. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 83(4), 1291–1297. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.09.057>
- OpenStax. (2013). Axial Muscles of the Head, Neck and Back. In B. Campus (Ed.), *BC Open Textbook Project* (p. Online Book). Houston, TX: BC Campus. Retrieved from <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/11-3-axial-muscles-of-the-head-neck-and-back/>
- Part, G. S. (2011). Basic Physics and Radiation Safety in Nuclear Medicine. In M. M. Khalil (Ed.), *Basic Sciences of Nuclear Medicine* (Primeira E, pp. 3–23). Berlin: Springer.
- Portnow, L. H., Vaillancourt, D. E., & Okun, M. S. (2013). The history of cerebral PET scanning: From physiology to cutting-edge technology. *Neurology*, 80(10), 952–956. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318285c135>
- Powsnen, R. A., & Powsnen, E. R. (2006). Interaction of Radiation with Matter. In *Essential Nuclear Medicine Physics* (Segunda Ed, pp. 20–28). Massachusetts, Estados Unidos da América: Blackwell Publishing.
- Prohealthsys. (2018a). Muscles of the Head - Muscles of the Mouth. Retrieved December 28, 2017, from https://prohealthsys.com/central/anatomy/grays-anatomy/index-7/index-7-2/muscles_of_the_mouth/
- Prohealthsys. (2018b). Muscles of the Head - Muscles of the Nose. Retrieved December 28, 2017, from https://prohealthsys.com/central/anatomy/grays-anatomy/index-7/index-7-2/muscles_of_the_nose/
- Prospero, J. D. de, Baptista, P. P. R., Amary, M. F. C., & Santos, P. P. C. dos. (2009). Paratireóides: estrutura, funções e patologia. *Acta Ortopédica Brasileira*, 17(2), 53–57. <https://doi.org/10.1590/S1413-78522009000200011>
- ROBERTSON, C. M. (1909). ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF THE TONSIL. *Journal of the American Medical Association*, LIII(9), 684. <https://doi.org/10.1001/jama.1909.92550090002002e>
- Saha, G. B. (2005). Two-Dimensional vs. Three-Dimensional Data Acquisitions. In *Basics of PET Imaging - Physics, Chemistry and Regulations* (2nd Editio, pp. 47–49). Cleveland, Ohio: Springer.
- Saha, G. B. (2010). Radioactive Decay. In G. B. Saha (Ed.), *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* (Sexta Ediç, pp. 11–29). Nova Iorque: Springer.

- Schaue, D., Micewicz, E. D., Ratikan, J. A., Xie, M. W., Cheng, G., & McBride, W. H. (2015). Radiation and Inflammation. *Seminars in Radiation Oncology*, 25(1), 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.07.007>
- Schiepers, C., & Hoh, C. K. (2006). FDG-PET Imaging in Oncology. In C. Schiepers (Ed.), *Diagnostic Nuclear Medicine* (Segunda Ed, pp. 185–199). Berlin: Springer. <https://doi.org/978-3-540-42309-6>
- Schlumberge, M. J., & Torlantino, M. (2000). Pappilary Thyroid Carcinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 14(4), 601–613. https://doi.org/10.1007/978-3-319-53759-7_15
- SensL - Sense Light Limited. (2018). PET (Positron Emission Tomography). Retrieved March 24, 2018, from <http://sensl.com/applications/medicalimaging/pet/>
- Shimizu, K., Okita, R., Saisho, S., Yukawa, T., Maeda, A., Nojima, Y., & Nakata, M. (2015). Clinical significance of dual-time-point 18F-FDG PET imaging in resectable non-small cell lung cancer. *Annals of Nuclear Medicine*, 29(10), 854–860. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-1013-3>
- Shreve, P., & Townsend, D. W. (2012). Clinical PET-CT in Radiology: Integrated Imaging in Oncology. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(3), 505–505. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.097535>
- Stangierski, A., Woliński, K., Czepczyński, R., Czarnywojtek, A., Lodyga, M., Wyszomirska, A., ... Ruchała, M. (2014). The Usefulness of Standardized Uptake Value in Differentiation between Benign and Malignant Thyroid Lesions Detected Incidentally in 18F-FDG PET/CT Examination. *PLoS ONE*, 9(10), e109612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109612>
- StatsDirect. (2017). Prospective vs. Retrospective Studies. Retrieved February 3, 2018, from <https://www.statsdirect.co.uk/help/basics/prospective.htm>
- Sumdili. (2014). Head and Neck Anatomy, Muscles, Bood Supply Diagrams. Retrieved December 28, 2017, from <https://dentistryandmedicine.blogspot.co.uk/2011/05/head-and-neck-anatomymusclesblood.html>
- Tape, T. G. (n.d.). The Area Under a ROC Curve. Retrieved January 8, 2018, from <http://gim.unmc.edu/dxtests/roc3.htm>
- Taylor, T. (2017). Digestive System. Retrieved December 27, 2017, from <http://www.innerbody.com/image/digeov.html>
- Teräs, M., Tolvanen, T., Johansson, J. J., Williams, J. J., & Knuuti, J. (2007). Performance of the new generation of whole-body PET/CT scanners: Discovery

- STE and Discovery VCT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34(10), 1683–92. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0493-3>
- Townsend, D. W., Carney, J. P. J., Yap, J. T., & Hall, N. C. (2004). PET/CT today and tomorrow. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 45 Suppl 1, 4S–14S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736831>
- Turkington, T. G. (2001). Introduction to PET instrumentation. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 29(1), 4–11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283211>
- Vaz, T. R. F. (2013). *Avaliação do Desempenho de um Sistema Híbrido de Tomografia por Emissão de Positrões e Tomografia Computadorizada*. Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa - Instituto Politécnico de Lisboa. Retrieved from [http://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/2895/1/Avaliação do desempenho de um sistema híbrido de tomografia.pdf](http://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/2895/1/Avaliação%20do%20desempenho%20de%20um%20sistema%20h%C3%ADbrido%20de%20tomografia.pdf)
- Vyas, D., Laput, G., & Vyas, A. (2014). Chemotherapy-enhanced inflammation may lead to the failure of therapy and metastasis. *Oncotargets and Therapy*, 1015. <https://doi.org/10.2147/OTT.S60114>
- Xiaoli Li, Lockhart, C., Lewellen, T. K., & Miyaoka, R. S. (2011). Study of PET Detector Performance With Varying SiPM Parameters and Readout Schemes. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 58(3), 590–596. <https://doi.org/10.1109/TNS.2011.2119378>
- Yamada, S., Kubota, K., Kubota, R., Ido, T., & Tamahashi, N. (1995). High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 36(7), 1301–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7790960>
- Yan, W., Wistuba, I. I., Emmert-Buck, M. R., & Erickson, H. S. (2011). Squamous Cell Carcinoma - Similarities and Differences among Anatomical Sites. *American Journal of Cancer Research*, 1(3), 275–300. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2011.02.012>. Investigations
- Yi, J. G., Marom, E. M., Munden, R. F., Truong, M. T., Macapinlac, H. A., Gladish, G. W., ... Podoloff, D. A. (2005). Focal Uptake of Fluorodeoxyglucose by the Thyroid in Patients Undergoing Initial Disease Staging with Combined PET/CT for Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiology*, 236(1), 271–275. <https://doi.org/10.1148/radiol.2361041007>

- Yoder, K. K., Territo, P. R., Hutchins, G. D., Hannestad, J., Morris, E. D., Gallezot, J.-D., ... Cosgrove, K. P. (2015). Comparison of standardized uptake values with volume of distribution for quantitation of [11C]PBR28 brain uptake. *Nuclear Medicine and Biology*, 42(3), 305–308.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2014.11.003>
- Yoon, S., An, Y.-S., Lee, S. J., So, E. Y., Kim, J.-H., Chung, Y.-S., & Yoon, J.-K. (2015). Relation Between F-18 FDG Uptake of PET/CT and BRAFV600E Mutation in Papillary Thyroid Cancer. *Medicine*, 94(48), e2063.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002063>
- Zhu, A., Lee, D., & Shim, H. (2011). Metabolic Positron Emission Tomography Imaging in Cancer Detection and Therapy Response. *Seminars in Oncology*, 38(1), 55–69.
<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.11.012>
- Ziessman, H. A., O'Malley, J. A., & Thrall, J. H. (2006a). Oncology: Positron Emission Tomography. In J. H. Thrall (Ed.), *The Requisites - Nuclear Medicine* (Terceira E, pp. 302–345). Filadélfia: Elsevier.
- Ziessman, H. A., O'Malley, J. P., & Thrall, J. H. (2006b). Physics of Nuclear Medicine. In J. H. Thrall (Ed.), *The Requisites - Nuclear Medicine* (Terceira E, pp. 20–33). Estados Unidos da América: Elsevier.

Capítulo VII - Anexos

1. Anexo I

UHCW PET-CT patient Questionnaire

Mr / Mrs / Miss / Ms / Master (please circle) Date of Birth _____

Surname: _____

Christian Name(s): _____

Address _____

_____ Postcode _____

Next Appointment with referring Doctor _____

Please circle which applies

Do you suffer from Diabetes? Yes No
If yes, do you take tablets or injection?

Have you had Chemotherapy or Radiotherapy? Yes No
Dates & Details:

Have you had scans or biopsies? Yes No
Dates & Details:

Have you had any relevant surgery? Yes No
Dates & Details:

What are your current symptoms?
Details:

Are you currently taking any medication? Yes No
Details:

For female patients-
Are you currently pregnant or breast-feeding Yes No Not sure
It is very important we know this **before** your scan. When was the start date of your last menstrual period? _____

We may wish to use your PET-CT images for training purposes
Please tick the box if you give permission for this []

Patient signature _____ Date _____

PET-CT operator signature _____ Date _____

Figura 8.1 – Questionário entregue aos doentes que irão realizar exame de PET-CT e que, posteriormente, será revisto por um dos Técnicos de MN.

2. Anexo II

NUCLEAR MEDICINE DEPARTMENT, UHCW NHS Trust

Consent form

The Hospital often looks at the images/scans (materials) taken to help your doctors treat your illness. This is usually to help with research into the type of illness you are being scanned for. Occasionally materials may be used to illustrate articles published in medical journals or books to show particular points to other doctors or scientists or for the promotion of the University Hospitals Coventry & Warwickshire NHS Trust. These materials would not identify you personally if they were used, they would be anonymised.

We wish to ask your permission to be able to anonymise and use the information we have on you including the scans or images for research, training and educational purposes. If you are willing to allow us to use this information we ask you to sign this consent.

I give my consent for the information about me to be used as set out above.

I understand the following.

(1) The materials would be published without my name attached and every attempt would be made to keep my anonymity. I understand, however, that complete anonymity cannot be guaranteed. It is possible that somebody somewhere – for example someone who looked after me if I was in hospital or a relative – could identify me.

(2) The materials may be published in a widely read journal or medical books to contribute to research or medical education mainly read by doctors but which is also seen by many no-doctors, including journalists. Some of these publications may be published electronically via the internet.

(3) The parties agree that the contract is to be governed and construed according to English law.

Signed _____ Date _____

Print Name _____

Please bring this form with you to your PET scan appointment.

If you have any queries about how your materials would be used please contact Dr Nigel Williams on 02476 967051

Figura 8.2 – Consentimento Informado assinado por todos os doentes que foram incluídos no estudo.

3. Anexo III

UHCW NHS Trust Nuclear Medicine PET/CT Study Sheet					
SURNAME:		FIRST NAME:		APPOINTMENT DATE:	
HOSPITAL NUMBER:		DoB:	SEX:	CONFIRMED BY:	
ADDRESS:				APPOINTMENT TIME:	
TELEPHONE NUMBER:				SCAN(S) REQUIRED:	
				CONTRAST: YES/NO	
				CONSENT OBTAINED: (Operator Initials)	
				DATE:	
				TIME:	
WARD/HOSPITAL:		CONSULTANT:		PATIENT ID CHECK: Initials	
WEIGHT: Initials kg st lbs		HEIGHT: Initials cm ft inch		MEDICATION CHECK: Initials YES/NO/SEE QUESTIONNAIRE	
BIOPSIES/SURGERY WITHIN LAST WEEK: (WHAT/WHEN)				PREGNANCY STATUS CHECKED BY: Initials	
MEDICATION:				BREAST FEEDING CHECKED BY: Initials	
LAST RADIOTHERAPY (3 MONTHS AGO OK)		DIABETIC: YES/NO		BLOOD SUGARS	
LAST CHEMOTHERAPY (2 WEEKS AGO OK)		RECENT CT/XRAYS:		LAST ATE:	
DATE OF NEXT CHEMO: (IF ONGOING)		CONTRAST: (NOT WITHIN 1 WEEK)		MMOL/L	
				TIME	
				INITS	
				COMMENTS	
				1	
				2	
				3	
				GASTROGRAPHIN (1.2ml in 500ml water)	
				LOT NO:	
				EXP DATE:	
INJ SITE:	TIME INJ:	VOL:	PHARMACEUTICAL:	CHECKED BY:	Initials
VENFLON IN: YES/NO	RESIDUE: MBq	TIME:	PHARMACEUTICAL LABEL		
INJ BY:	NaCl LOT NO:	EXP:			
SCAN TIME:	OPERATOR:	ID CHECK:			
PROCESSED BY:	IMAGES ON PACS CHECK:	IMAGES ON AW CHECK:			

Figura 8.3 – Ficha de registo de informações relativos aos estudos PET-CT.

4. Anexo IV

O projeto que foi submetido encontra-se a seguir:

Service Evaluation Proposal

Title of Project	Verification and Comparison of Standardized Uptake Value and differentiation between malignant pathology and inflammation – Dual Time Point ¹⁸F-FDG PET	
Name of Researcher	Clara Ferreira	
Contact details	Email: clara.ferreira@uhcw.nhs.uk	Telephone:28212
Department	Nuclear Medicine	

1. Background

The 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose [¹⁸F-FDG] is transported into cells by glucose transporters and is phosphorylated by hexokinase enzyme to ¹⁸F-2'-FDG-6-phosphate, but it is not metabolized. Considering the glucose mechanism, there are some areas of normal biodistribution in this radiopharmaceutical: brain, heart and genitourinary tract.

The uptake degree is related to the cellular metabolic rate and the number of glucose transporters.

Head and neck cancer is the sixth most common type of cancer and it represents 6% of all cases, estimated 650,000 new cases and 350,000 cancer deaths worldwide per year. Squamous cell carcinoma [SCC] is the most common type, corresponding to 95% of the cases.

FDG-Positron Emission Tomography/ Computed Tomography [PET/CT] has become an important diagnostic tool for evaluation of head and neck SCC and it is applied in various clinical settings, ranging from pre-treatment staging to radiotherapy follow-up.

Head and neck scans suffer from some limitations due to complex anatomy of this region and the small size of the anatomical structures as well as the physiological uptake of ¹⁸F-FDG in normal organs that may influence image interpretation. The same happens with artefacts related with patient movement and metal dental prostheses that may further limit interpretation of PET images.

The main indication of FDG-PET/CT in newly diagnosed head and neck SCC is detection of cervical lymph nodes involvement, which is one of the most important prognostic factors. The Standardized Uptake Value [SUV] associated to the lymph nodes can help in the prognostic to extracapsular extension and for distant recurrence.

Qiu and his colleagues performed a study published in the *Nature Scientific Reports* in 2017 considering patients with thyroid papillary carcinoma and he concluded that it should be performed to search for recurrent or persistent disease. For now, there is no data considering the SUV range established for this type of cancer.

The last malignant pathology that will be analysed is adenocarcinoma from the oesophageal area, considering that there is information connected to the FDG-PET/CT in the lungs, but not so the referred above.

FDG-PET/CT imaging has been widely used for diagnosis, staging and detecting recurrence in many cancers. It is gaining interest in the diagnosis of many infectious and inflammatory diseases and it is already the gold standard for some indications.

In the recent years, the use of Nuclear Medicine to characterize and diagnose infectious and inflammatory diseases is rapidly increasing.

Concerning the study of inflammation in FDG-PET/CT, the radiopharmaceutical accumulates at the sites of inflammation with high target-background ratio.

The cells involved in inflammation, especially neutrophils and the monocyte/macrophage express high levels of glucose transporters, especially GLUT-1 that we can find across the cellular membrane. Based in the fact that these cells use glucose as an energy source only after activation during the metabolic burst.

FDG-PET/CT is not only valuable for therapy monitoring in some inflammatory diseases but could even play a pivotal role in their management leading to better drug dosage, proof of therapy strategy.

The inflammatory processes can also appear in patients submitted to surgery or radiotherapy. Such uptake can produce false-positive results in patients with known or suspected malignancy.

The authors consider that FDG-PET/CT is useful for diagnosis and for therapy evaluation.

One of the studies realized by *Zhuang and his colleagues* in Hospital of the University of Pennsylvania using *Fisher-344* rats consider that there is an increased SUV over the time likely to be related with malignancy considering images at normal times indicated by the guidelines (60 minutes post FDG administration) and at 90 minutes post ^{18}F -FDG administration.

2. Aims and objectives

The objectives for this project are:

- To verify the location of the primary tumour in the analysed patients with SCC, papillary carcinoma in the thyroid and oesophageal adenocarcinoma;
- To calculate the activity effectively administered to the patient for SUV calculation;
- To calculate of the SUV_{mean} and SUV_{max} at one hour and one hour and thirty minutes post FDG-administration for a correct characterization of SCC, papillary carcinoma in the thyroid and oesophageal adenocarcinoma;
- To correlate the SUV with the type of cancer in SCC, papillary carcinoma in the thyroid and oesophageal adenocarcinoma;
- To compare the obtained results with the bibliography;
- To verify prognostic factor based on detected cervical lymph nodes in SCC, papillary carcinoma in the thyroid, oesophageal adenocarcinoma, large cell carcinoma, lymphoma (Hodgkin and Non-Hodgkin), Myoepithelial carcinoma, Sinonasal Adenocarcinoma, Merkel Cell Carcinoma, Lacrimal Gland Carcinoma, Pleomorphic Adenoma, Nasopharyngeal Carcinoma, Melanoma, Basal Cell Carcinoma, Medullary Carcinoma, Tubular Adenoma, Chondrosarcoma, Angiosarcoma, Adenoid Cystic Carcinoma, Breast and Renal Carcinoma.

3. Methodology

a. Design

The patients were scanned in the PET-CT scan one hour after administration like indicates the gold standard guideline, but consider the SUV increase in malignant disease and the SUV decrease in benign lesions and consider what was done by several authors in the past, it was done another image at one hour and thirty minutes post administration.

The initial image at hour corresponds to the one that was request by the consultant, but the second image at one hour and thirty minutes corresponds to head and neck image.

According with the second image, the comparison with the first will just happen to the head and neck area.

b. population

The population was constituted by the patients that visit the Nuclear Medicine Department for having a PET-CT scan. All the procedure was explained to the patient and if the patient decided to accept, the procedure was performed.

c. Eligibility

For this study, it was considered all the patients that have their primary tumour in the head and neck area and/or patients that have cervical lymph nodes.

d. Outcome Measures

Standardized Uptake Value is semi quantitative measure of the normalized concentration of radioactivity in a tumour or a lesion. It is used as a surrogate marker for tumour metabolism.

It is intended to calculate two variations of SUV: SUV_{max} and SUV_{mean} .

The SUV_{max} corresponds to the highest voxel value within the ROI; parameter to measure metabolic tumour activity in oncology imaging. It is independent of the ROI definition but more susceptible to artifacts such as noise. It is more commonly used than SUV_{mean} , less observer-dependent and reproducible.

The SUV_{mean} incorporates information from multiple voxels, making it less sensitive to image noise, but it will vary depending on which voxels are included in the average so it is sensitive to the ROI definition and it has intra- and inter-observer variability. Considering the variability that it is possible to observe in the SUV_{mean} , it will do 5 measures to each tumour detected and/or cervical lymph nodes detected and the geometrical mean will be applied for the obtained results could be as much normalized as possible.

It is the intention to calculate and compare the number of patients, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values with investigations published by another authors.

All the information will be based on the PET report.

4. Consent (if applicable)

All the procedure was explained to all the patient and some decided to proceed with the imaging.

All the patient that decided to proceed with the scan signed the following document:
If it is need all the consents from all the patients can be send or the hospital numbers and PET scan dates can be provided.

O consentimento encontra-se disponível em **Anexo II**.

5. Duration

The study was performed between 12th February 2007 and 12th July 2012 in the Nuclear Medicine Department by our clinicians.

6. Analysis/Statistics

The number of patients, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values will be calculated.

Statistical analysis will be performed with Statistical Package for the Social Sciences [SPSS].

All the hypothesis will be two sided with a significance level of 0.05.

The summary statistics will be presented, such as:

- Mean and standard deviation for continuous variables;
- Frequency and percentage for categorical variables.

Independent samples t-test for between-group comparison of SUV_{mean} and Pearson correlation to evaluate the association of ¹⁸F-FDG uptake.

Observed SUV_{max} values will be distributed approximately lognormally.

These analysis/statistics were chosen to allow the comparison with other scientific papers.

7. Publication/Dissemination

The collected data will be used in MsC project that is currently being done in Lisbon School of Health Technologies.

I also want to publish at least 3 research papers related with these project; it will be published in *Journal of Nuclear Medicine* and/or *Nuclear Medicine and Biology*. I am also preparing abstracts about the research for 3 congresses: *European Association of Nuclear Medicine*, *British Nuclear Medicine Society* and *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Science is human culture and it has its own values, goals, customs and rituals that define its group identity – congresses are one of the most valuable rituals. The intention will be to become aware of new updates in the Nuclear Medicine area, but also the involvement in the new thematic, forming new partnerships.

5. Anexo V

O aval concedido pelo *University Hospital of Coventry and Warwickshire* encontra-se disponível Na **Figura 8.4**.



Figura 8.4 – Aval enviado pelo Departamento de *Research & Development* do *University Hospital of Coventry and Warwickshire*.