

Cristian Felipe Griebler

**OTIMIZAÇÃO DE PROTOCOLO DOSIMÉTRICO PARA TERAPIA
COM CLORETO DE RÁDIO ATRAVÉS DO
MÉTODO DE MONTE CARLO**

Rio de Janeiro - Brasil
2024

Cristian Felipe Griebler

**OTIMIZAÇÃO DE PROTOCOLO DOSIMÉTRICO PARA TERAPIA
COM CLORETO DE RÁDIO ATRAVÉS DO
MÉTODO DE MONTE CARLO**

Tese para obtenção do Grau de
Doutor pelo Programa de
Pós-Graduação em Radioproteção
e Dosimetria do Instituto de
Radioproteção e Dosimetria da
Comissão Nacional de Energia
Nuclear na área de Física Médica.

Orientador:
Daniel Alexandre Baptista Bonifacio

Segunda Orientadora:
Lidia Vasconcellos de Sá

Rio de Janeiro - Brasil
2024

Cristian Felipe Griebler

**OTIMIZAÇÃO DE PROTOCOLO DOSIMÉTRICO PARA TERAPIA
COM CLORETO DE RÁDIO ATRAVÉS DO
MÉTODO DE MONTE CARLO**

Rio de Janeiro, 26 de Fevereiro de 2024

Dr. Daniel Alexandre Baptista Bonifacio (IRD/CNEN)

Dr. Luiz Antonio Ribeiro da Rosa (IRD/CNEN)

Dr. José Ubiratan Delgado (IRD/CNEN)

Dr. Pedro Pacheco de Queiroz Filho (IRD/CNEN)

Dra. Rosangela Requi Jakubiak (UTFPR)

Dr. Orlando Rodrigues Junior (IPEN/CNEN)

(folha para Ficha catalográfica)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Professor Doutor Daniel Alexandre Baptista Bonifácio e a minha segunda orientadora Professora Doutora Lidia Vasconcellos de Sá, pela sabedoria com que me guiaram nesta trajetória.

Aos meus pais Elio Santo Griebler e Cleusa Maria Griebler, que sempre confiaram no meu potencial e me incentivaram na realização desse sonho.

Ao meu irmão Edir Geovane Griebler que mesmo distante sempre me desejou o melhor e acreditou na minha capacidade.

À minha amiga e irmã Emilly Maria Griebler, por me escutar, confiar, apoiar e aconselhar nos momentos de dificuldade. Ao meu cunhado e amigo Kaio César e aos meus sobrinhos Aruã e Inaê, pelos momentos de carinho e amor na Bahia.

À minha melhor amiga e companheira Maria Helena por todo amor, carinho e incentivo que tem me proporcionado.

Aos colegas de sala e amigos do Instituto de Radioproteção e Dosimetria, com quem eu tive o prazer de compartilhar muitos momentos de muito aprendizado e companheirismo.

Aos professores e toda equipe administrativa, do Instituto de Radioproteção e Dosimetria do curso de pós-graduação em Radioproteção e Dosimetria, pelos ensinamentos e auxílio em todos os momentos.

Agradeço à equipe do Laboratório de Mecânica, do Instituto de Radioproteção e Dosimetria, pela confecção da tampa do phantom Jaszczak ACR.

Aos companheiros de equipe, Luis Felipe Cardoso Lima, Leanderson Pereira Cordeiro e Vagner Bolzan, pelo apoio e contribuição com discussões sobre o tema durante a coleta de dados e análise dos resultados.

Muito Obrigado!

RESUMO

Esta tese aborda os desafios das aplicações teranósticas de cloreto de rádio-223 (Ra-223) para otimização do protocolo dosimétrico. Na primeira etapa deste trabalho foram investigados os protocolos de aquisição e reconstrução de imagens SPECT do Ra-223 utilizando o simulador Jaszczak ACR. Na segunda etapa, foi desenvolvido e avaliado um modelo de inteligência artificial para segmentação automática do simulador Jaszczak ACR em conjunto com a simulação de Monte Carlo para dosimetria do Ra-223. O estudo avalia parâmetros de qualidade de imagem, incluindo coeficiente de ruído, contraste, razão contraste-ruído (*SNR-Signal to Noise Ratio*) e coeficiente de recuperação (*RC - Recovery Coefficient*). A quantificação de imagens, do primeiro artigo, revelou que a janela de energia de 89 keV (24% de largura) com reconstrução OSEM/MLEM e um filtro Butterworth (ordem 10, frequência de corte 0,48 ciclos·cm⁻¹) produziu os melhores resultados. O Artigo 2 apresenta o modelo de inteligência artificial para segmentação automática do simulador Jaszczak ACR, através do software de acesso livre 3D Slicer, e a dosimetria do Ra-223 através do software GATE. O modelo desenvolvido demonstrou uma segmentação eficiente com *Dice coefficient* por classe superior a 91,23%. Além disso, a investigação ressalta o desempenho superior da janela de energia de 89 keV nos parâmetros de qualidade de imagem e detecção de lesões. A investigação revelou o impacto do efeito de volume parcial em volumes menores, especialmente para estruturas menores que 12 mm, enfatizando a importância da correção através do coeficiente de recuperação. O estudo contribui para o refinamento do protocolo dosimétrico do Ra-223, enfatizando o potencial de técnicas avançadas de imagem e ferramentas computacionais para aumentar a precisão de resultados quantitativos em aplicações de medicina nuclear. As implicações práticas estendem-se à melhoria das rotinas diárias dos profissionais clínicos envolvidos na terapia com Ra-223, mostrando o potencial da abordagem integrada na otimização de protocolos de dosimetria.

Palavras chaves: Dosimetria - Quantificação - Calibração SPECT - Método de Monte Carlo

ABSTRACT

This thesis addresses the challenges of theranostic applications of radium-223 dichloride (Ra-223) for optimizing the dosimetric protocol. In the first stage of this work, it investigated the acquisition and reconstruction protocols for Ra-223 SPECT images using a Jaszczak simulator. In the second part, it introduced an innovative approach to Ra-223 dosimetry, using a deep learning-based model for automated segmentation of the Jaszczak ACR phantom with Monte Carlo simulation for dosimetry. The study evaluated image quality parameters, including noise coefficient, contrast, contrast-to-noise ratio, and recovery coefficient. Image quantification, from the first article, revealed that the 89 keV energy window (24% wide) with OSEM/MLEM reconstruction and a Butterworth filter (order 10, cutoff frequency 0.48 cycles·cm⁻¹) produced the best results. Article 2 presents the artificial intelligence model for automatic segmentation of the Jaszczak ACR simulator, using Slicer 3D, and the Ra-223 dosimetry using the GATE software. The model demonstrates efficient segmentation, achieving class-wise Dice coefficients surpassing 91.23%. Also, the investigation underscores the superior performance of the 89 keV energy window in image quality parameters and lesion detection. The investigation revealed the impact of the partial volume effect on smaller volumes, especially for structures smaller than 12 mm, emphasizing the importance of correction through RC. The study contributes valuable insights into refining dosimetry protocols for Ra-223, emphasizing the potential of advanced imaging techniques and computational tools in enhancing the precision of quantitative outcomes in nuclear medicine applications. The practical implications extend to improving daily routines for clinical professionals involved in Ra-223 therapy, showcasing the integrated approach's potential in optimizing dosimetry protocols.

Keywords: Dosimetry - Quantification – SPECT Calibration - Monte Carlo Method

ESTRUTURA DE TESE

Esta tese foi estruturada em capítulos, na qual o primeiro capítulo apresenta a introdução, com a justificativa do projeto desenvolvido e seus objetivos.

O segundo capítulo é formado pela fundamentação teórica na qual se baseia o trabalho.

O terceiro capítulo é composto pelo artigo "*Optimal theranostic SPECT imaging protocol for 223radium dichloride therapy*", publicado na revista científica *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, DOI [10.1016/j.jmir.2022.06.009](https://doi.org/10.1016/j.jmir.2022.06.009). O artigo apresenta uma análise de parâmetros de qualidade de imagens SPECT do Rádio-223 com o uso do simulador Jaszczak ACR. O trabalho identificou a janela de energia de 89 kev (24% de largura), com a reconstrução OSEM/MLEM e o filtro Butterworth como o protocolo ótimo de aquisição e reconstrução de imagem.

O quarto capítulo é composto pelo artigo "*Radium-223 Dosimetry through Monte Carlo simulation and Deep Learning-Based Jaszczak ACR Phantom Segmentation*", submetido à publicação na revista científica *European Journal of Medical Physics: Physica Médica*. O artigo apresenta um modelo de inteligência artificial para segmentação automática do simulador Jaszczak ACR e a dosimetria do Rádio-223 através do Método de Monte Carlo e demonstra como a correção via coeficiente de recuperação impacta os resultados dosimétricos.

O quinto capítulo contém as conclusões do trabalho desenvolvido.

O sexto capítulo aborda as sugestões do autor em relação às direções futuras para a linha de pesquisa.

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO 2

Figura 1 - Equipamento SPECT Siemens Symbia T2 pertencente à clínica Bionuclear.....	21
Figura 2 - Gráfico do coeficiente de atenuação das principais interações da radiação com a matéria com relação a energia da radiação.	26
Figura 3 - A imagem (D) ilustra a distribuição de atividade (A) da soma dos efeitos <i>spill-out</i> (B) e <i>spill-in</i> em (C). O efeito <i>spill-out</i> afeta a contagem da atividade de fundo (B), enquanto que o efeito <i>spill-in</i> afeta a contagem da atividade no volume de interesse(C).	27
Figura 4 - Ilustração da arquitetura de camadas da rede neural artificial simples e da rede neural de aprendizagem profunda.	31
Figura 5 – Representação da trajetória da partícula dividida em passos.....	37
Figura 6 - Cadeia de decaimento do Urânio-235.....	39
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.	47
Figura 8 - Espectro de emissão gama do rádio-223 adquirido por um equipamento SPECT (Philips Forte).	48
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.	49

Figura 10 - Aquisição planar de imagens (A) anterior e (B) posterior em 1,5 horas após a administração de rádio-223.....50

Figura 11 - Imagem de paciente com metástase óssea administrado com: (A) tecnécio-99 metaestável; e (B) rádio-223.51

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.....52

CAPÍTULO 3

Figure 1. Slice containing cylinders with activity (left). The selected area (dashed contour in blue and red) indicates the area to be cut. The clipped image is indicated by the arrow with successful circle identification (blue contour around the cylinder). Circular background (BG) region positioning is highlighted in the central phantom region (red). Jaszczak phantom is illustrated at right.....58

Figure 2. Slice of highest intake for each energy window reconstructed with Butterworth filter and 4 iterations.....59

Figure 3. Sum of pixel values versus iteration number of all energy window tests for the filters: (a) Butterworth, (b) Hann, (c) Gaussian with FWHM of 0.5, (d) Gaussian with FWHM of 1.5, and (e) Gaussian with FWHM of 4.0.....60

Figure 4. The graph for both energy windows of noise coefficient –NC shows Whisker boxplots for all filter-iteration combinations.....61

Figure 5. The graph for both energy windows of contrast shows Whisker boxplots for all filter-iteration combinations.....62

Figure 6. The graph for both energy windows of contrast-to-noise ratio (CNR) shows Whisker boxplots for all filter-iteration combinations.....62

Figure 7. The graph for both energy windows of recovery coefficient (RC) shows Whisker boxplots for all filter-iteration combinations.....62

Figure 8. Comparison of windows and photopeaks used thus far in the literature for photopeaks below 100 keV, namely, from left to right, 82 (20%), 84 (20%), and 89 (24%). The blue hatched region represents the common region and the proportion of this coincidence region to each energy window.....63

CAPÍTULO 4

Figure 1. Dosimetry workflow with automatic segmentation and retraining of AI model steps.....66

Figure 2: Volume rendered in Slicer 3D for image quality analysis. Ten green cylinders for background counts and the red cylinder for targeted count.....67

Figure 3: Image quality parameters. a) Average counts inside each cylinder b) average counts inside background cylinders c) Contrast versus cylinder diameter size d) Signal-Noise-Ratio versus cylinder diameter size.....69

Figure 4: Activities and Recovery Coefficient. a) Detected activities and inserted activity inside each cylinder b) Recovery coefficient of each energy window and cylinder size.....69

Figure 5: Automatic segmentation by deep learning-based model. a) Generated segmentation in CT image. b) Applied segmentation in SPECT image of triple energy window. c) Applied segmentation in SPECT image of 89 keV energy window.....70

ÍNDICE DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 1 - Cadeia de decaimento do rádio-223 e seus radionuclídeos filhos.....40

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.....41

Tabela 3 - Lista de fótons de raios X e gama entre 65-100 keV emitidos pelo rádio-223 e seus radionuclídeos filhos.....42

Tabela 4 - Lista de emissões alfa com probabilidade superior a 0,01% emitidos pelo rádio-223 e seus radionuclídeos filhos.....43

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.....44

CAPÍTULO 3

Table 1: Acquisition and reconstruction parameters for Tests I and II.....55

Table 2: The sum of pixel values averaged over iterations for each filter and energy is shown in the first four columns. The last two columns show the percent difference of these average values of 154 KeV and 270 keV windows with respect to that of the 89 keV window for each filter, indicated by arrows.....58

CAPÍTULO 4

Table 1: Results of 89 keV energy window dosimetry.....68

LISTA DE SIGLAS

3D - 3 dimensões

ACR - American College of Radiology (Colégio Americano de Radiologia)

BG - Background Counts (Contagens de Radiação de fundo)

CERN - Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire (Organização Europeia para a Pesquisa Nuclear)

CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear

CT - Computed Tomography (Tomografia Computadorizada)

CRPC - Castration-resistant prostate cancer (Câncer de próstata resistente à castração)

DSC - Dice Similarity Coefficient

EANM - European Association of Nuclear Medicine - (Associação Europeia de Medicina Nuclear)

EURATOM - European Atomic Energy Commission (Comunidade Europeia da Energia Atômica)

FDA - Food and Drug Administration

FOV - Field of View (Campo de Visão)

FWHM - Full width at half maximum (Largura a meia-altura)

GATE - Geant4 Application for Tomographic Emission

GEANT4 - GEometry ANd Tracking

HEGP - High Energy General Purpose (Alta Energia Aplicação Geral)

IEC - International Electrotechnical Commission

INCA - Instituto Nacional do Câncer

LEHR - Low Energy High Detection (Baixa Energia e Alta Resolução)

MMC - Método de Monte Carlo

MLEM - Maximum-Likelihood Expectation Maximization

MEGP - Medium Energy General Purpose (Média Energia e propósito Geral)

MIRD - Medical Internal Radiation Committee (Comitê Médico de Dosimetria de Radiação Interna)

MN - Medicina Nuclear

MS - Ministério da Saúde

NC - Noise coefficient (Coeficiente de Ruído)

NEMA - National Electrical Manufacturers Association

OMS - Organização Mundial da Saúde

OSEM - Ordered Subset Expectation Maximization

PET - Positron Emission Tomography (Tomografia por Emissão de Póstron)

PMMA - Polymethylmethacrylate (Polimetilmetacrilato)

PSF - Point Spread Function (Função de espalhamento pontual)

PVE - Partial Volume Effect (Efeito de volume parcial)

RC - Recovery Coefficient (Coeficiente de Recuperação)

SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único)

SNR - Signal to Noise Ratio (Relação Contraste-Ruído)

TEW - Triple-Energy Window (Janela de Energia Tripla)

VOIs - Volumes of Interest (Volumes de Interesse)

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	16
1.1 Objetivos	19
CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1 Medicina Nuclear (MN)	20
2.1.1 Componentes de um sistema de SPECT	23
2.1.2 Resolução Espacial	24
2.1.3 Efeito de Atenuação	24
2.1.4 Espalhamento	25
2.1.5 Efeito de Volume Parcial	26
2.1.6 Parâmetros de Qualidade da Imagem	27
2.2 Segmentação de Imagens Médicas	28
2.2.1 Atributos de Imagem	29
2.2.2 Inteligência Artificial	31
2.2.3 Arquitetura de uma rede neural artificial	31
2.2.4 Função de Ativação	32
2.2.5 Gradiente Descendente	33
2.2.6 Rede Neural Convolucional	35
2.3 Grandezas Dosimétricas	37
2.3.1 Atividade Acumulada	37
2.3.2 Dose Absorvida	37
2.3.3 Formalismo MIRD	38
2.4 Métodos Dosimétricos	39
2.4.1 Dose Point-Kernel	39
2.4.2 Fatores S	40
2.4.3 Método de Monte Carlo (MMC)	41
2.5 Características do rádio-223	43
2.5.1 Cadeia de decaimento	43
2.5.2 Principais emissões de fótons	45
2.5.3 Principais emissões de partículas	48
2.6 Aplicações Clínicas do Rádio-223	49
2.6.1 Câncer de Próstata com Metástase Óssea	49
2.6.2 Terapia pelo rádio-223	50
2.6.3 Aquisições de Imagens utilizando rádio-223	51
CAPÍTULO 3 - <i>OPTIMAL THERANOSTIC SPECT IMAGING PROTOCOL FOR 223RADIUM DICHLORIDE THERAPY</i>	58
CAPÍTULO 4 - <i>DEEP LEARNING-BASED JASZCZAK ACR PHANTOM SEGMENTATION FOR OPTIMIZED RADIUM-223 DOSIMETRY</i>	67
CAPÍTULO 5 - CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
CAPÍTULO 6 - DIREÇÕES FUTURAS	77
REFERÊNCIAS	78

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 originalidade deste trabalho reside nesta abordagem conjunta de

técnicas de Inteligência Artificial para segmentação e simulação de Monte Carlo para dosimetria.

Além disso, 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 afirmando que os estados-membros devem assegurar que o especialista em física médica se responsabiliza pela dosimetria e 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].

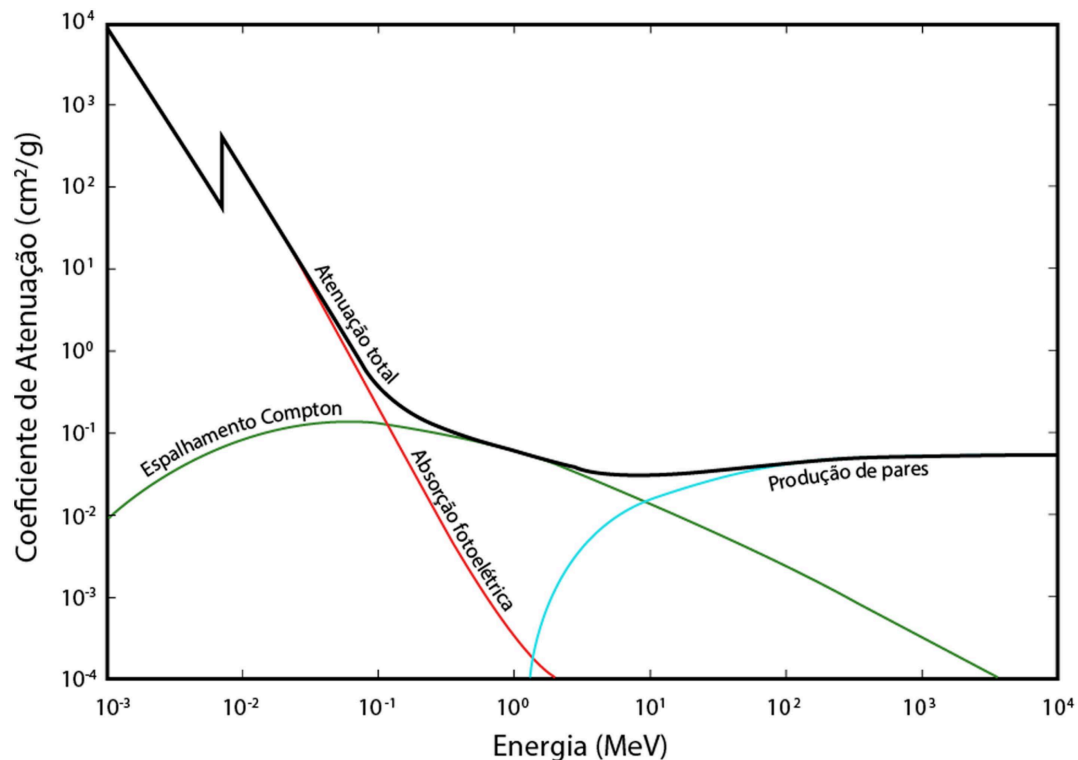


Figura 2 - Gráfico do coeficiente de atenuação das principais interações da radiação com a matéria com relação à energia da radiação. Modificado de [KNOLL, 2010].

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].

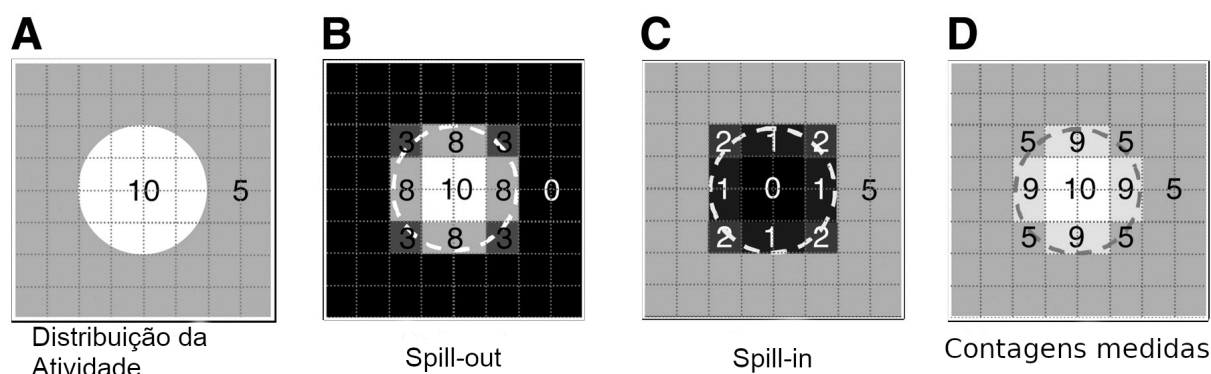


Figura 3 - A imagem (D) ilustra a distribuição de atividade (A) da soma dos efeitos *spill-out* (B) e *spill-in* em (C). O efeito *spill-out* afeta a contagem da atividade de fundo (B), enquanto que o efeito *spill-in* afeta a contagem da atividade no volume de interesse(C).

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].

A aplicação de técnicas de inteligência artificial na extração de atributos de imagens representa um avanço significativo na área médica. Ao utilizar algoritmos de aprendizado de máquina e processamento de imagens, é possível automatizar o processo de identificação e análise de características visuais complexas presentes nas imagens [GILLIES, 2016]. 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]. A integração de algoritmos de inteligência artificial como extratores de características abre novas perspectivas para a análise de imagens em larga escala, oferecendo auxílio para tomada de decisões e desenvolvimento de soluções inovadoras em diversas áreas.

2.2.2 Inteligência Artificial

A Inteligência Artificial (IA) engloba diversos campos, como o Aprendizado de Máquina (*Machine Learning* - ML) e o Aprendizado Profundo (*Deep Learning* - DL). O DL é uma ramificação do ML, concentrando-se especialmente no uso de Redes Neurais Artificiais (RNAs). O interesse crescente no estudo dessas redes é impulsionado pela sua versatilidade em resolver uma ampla gama de problemas, desde tarefas simples até desafios complexos (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2016).

2.2.3 Arquitetura de uma rede neural artificial

Uma rede neural é fundamentalmente estruturada por três elementos: Dados de entrada, camada intermediárias (camadas ocultas) e Dados de saída. Os dados de entrada são os valores iniciais fornecidos à rede neural. Camadas intermediárias realizam os processamentos dos dados da rede neural. Dados de saída são os valores resultantes da operação da rede neural.

As RNAs simples são formadas por três camadas, 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.

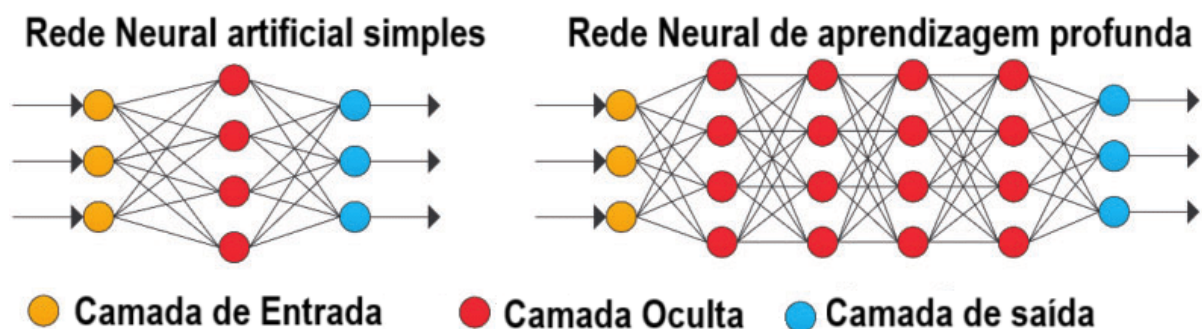


Figura 4 - Ilustração da arquitetura de camadas da rede neural artificial simples e da rede neural de aprendizagem profunda. Adaptado de [MOSTAFA *et al*, 2021].

Suponha um objeto x com d atributos, representado por uma matriz variando de 1 até d , ou seja, $x = (x_1, x_2, \dots, x_d)^T$, onde T indica transposição. Além dos dados de entrada, são considerados os pesos associados aos d terminais de entrada de um neurônio, representados como $w = (w_1, w_2, \dots, w_d)$. Esses pesos auxiliam no cálculo da soma ponderada da rede. Adicionalmente, pode ser definido um viés Δw ou b , que representa a variação do peso, calculado em redes neurais simples ou com múltiplas camadas, como exemplificado na Figura 4 (GAMA et al., 2011).

O neurônio matemático é a unidade de processamento fundamental de uma RNA. Cada unidade desempenha um papel simples, recebendo valores de entrada e os processando por meio de uma combinação matemática, como uma soma ponderada, utilizando uma função de ativação f_a . A saída dessa função f_a representa a resposta dos neurônios aos dados de entrada. Existem diversos tipos de funções de ativação que podem ser utilizadas em uma rede neural.

2.2.4 Função de Ativação

A introdução da função de ativação desempenha um papel crucial no aprendizado da rede neural. Os valores de entrada são ajustados por meio dos pesos e bias. Bias é um valor que é adicionado a cada neurônio, juntamente com as entradas, antes de ser aplicada uma função de ativação. Esse valor de bias permite que a rede neural faça ajustes na função de ativação, deslocando-a para cima ou para baixo. Para a aprendizagem da rede neural é fundamental realizar ajustes e testes minuciosos nesses parâmetros, pois até pequenas alterações podem ter um impacto significativo na saída da rede neural, permitindo assim a aprendizagem. No entanto, em redes neurais simples, como o perceptron, mudanças nos pesos podem resultar em mudanças drásticas na saída da rede neural devido à linearidade do cálculo dos valores (GAMA et al., 2011). Esse problema pode ser superado com a introdução de um componente matemático denominado função de ativação, permitindo que a rede neural aprenda.

A função de ativação desempenha um papel crucial nas redes neurais, pois determina se um neurônio será ativado ou não, resultando nos dados de saída final.

A função sigmoide ou função logística, transforma os valores de entrada em um intervalo entre 0 e 1 (GAMA et al., 2011). É útil para problemas de classificação binária. Esta função pode ser escrita como:

$$f_a = \frac{1}{1+e^{-a}} \quad (2)$$

A Função de Ativação ReLU (*Rectified Linear Activation*) retorna zero para valores negativos e mantém os valores positivos inalterados. É a função de ativação mais amplamente utilizada em redes neurais profundas devido à sua eficácia na mitigação do problema do gradiente descendente (GAMA et al., 2011). Esta função é escrita como:

$$f_a = \max(0, a) \quad (3)$$

A função de ativação Softmax é usada principalmente na camada de saída para problemas de classificação multiclasse. Ela converte as saídas brutas da rede em uma distribuição de probabilidade, onde a soma das saídas é igual a 1, facilitando a interpretação como uma probabilidade de pertencer a cada classe (GAMA et al., 2011).

$$\sigma(z)_j = \frac{e^{z_j}}{\sum_{k=1}^k e^{z_k}} \quad (4)$$

onde $j=1,2,...k$.

2.2.5 Gradiente Descendente

Considerando a saída desejada de uma rede neural, representada por $y = y(x)$, o objetivo é encontrar pesos e bias ótimos para que a rede neural seja sensível às análises e produza um output próximo a $y(x)$. Um parâmetro crucial

para a precisão dessa busca por pesos e bias é a função de custo, definida como (IOFFE; SZEGEDY, 2015):

$$C(w, b) = \frac{1}{2n} \sum_x c ||y(x) - a||^2 \quad (5)$$

Onde C representa o custo, w é o vetor de pesos da rede neural, b é o bias, n é o número total de entradas da rede, x são os valores de entrada, e a é o vetor de saída (podendo ser uma ou mais saídas), dependendo dos valores de w , b e x . Quanto mais $C(w, b)$ se aproxima de zero, melhor é a estimativa da rede, ou seja, previsões mais precisas. Assim, o objetivo do algoritmo é minimizar essa função de custo em relação aos pesos e bias, a fim de encontrar um conjunto que minimize o custo e aumente a eficácia da rede (IOFFE; SZEGEDY, 2015):.

As redes neurais são projetadas para aprender rapidamente. No entanto, mesmo uma estrutura simples de rede neural artificial pode enfrentar dificuldades de aprendizado dependendo dos valores iniciais e dos parâmetros inseridos na rede, como os pesos. O Gradiente descendente é um algoritmo que auxilia na busca pelo mínimo de funções complexas. Este algoritmo é utilizado para otimizar os valores dos parâmetros de uma rede neural, minimizando a função de custo. A aplicação do Gradiente descendente utiliza do cálculo da função de custo e da sua derivada para atualizar os pesos e bias de cada neurônio (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2016).

Este processo é repetido até que a função de custo esteja próxima de zero. Existem diferentes variações do Gradiente Descendente, por exemplo Gradiente Descendente em lote (*Batch Gradient Descent*) e Gradiente Descendente Estocástico (*Stochastic Gradient Descent*) (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2016).

No Gradiente Descendente em lote é calculado a média dos gradientes de todos os exemplos de treinamento e, em seguida, usamos esse gradiente médio para atualizar nossos parâmetros. Portanto, é apenas um passo de descida do gradiente por época. Todos os dados de treinamento são considerados para dar um único passo em direção ao mínimo global da função de custo (IOFFE; SZEGEDY, 2015).

Para o Gradiente Descendente Estocástico, em vez de calcular o gradiente usando todos os dados de treinamento, selecionamos aleatoriamente um conjunto de dados de treinamento para atualizar os parâmetros a cada passo, o que torna o processo mais eficiente e rápido (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2016).

2.2.6 Rede Neural Convolucional

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 *et al*, 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 *et al*, 2020].

Na estrutura da rede, a camada convolucional desempenha um papel central, sendo constituída por conjuntos de parâmetros chamados de kernels ou filtros. Cada filtro tem uma largura e altura, e é aplicado aos dados de entrada da rede. A profundidade dos dados de entrada corresponde ao número de canais na imagem, como no caso das imagens coloridas RGB, que têm três matrizes para cada tipo de cor. Nas camadas ocultas, a profundidade depende do número de filtros aplicados na camada anterior. Cada neurônio em uma camada posterior é ativado ao examinar uma pequena região de entrada, permitindo que a rede aprenda filtros ativados por certos recursos em uma localização específica na imagem (IOFFE; SZEGEDY, 2015).

Nas camadas profundas da rede, os kernels são ativados na presença de um alto nível de semelhança com determinados padrões, como a borda de uma estrutura ou a textura de um tecido pulmonar. Os neurônios são estimulados e ativados quando detectam padrões específicos nos pixels da imagem de entrada (IOFFE; SZEGEDY, 2015).

Uma característica única das CNNs é a ausência de camadas totalmente conectadas em pelo menos uma das camadas da rede, substituindo-as por camadas

especializadas convolucionais. Isso contribui para uma análise mais eficiente das características da imagem. As redes neurais convolucionais (CNNs) são compostas por três elementos principais: Campos Receptivos Locais, Pesos Compartilhados e Camadas de Agrupamento (GOODFELLOW; BENGIO; COURVILLE, 2016).

A rede examina regiões específicas da imagem, chamadas de campos receptivos locais, que consistem em conjuntos de pixels. Cada conjunto é processado por um neurônio oculto na rede, aprendendo assim a reconhecer padrões locais. Ao generalizar essa ideia, múltiplos subconjuntos de pixels são analisados, originando neurônios na camada oculta seguinte (IOFFE; SZEGEDY, 2015).

As CNNs apresentam a característica de compartilhamento de pesos e viés entre as diferentes camadas da rede. Isso resulta na redução gradual do número de parâmetros da rede, tornando o processo de aprendizado mais eficiente. Os pesos compartilhados permitem que a rede aprenda mais rápido e seja mais adaptável a diferentes padrões, mantendo a interpretação da imagem mesmo com variações de translação, rotação ou reflexão (LECUN; BENGIO; HINTON, 2015).

As camadas de agrupamento são utilizadas para simplificar a informação na saída da convolução. O agrupamento recebe as saídas do mapa de características da camada convolucional e cria um mapa de características condensado. Por exemplo, se houver um subconjunto de 4x4 neurônios na camada convolucional, o pooling reduzirá para 2x2 neurônios na camada seguinte (IOFFE; SZEGEDY, 2015).

Esses aspectos fundamentais das CNNs permitem que essas redes aprendam eficientemente a partir de grandes volumes de dados, identificando padrões complexos em imagens e outros tipos de entrada. Resumidamente, a estrutura de uma CNN é composta por uma série de etapas. Cada unidade em uma camada convolucional está organizada em mapas de características, onde cada mapa está conectado a regiões locais nos mapas de características da camada anterior por meio de um conjunto de pesos. Isso resulta em uma soma ponderada local, seguida por uma função de ativação, frequentemente a ReLU. É importante notar que todas as unidades em um mesmo mapa compartilham o mesmo conjunto de filtros. Esse compartilhamento é motivado pela alta correlação entre regiões próximas e pela invariância das estatísticas locais da imagem em relação à sua posição (LECUN; BENGIO; HINTON, 2015).

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

$$A(t) = \lambda N_0 e^{-\lambda t} = A_0 e^{-\lambda t} \quad (6)$$

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]:

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (7)$$

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]:

$$D = \frac{\tilde{A} \sum_i n_i E_i \varphi_i}{m} \quad (8)$$

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]:

$$D = \tilde{A} S(r_T \leftarrow r_S) \quad (9)$$

onde,

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{\sum_i n_i E_i \varphi_i(r_T \leftarrow r_S)}{m} \quad (10)$$

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]:

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) dt \quad (11)$$

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:

$$sDPK(x, E_0) = 4\pi\rho r^2 R_{CSDA} \Phi(r, E_0) \quad (12)$$

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]:

$$\tilde{D}(\text{voxel } k) = \sum_{h=0}^N \tilde{A}_{\text{voxel } h} \cdot S(\text{voxel } k \leftarrow \text{voxel } h) \quad (13)$$

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].

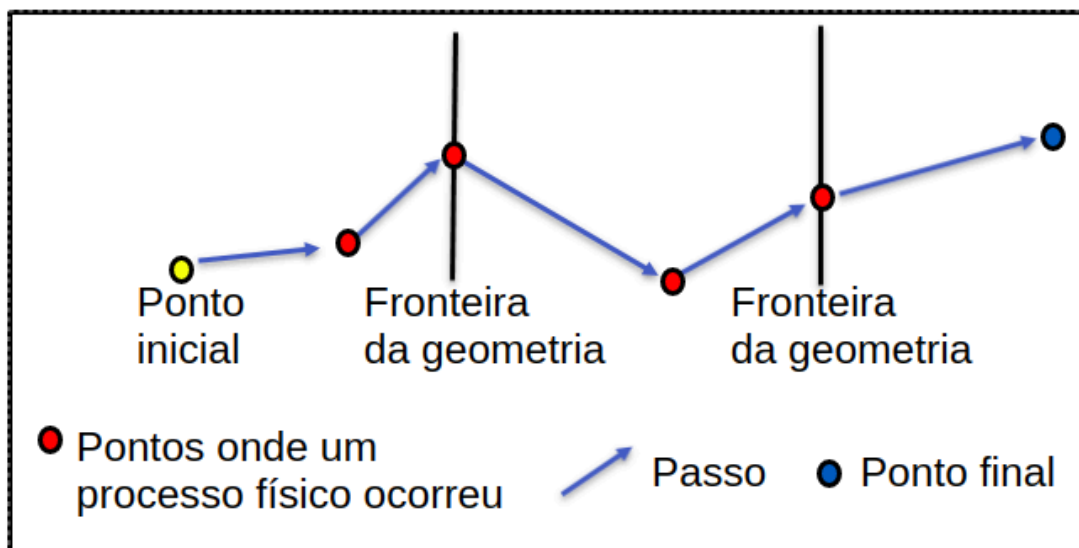


Figura 5 – Representação da trajetória da partícula dividida em passos. Adaptado de [COSENTINO, 2019] .

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].

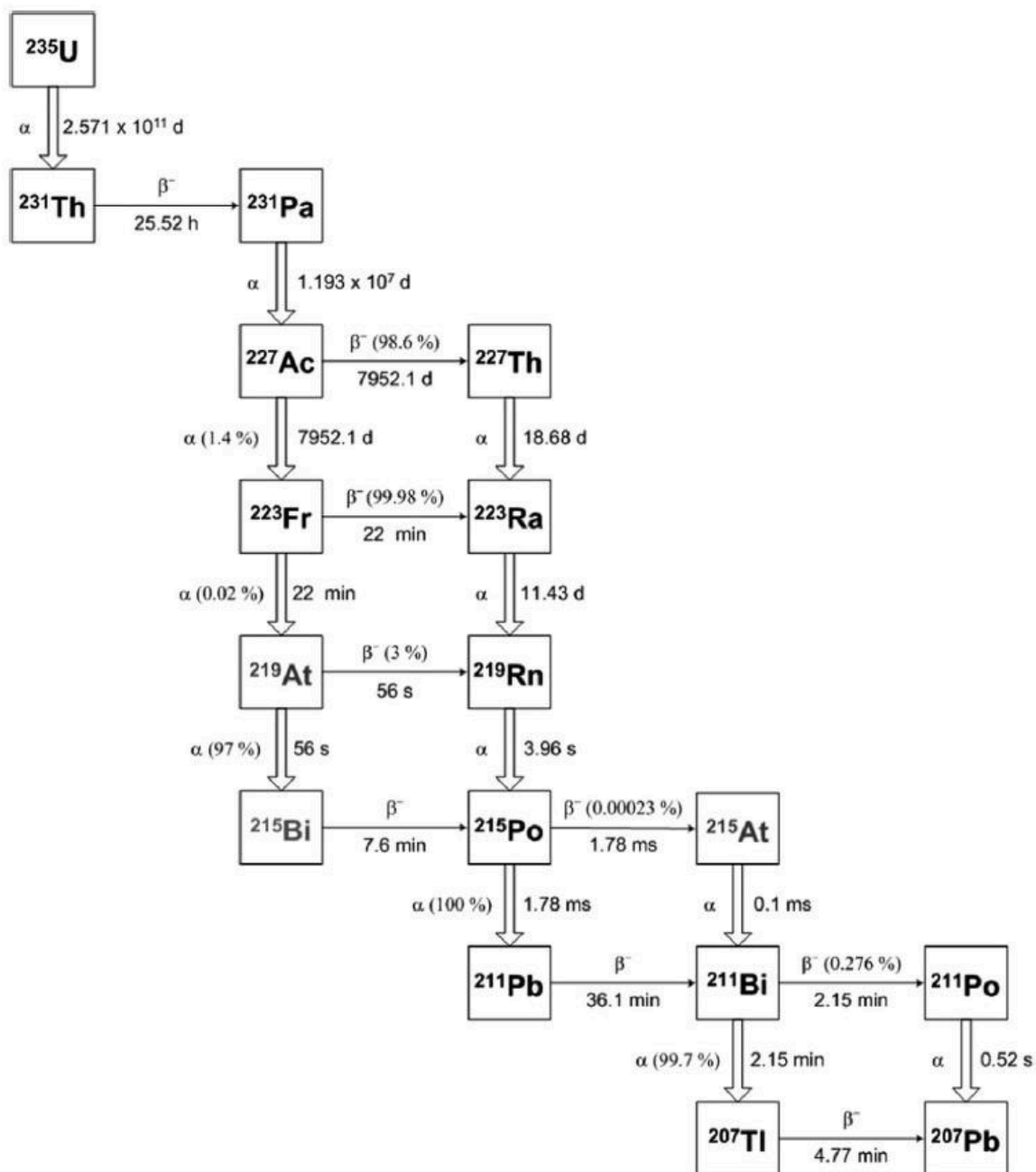


Figura 6 - Cadeia de decaimento do Urânio-235. Adaptado de [COLLINS *et al*, 2015].

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 _{β1}	0,309(15)
82,577	²¹¹ Bi XK _{β1}	0,417(11)	92,983	²¹⁵ At XKO _{2,3}	0,00021(9)
83,115	²¹¹ Bi XK _{β5}	0,417(11)	94,247	²¹¹ Pb XKO _{2,3}	0,0399(20)
83,78	²²³ Ra XK _{α1}	24,5(4)	94,868	²¹⁹ Rn XK _{β2}	0,096(5)
84,451	²¹⁵ Po XK _{β3}	0,00026(9)	95,13	²¹⁹ Rn XK _{β4}	0,096(5)
84,451	²¹¹ Po XK _{β3}	0,00308(10)	95,13	²¹⁹ Rn XKO _{2,3}	0,096(5)
84,451	²⁰⁷ Tl XK _{β3}	0,00088(4)	95,13	²²³ Ra XK _{β3}	8,50(18)
84,838	²¹¹ Bi XK _{β2}	0,124(4)	95,449	²²³ Ra XK _{β1}	8,50(18)
84,937	²¹⁵ Po XK _{β1}	0,00026(9)	97,48	²¹¹ Pb γ	0,018(3)
84,937	²¹¹ Po XK _{β1}	0,00308(10)	97,48	²²³ Ra XK _{β5}	8,50(18)
84,937	²⁰⁷ Tl XK _{β1}	0,00088(4)	97,48	²²³ Ra XK _{β2}	2,72(7)
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].

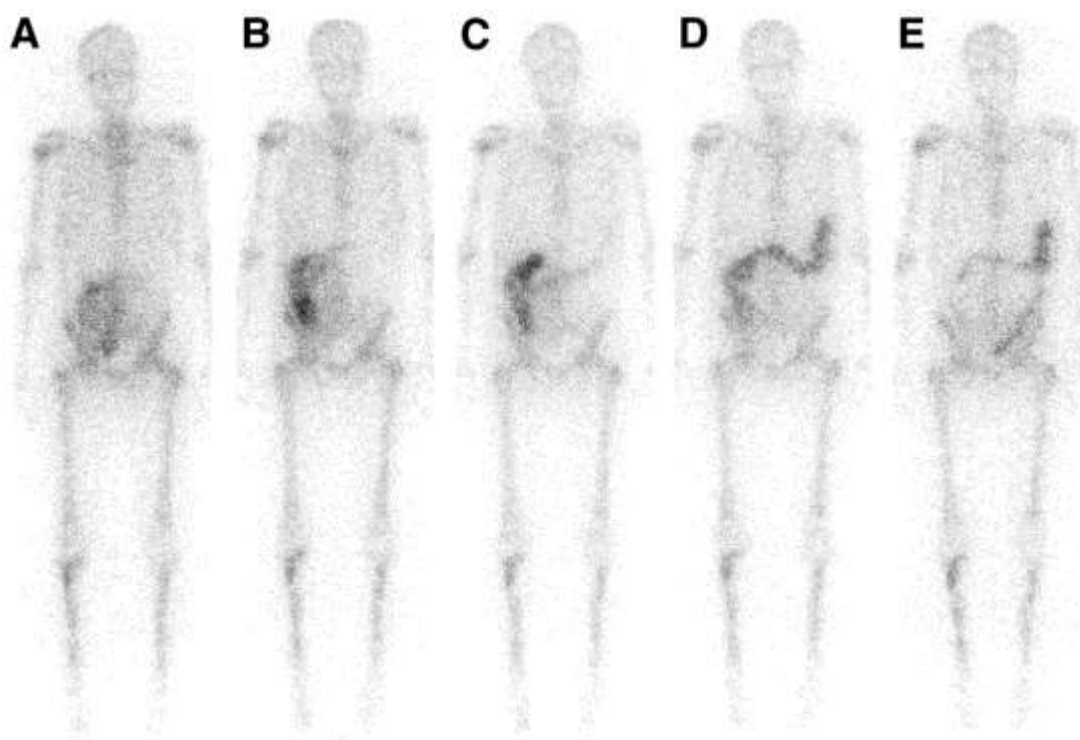


Figura 7 - Imagens de corpo inteiro usando a janela de energia de 82 (20%) keV em (A) 4 horas; (B) 24 horas; (C) 48 horas; (D) 72 horas; e (E) 144 horas, após a administração do rádio-223. Adaptado de [CHITTENDEN *et al*, 2015].

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.

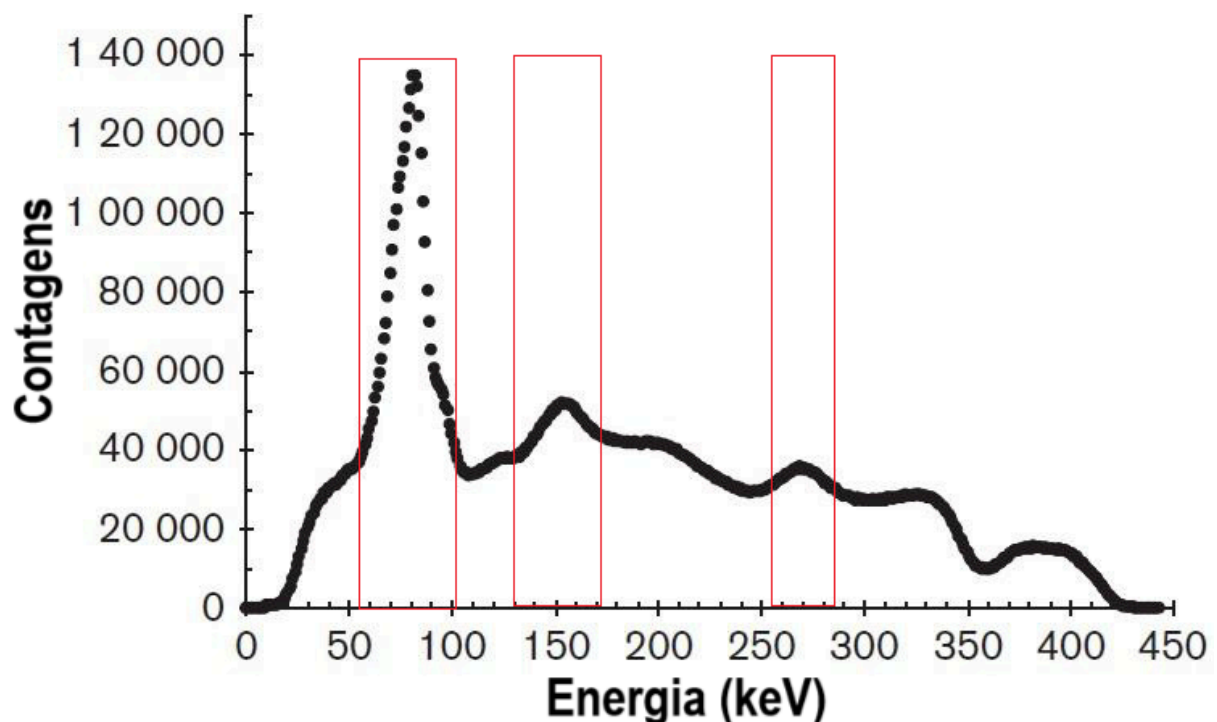


Figura 8 - Espectro de emissão gama do rádio-223 adquirido por um equipamento SPECT (Philips Forte). Adaptado de [HINDORF *et al*, 2012].

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 $270 \pm 10\%$.

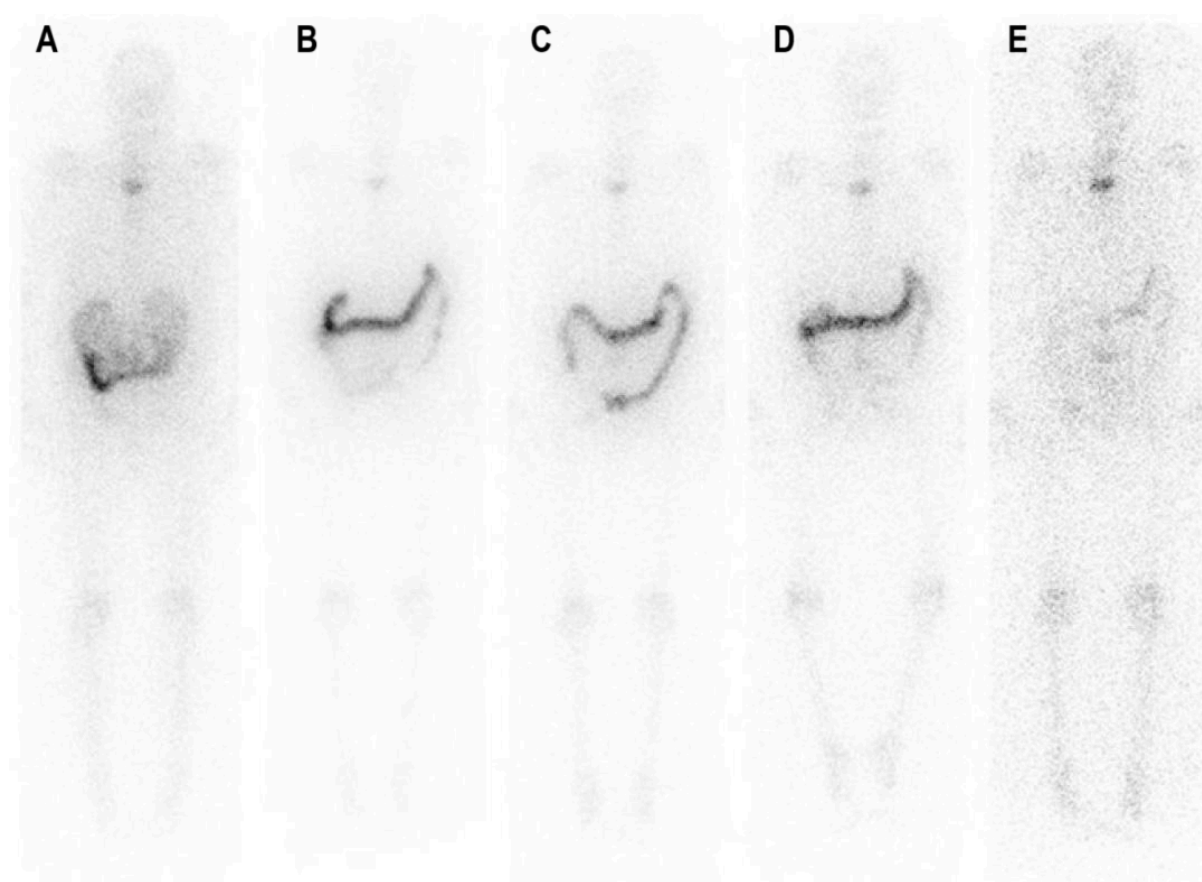


Figura 9 - Imagens de corpo inteiro em: (A) 0; (B) 1; (C) 2; (D) 3; e (E) 6 dias após a administração de rádio-223. Adaptado de [FLUX, 2017].

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].

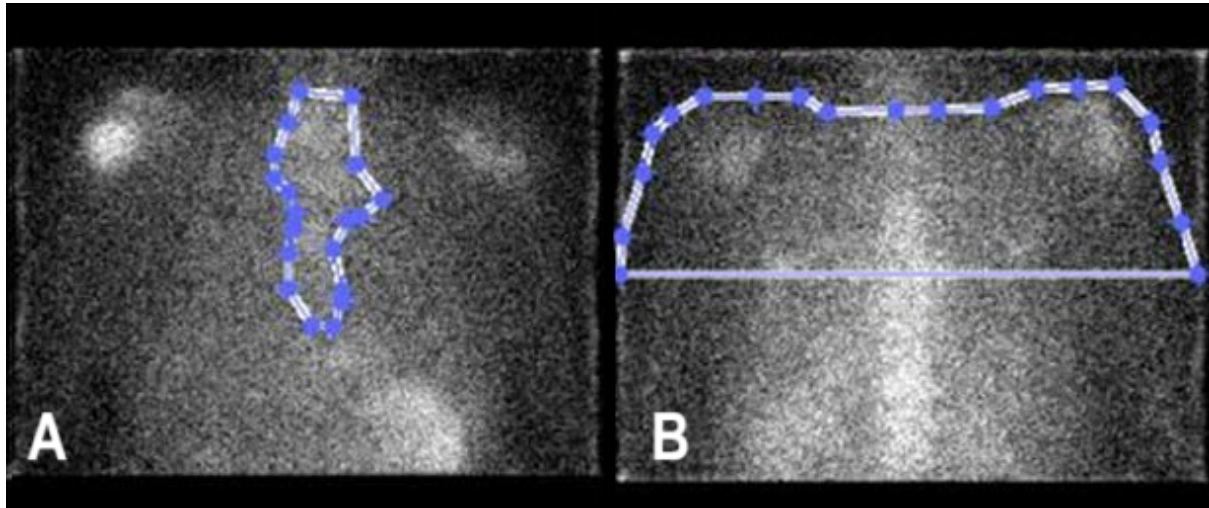


Figura 10 - Aquisição planar de imagens (A) anterior; e (B) posterior, em 1,5 horas após a administração de rádio-223. Adaptado de [PACILIO *et al*, 2016].

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].

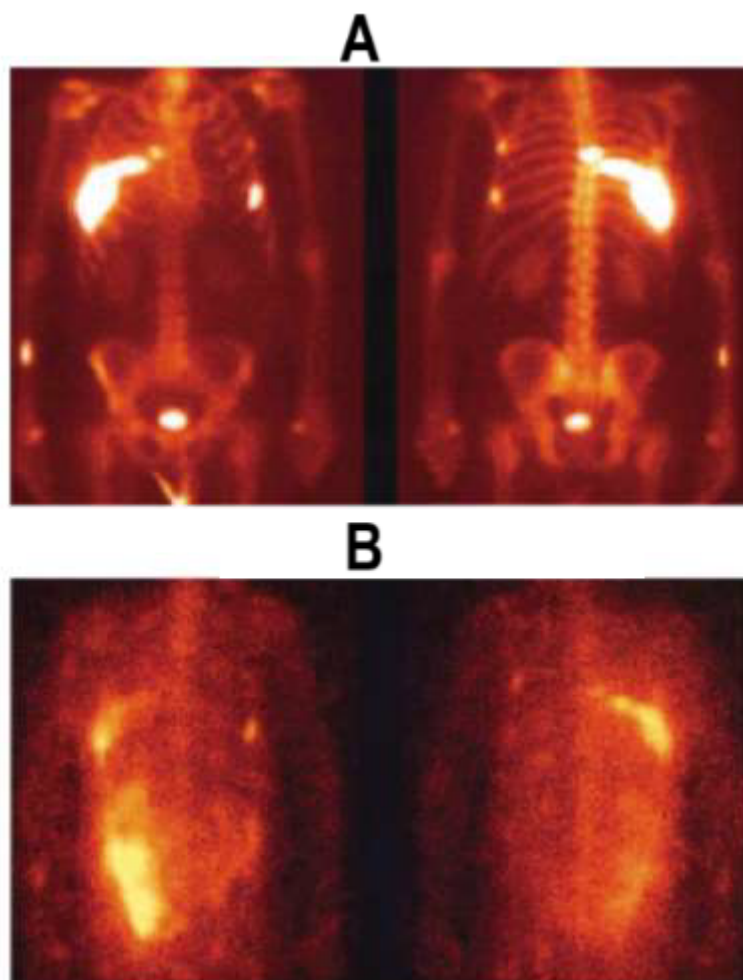


Figura 11 - Imagem de paciente com metástase óssea administrado com: (A) tecnécio-99 metaestável; e (B) rádio-223. Adaptado de [NILSSON *et al*, 2015].

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.

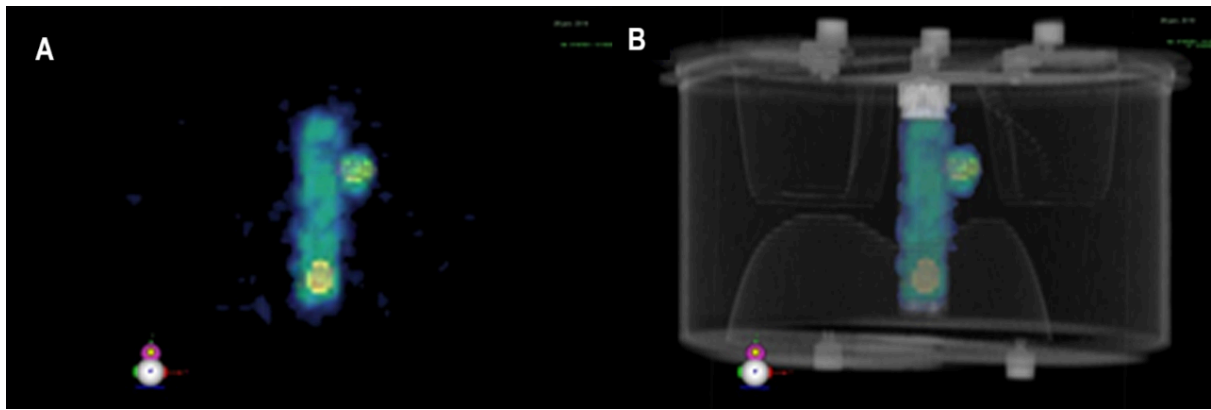


Figura 12 - Imagens SPECT (A); e a fusão SPECT/CT CT (B) do phantom TORSO com um cilindro e duas esferas preenchidos com rádio-223. Adaptado de [BENABDALLAH *et al*, 2019].