

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

Foram registrados 18,1 milhões casos globais de câncer no ano de 2020 e a previsão para o ano de 2040 é de 29,4 milhões de casos, segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) [WHO, 2020]. Prevê-se que haverá 704 mil casos adicionais de câncer no Brasil a cada ano no período de 2023 a 2025, com ênfase nas regiões Sul e Sudeste, as quais abrigam aproximadamente 70% dos casos registrados [INCA, 2022]. Há uma previsão de 7,3 milhões de vidas a serem salvas até o ano de 2030 se investimentos forem feitos na prevenção, tratamento, rastreamento e diagnóstico precoce do câncer [WHO, 2020]. Na Medicina Nuclear (MN), investimentos têm sido direcionados para o desenvolvimento e produção de novos radiofármacos para tratamento do câncer, principalmente radiofármacos emissores de partícula alfa [OSTUNI *et al*, 2023].

O câncer de mama é o mais predominante entre as mulheres, enquanto entre os homens o câncer de pulmão é o mais predominante, seguido pelo câncer de próstata [SUNG *et al*, 2021]. O câncer de próstata é a principal causa de morte por câncer entre os homens em 48 países [WHO, 2020].

Uma das fases do câncer de próstata é a metástase, na qual células tumorais migram para outras regiões do corpo humano prejudicando outras funções do organismo do paciente [MACEDO, 2017]. Pacientes diagnosticados com câncer de próstata em fase avançada da doença desenvolvem resistência à terapia hormonal. Neste caso, a doença tem a denominação de câncer de próstata metastático resistente à castração (*Metastatic castration-resistant prostate cancer - mCRPC*) [SADI *et al.*, 2011]. Estima-se que 90% dos pacientes mCRPC apresentem metástases ósseas [BUBENDORF *et al*, 2000].

Diversos tratamentos têm sido utilizados em pacientes com mCRPC, tais como quimioterápicos, terapias hormonais, imunoterápicos e radiofármacos [PARKER *et al*, 2018; DE BONO *et al*, 2017; MEISEL *et al*, 2016; RYAN *et al*, 2015; BEER *et al*, 2017; KANTOFF *et al*, 2010]. Dentre os radiofármacos, os emissores de partícula beta como estrôncio-89 e samário-153 foram aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) devido aos benefícios paliativos encontrados em ensaios randomizados [BUCHALI *et al*, 1988; SARTOR, 2004; SERAFINI *et al*, 1998]. A principal limitação do uso desses radiofármacos é a possível toxicidade na medula

[BRITO *et al*, 2020]. Portanto, antes da aprovação do rádio-223, nenhuma terapia direcionada ao osso havia demonstrado melhora na sobrevida global em pacientes com mCRPC com metástase óssea [PARKER *et al*, 2013].

O rádio-223 é o primeiro radiofármaco emissor de partícula alfa para terapia de pacientes com mCRPC aprovado pelo *US Food and Drug Administration* - FDA [FDA, 2013]. A sua aprovação foi devido aos resultados encontrados no estudo ALSYMPICA: aumento da sobrevida global dos pacientes; atraso no surgimento de eventos esqueléticos; e primeira terapia por emissor alfa direcionada ao osso a mostrar alguma vantagem referente à sobrevivência dos pacientes [PARKER *et al*, 2013].

Diferentemente das partículas beta, que têm um alcance de vários milímetros, as partículas alfa apresentam um alcance médio de 100 μm (diâmetro de 2 a 10 células). As partículas alfa, portanto, depositam praticamente toda sua energia no microambiente das metástases ósseas [NILSSON *et al*, 2005]. O rádio-223 e seus radionuclídeos filhos de vida curta causam quebras de fita dupla no DNA, levando à morte celular, mas com menor irradiação da medula óssea saudável e de tecidos normais adjacentes [MARQUES, 2018].

O decaimento do rádio-223 é composto por 95% de emissões alfa, 3,2% de emissões beta e menos de 2% de emissões gama. A baixa probabilidade de emissão gama torna a dosimetria por imagem desafiadora, porém é uma oportunidade de estudo da biodistribuição e dosimetria personalizada [FLUX, 2017]. Foram identificadas três janelas de energia de emissão gama que podem ser utilizadas na produção de imagem. Essas janelas foram centradas, inicialmente, nas energias de 82, 154 e 270 keV [HINDORF, 2012]. Segundo Simões (2018), a aquisição de imagens médicas de pacientes submetidos ao tratamento com rádio-223 terá melhor relação sinal-ruído quando o ajuste da janela de mais baixa energia for centralizada em 89 keV, com janela energética de 24% [SIMÕES, 2018].

Hindorf e colaboradores (2012) sugeriram que uma imagem para avaliação quantitativa seria possível por uso de cintilografia planar com janela de energia de largura 20%, centrada na energia de 82 keV. Esse estudo, através da análise por uso de um *phantom*, resultou em uma acurácia na atividade de 10% para um volume de 200 ml e 40% para um volume de 0,5 ml em um meio radioativo. Porém, este estudo foi realizado considerando uma atividade de 100 kBq/kg, enquanto a posologia atual é 55 kBq/kg [FDA, 2013].

Um estudo utilizando uma aquisição estática com janela dupla centrada em 82 keV e 156 keV e uso de colimador de média energia foi realizado para avaliar a incorporação do rádio-223 em lesões metastáticas [PACILIO *et al*, 2016]. Esse estudo multicêntrico encontrou uma meia-vida efetiva média do rádio-223 em lesões ósseas de 8,2 dias e uma dose absorvida após a primeira injeção de 0,7 Gy (intervalo de 0,2-1,9 Gy). Portanto, os resultados da dose absorvida nas lesões variaram 10 vezes para diferentes volumes de lesão [PACILIO *et al*, 2016].

O estudo conduzido por Benabdallah *et al* com o *phantom* TORSO [D'ARIENZO *et al*, 2016] simulou tumores de diferentes dimensões e captações a fim de se aproximar das condições clínicas. Através dos fatores de calibração obtidos com o *phantom* NEMA, foi possível identificar concentrações de rádio-223 superiores a 8 kBq/ml e quantificar a atividade com erro inferior a 18,8% em uma lesão de 5,6 ml [BENABDALLAH *et al*, 2019].

A posologia estabelecida pelo fabricante do radiofármaco Xofigo® (Bayer SA) é de 55 kBq/kg [FDA, 2013]. Dessa forma, a atividade administrada ao paciente é baseada somente no peso corporal e não considera outras características individuais que podem interferir na terapia, tais como características físicas, outras comorbidades, idade, sexo, velocidade de excreção ou hábitos alimentares [BRITO *et al*, 2020]. Uma posologia baseada apenas no peso dos pacientes com diferentes quadros clínicos faz com que a terapia apresente diferentes resultados. Por exemplo, a retenção do radiofármaco em um órgão por períodos distintos pode representar ineficácia por um lado ou superdosagem por outro. Por esse motivo, a dosimetria personalizada de pacientes submetidos a terapia com rádio-223 deveria ser realizada [BRITO *et al*, 2020]. A dosimetria personalizada pode desempenhar um papel fundamental na otimização do tratamento, tendo em conta as variações individuais na anatomia e nas condições metabólicas do paciente [DEWARAJA, 2012]. A dosimetria personalizada pode elucidar os motivos dos efeitos colaterais e diferenças na eficácia da terapia entre os pacientes.

A comunidade científica carece de um protocolo de dosimetria estabelecido e validado para a terapia com rádio-223. Por isso, este trabalho propõe um avanço no suprimento dessa necessidade através de um modelo de Inteligência Artificial (IA) para segmentação de imagens por Tomografia por Emissão de Fóton Único (*Single Photon Emission Tomography* - SPECT) do rádio-223 e a dosimetria por método de Monte Carlo.

A discussão sobre a necessidade da dosimetria de pacientes submetidos a terapias de MN tem se intensificado após a publicação da diretiva 2013/59 EURATOM, que diz:

“Estados-Membros asseguram que, consoante a prática de medicina radiológica, o especialista em física médica se responsabilize pela dosimetria, incluindo as medições físicas para a avaliação da dose administrada ao paciente e a outros indivíduos sujeitos a exposição médica”.

Portanto, a necessidade da dosimetria como forma de acompanhar e prever os resultados de terapias de MN motivou a produção deste trabalho.

Na primeira fase deste trabalho, foi investigada a configuração ótima das janelas de energia para aquisição de imagens SPECT com rádio-223. Na segunda fase deste trabalho, foi desenvolvida uma metodologia para segmentar e quantificar as imagens obtidas com o rádio-223. Na terceira fase deste trabalho, foram utilizados os resultados da quantificação das imagens SPECT para realizar a dosimetria pelo Método de Monte Carlo.

1.1 Objetivos

O objetivo do projeto é desenvolver e otimizar um protocolo de dosimetria para o rádio-223 através de um modelo de inteligência artificial (IA) para segmentação automática de imagens SPECT e o método de Monte Carlo para o cálculo dosimétrico.

Objetivos específicos:

- Avaliar o melhor protocolo de aquisição e reconstrução da imagem gerada de fótons do rádio-223.
- Desenvolver e avaliar um modelo de IA para segmentação automática dos Volumes de Interesse (*Volumes of Interest* - VOIs) de um simulador antropomórfico.
- Validar a metodologia de quantificação da atividade nas imagens SPECT usando um simulador antropomórfico.
- Aplicar as correções, via coeficiente de recuperação, nas atividades detectadas e avaliar o seu impacto no cálculo dosimétrico

CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Primeiramente, serão apresentados alguns componentes do sistema de detecção e de formação da imagem nos equipamentos de MN. Em seguida, serão apresentadas as definições de grandezas físicas e dosimétricas necessárias para compreender a complexidade da terapia. Por fim, serão apresentados os métodos dosimétricos existentes para a avaliação da terapia.

2.1 Medicina Nuclear (MN)

A MN é uma área da medicina que engloba o diagnóstico e o tratamento de patologias usando fontes radioativas não-seladas. Enquanto exames de tomografia computadorizada (*Computed Tomography - CT*) e ressonância magnética (*Magnetic Resonance Imaging - MRI*) fornecem imagens anatômicas, a MN diagnóstica utiliza equipamentos de formação de imagens para fornecer uma visualização fisiológica e metabólica do corpo humano. Este tipo de imagem diagnóstica consiste na detecção da radiação emitida dentro do corpo do paciente (LJUNGBERG *et al*, 2016). Esta técnica de formação de imagens se baseia no princípio da câmara de cintilação (ZAIDI, 2006), que informa a localização, no espaço e no tempo, da captação de um radiofármaco .

A gama câmara é um tipo de equipamento projetado para detectar fótons emitidos pelo radiofármaco administrado ao paciente e, dessa forma, mapear o radionuclídeo pelo corpo do paciente. As gama câmaras são classificadas, de acordo com o tipo de detecção, por Tomografia por Emissão de Póstron (PET - *Positron Emission Tomography*) e Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT - *Single Photon Emission Computed Tomography*).

O PET utiliza a aniquilação que acontece quando um elétron se encontra com um pósitron (antipartícula do elétron) liberando um par de fótons de mesma energia, mesma direção, mas em sentidos opostos [SAHA, 2016]. Caso esse par de fótons for detectado numa dada janela de tempo, esse evento será contabilizado e avaliado se os fótons pertencem à mesma aniquilação ou não. Geralmente, são utilizados radionuclídeos com alta probabilidade de decaimento para reduzir a

exposição do paciente à radiação, pois uma pequena atividade administrada poderá ser suficiente para garantir uma qualidade da imagem adequada [SAHA, 2016].

A segunda modalidade de detecção é o SPECT, que detecta os fótons emitidos durante o processo de decaimento do radionuclídeo. Quando um átomo se encontra em um estado nuclear excitado, em busca de estabilidade nuclear, os prótons e nêutrons que constituem o núcleo atômico liberam fótons de alta energia, conhecidos como raios gama [BYBEL *et al*, 2008]. A faixa de energia dos fótons varia dependendo do radionuclídeo e de seus produtos de decaimento. No equipamento SPECT, busca-se selecionar uma janela específica de energia dos fótons, onde a probabilidade de emissão é maior, visando obter um maior número de contagens e, assim, aprimorar a qualidade da imagem [BENABDALLAH, 2019].

Tanto no PET quanto no SPECT, as imagens tomográficas são construídas a partir da informação bidirecional de várias projeções de fótons de diferentes ângulos. Portanto, PET e SPECT geram imagens que representam um mapa tridimensional da biocinética do radiofármaco no organismo. A Figura 1 ilustra um exemplo de equipamento SPECT Symbia T2® - Siemens.



Figura 1 - Equipamento SPECT Siemens Symbia T2® pertencente à clínica Bionuclear (Foto do autor).

O equipamento SPECT pode ser utilizado também para aquisição bidimensional, denominada Cintilografia Planar [DEWARAJA, 2012]. A cintilografia planar tem sido utilizada devido a sua alta taxa de contagem que garante uma geração de imagens. Isso se deve ao fato de as cabeças detectoras ficarem imóveis, gerando uma imagem bidimensional com uma estatística de contagem relevante [PACILIO, 2016]. Porém, pelo fato de conter uma informação bidimensional, a sobreposição das estruturas internas do organismo dificulta a dosimetria como a visualização de detalhes mais tênues [TUNCEL *et al*, 2020].

Os equipamentos tradicionais PET e SPECT podem ser vistos como um contador monocal da janela de energia selecionada na mesa de comando. Dessa forma, o número na escala de cinza de cada pixel depende somente de quantas contagens foram registradas neste pixel e independe da energia do fóton [DEWARAJA, 2012]. Quanto maior o número de fótons contabilizados, mais claro se torna o pixel. Ainda assim, algumas contagens registradas pelo detector não são verdadeiras. Existe uma possibilidade de falso positivo e uma possibilidade de falso negativo. O registro de falso positivo se deve a um fóton com uma energia mais alta que pode ser erroneamente contabilizado dentro do intervalo de energia (janela de energia) escolhida por conta da atenuação sofrida em seu caminho. O registro do falso negativo se deve a um fóton que tenha originalmente um valor de energia dentro desse intervalo, mas foi atenuado consideravelmente ao longo do caminho entre o corpo do paciente e a interação com o sistema de detecção. Portanto, a densidade do tecido e em qual profundidade foi emitido o fóton influenciam na estatística de contagem [DEWARAJA, 2012].

Mediante a necessidade de corrigir essas contagens registradas na imagem, mas não verdadeiras, foram desenvolvidos equipamentos PET e SPECT acoplados a um equipamento de Tomografia Computadorizada (*Computed Tomography* - CT), sendo designados por PET/CT e SPECT/CT [DEWARAJA, 2012]. O equipamento de tomografia computadorizada é capaz de identificar a densidade do tecido e calcular a probabilidade de atenuação dos fótons emitidos. Portanto, é possível efetuar a correção dessa atenuação sofrida pelos fótons registrados e determinar, de maneira aproximada, quantos deles pertencem à janela de energia desejada. Como o radionuclídeo utilizado neste estudo é emissor de partícula gama, iremos tratar do equipamento SPECT em mais detalhes no próximo item.

2.1.1 Componentes de um sistema de SPECT

O SPECT é um detector que pode possuir diversos plano-detector, cada plano-detector possui um cristal em formato de placa retangular que libera luz no espectro visível ao interagir com a radiação ionizante. Juntamente a este cristal, há um tubo fotomultiplicador que transforma a luz em sinal elétrico. A conversão da luz visível em sinal elétrico é importante, pois graças a este sinal é possível identificar a posição de interação do fóton no cristal e a energia depositada pela partícula gama. Caso a energia de incidência do fóton esteja na janela de energia selecionada, esta interação é contabilizada [SONG *et al*, 2005].

A interação do fóton no detector depende das características físicas do detector. A espessura de um detector varia de 0,25 a 1,0 polegada e é baseada na energia do fóton que se pretende captar. Uma maior espessura do cristal gera maior probabilidade de interação, portanto maior eficiência na conversão de radiação incidente em luz. Porém, o fóton em um cristal com maior espessura tem maior probabilidade de espalhamento e, por consequência, uma variação lateral da informação em relação à verdadeira região de interação, dessa forma comprometendo a resolução espacial [BUSHBERG, 2012].

O fóton ao incidir no cristal provoca uma cintilação que é transformada em sinal elétrico através do tubo fotomultiplicador. Os tubos fotomultiplicadores além de fazerem essa conversão, também amplificam o sinal convertido de maneira proporcional, permitindo assim determinar a energia do fóton detectado e contabilizá-lo, caso pertença à janela de energia selecionada [SONG *et al*, 2005].

O colimador é uma peça móvel, na maioria dos equipamentos SPECT, que é posicionado imediatamente antes do cristal e tem a função de filtrar os fótons que o alcançam. Os colimadores geralmente são constituídos de um material atenuante, normalmente chumbo ou tungstênio, e contêm furos que elegem os fótons com um determinado ângulo de incidência. Entre cada furo estão os septos que são finas paredes do material que constitui o colimador [LAZARO *et al*, 2005].

Existem vários tipos de colimadores que apresentam diferenças na forma do septo (hexagonal ou circular), no diâmetro e tamanho dos septos e espessura do colimador (ou comprimento do septo). O desempenho do colimador depende destes parâmetros. Suas características geométricas têm impacto direto na resolução

espacial e na sensibilidade do sistema de detecção. Um colimador com septos de maior espessura dificulta a penetração septal que ocorre quando um fóton atravessa o colimador proveniente de um ângulo de incidência indesejado [LAZARO *et al*, 2005].

2.1.2 Resolução Espacial

A resolução espacial pode ser definida como a distância mínima entre duas estruturas que seja discernível na imagem obtida. Quanto maior é essa distância, pior a resolução espacial, pois quanto maior for essa distância menos detalhes de um determinado objeto poderão ser identificados na imagem [LAZARO *et al*, 2005].

A resolução espacial do SPECT pode ser dividida em resolução intrínseca, que é a resolução espacial do equipamento sem o colimador, e a resolução extrínseca, que é a resolução espacial medida com o colimador acoplado, chamada também de resolução espacial do sistema. A medida mais comum e significativa para a rotina clínica é a realizada com o colimador afixado [BUSHBERG, 2012].

A resolução espacial do equipamento (R) é determinada pelas contribuições da resolução espacial do colimador (R_c) e da resolução espacial intrínseca (R_I) do equipamento segundo a expressão [BUSHBERG *et al*, 2012]:

$$R = \sqrt{R_c^2 + R_I^2} \quad (1)$$

A resolução espacial intrínseca de um dado equipamento é constante. Portanto, o que faz a resolução espacial piorar (maior valor de R) é a resolução espacial do colimador. Por isso a necessidade de se avaliar qual o melhor colimador se adequa a um radionuclídeo específico. Além das características físicas específicas do colimador, a distância deste ao objeto também interfere na resolução. Dessa forma, quanto mais perto o colimador estiver do objeto, melhor será a resolução espacial obtida (menor valor de R).

2.1.3 Efeito de Atenuação

A radiação ionizante sofre atenuação exponencial ao atravessar a matéria. Essa atenuação depende do produto da distância percorrida com o coeficiente de

atenuação linear do meio. Portanto, uma quantidade de fótons com uma dada energia inicial após atravessar uma região no meio será diminuída exponencialmente. Então se considerarmos uma distribuição uniforme de atividade, uma lesão receberá uma dose dependendo da localização da mesma, se perto ou longe da região alvo [LJUNGBERG *et al*, 2016].

Erroneamente, esse efeito era corrigido assumindo uma homogeneidade no tecido humano [MCPARLAND, 2010]. Naturalmente, esta é uma abordagem bastante aproximativa, principalmente quando órgãos com diferentes densidades são avaliados. O método de correção foi aprimorado posteriormente utilizando dados dos voxels de uma Tomografia Computadorizada. Assim, considerando a densidade do meio foi possível calcular com certa precisão a atenuação sofrida pelo fóton emitido. Dessa forma, os coeficientes de atenuação de cada voxel são identificados conforme a densidade do meio e correspondente à energia do fóton único emitido [MCPARLAND, 2010]. Esse método foi desenvolvido e tem sido utilizado em equipamentos SPECT e PET que possuem o CT acoplado.

2.1.4 Espalhamento

O colimador é o principal componente que contribui para evitar a adição de fótons espalhados na estatística de contagem. Pelo mesmo motivo é selecionada uma janela de energia na faixa energética do fóton emitido. No entanto, o rádio-223 emite uma baixa quantidade de fótons em sua cadeia de decaimento e, portanto, para evitar uma baixa estatística de contagem a janela de energia não pode ser muito estreita [HINDORF, 2012].

Há dois principais tipos de espalhamento que podem contribuir negativamente na qualidade da imagem. O fóton emitido pode não perder energia durante a interação com a matéria, mas alterar o ângulo de sua trajetória denominado espalhamento coerente ou Rayleigh. Portanto, um fóton com energia correspondente a janela de energia selecionada pode não ser contabilizado graças à mudança angular da sua trajetória [HINDORF, 2012].

Outro tipo de espalhamento é o espalhamento Compton. O espalhamento Compton se dá quando o fóton emitido interage com os elétrons mais externos de um átomo, perdendo parte da sua energia e sofrendo mudanças na direção de propagação. Essa mudança de energia pode ser prejudicial caso o fóton espalhado

tenha energia compatível com a janela de energia selecionada. Na figura 2, é possível identificar que quanto menor for a energia do fóton emitido, maior é a probabilidade de ambos os espalhamentos ocorrerem [KNOLL, 2010].

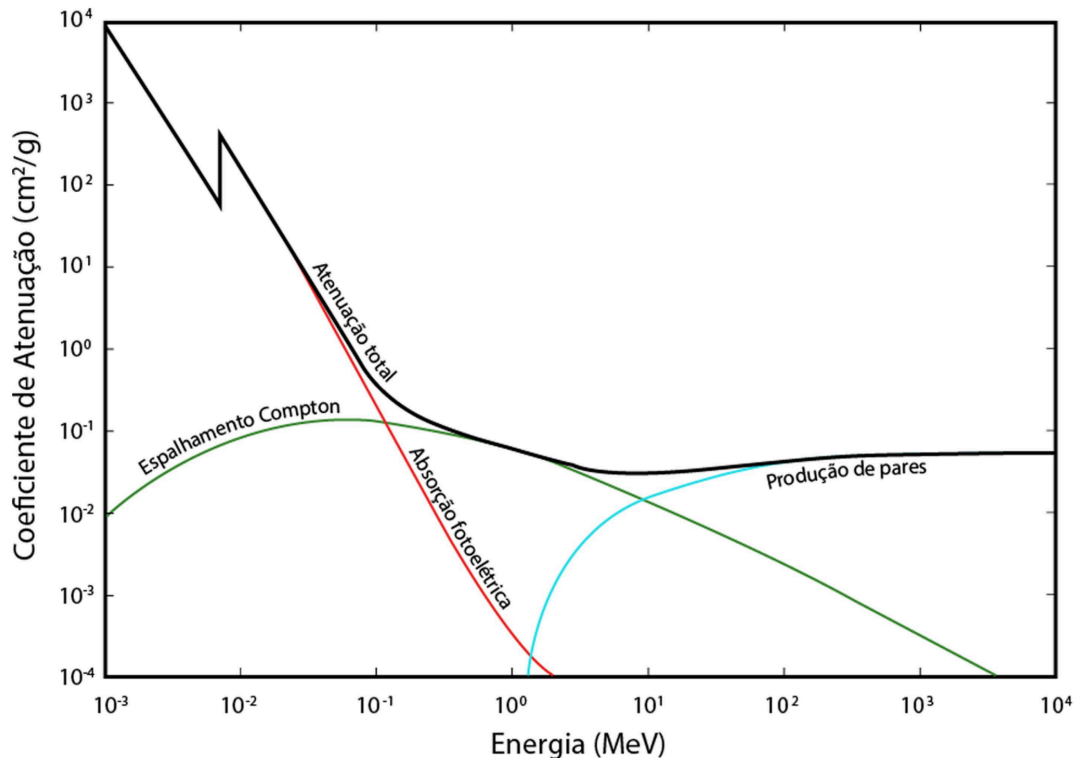


Figura 2 - Gráfico do coeficiente de atenuação das principais interações da radiação com a matéria com relação à energia da radiação. Modificado de [KNOLL, 2010].

2.1.5 Efeito de Volume Parcial

Ao analisarmos uma imagem SPECT estamos avaliando a captação do radiofármaco no corpo do paciente em um dado instante. A resolução espacial da imagem formada por equipamentos SPECT varia de 0,5 a 1,2 centímetros, o que impossibilita a discretização de regiões menores que a resolução espacial do equipamento [BUSHBERG, 2012]. Essa limitação técnica da resolução espacial gera um tamanho de pixel efetivo grande o suficiente para incorporar vários tecidos em um mesmo voxel. Portanto, regiões muito pequenas, mas com captação elevada, podem estar contidas neste voxel e cercadas de tecido pouco captante, sendo que o inverso também é verdadeiro [LJUNGBERG *et al*, 2016].

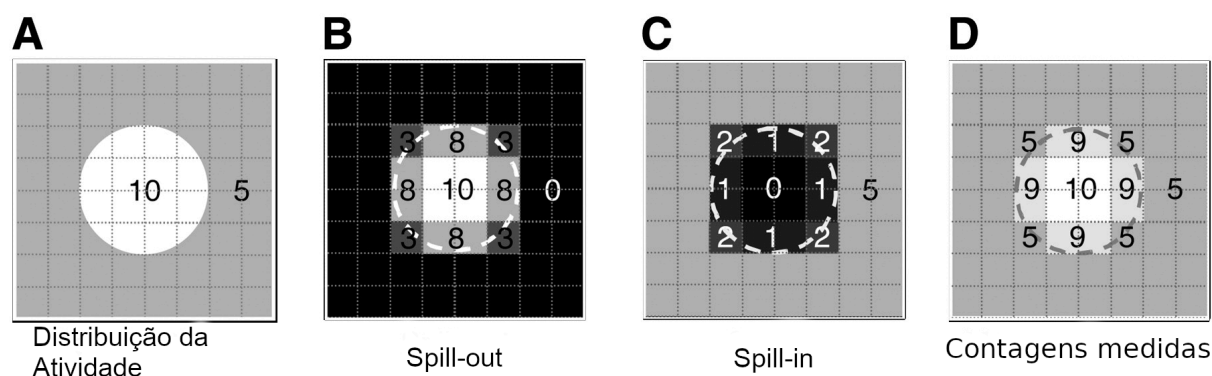


Figura 3 - A imagem (D) ilustra a distribuição de atividade (A) da soma dos efeitos *spill-out* (B) e *spill-in* em (C). O efeito *spill-out* afeta a contagem da atividade de fundo (B), enquanto que o efeito *spill-in* afeta a contagem da atividade no volume de interesse(C).

Na Figura 3A, o círculo ilustra um objeto real, enquanto a Figura 3D ilustra o resultado da discretização em pixels desse objeto com a soma dos efeitos *spill-out* e *spill-in*. A Figura 3B ilustra o efeito de *spill-out*, no qual uma região com maior captação ultrapassa o contorno do objeto e aumenta os valores de pixels externos. Assim, há uma expansão da região com captação de radiofármaco além dos limites do objeto, gerando uma superestimativa nos pixels externos. Por outro lado, a Figura 3C ilustra o efeito *spill-in*. Nesse caso, uma região mais escura, com menor captação, sofre uma subestimativa. Esses efeitos são mais significativos em volumes pequenos de tecido, alterando consideravelmente o cálculo do valor da dose absorvida na região de interesse [MADSEN, 2007].

Existem alguns métodos para corrigir esses efeitos. Alguns são aplicados diretamente nas projeções geradas, já outros são aplicados nas imagens reconstruídas. Cada abordagem, mesmo diferindo consideravelmente uma da outra, tem sua eficácia [WERNICK, 2004]. Um método comum é utilizar um simulador padrão com atividade conhecida e levantar um fator de sensibilidade, ou fator de calibração para simuladores com atividades distintas. Após avaliar a sensibilidade é possível utilizá-la para corrigir as imagens de pacientes [WERNICK, 2004].

2.1.6 Parâmetros de Qualidade da Imagem

A fim de quantificar a dose absorvida é importante que a informação contida nas imagens SPECT sejam verdadeiras, dentro do factível. Devido às limitações

técnicas situadas anteriormente, a imagem não corresponde de maneira perfeita ao objeto observado. Portanto, é preciso utilizar métricas de qualidade de imagem para avaliarmos quão próximo do real estão as imagens SPECT.

As métricas de qualidade de imagem utilizadas neste trabalho foram Contagens - C (*Counts*), Sensibilidade - S (*Sensitivity*), Contagens de radiação de fundo - BG (*Background counts*), Razão Sinal-Ruído - SNR (*Signal-to-Noise Ratio*), e Coeficiente de Recuperação - RF (*Recovery Factor*) [DEWARAJA, 2012]. A definição matemática dessas métricas serão detalhadas no capítulo Metodologia, porém a definição teórica das métricas são:

- *Counts* - Contagem nos VOIs (volumes de Interesse) do volume que simula lesões captantes;
- *Background counts (BG)* - Contagem nas regiões adjacentes às lesões captantes;
- *Signal-to-noise Ratio (SNR)* - A relação do número de contagens na lesão captante pelo número de contagens nas regiões adjacentes;
- *Sensitivity (S)* - A relação entre o número de contagens registradas na imagem pela taxa de decaimento do radiofármaco;
- *Recovery Coefficient (RC)* - A relação entre a atividade estimada, baseada na sensibilidade encontrada, pela atividade verdadeira do VOI descontados as respectivas contagens de fundo.

2.2 Segmentação de Imagens Médicas

A imagem médica digital é uma função $f(x, y)$ dividida em níveis de cinza que pode ser representada por uma matriz, cujos índices de linhas e colunas identificam um ponto de imagem (pixel) [BUSHBERG, 2012]. O valor de cada pixel na matriz indica o nível de cinza no ponto (x, y) , em uma escala de valores inteiros que representam o preto (menor valor), o branco (maior valor) e os tons de cinza (valores intermediários). É com essa matriz de valores numéricos representando a imagem que as ferramentas de processamento e análise operam [BUSHBERG, 2012].

A aquisição de imagens médicas pode ser realizada nos modos de aquisição planar e tomográfico. A aquisição planar tem sido utilizada para realizar a identificação de lesões [PACILIO *et al*, 2016], porém pelo fato de ser uma representação bidimensional de uma distribuição tridimensional, conduz a problemas de sobreposição de regiões. Por este motivo o modo tomográfico tem sido utilizado em protocolos de dosimetria, pois contorna a problema de sobreposição de regiões [CAPALA, 2021]. Por exemplo, imagens de CT e MRI são aquisições tomográficas de um volume apresentado em fatias paralelas e uniformemente espaçadas, de maneira que um ponto da imagem representa um voxel [BUSHBERG, 2012].

Existem três modalidades de segmentação: manual, semiautomática e automática [SONKA, 2007]. A segmentação manual envolve a delimitação da lesão ou da região anatômica de interesse por meio de uma interface gráfica. Nesse processo, o usuário marca manualmente os limites da lesão ou do órgão segmentado, demandando tempo e exigindo conhecimento da anatomia seccional nas imagens [GONZALEZ e WOODS, 2007].

A segmentação semiautomática utiliza softwares equipados com algoritmos de segmentação. Inicialmente, o usuário fornece informações manuais para delimitar a lesão, e o software, por sua vez, realiza o processo de segmentação. Geralmente, ajustes manuais podem ser necessários após a obtenção dessa seleção [SONKA, 2007].

Por fim, a segmentação automática consiste na identificação completamente automatizada dos contornos da lesão pelo software, dispensando o uso de dados pré-fornecidos manualmente [SONKA, 2007]. Embora a segmentação automática pareça mais eficaz, especialmente em termos de economia de tempo, essa abordagem requer recursos computacionais complexos e, em geral, não é trivial obter resultados satisfatórios [GILLIES, 2016].

2.2.1 Atributos de Imagem

O processo de extração de atributos de uma imagem compreende o cálculo de valores numéricos, também conhecidos como descritores, que representam seu conteúdo visual. Esses atributos são obtidos por meio da execução de algoritmos, chamados de extratores de características, que realizam procedimentos

quantitativos nas imagens [GILLIES, 2016]. Essas operações incluem a construção de histogramas, a classificação de texturas, o reconhecimento de formas e contornos, além de estimativas de área e volume. Após a extração de características por meio desses algoritmos, os valores resultantes são armazenados em um vetor de atributos da imagem [GONZALEZ e WOODS, 2007].

Esses atributos podem ser classificados em três grupos principais: níveis de cinza, textura e forma. A extração de atributos de níveis de cinza é a mais comumente utilizada, podendo ser realizada diretamente ou através da análise do histograma da imagem. O histograma descreve a distribuição dos níveis de cinza na imagem, sendo calculado pela contagem de pixels/voxels com intensidades específicas na escala de cinza [GILLIES, 2016; DOI, 2007].

No entanto, a utilização exclusiva de descritores de níveis de cinza ou histograma não fornece informações sobre a distribuição espacial do conteúdo da imagem, aspecto que pode ser analisado pelos atributos de textura [GIGER, 2018; PARKER, 2011]. Em imagens médicas, regiões com distribuições dos níveis de cinzas semelhantes, histogramas semelhantes, podem ser distinguíveis através de atributos de texturas. Por sua vez, os atributos de forma descrevem os limites da imagem e características geométricas extraídas do objeto segmentado, como curvas, junções e regiões poligonais [ECHEGARAY, 2015; DOI, 2007]. A caracterização quantitativa de textura e formas de objetos é desafiadora, pois depende da eficiência dos algoritmos de segmentação [PARKER, 2011].

2.2.2 Aprendizado de máquina em segmentação de imagem médica

Uma das áreas mais estudadas em inteligência artificial e na classificação de imagens médicas é a de aprendizado de máquina (*Machine Learning - ML*) [PARKER, 2011; GIGER, 2018]. O modelo de IA, através do aprendizado de máquina, é capaz de identificar e classificar os atributos em um conjunto de dados conhecidos e aplicar essa classificação a um conjunto desconhecido [ERICKSON, 2017]. Métodos de aprendizado de máquina têm sido aplicados em diferentes modalidades de imagens médicas para diversas doenças e processos, como segmentação, classificação e diagnóstico [GIGER, 2018].

Um dos métodos de aprendizado de máquina mais tradicionais são as Redes Neurais Artificiais (RNAs) que foram propostas com referência às estruturas do sistema nervoso central humano [HAYKIN, 1994]. RNAs são modelos matemáticos descritos em forma de camadas; as RNAs simples são formadas por três camadas, a primeira camada chamada de camada de entrada, a qual não realiza processamento. A terceira camada chamada de camada de saída que apresenta os resultados obtidos pela rede neural, e entre elas, a chamada camada oculta, que realiza a extração dos atributos [HAYKIN, 1994]. Já as arquiteturas de aprendizagem profunda (*deep learning*) contêm camada de entrada, de saída e pelo menos duas camadas ocultas [GOODFELLOW, 2020]. A figura 4 ilustra dois exemplos de arquitetura de rede neural, uma rede neural simples e uma rede neural de aprendizagem profunda com 4 camadas ocultas.

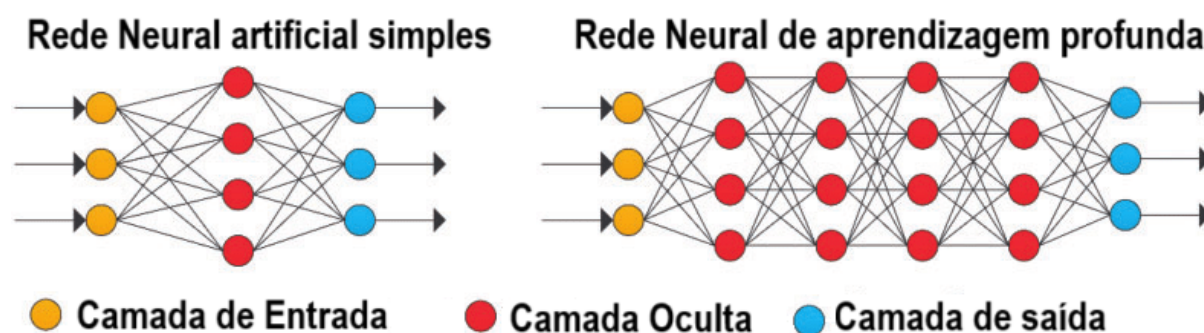


Figura 4 - Ilustração da arquitetura de camadas da rede neural artificial simples e da rede neural de aprendizagem profunda. Adaptado de [MOSTAFA *et al*, 2021].

Uma arquitetura de aprendizagem profunda comumente utilizada no processo de classificação e segmentação de imagens são as redes neurais convolucionais (*Convolutional Neural Network* - CNN) [GOODFELLOW, 2020]. CNNs foram projetadas para trabalhar com dados que apresentam grande dependência espacial, por exemplo imagens que são representadas de forma matricial [HAYKIN, 1994]. As CNNs utilizam filtros extratores, nas camadas convolucionais, que extraem características das imagens e criam representações em forma de matriz. Em outras palavras, a camada convolucional aplica um filtro sobre a imagem de entrada que atua pixel a pixel e retorna uma matriz denominada mapa de características [GOODFELLOW, 2020].

2.3 Grandezas Dosimétricas

Neste item serão apresentadas as definições de atividade acumulada, dose absorvida e o formalismo MIRD que são necessários para entendermos os métodos dosimétricos.

2.3.1 Atividade Acumulada

A atividade é a taxa com que os núcleos estão decaindo em um dado instante [KNOLL, 2010], definida como

$$A(t) = \lambda N_0 e^{-\lambda t} = A_0 e^{-\lambda t} \quad (2)$$

A constante λ é denominada constante de decaimento, que pode ser interpretada como a probabilidade por unidade de tempo com que dado núcleo decai, sendo N_0 o número inicial de átomos da amostra [KNOLL, 2010]. Portanto, a atividade é a taxa com que os núcleos estão decaindo em um dado instante, sendo uma taxa momentânea. Para efeito de cálculo de dose de radiação é importante contabilizarmos quantos decaimentos transcorreram a partir de um dado instante. Para descobrir o número de decaimentos que transcorreram em um certo intervalo de tempo pode-se integrar no tempo a expressão da Atividade (A) e obter-se a Atividade Acumulada (\tilde{A}).

2.3.2 Dose Absorvida

A Dose Absorvida (D) é definida como a quantidade de energia absorvida por unidade de massa [STABIN, 2017]:

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (3)$$

Portanto, a energia absorvida é proporcional à Atividade Acumulada \tilde{A} para uma certa região com massa m . Além disso, esta região vai absorver somente uma fração φ_i da i -ésima radiação emitida com energia total E_i para um total de n_i radiações com esta mesma energia. Assim, somando sobre todas as radiações existentes de um dado radiofármaco, a expressão para Dose Absorvida pode ser escrita como [STABIN, 2017]:

$$D = \frac{\tilde{A} \sum_i n_i E_i \varphi_i}{m} \quad (4)$$

A unidade de Dose Absorvida no SI é o gray (Gy), correspondente à energia em joules J e a massa em quilogramas (kg).

2.3.3 Formalismo MIRD

O Comitê Médico de Dosimetria de Radiação Interna, de acrônimo MIRD (*Medical Internal Radiation Committee*), criou um formalismo que descreve o cálculo da Dose Absorvida por um determinado órgão ou tecido. Esse formalismo é baseado na equação da Dose Absorvida, que pode ser reescrita como [STABIN, 2017]:

$$D = \tilde{A} S(r_T \leftarrow r_S) \quad (5)$$

onde,

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{\sum_i n_i E_i \varphi_i(r_T \leftarrow r_S)}{m} \quad (6)$$

O termo $r_T \leftarrow r_S$ indica a radiação emitida por uma fonte S na posição r_S e absorvida pela região alvo T na posição r_T . Esse fator $S(r_T \leftarrow r_S)$ é independente do tempo, portanto, ao introduzirmos a dependência temporal, a equação da dose absorvida assume a forma [STABIN, 2017]:

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) dt \quad (7)$$

2.4 Métodos Dosimétricos

A forma de avaliarmos a eficácia de um tratamento é medirmos a dose absorvida por um determinado órgão ou região de interesse e avaliarmos a resposta do paciente ao tratamento. Uma dose inferior ao limite mínimo necessário para o

tratamento resulta em uma terapia ineficaz, enquanto um valor muito além do limite necessário pode gerar uma citotoxicidade de tecidos sadios vizinhos à região de interesse [SGOUROS e HOBBS, 2014].

Portanto é necessária uma boa estimativa das doses absorvidas em tecidos alvo e em tecidos sadios de forma a avaliar possíveis riscos associados ao paciente. Além disso, cada paciente pode responder de forma distinta ao radiofármaco utilizado, seja pela progressão da própria doença, por características anatômicas ou fisiológicas individuais [BOLCH, 1999].

O cálculo da dose pode ser feito utilizando um dos seguintes métodos: cálculo da dose por Kernel (*Dose Point Kernel*), Abordagem do *Fator S* do Voxel (Formalismo MIRD), Dosimetria baseada em Imagem, ou por simulação via Método de Monte Carlo. Os dois primeiros métodos são analíticos, mas com alguns pontos fracos, tais como a suposição de uniformidade da dose no voxel [STABIN, 2017]. O método dosimétrico baseado em imagens depende da aquisição temporal da biodistribuição do radiofármaco no corpo do paciente, juntamente com um mapa de atenuação fornecido pela Tomografia Computadorizada, ou outro método para a correção da atenuação [MCPARLAND, 2010]. O Método de Monte Carlo (MMC) é computacional e simula a trajetória de várias partículas e a interação dessas partículas com a matéria. Portanto, para um número razoável de partículas simuladas é possível obter uma boa estimativa da dose absorvida por determinado órgão ou tecido [SARRUT, 2014].

2.4.1 Dose Point-Kernel

O método *Dose Point Kernel* é um método analítico que tem como base uma fonte geradora de radiação pontual. A definição matemática da dose deste método considera características intrínsecas da fonte como tipo de radiação ou partícula emitida, taxa de decaimento e alcance da radiação no meio avaliado [SCARINCI *et al*, 2013]. Levando esses fatores em consideração, a expressão para a dose resultante dessa fonte pontual depositada no meio é determinada pela expressão:

$$sDPK(x, E_0) = 4\pi r^2 R_{CSDA} \Phi(r, E_0) \quad (8)$$

onde *sDPK* significa Dose Núcleo-Pontual escalada (*scaled Dose Point Kernel*) e *CSDA* significa Aproximação por Desaceleração Contínua (*Continuous Slowing Down Approximation*) que considera que a deposição de energia no meio é contínua. As letras ρ , R_{CSDA} , Φ representam a densidade do tecido, o alcance da partícula sob as condições do CSDA e a fração absorvida específica, respectivamente [SCARINCI *et al*, 2013].

A atividade acumulada por esse método é obtida através de simulação por código de Monte Carlo, ou por meio de exames de imagem, como imagens SPECT, ambos comentados nas próximas seções deste capítulo.

Devido a aproximação das equações analíticas, os dados experimentais divergem dos resultados deste método. Uma das hipóteses é a uniformidade da dose dentro do voxel, que se considera centrada no voxel. Para partículas carregadas esta aproximação falha, pois uma pequena variação na densidade da vizinhança influencia no resultado da dose no voxel. Por exemplo, um voxel pode conter dois ou mais tecidos que não conflita com a consideração de uniformidade de dose no voxel [BOLCH, 1999].

É possível utilizar este método para o cálculo da dose absorvida de radiofármacos alfa-emissores. Porém, além de considerar a contribuição das partículas alfa, devemos considerar as contribuições de emissões beta e gama de toda a cadeia de decaimento [BOLCH, 1999].

2.4.2 Fatores S

A abordagem do *Fator S no Voxel* (*Voxel S Value Approach*) é uma possibilidade para calcular a dose absorvida no tecido proveniente do formalismo MIRD (*Medical Internal Radiation Committee*). O *Fator S*, presente no nome do método, é um fator geométrico que funciona como um fator de peso para determinar a dose em um determinado voxel k devido à contribuição do próprio voxel k , e de demais voxels h da vizinhança. Dada a atividade acumulada no voxel k , é possível então obter a dose no mesmo através da expressão que segue [BOLCH, 1999]:

$$\tilde{D}(\text{voxel } k) = \sum_{h=0}^N \tilde{A}_{\text{voxel } h} \cdot S(\text{voxel } k \leftarrow \text{voxel } h) \quad (9)$$

Esta abordagem apresenta limitações semelhantes às do método DPK. O cálculo do *fator S* não reflete com exatidão as características de um ou mais tecidos presentes no voxel, portanto insere imprecisões no cálculo da dose. Por consequência, quanto mais heterogêneo for o meio, maiores são as imprecisões. Para cada radionuclídeo, há valores *S* a serem incluídos no cálculo da dose absorvida, porém estes são baseados no homem referência da Comissão Internacional de Proteção Radiológica (*ICRP - International Commission on Radiological Protection*) [CHAHBOUB *et al*, 2016].

2.4.3 Método de Monte Carlo (MMC)

O MMC é um método estatístico que exige um conhecimento técnico, porém não apresenta as dificuldades analíticas e experimentais dos métodos anteriores. Este método utiliza números pseudo aleatórios para executar simulações computacionais de problemas estocásticos [SARRUT, 2014]. O método pode ser utilizado para simular o transporte de partículas (fótons e elétrons) pela matéria, através de modelos do sistema e de amostras de funções de densidade de probabilidade. As funções de densidade de probabilidade são necessárias para simular a trajetória de cada partícula no meio avaliado, gerando assim o histórico da partícula. De acordo com estas funções será determinado na simulação [BONIFACIO, 2007]:

- o caminho livre entre eventos sucessivos;
- o tipo de interação;
- a energia perdida;
- a deflexão angular;
- o estado inicial de partículas secundárias (caso haja).

A fim de melhorar a incerteza estatística inerente na simulação é possível aumentar o número de histórias, porém aumentando o tempo de simulação [BONIFACIO,

2007]. O transporte de radiação pela matéria corresponde ao histórico dos passos dados pela partícula (Figura 5), desde sua emissão ou entrada no volume de interesse, até a perda total de sua energia cinética. Este histórico é definido como a sequência de passos da partícula na matéria, podendo mudar sua direção, perder energia e produzir partículas secundárias [BONIFACIO, 2007].

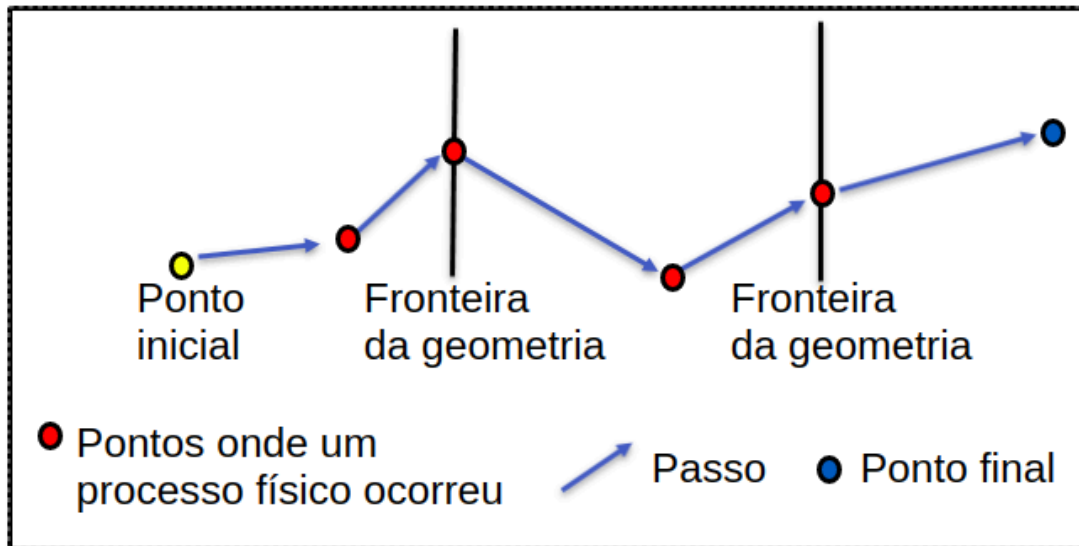


Figura 5 – Representação da trajetória da partícula dividida em passos. Adaptado de [COSENTINO, 2019] .

Para que a seção de choque seja aproximadamente constante, reduz-se o tamanho do passo da partícula na matéria. Quanto menor o tamanho do passo, maior a precisão da simulação, porém maior será o tempo de simulação [SARRUT, 2021]. Para partículas com energias acima de 1 MeV, o recomendado é limitar o tamanho do passo onde o alcance de parada de uma partícula não diminua mais que 20% durante o passo (razão passo/alcance).

Dentre diversos MMC, existe o *GEometry ANd Tracking 4* (GEANT4), que foi desenvolvido pelo CERN (*Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire*) em 1994. O objetivo deste projeto era desenvolver uma simulação de detectores que atendesse aos requisitos da nova geração de experimentos atômicos. Visto que a ferramenta poderia beneficiar as comunidades da física espacial, nuclear, médica e de aceleradores, pesquisadores de diversos campos de aplicação colaboraram no projeto [ASSIE, 2004].

Uma das comunidades beneficiadas com o desenvolvimento do Geant4 foi a física médica, pois existe uma aplicação do Geant4 denominada GATE(*Geant4*

Application for Tomographic Emission) amplamente utilizada na área. O GATE é um código de distribuição livre, composto de ferramentas que podem ser usadas para simular a passagem de partículas pela matéria.

O GATE utiliza de processos físicos já validados do GEANT4, descrição sofisticada da geometria, visualização eficiente e ferramentas de renderização em três dimensões. O GATE contém as bibliotecas do GEANT4 e ferramentas de simulação versáteis e modulares definidas como macros adaptadas ao campo da MN [JAN *et al.*, 2004].

2.5 Características do rádio-223

Neste item serão apresentadas as características do rádio-223 como cadeia de decaimento, principais emissões de fótons e principais emissões de partículas.

2.5.1 Cadeia de decaimento

O rádio-223 aparece na cadeia de decaimento do Urânio-235, como evidenciado na Figura 5. A Tabela 1 apresenta a cadeia de decaimento do rádio-223, detalhando os radionuclídeos pais e filhos, modos de decaimento, juntamente com as probabilidades de transição e meias-vidas associadas. Ao focalizar nas transições de maior probabilidade, observa-se que existem cinco principais vias de decaimento por emissão alfa (α) e três principais vias por emissão beta menos (β^-). Vale ressaltar que radionuclídeos nesta cadeia com meia-vida superior a uma hora são extremamente improváveis e, portanto, considerados irrelevantes para aplicações clínicas [COLLINS *et al.*, 2015].

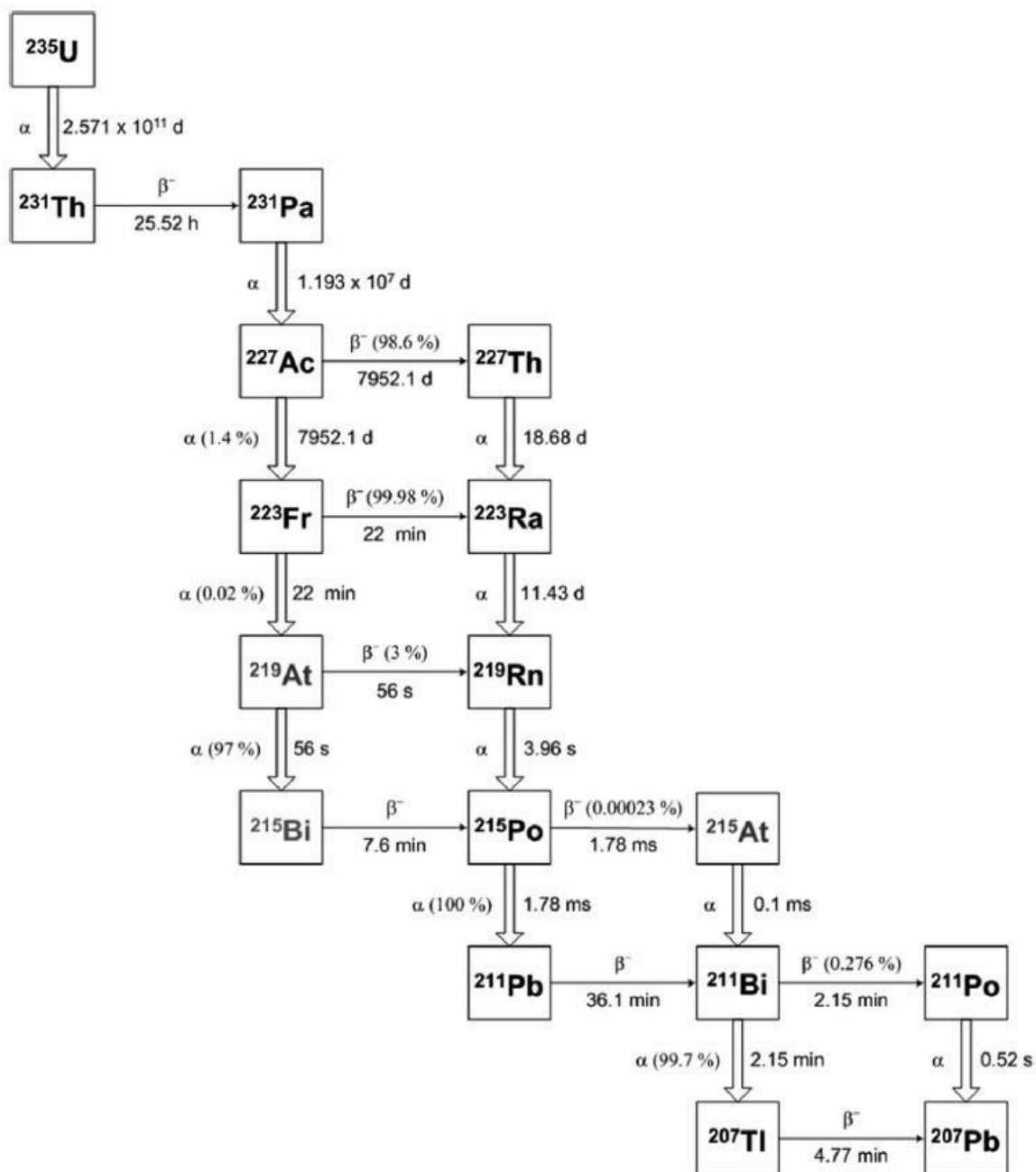


Figura 6 - Cadeia de decaimento do Urânio-235. Adaptado de [COLLINS *et al*, 2015].

Tabela 1 - Cadeia de decaimento do rádio-223 e seus radionuclídeos filhos.

Radionuclídeo (pai)	Modo de decaimento	Radionuclídeo (filho)	Probabilidade de decaimento	Meia-Vida
²²³ Ra	α	²¹⁹ Rn	100%	11,4354(17) dias
²²³ Ra	¹⁴ C	²⁰⁹ Pb	$\sim 10^{-10} \%$	
²¹⁹ Rn	α	²¹⁵ Po	100%	3,98(2) s
²¹⁵ Po	α	²¹¹ Pb	100%	1,781(4) ms
²¹⁵ Po	β^-	²¹⁵ At	0,00023%	
²¹¹ Pb	β^-	²¹¹ Bi	100%	36,1(2) min
²¹⁵ At	α	²¹¹ Bi	100%	0,10(2) ms
²¹¹ Bi	α	²⁰⁷ Tl	99,72%	2,15(2) min
²¹¹ Bi	β^-	²¹¹ Po	0,28%	
²¹¹ Po	α	²⁰⁷ Pb - estável	100%	0,516(3) s
²⁰⁷ Tl	β^-	²⁰⁷ Pb - estável	100%	4,774(12) min
²⁰⁹ Pb	α	²⁰⁹ Bi	100%	3,277 (15) h
²⁰⁹ Bi	α	²⁰⁵ Tl- estável	100%	$1,9 \times 10^{19}$ anos

Fonte: Adaptado de [COLLINS *et al*, 2015].

2.5.2 Principais emissões de fótons

A emissão γ é um processo de decaimento que ocorre durante a transição nuclear de um estado excitado para um estado de energia mais baixa [EISBERG e RESNICK, 1979]. A Tabela 2 apresenta todas as possíveis emissões γ para o rádio-223 e seus filhos, conforme apresentados na Tabela 1, com probabilidade de emissão superior a 0,01% e acima de 100 keV.

Após a transição nuclear, várias emissões de raios X são necessárias para realizar o rearranjo na eletrosfera, buscando atingir o equilíbrio na região da eletrosfera com base nas novas características do núcleo filho [EISBERG e RESNICK, 1979]. A Tabela 3 apresenta todas as emissões de raios X e emissões γ entre 65 e 100 keV para o rádio-223 e seus radionuclídeos filhos [COLLINS *et al*, 2015].

Tabela 2 - Lista de fótons com energia superior a 100 keV e probabilidade de emissão superior a 0,01%, provenientes do rádio-223 e seus radionuclídeos filhos.

Energia [keV]	Fonte	I _γ (%)	Energia [keV]	Fonte	I _γ (%)
104,04(4)	²²³ Ra	0,0194(21)	371,676(15)	²²³ Ra	0,499(11)
106,78(3)	²²³ Ra	0,0233(14)	372,86(6)	²²³ Ra	0,051(-)
110,856(10)	²²³ Ra	0,058(4)	376,26(2)	²²³ Ra	0,013(4)
114,7(2)	²²³ Ra	0,010(4)	383,35(2)	²²³ Ra	0,007(4)
122,319(10)	²²³ Ra	1,238(19)	387,7(2)	²²³ Ra	0,016(6)
130,58(1)	²¹⁹ Rn	0,133(11)	401,81(1)	²¹⁹ Rn	6,75(22)
144,27(2)	²²³ Ra	3,36(8)	404,834(9)	²¹¹ Pb	3,83(6)
154,208(10)	²²³ Ra	5,84(13)	404,853(9)	²¹⁵ At	0,045(18)
158,635(10)	²²³ Ra	0,713(16)	427,150(15)	²¹¹ Pb	1,81(4)
175,65(15)	²²³ Ra	0,017(4)	430,6(3)	²²³ Ra	0,020(6)
177,3	²²³ Ra	0,047(4)	432,45(3)	²²³ Ra	0,0356(29)
179,54(6)	²²³ Ra	0,154(14)	438,9(2)	²¹⁵ Po	0,058(19)
221,32(24)	²²³ Ra	0,036(6)	445,033(12)	²²³ Ra	1,28(4)
249,49(3)	²²³ Ra	0,038(10)	487,5(2)	²²³ Ra	0,011(2)
251,6(3)	²²³ Ra	0,055(10)	517,60(6)	²¹⁹ Rn	0,043(3)
255,2(2)	²²³ Ra	0,048(7)	527,611	²²³ Ra	0,073(4)
269,463(10)	²²³ Ra	14,23(32)	569,65(15)	²¹¹ Po	0,534(17)
271,228(10)	²¹⁹ Rn	11,07(22)	598,721(24)	²²³ Ra	0,092(4)
288,18(3)	²²³ Ra	0,161(5)	609,31(4)	²²³ Ra	0,057(3)
293,56(4)	²¹⁹ Rn	0,075(3)	609,55(4)	²¹¹ Pb	0,033(9)
313,96(4)	²¹¹ Pb	0,0268(21)	675,81(4)	²¹¹ Pb	0,0181(9)
323,871(10)	²²³ Ra	4,06(8)	676,66(7)	²¹⁹ Rn	0,018(2)
328,38(3)	²²³ Ra	0,203(10)	704,675(25)	²¹¹ Pb	0,47(1)
334,01(6)	²²³ Ra	0,100(6)	766,680(13)	²¹¹ Pb	0,62(4)
338,282(10)	²²³ Ra	2,85(6)	831,984(12)	²¹¹ Pb	3,50(5)
342,78(2)	²²³ Ra	0,226(13)	897,77(12)	²⁰⁷ Tl	0,263(9)
342,83(3)	²¹¹ Pb	0,029(4)	897,8(2)	²¹¹ Po	0,507(9)
351,03(4)	²¹¹ Bi	13,00(19)	1014,38(4)	²¹¹ Pb	0,0173(5)
361,846(16)	²¹¹ Pb	0,042(3)	1080,64(4)	²¹¹ Pb	0,0121(5)
361,89(2)	²²³ Ra	0,028(7)	1109,509(23)	²¹¹ Pb	0,116(3)
362,9(2)	²²³ Ra	0,016(7)	1196,33(5)	²¹¹ Pb	0,0103(4)

Fonte: Adaptado de [COLLINS *et al*, 2015].

Tabela 3 - Lista de fótons de raios X e gama entre 65-100 keV emitidos pelo rádio-223 e seus radionuclídeos filhos.

Energia [keV]	Fonte	I _x ou I _y (%)	Energia [keV]	Fonte	I _x ou I _y (%)
65,304	²¹¹ Pb γ	0,077(4)	86,835	²¹⁵ At XK _{β3}	0,00069(28)
69,5	²²³ Ra γ	0,007(3)	87,238	²¹¹ Pb XK _{β3}	0,130(6)
70,8325	²¹¹ Bi XK _{α2}	0,726(16)	87,344	²¹⁵ Po XK _{β2}	0,000078(26)
70,9	²²³ Ra γ	0,0036(11)	87,58	²¹¹ Po XK _{β2}	0,00093(4)
72,8049	²¹⁵ Po XK _{α2}	0,00045(15)	87,862	²⁰⁷ Tl XK _{β2}	0,000266(12)
72,805	²¹¹ Po XK _{α2}	0,00535(14)	87,911	²¹⁵ At XK _{β1}	0,00069(28)
72,8725	²⁰⁷ Tl XK _{α2}	0,00154(6)	87,911	²¹¹ Pb XK _{β1}	0,130(6)
72,8725	²¹¹ Bi XK _{α1}	1,225(27)	89,256	²¹⁵ Po XK _{β4}	0,000078(26)
74,8157	²¹⁵ At XK _{α2}	0,0012(5)	89,732	²¹¹ Po XK _{β4}	0,00093(4)
74,97	²¹¹ Pb XK _{α2}	0,228(10)	89,807	²⁰⁷ Tl XK _{β4}	0,000266(12)
74,97	²¹⁵ Po XK _{α1}	0,00075(25)	89,807	²¹⁵ At XK _{β5}	0,00078(26)
76,864	²¹¹ Po XK _{α1}	0,00900(24)	89,807	²¹¹ Pb XK _{β5}	0,130(6)
76,864	²⁰⁷ Tl XK _{α1}	0,00258(10)	89,807	²¹⁵ Po XKO _{2,3}	0,000078(26)
76,864	²¹⁹ Rn XK _{α2}	0,540(24)	90,074	²¹¹ Po XKO _{2,3}	0,00093(4)
77,1088	²¹⁵ At XK _{α1}	0,0020(9)	90,363	²⁰⁷ Tl XKO _{2,3}	0,000266(12)
79,293	²¹¹ Pb XK _{α1}	0,381(17)	90,363	²¹⁹ Rn XK _{β3}	0,309(15)
79,293	²¹⁹ Rn XK _{α1}	0,90(4)	90,421	²¹⁵ At XK _{β2}	0,00021(9)
81,07	²²³ Ra XK _{α2}	14,86(23)	92,263	²¹¹ Pb XK _{β2}	0,0399(20)
82,118	²¹¹ Bi XK _{β3}	0,417(11)	92,618	²¹⁹ Rn XK _{β2}	0,096(5)
82,577	²¹¹ Bi XK _{β1}	0,417(11)	92,983	²¹⁹ Rn XK _{β4}	0,096(5)
83,115	²¹¹ Bi XK _{β5}	0,417(11)	94,247	²¹⁹ Rn XKO _{2,3}	0,096(5)
83,78	²²³ Ra XK _{α1}	24,5(4)	94,868	²²³ Ra XK _{β3}	8,50(18)
84,451	²¹⁵ Po XK _{β3}	0,00026(9)	95,13	²²³ Ra XK _{β1}	8,50(18)
84,451	²¹¹ Po XK _{β3}	0,00308(10)	95,13	²¹¹ Pb γ	0,018(3)
84,451	²⁰⁷ Tl XK _{β3}	0,00088(4)	95,13		
84,838	²¹¹ Bi XK _{β2}	0,124(4)	95,449	²²³ Ra XK _{β5}	8,50(18)
84,937	²¹⁵ Po XK _{β1}	0,00026(9)	97,48	²²³ Ra XK _{β2}	2,72(7)
84,937	²¹¹ Po XK _{β1}	0,00308(10)	97,48		
84,937	²⁰⁷ Tl XK _{β1}	0,00088(4)	97,48		
85,134	²¹¹ Bi XK _{β4}	0,124(4)	97,853	²²³ Ra XK _{β4}	2,72(7)
85,444	²¹¹ Bi XKO _{2,3}	0,124(4)	98,357	²²³ Ra XKO _{2,3}	2,72(7)
85,47	²¹⁵ Po XK _{β5}	0,00026(9)			
85,47	²¹¹ Po XK _{β5}	0,00308(10)			

Fonte: Adaptado de [COLLINS *et al*, 2015].

2.5.3 Principais emissões de partículas

A emissão α ocorre quando a partícula escapa do campo de ação das forças nucleares e coulombianas por meio do efeito de tunelamento [EISBERG e RESNICK, 1979]. As emissões espontâneas de partículas Beta têm como objetivo conduzir o núcleo à estabilidade e podem ocorrer por três processos: captura eletrônica, emissão de pósitron (β^+) e emissão de elétron (β^-). Este último ocorre nas séries radioativas, onde o núcleo aumenta o número de prótons em uma unidade e reduz o número de nêutrons em uma unidade, conservando a massa atômica [EISBERG e RESNICK, 1979].

No caso do rádio-223 e seus radionuclídeos filhos, a energia total liberada é de 28,2 MeV, sendo 95% das emissões alfa, 3,2% β e menos de 2% por emissão gama e raios X. A Tabela 4 destaca as principais emissões alfa de rádio-223 e seus filhos com probabilidade de emissão superior a 0,01%.

Tabela 4 - Lista de emissões alfa com probabilidade superior a 0,01% emitidos pelo rádio-223 e seus radionuclídeos filhos.

Energia [keV]	Fonte	I α (%)	Energia [keV]	Fonte	I α (%)
5151,98(23)	²²³ Ra	0,021(-)	5857,52(21)	²²³ Ra	0,32(4)
5173,10(23)	²²³ Ra	0,026(-)	5871,63(21)	²²³ Ra	1,0(2)
5237,12(23)	²²³ Ra	0,041(-)	6154,9(3)	²¹⁹ Rn	0,0184(22)
5259,14(21)	²²³ Ra	0,042(-)	6278,5(9)	²¹¹ Bi	16,16(23)
5283,65(21)	²²³ Ra	0,093(-)	6424,8(3)	²¹⁹ Rn	7,85(24)
5288,19(23)	²²³ Ra	0,16(4)	6553,0(3)	²¹⁹ Rn	12,6(3)
5339,37(21)	²²³ Ra	~0,13(-)	6568,4(10)	²¹¹ Po	0,523(9)
5366,37(23)	²²³ Ra	~0,13(-)	6622,4(6)	²¹¹ Bi	83,56(23)
5432,83(21)	²²³ Ra	0,50(8)	6819,2(3)	²¹⁹ Rn	79,4(10)
5434,60(21)	²²³ Ra	1,60(24)	6891,2(10)	²¹¹ Po	0,541(17)
5502,12(21)	²²³ Ra	0,74(25)	6955,4(8)	²¹⁵ Po	0,06(2)
5539,43(21)	²²³ Ra	10,6(10)	7386,1(8)	²¹⁵ Po	99,934(20)
5606,99(21)	²²³ Ra	25,8(11)	7450,2(3)	²¹¹ Po	98,936(19)
5715,84(21)	²²³ Ra	49,6(12)	7628(4)	²¹⁵ At	0,05(2)
5747,14(21)	²²³ Ra	10,0(3)	8026(4)	²¹⁵ At	99,95(2)

Fonte: Adaptado de [COLLINS *et al*, 2015].

Os emissores de partícula β relevantes da cadeia de decaimento do rádio-223 são especificados na Tabela 5, onde apenas três radionuclídeos dos filhos mais expressivos de sua cadeia de decaimento têm possibilidade de realizar esse tipo de emissão, conforme indicado na Tabela 3.

Tabela 5 - Lista de emissões β com probabilidade de emissão superior a 0,01% e energia média superior a 100 keV emitidos na cadeia de decaimento do rádio-223.

Energia máxima [keV]	Energia média [keV]	Fonte	I_{β}^{-} (%)
520(5)	155,0(17)	^{207}Tl	0,271(10)
535(6)	159,8(21)	^{211}Pb	6,32(9)
574(5)	172,9(18)	^{211}Bi	0,276(4)
962(6)	313,3(23)	^{211}Pb	1,57(9)
1367(6)	470,9(24)	^{211}Pb	91,28(12)
1418(5)	492,5(21)	^{207}Tl	99,729(10)

Fonte: Adaptado de [COLLINS *et al*, 2015].

2.6 Aplicações Clínicas do Rádio-223

Neste item são apresentadas as aplicações clínicas do rádio-223, para isso serão fornecidas informações sobre o câncer de próstata e as complicações da metástase óssea, terapia e a aquisições de imagens utilizando o rádio-223.

2.6.1 Câncer de Próstata com Metástase Óssea

Pacientes com câncer avançado de mama e próstata frequentemente desenvolvem metástases ósseas responsáveis por parte do quadro algésico e redução da expectativa de vida do paciente [TANNOCK *et al*, 2004; ROODMAN, 2004]. As metástases ósseas geralmente ocorrem nos sítios esqueléticos da medula hematopoiética no esqueleto axial e nos ossos longos [MASTRO *et al*, 2003; VIRK e LIEBERMAN, 2007]. No contexto do câncer de próstata, as regiões mais comumente afetadas pelo aparecimento de metástases ósseas incluem a pelve, coluna lombar, fêmur e coluna torácica [VIEIRA *et al*, 2012].

Os problemas relacionados às metástases ósseas incluem a compressão medular que comprime nervos responsáveis por funções importantes, como a percepção do corpo, o movimento e o esvaziamento do intestino e bexiga; fraturas ósseas que podem ocorrer em movimentos do cotidiano, principalmente nos ossos longos do braço, pernas e coluna vertebral; a dor óssea na região afetada; e a hipercalcemia que pode levar a sintomas como cansaço, náusea e confusão [MUNDY *et al*, 2002; TANTIVEJKUL *et al*, 2004]. Esses problemas aumentam os custos do tratamento e reduzem a qualidade de vida do paciente.

As metástases ósseas são classificadas como osteolíticas, osteoblásticas ou mistas com base em sua aparência radiográfica [ROODMAN, 2004]. A osteolítica é mais destrutiva, ocasionando a redução de densidade óssea, tornando os ossos mais frágeis e sujeitos a fraturas, a osteoblástica é construtiva, aumentando a densidade óssea e assim podendo causar compressão da medula espinhal, perda de funções neurológicas, perda de força muscular e da sensibilidade dos membros inferiores ou posteriores [CLARE *et al*, 2005; GUISE *et al*, 2006]. Os sítios metastáticos são regiões que possuem um alto consumo de íons de cálcio, carregados pela molécula de hidroxapatita, devido ao processo de remodelação e construção óssea desregulada [GARTNER e HIATT, 2011].

O organismo humano possui 99% do cálcio do corpo no tecido ósseo sob forma de cristais de hidroxapatita, e 1% permanece disponível para ser mobilizado pelo processo de remodelação óssea [GARTNER e HIATT, 2011]. O rádio-223, análogo ao íon de cálcio, se liga à molécula de hidroxapatita na corrente sanguínea que é depositada nos sítios metastáticos que possuem alto consumo deste íon [PARKER *et al*, 2013]. Além disso, a distribuição espacial da hidroxapatita dentro do tumor osteoblástico facilita a dispersão eficaz do radionuclídeo por todo o volume do tumor [BRULAND *et al*, 2006].

2.6.2 Terapia pelo rádio-223

Alguns radiofármacos precursores do rádio-223 foram designados para esta terapia como Estrôncio-89, Fósforo-32, Rênio-186, Rênio-188, e Samário-153, todos emissores de partículas β com alcance máximo entre 4 e 10 mm [SGOUROS *et al*, 2010]. Todos estes radiofármacos não forneceram aumento de sobrevida, mas melhora no quadro algésico do paciente, portanto sendo utilizados somente como paliativo à dor óssea [ATKINS, 1998; BRULAND *et al*, 2006]. A penetração das partículas β resultou na administração de uma dose de radiação considerada elevada na medula óssea, o que impôs uma limitação ao tratamento devido à toxicidade provocada na medula [LEWINGTON, 2005].

Diferentemente das partículas β , as partículas α liberam suas energias de maneira mais localizada, com um alcance limitado a até 100 micrômetros [SGOUROS *et al*, 2010]. Essa característica é benéfica para preservar a medula

óssea, pois as partículas alfa proporcionam uma dose menor aos tecidos circundantes das metástases que o rádio-223 se depositou [BRULAND *et al*, 2006]. Portanto, as células tumorais que absorvem as partículas α induzem predominantemente duplas quebras não reparáveis no DNA, resultando em apoptose celular [BRULAND *et al*, 2006; RITTER *et al*, 1977].

Inicialmente denominado Alpharadin®, o rádio-223 foi posteriormente registrado como Xofigo® após a aquisição da patente pela Bayer Health Care [KLUETZ *et al*, 2014; MORRIS *et al*, 2019]. O medicamento recebeu aprovação do U.S. Food and Drug Administration (FDA) [BAYER, 2015; LIEN *et al*, 2015] para o tratamento clínico de pacientes com mCRPC, graças aos resultados do estudo de fase III ALSYMPCA (*ALpharadin in SYMtomatic Prostate CAncer*). Os resultados do estudo envolvendo 921 pacientes controlados por placebo, randomizados e submetidos a dupla ocultação, demonstraram que o uso do rádio-223 nessa posologia aumenta a sobrevida dos pacientes para 14,9 meses, em comparação com 11,3 meses no grupo tratado com placebo. A taxa de risco foi de 0,70, com um intervalo de confiança de 95%. Além disso, o rádio-223 foi associado a uma baixa probabilidade de supressão da medula e de ocorrência de efeitos colaterais [PARKER *et al*, 2018].

O rádio-223 destinado à administração ao paciente encontra-se em estado líquido e é injetável, com uma posologia de 55 kBq/kg, distribuída em seis doses, a serem aplicadas a cada intervalo de 4 semanas [BAYER, 2018].

2.6.3 Aquisições de Imagens utilizando rádio-223

O interesse crescente na terapia radionuclídica tem impulsionado o desenvolvimento de pesquisas em tratamentos personalizados [DANIELI *et al*, 2022]. Apesar de apresentar emissão de radiação inferior a 2%, tanto o rádio-223 quanto seus filhos mostram viabilidade para imagens em gama câmaras [HINDORF *et al*, 2012]. Essa capacidade abre oportunidades para a execução de planejamentos individuais e verificação da eficácia do tratamento [FLUX, 2017].

O rádio-223 exibe características alinhadas com aquelas utilizadas para o teranóstico, uma classificação aplicada a radionuclídeos capazes de realizar terapias e diagnósticos. A implementação de um planejamento individualizado envolve a avaliação anatômica e metabólica do paciente para segmentação e

quantificação de regiões de interesse, dosimetria interna, previsão de efeitos colaterais e toxicidade [FLUX, 2017].

O relatório do estudo da ALGETA detalha o programa clínico do Alpharadin, abrangendo estudos cruciais de biodistribuição e dosimetria, nomeadamente o BC1-05 do *Royal Marsden Study* e o BC1-08 do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) [ALGETA, 2010; CHITTENDEN *et al*, 2015]. No estudo BC1-05 de biodistribuição e dosimetria, é confirmado que o radionuclídeo entrega rapidamente radiação para os tumores ósseos, com uma captação variando de 44% a 77% em 4 horas. Observa-se uma rápida eliminação da atividade no sangue, com cerca de 12% da atividade injetada presente no sangue em 10 minutos, diminuindo para 6% em 1 hora e menos de 1% em 24 horas. A principal rota de excreção é fecal, com aproximadamente 5% excretados no trato urinário [ALGETA, 2010; CARRASQUILLO *et al*, 2013; KAIREMO *et al*, 2015]. A Figura 6 apresenta imagens de corpo inteiro obtidas na gama câmara em intervalos de 4 a 144 horas após a administração do rádio-223 [ALGETA, 2010; CARRASQUILLO *et al*, 2013].

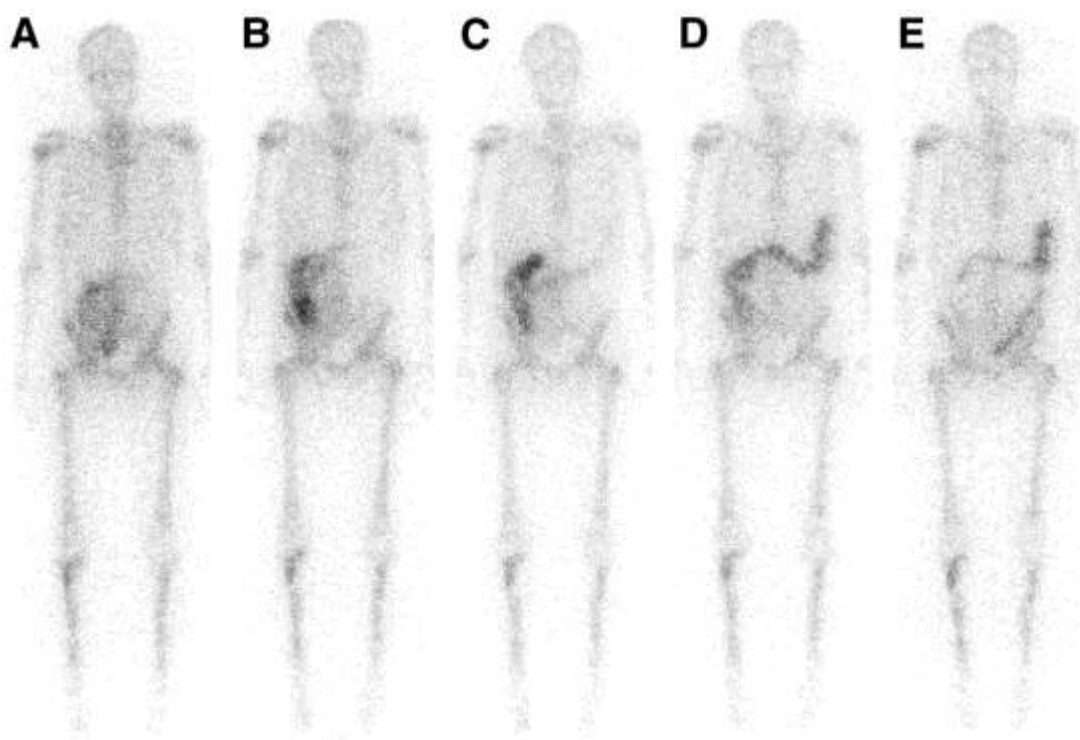


Figura 7 - Imagens de corpo inteiro usando a janela de energia de 82 (20%) keV em (A) 4 horas; (B) 24 horas; (C) 48 horas; (D) 72 horas; e (E) 144 horas, após a administração do rádio-223. Adaptado de [CHITTENDEN *et al*, 2015].

Para quantificação de imagens é necessário um protocolo de aquisição suficiente para identificar o período de retenção do radionuclídeo nos órgãos de interesse. No caso do rádio-223, o desafio reside na limitação da emissão gama (inferior a 2%). Embora as imagens geradas possuam baixa qualidade, é possível realizar a calibração da atividade e, assim, realizar a quantificação das imagens do paciente em uma câmara cintilográfica, utilizando os picos de emissões gama de 82, 85, 89, 154, 269, 351 e 402 keV da cadeia radionuclídica do rádio-223 [KAIREMO *et al*, 2015; PANDIT-TASKAR *et al*, 2014; BENABDALLAH *et al*, 2019; SIMÕES, 2022].

Um estudo apresentou que janelas de energias centradas em 82, 154 e 270 keV, com largura de janela de 20%, 15% e 10%, respectivamente, e um colimador de média energia e uso geral (*medium energy general purpose* - MEGP), apresentaram sensibilidade de 69, 31 e 34 contagens por segundo por MBq (cps/MBq), respectivamente [HINDORF *et al*, 2012]. O número de contagens no espectro de energia do rádio-223 adquirido pela gama cama Philips Forte é apresentado na Figura 7.

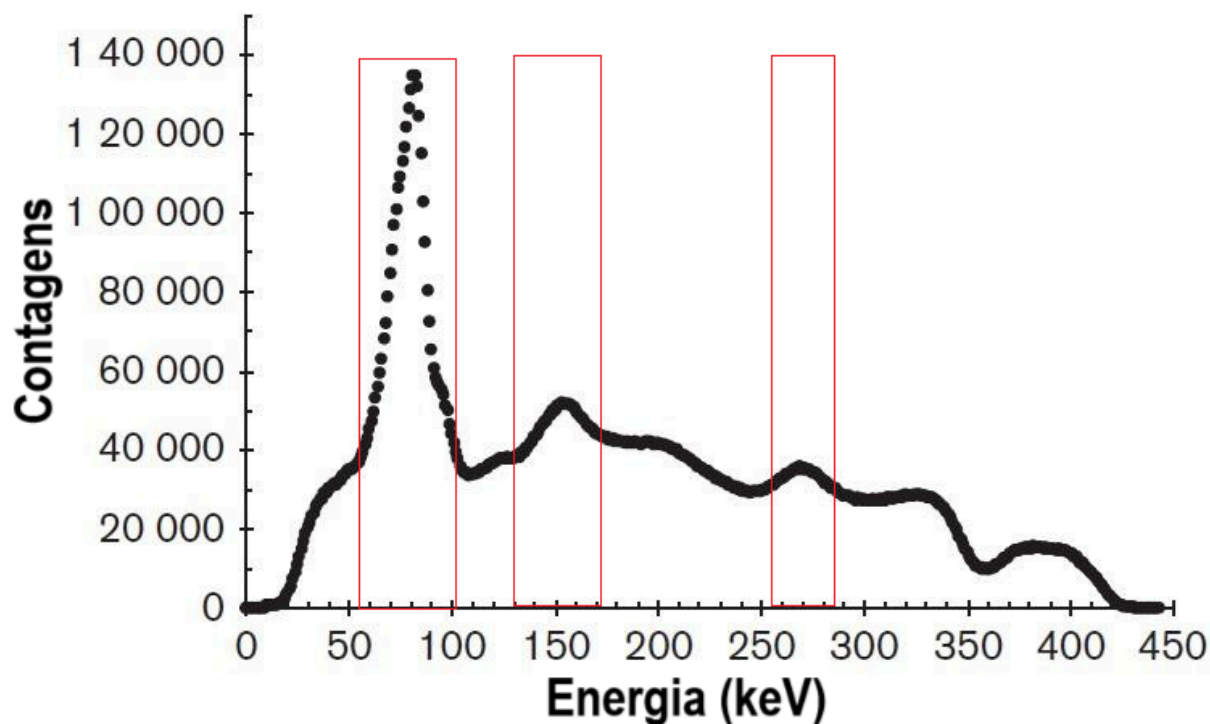


Figura 8 - Espectro de emissão gama do rádio-223 adquirido por um equipamento SPECT (Philips Forte). Adaptado de [HINDORF *et al*, 2012].

Análises mais detalhadas referentes ao pico de 82 keV indicam que a resolução espacial, medida pela largura a meia altura (*Full Width at Half Maximum* - FWHM), é de 11 mm em todos os picos. Essa resolução espacial pode resultar em um efeito de volume parcial para estruturas com diâmetro inferior a 30 mm [HINDORF *et al*, 2012; FLUX, 2017]. A figura 8 apresenta um exemplo de imagem de rádio-223 nas condições de janela tripla de energia com pico em $82 \pm 20\%$, $154 \pm 15\%$ e $270 \pm 10\%$.

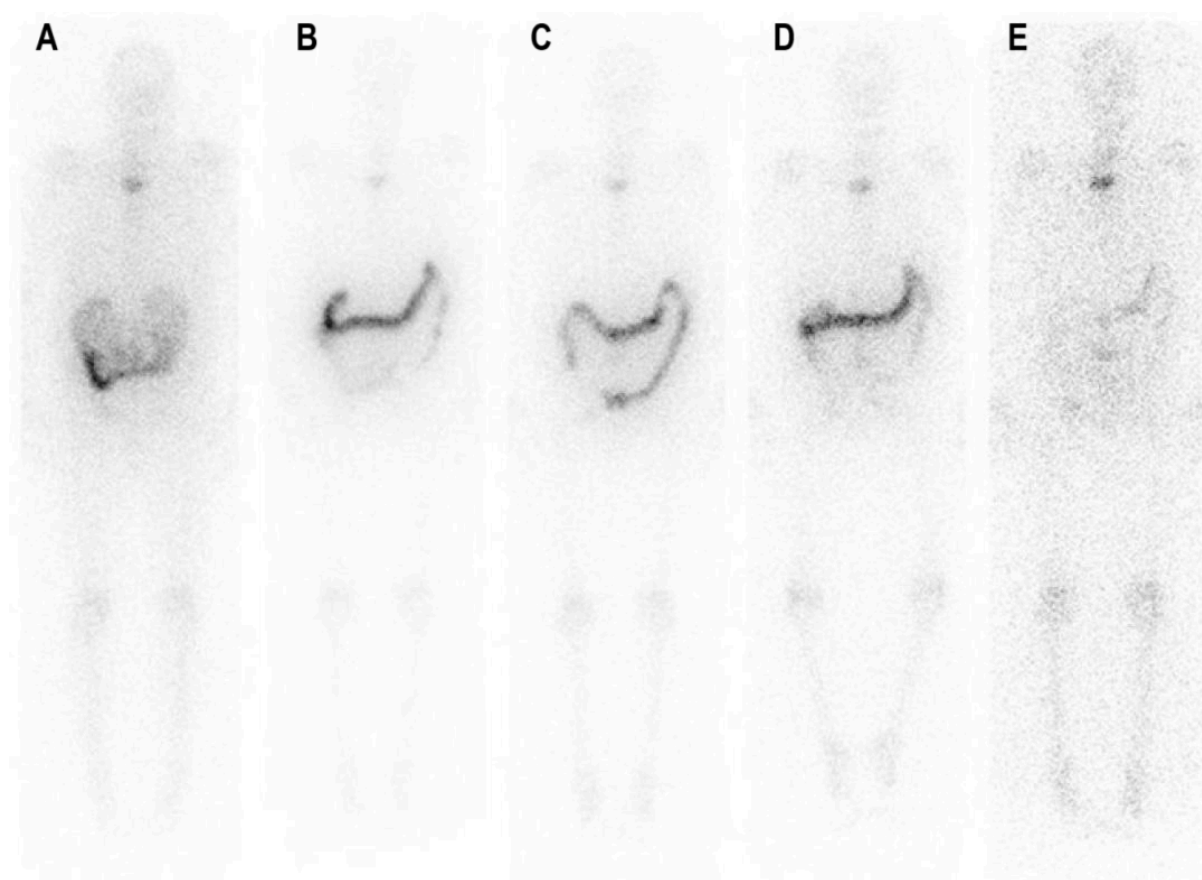


Figura 9 - Imagens de corpo inteiro em: (A) 0; (B) 1; (C) 2; (D) 3; e (E) 6 dias após a administração de rádio-223. Adaptado de [FLUX, 2017].

Outras pesquisas sugerem abordagens alternativas [PACILIO *et al*, 2016, OWAKI *et al*, 2017; SIMÕES, 2018] como um estudo de caso que optou por selecionar apenas as janelas de 82 e 154 keV, com uma largura de janela de energia de 20% e uma aquisição de 30 minutos [PACILIO *et al*, 2016], representado pela Figura 9. Uma pesquisa recomenda o uso do colimador para alta energia (*high energy general purpose* - HEGP) e janela de energia centrada em $84 \text{ keV} \pm 20\%$ para imagens SPECT de rádio-223 [OWAKI *et al*, 2017]. Enquanto que a pesquisa

sobre padronização absoluta do rádio-223 recomenda a aquisição de imagens médicas com a janela de energia centralizada em $89 \text{ keV} \pm 20\%$ para uma melhor relação sinal ruído [SIMÕES, 2018].

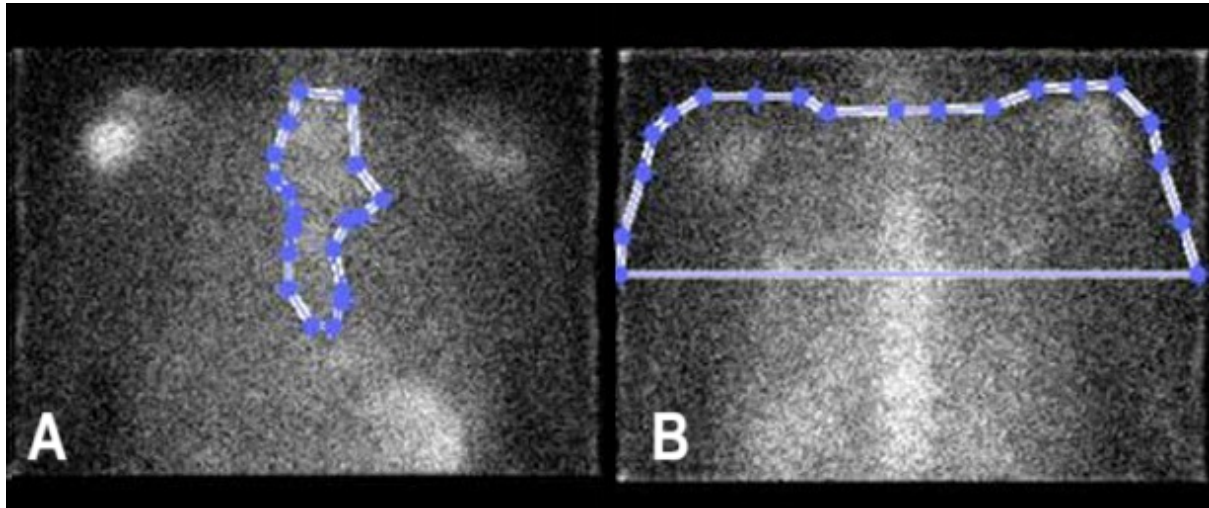


Figura 10 - Aquisição planar de imagens (A) anterior; e (B) posterior, em 1,5 horas após a administração de rádio-223. Adaptado de [PACILIO *et al*, 2016].

O estudo de radiotoxicidade em camundongos revelou uma captação semelhante do rádio-223 e do tecnécio-99 metaestável no osso e em metástases ósseas através de imagens de cintilografia [LARSEN *et al*, 2016], observação que foi corroborada em pacientes [NILSSON *et al*, 2005; OWAKI *et al*, 2017]. A Figura 10 ilustra uma imagem adquirida em uma gama câmara de um paciente com metástase esquelética no qual foi administrado tecnécio-99 metaestável e rádio-223 [NILSSON *et al*, 2005].

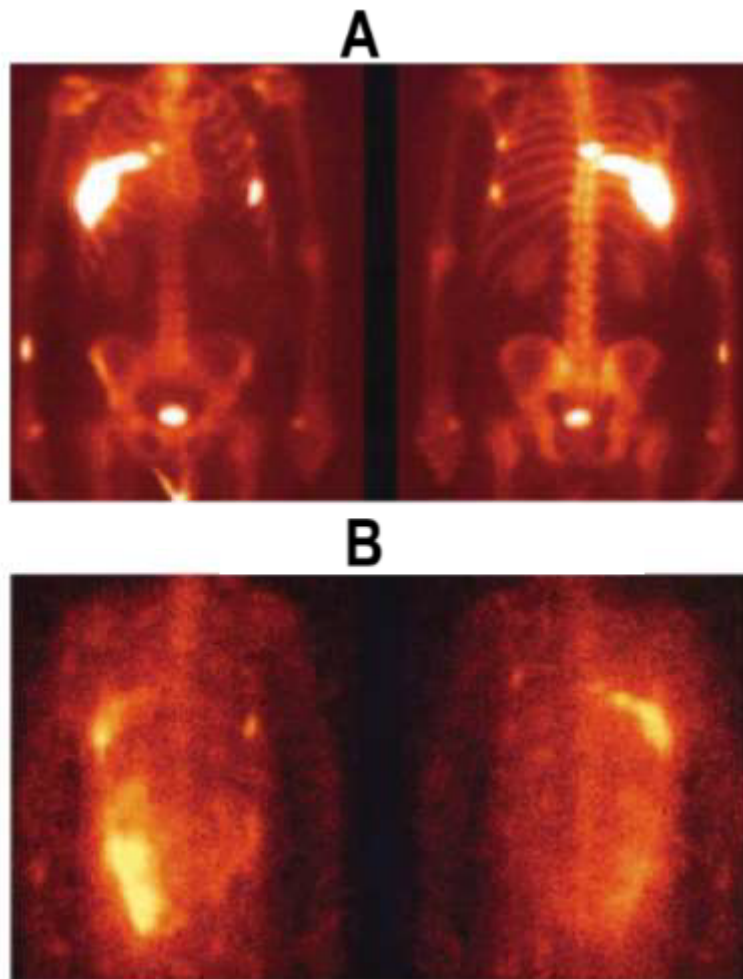


Figura 11 - Imagem de paciente com metástase óssea administrado com: (A) tecnécio-99 metaestável; e (B) rádio-223. Adaptado de [NILSSON *et al*, 2015].

Um estudo apresentou que a configuração de janela tripla de energia, $85 \text{ keV} \pm 20\%$, $154 \text{ keV} \pm 10\%$ e $270 \text{ keV} \pm 10\%$, foi a mais adequada para imagens de rádio-223. Este estudo demonstrou que o algoritmo OSEM com 2 iterações, 10 subconjuntos e o filtro Butterworth proporcionaram o melhor equilíbrio entre contraste e ruído. Os fatores de calibração foram consistentes para diferentes tamanhos de esfera, mantendo-se constantes para concentrações entre 6,5 e 22,8 kBq/ml de rádio-223 [BENABDALLAH *et al*, 2019]. A Figura 11 apresenta a imagem SPECT e a fusão SPECT/CT do phantom TORSO nas condições citadas.

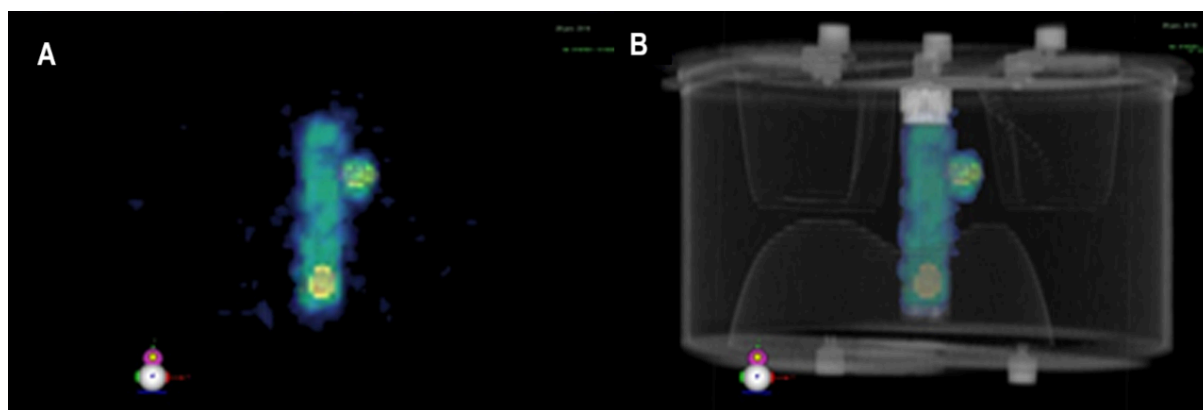


Figura 12 - Imagens SPECT (A); e a fusão SPECT/CT CT (B) do phantom TORSO com um cilindro e duas esferas preenchidos com rádio-223. Adaptado de [BENABDALLAH *et al*, 2019].