

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.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - (Brasil) CAPES, portanto deixo meus agradecimentos.

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 Pósitron)

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 - OPTIMAL THERANOSTIC SPECT IMAGING PROTOCOL FOR 223RADIUM DICHLORIDE THERAPY | 58 |
| CAPÍTULO 4 - DEEP LEARNING-BASED JASZCZAK ACR PHANTOM SEGMENTATION FOR OPTIMIZED RADIUM-223 DOSIMETRY | 68 |
| CAPÍTULO 5 - CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS | 77 |
| CAPÍTULO 6 - DIREÇÕES FUTURAS | 78 |
| REFERÊNCIAS | 79 |

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-233 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 (ZALDI, 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 Pósitron (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 Siemens 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 tênuas [TUNCEL *et al*, 2020].

Os equipamentos tradicionais PET e SPECT podem ser vistos como um contador monocanal 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 `a 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].

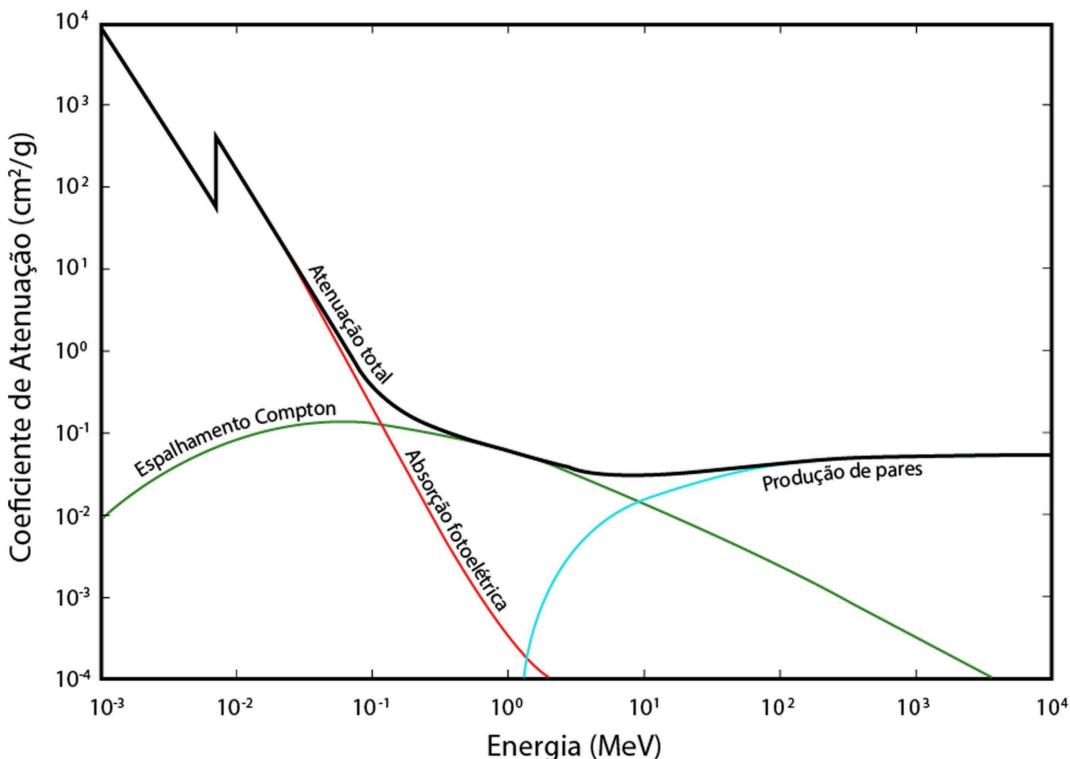


Figura 2 - Gráfico do coeficiente de atenuação das principais interações da radiação com a matéria com relação à energia da radiação. Modificado de [KNOLL, 2010].

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 uma 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].

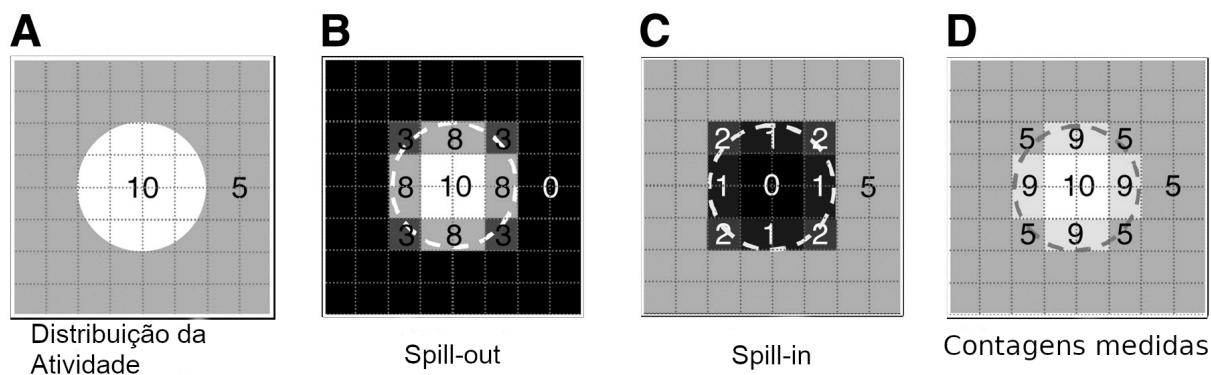


Figura 3 - A imagem (D) ilustra a distribuição de atividade (A) da soma dos efeitos *spill-out* (B) e *spill-in* em (C). O efeito *spill-out* afeta a contagem da atividade de fundo (B), enquanto que o efeito *spill-in* afeta a contagem da atividade no volume de interesse(C).

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 descriptores, que representam seu conteúdo visual. Esses atributos são obtidos por meio da execução de algoritmos, chamados de extractores 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 extractores 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.

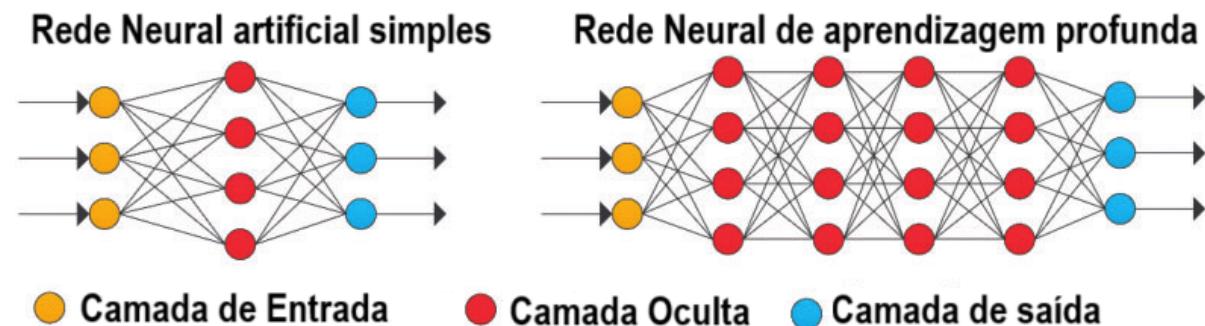


Figura 4 - Ilustração da arquitetura de camadas da rede neural artificial simples e da rede neural de aprendizagem profunda. Adaptado de [MOSTAFA *et al*, 2021].

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 $j=1,2,\dots,k$.

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]:

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

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].

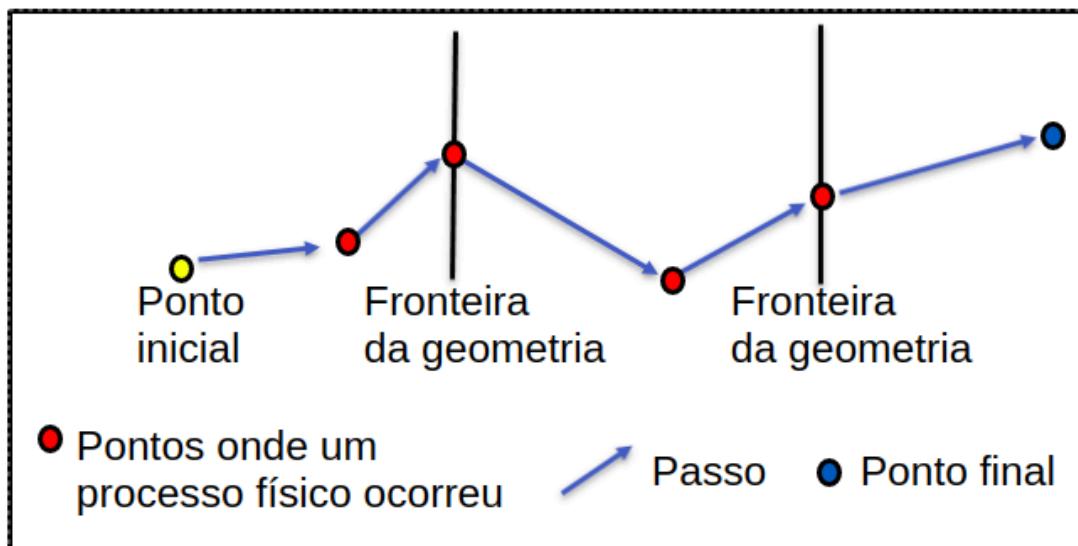


Figura 5 – Representação da trajetória da partícula dividida em passos. Adaptado de [COSENTINO, 2019].

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].

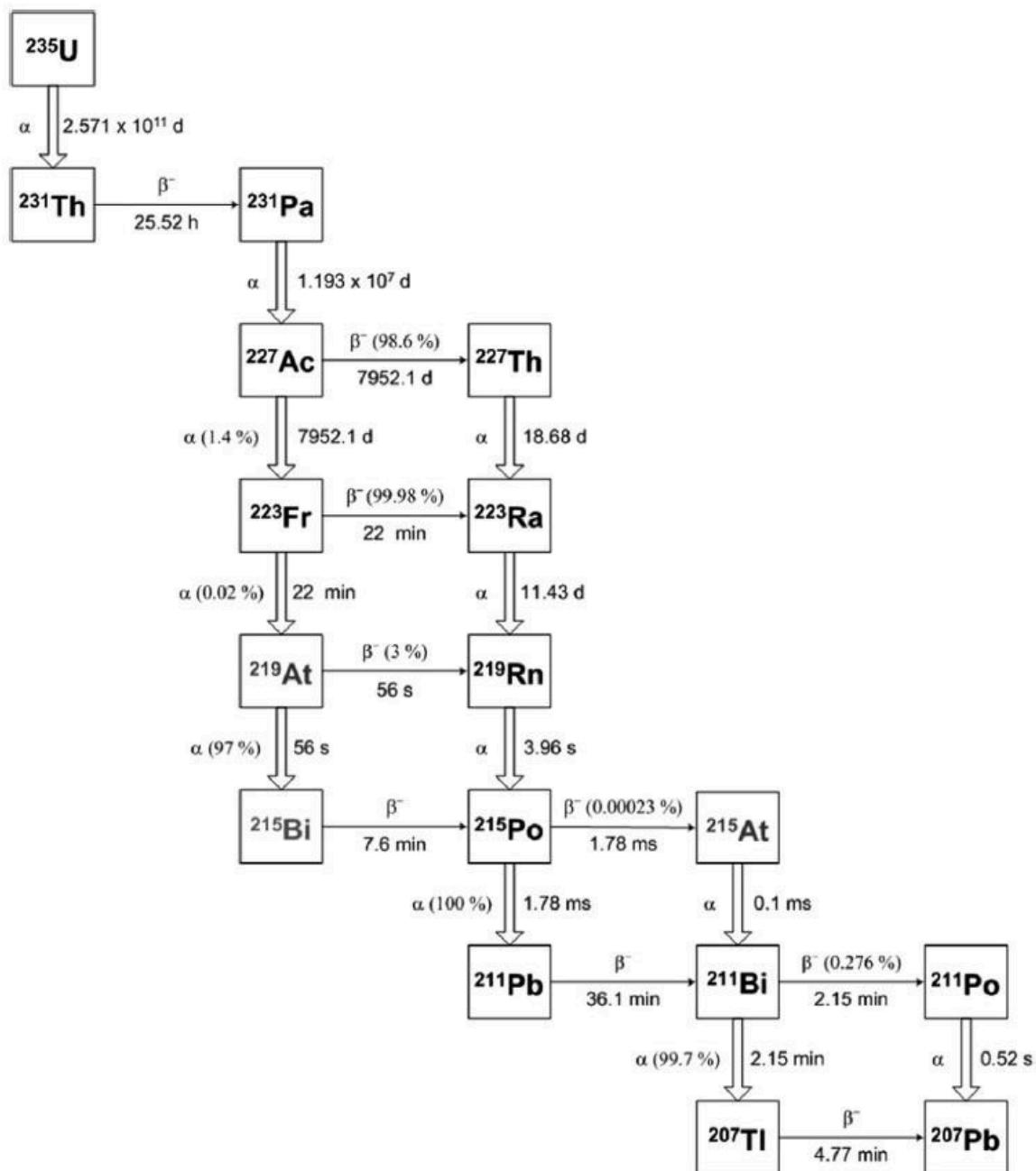


Figura 6 - Cadeia de decaimento do Urânio-235. Adaptado de [COLLINS *et al*, 2015].

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% | |
| ^{223}Ra | ^{14}C | ^{209}Pb | $\sim 10^{-10}\%$ | 11,4354(17) dias |
| ^{219}Rn | α | ^{215}Po | 100% | 3,98(2) s |
| ^{215}Po | α | ^{211}Pb | 100% | |
| ^{215}Po | β^- | ^{215}At | 0,000023% | 1,781(4) ms |
| ^{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% | |
| ^{211}Bi | β^- | ^{211}Po | 0,28% | 2,15(2) min |
| ^{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 _γ (%) | Energia [keV] | Fonte | I _X ou I _γ (%) |
|---------------|--|---|---------------|--|--|
| 65,304 | ²¹¹ Pb γ | 0,077(4) | 86,835 | ²¹⁵ At XK _{β3} ²¹¹ Pb XK _{β3} | 0,00069(28) 0,130(6) |
| 69,5 | ²²³ Ra γ | 0,007(3) | 87,238 | ²¹⁵ Po XK _{β2} ²¹¹ Po XK _{β2} ²⁰⁷ Tl XK _{β2} | 0,000078(26) 0,00093(4) 0,000266(12) |
| 70,8325 | ²¹¹ Bi XK _{α2} | 0,726(16) | 87,344 | ²¹⁵ At XK _{β1} ²¹¹ Pb XK _{β1} | 0,00069(28) 0,130(6) |
| 70,9 | ²²³ Ra γ | 0,0036(11) | 87,58 | ²¹⁵ Po XK _{β4} ²¹¹ Po XK _{β4} ²⁰⁷ Tl XK _{β4} | 0,000078(26) 0,00093(4) 0,000266(12) |
| 72,8049 | ²¹⁵ Po XK _{α2} ²¹¹ Po XK _{α2} | 0,00045(15) 0,00535(14) | 87,862 | ²¹⁵ At XK _{β5} ²¹¹ Pb XK _{β5} | 0,00078(26) 0,130(6) |
| 72,805 | ²⁰⁷ Tl XK _{α2} | 0,00154(6) | 87,911 | ²¹⁵ Po XKO _{2,3} ²¹¹ Po XKO _{2,3} ²⁰⁷ Tl XKO _{2,3} | 0,000078(26) 0,00093(4) 0,000266(12) |
| 72,8725 | ²¹¹ Bi XK _{α1} | 1,225(27) | 89,256 | ²¹⁹ Rn XK _{β3} | 0,309(15) |
| 74,8157 | ²¹⁵ At XK _{α2} ²¹¹ Pb XK _{α2} | 0,0012(5) 0,228(10) | 89,732 | ²¹⁵ At XK _{β2} ²¹¹ Pb XK _{β2} | 0,00021(9) 0,0399(20) |
| 74,97 | ²¹⁵ Po XK _{α1} ²¹¹ Po XK _{α1} ²⁰⁷ Tl XK _{α1} | 0,00075(25) 0,00900(24) 0,00258(10) | 89,807 | ²¹⁹ Rn XK _{β1} | 0,309(15) |
| 76,864 | ²¹⁹ Rn XK _{α2} | 0,540(24) | 90,074 | ²¹⁵ At XK _{β4} ²¹¹ Pb XK _{β4} | 0,00021(9) 0,0399(20) |
| 77,1088 | ²¹⁵ At XK _{α1} ²¹¹ Pb XK _{α1} | 0,0020(9) 0,381(17) | 90,363 | ²¹⁹ Rn XK _{β5} | 0,309(15) |
| 79,293 | ²¹⁹ Rn XK _{α1} | 0,90(4) | 90,421 | ²¹⁵ At XKO _{2,3} ²¹¹ Pb XKO _{2,3} | 0,00021(9) 0,0399(20) |
| 81,07 | ²²³ Ra XK _{α2} | 14,86(23) | 92,263 | ²¹⁹ Rn XK _{β2} | 0,096(5) |
| 82,118 | ²¹¹ Bi XK _{β3} | 0,417(11) | 92,618 | ²¹⁹ Rn XK _{β4} | 0,096(5) |
| 82,577 | ²¹¹ Bi XK _{β1} | 0,417(11) | 92,983 | ²¹⁹ Rn XKO _{2,3} | 0,096(5) |
| 83,115 | ²¹¹ Bi XK _{β5} | 0,417(11) | 94,247 | ²²³ Ra XK _{β3} | 8,50(18) |
| 83,78 | ²²³ Ra XK _{α1} | 24,5(4) | 94,868 | ²²³ Ra XK _{β1} | 8,50(18) |
| 84,451 | ²¹⁵ Po XK _{β3} ²¹¹ Po XK _{β3} ²⁰⁷ Tl XK _{β3} | 0,00026(9) 0,00308(10) 0,00088(4) | 95,13 | ²¹¹ Pb γ | 0,018(3) |
| 84,838 | ²¹¹ Bi XK _{β2} | 0,124(4) | 95,449 | ²²³ Ra XK _{β5} | 8,50(18) |
| 84,937 | ²¹⁵ Po XK _{β1} ²¹¹ Po XK _{β1} ²⁰⁷ Tl XK _{β1} | 0,00026(9) 0,00308(10) 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} ²¹¹ Po XK _{β5} | 0,00026(9) 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 | $I_{\beta^-} (%)$ |
|----------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 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 hidroxiapatita, 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 hidroxiapatita, 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 hidroxiapatita 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 hidroxiapatita 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 radionuclidica 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].

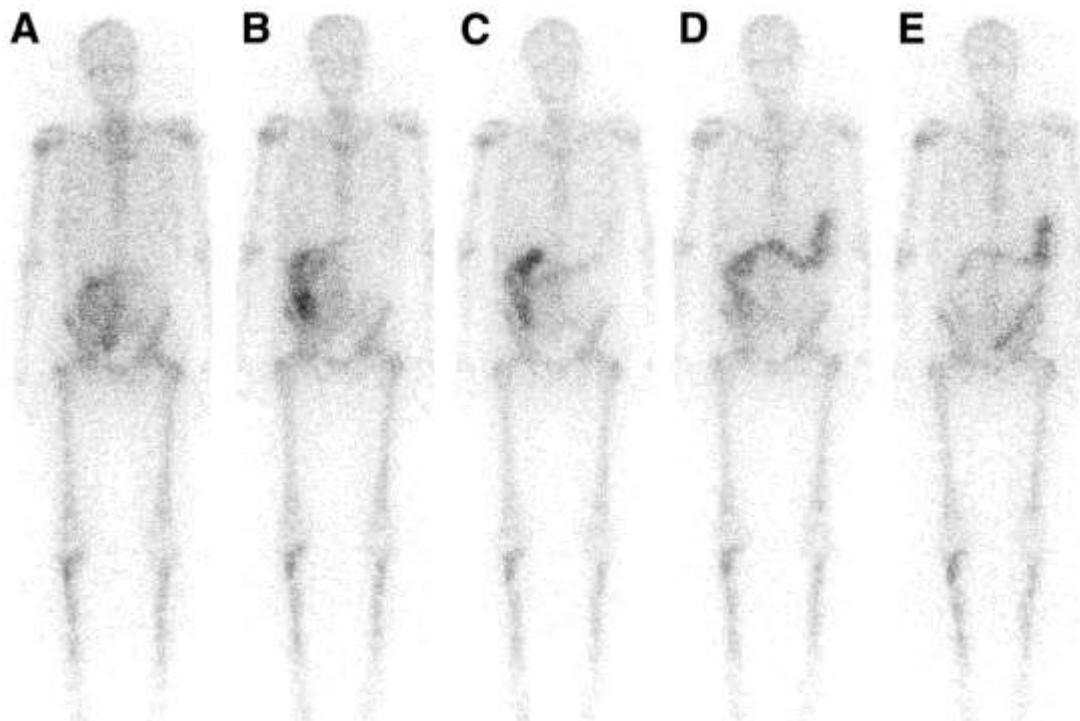


Figura 7 - Imagens de corpo inteiro usando a janela de energia de 82 (20%) keV em (A) 4 horas; (B) 24 horas; (C) 48 horas; (D) 72 horas; e (E) 144 horas, após a administração do rádio-223. Adaptado de [CHITTENDEN *et al*, 2015].

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 radionuclidica 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.

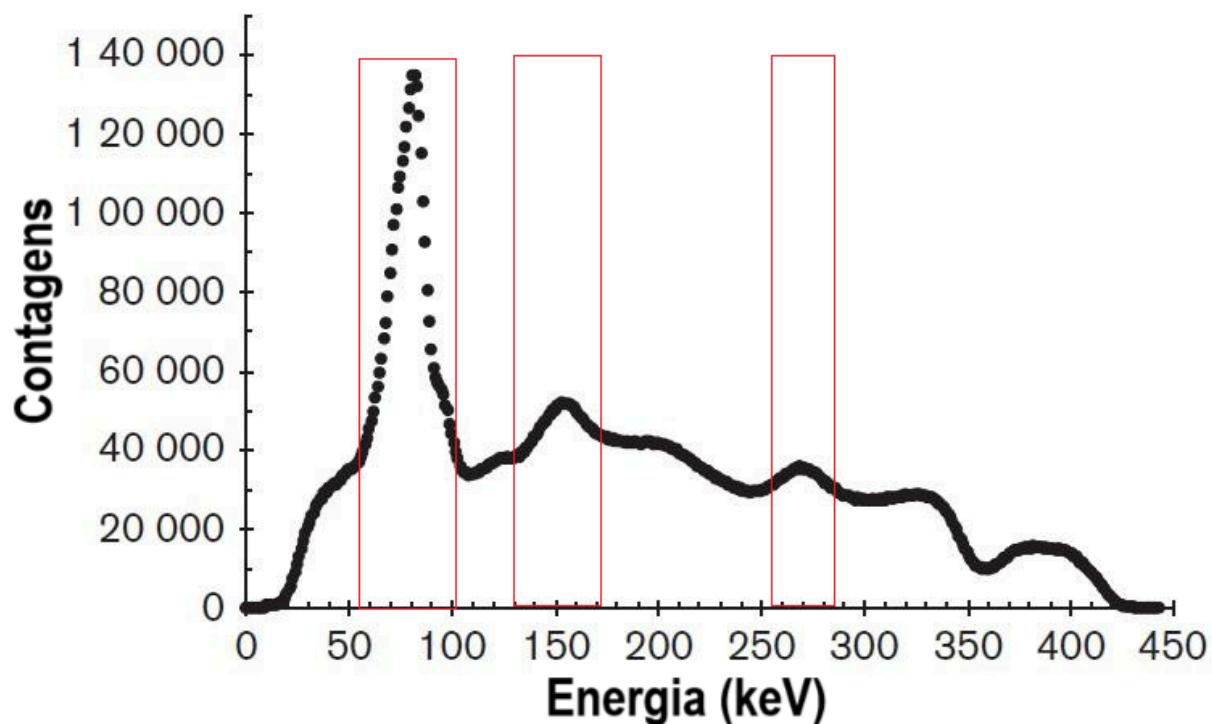


Figura 8 - Espectro de emissão gama do rádio-223 adquirido por um equipamento SPECT (Philips Forte). Adaptado de [HINDORF *et al*, 2012].

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 $270 \pm 10\%$.

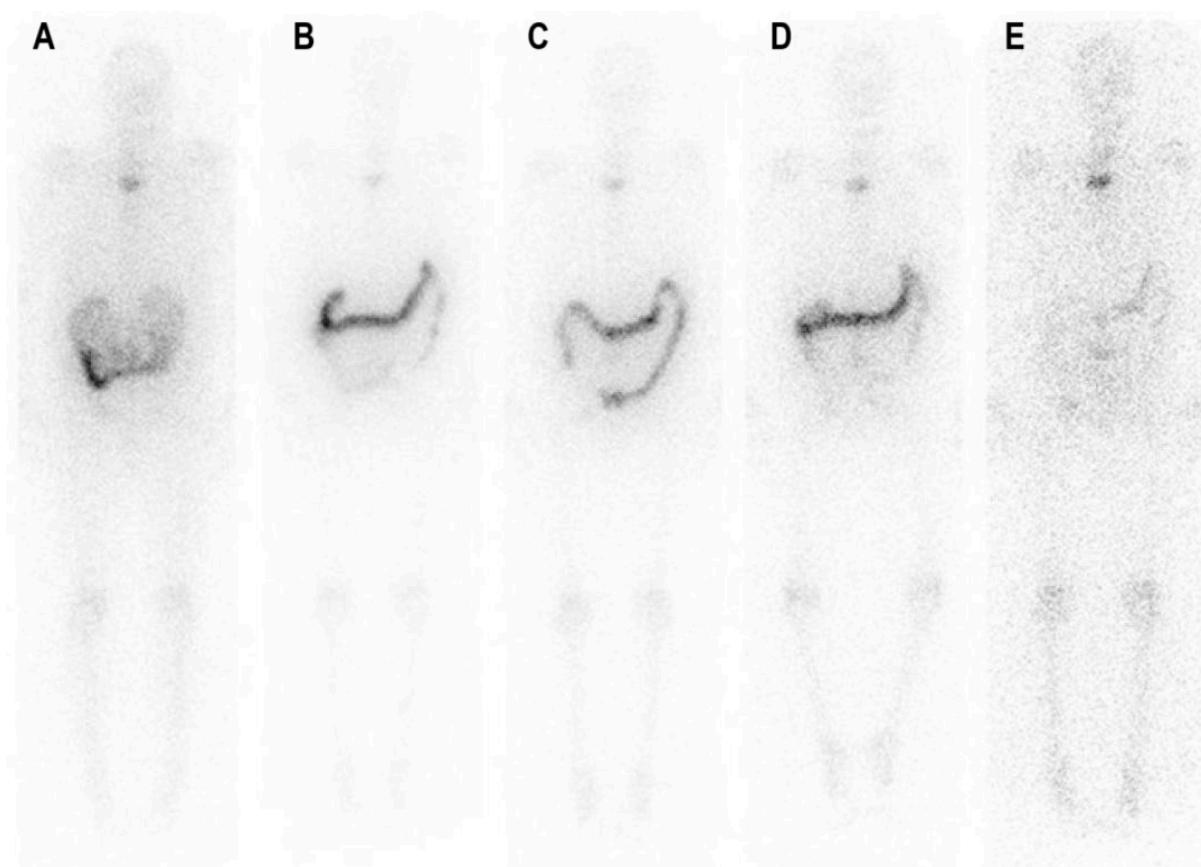


Figura 9 - Imagens de corpo inteiro em: (A) 0; (B) 1; (C) 2; (D) 3; e (E) 6 dias após a administração de rádio-223. Adaptado de [FLUX, 2017].

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].

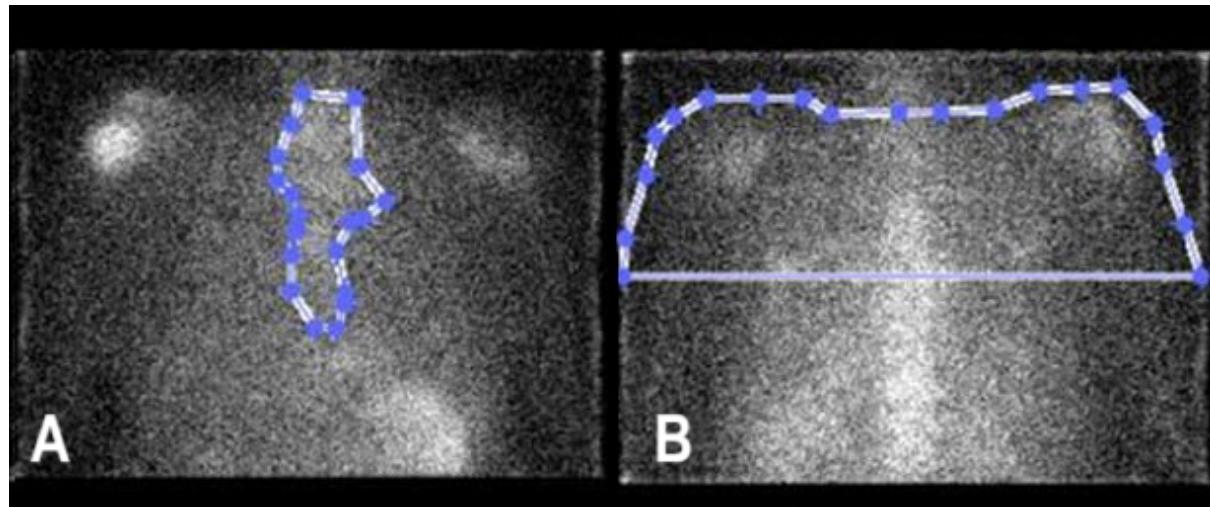


Figura 10 - Aquisição planar de imagens (A) anterior; e (B) posterior, em 1,5 horas após a administração de rádio-223. Adaptado de [PACILIO *et al*, 2016].

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].

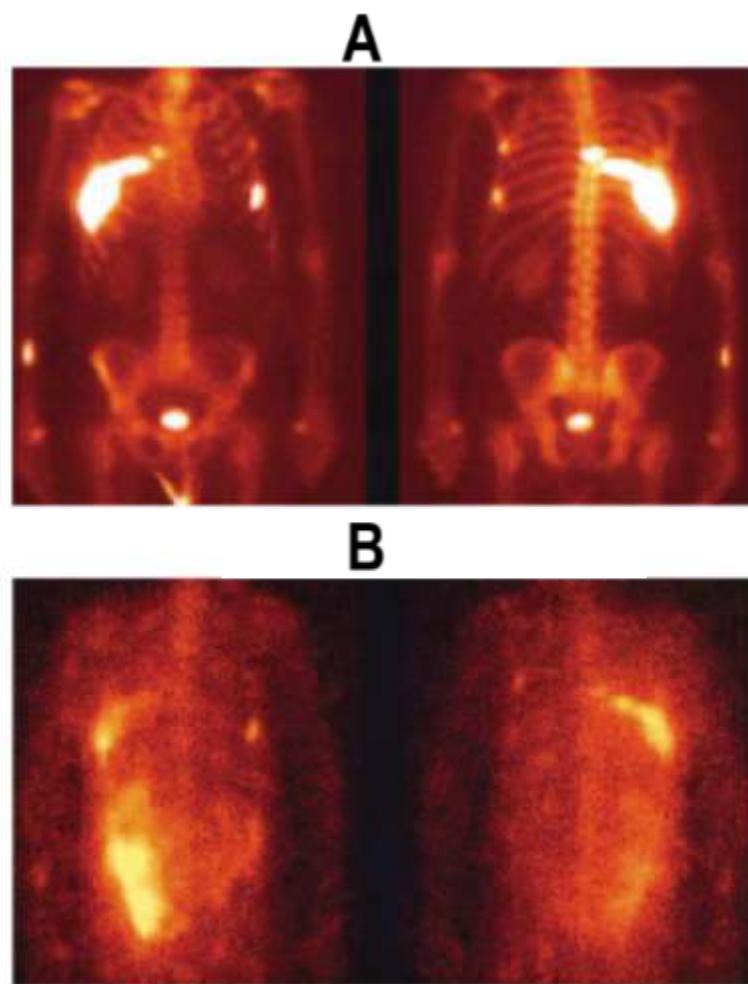


Figura 11 - Imagem de paciente com metástase óssea administrado com: (A) tecnécio-99 metaestável; e (B) rádio-223. Adaptado de [NILSSON *et al*, 2015].

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.

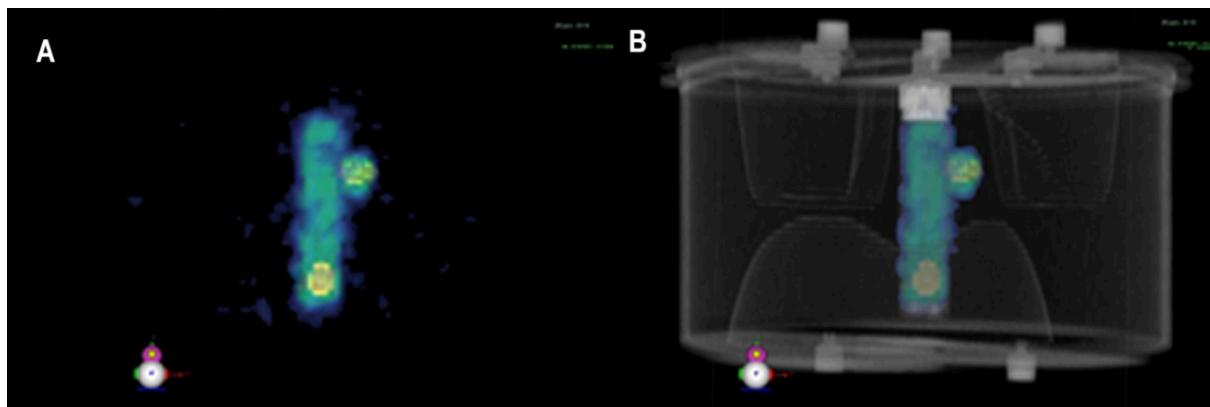


Figura 12 - Imagens SPECT (A); e a fusão SPECT/CT CT (B) do phantom TORSO com um cilindro e duas esferas preenchidos com rádio-223. Adaptado de [BENABDALLAH *et al*, 2019].



Research Article

Optimal theranostic SPECT imaging protocol for $^{223}\text{radium}$ dichloride therapy

Luis Felipe C. Lima^{a,*}, Gabriella M. Pinto^b, Catherine C.O. da Silva^c, Dominique C. Fuser^b, Mauricio P. Gama^d, Cristian F. Griebler^e, Daniel A.B. Bonifacio^e, Lidia V. de Sá^e and Ricardo T. Lopes^a

^a Nuclear Instrumentation Laboratory (COPPE/UFRJ), Brazil

^b São Carlos Oncological Health, Brazil

^c Nuclear Engineering Program (COPPE/UFRJ), Brazil

^d Statistics Federal Council, Brazil

^e Radioprotection Dosimetry Institute (IRD), Brazil

ABSTRACT

$^{223}\text{Radium}$ dichloride image-based individual dosimetry requires an optimal acquisition and reconstruction protocol and proper image correction methods for theranostic applications. To assess this problem, radium-223 dichloride SPECT images were acquired from a Jaszczak simulator with a dual-headed gamma camera, LEHR collimator, 128×128 matrix, and total time of 32 minutes. A cylindrical PMMA phantom was used to calibrate the measurements performed with Jaszczak. The image quality parameters (noise coefficient, contrast, contrast-to-noise ratio and recovery coefficient) and septal penetration correction were calculated by MATLAB®. The best results for the investigated image quality parameters were obtained with an 89 keV energy window (24% wide) produced together with OSEM/MLEM reconstruction (8 subsets and 4 iterations) applying a Butterworth filter (order 10 and cutoff frequency of $0.48 \text{ cycles} \cdot \text{cm}^{-1}$). The successfully performed recovery coefficient parameter evaluation allows uptake correction for future patient dosimetry applications.

RÉSUMÉ

La dosimétrie individuelle basée sur l'image au dichlorure de radium-223 nécessite un protocole d'acquisition et de reconstruction optimal et des méthodes de correction d'image appropriées pour les applications théranostiques. Pour évaluer ce problème, des images SPECT au dichlorure de radium-223 ont été acquises à partir d'un simulateur Jaszczak avec une caméra gamma à double tête, un collimateur LEHR, une matrice 128×128 et une durée totale de 32 minutes. Un fantôme cylindrique en PMMA a été utilisé pour calibrer les mesures effectuées avec le simulateur Jaszczak. Les paramètres de qualité d'image (coefficients de bruit, contraste, rapport contraste/bruit et coefficient de récupération) et la correction de la pénétration septale ont été calculés par MATLAB®. Les meilleurs résultats pour les paramètres de qualité d'image étudiés ont été obtenus avec une fenêtre d'énergie de 89 keV (24 % de largeur) produite conjointement avec une reconstruction OSEM/MLEM (huit sous-ensembles et quatre itérations) appliquant un filtre de Butterworth (ordre 10 et fréquence de coupure de $0,48 \text{ cycles} \cdot \text{cm}^{-1}$). L'évaluation réussie des paramètres du coefficient de récupération permet la correction de l'absorption pour les futures applications de dosimétrie des patients.

Contributors: All authors contributed to the conception or design of the work, the acquisition, analysis, or interpretation of the data. All authors were involved in drafting and commenting on the paper and have approved the final version.

Funding: This study did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethical approval: Not required.

Declaration of Competing Interest: All authors declare no conflict of interest.

* Corresponding author.

E-mail address: felipelima2005@yahoo.com.br (L.F.C. Lima).

Introduction

Prostate cancer is the second most frequently diagnosed cancer in the world [1]. Bone metastasis worsens patient welfare, causes pain and high bone fragility, and limits mobility [2,3]. One approach to treat this cancer is to lower testosterone levels in the body to stabilize or reverse the cancer stage. However, when no response is obtained by this treatment, the cancer is named castration-resistant prostate cancer (CRPC) [4–6].

Therapy with radium-223 dichloride ($^{223}\text{RaCl}_2$) has been administered in patients with bone metastases from CRPC [7–9] and in some studies on breast cancer [10,11]. Since radium-223 mimics calcium [11,12], radiopharmaceuticals are captured in bone-formation regions.

Due to alpha emission, radium-223 presents highly localized energy deposition around the original decayed atom and a lethal absorbed dose deposited in cells with high precision [12–14]. In experiments conducted in humans, radium-223 efficacy in extending life expectancy has been demonstrated [9]. An activity of 55 kBq per kilogram of patient weight [15] is recommended, although low myelosuppression was observed with activity ranging from 50 to 250 kBq kg^{-1} [16]. In addition, a recent simulation work using Monte Carlo codes in mouse bones [17] showed that the absorbed dose in bone marrow is relatively low. Nevertheless, despite some dosimetric efforts [18,19], as no pretherapy dosimetry is performed in routine clinical practice, the real treatment efficacy for each patient is still unknown.

Thus, one of the necessary steps needed to implement therapy planning by clinical dosimetry in nuclear medicine dosimetry is the development of an optimized protocol of image acquisition and reconstruction so that the biodistribution parameters and residence time of the radiopharmaceutical in each organ and region can be quantifiable.

Approximately 1% of the total energy emitted in radium-223 decay is due to photons [20,21]. Moreover, low photon emission and bremsstrahlung photons severely affect image quality [22,23]. Additionally, due to the production of lead characteristic X-rays [24,25], the collimator thickness directly influences the fraction of detected photons [26].

Despite recently published results [26,27], there are still some efforts to be made toward a clinically viable theranostic approach, such as partial volume effect (PVE) investigation and the appropriate location of the photopeak located between 80 and 90 keV and its window size.

This work aimed to optimize a protocol for the acquisition and reconstruction of SPECT images by analyzing partial volume effects (PVEs) for dosimetric purposes. We expect that this protocol may be used in patients subjected to radium-223 dichloride therapy and implemented in clinical routine for dosimetry purposes in the near future.

Methods

To perform image quality evaluation, a Jaszczak phantom (ACR) and a PMMA (polymethylmethacrylate) phantom for sensitivity measurement were used. Then, two tests were carried

out with differences in the imaging acquisition protocol with varying energy windows and reconstruction methods, named Tests I and II, and specified as follows.

Jaszczak ACR phantom

The phantom contains four cylinders of plastic (Fig. 1) to simulate lesion uptake with diameters of 8, 12, 16, and 25 mm and volumes of 2, 4.5, 8, and 19 ml. Additionally, there were three more cylinders with a diameter of 25 mm, two made of plastic to simulate water and air and another made of Teflon to simulate bone tissue. The Jaszczak simulator has a total volume of 6.815 L including the cylinders.

PMMA phantom for volumetric sensitivity test

The total inserted activity in this cylindrical phantom was 2.035 MBq, yielding a concentration of 8.14 kBq mL^{-1} . The purpose was to relate the tested activity with the grayscale value of each pixel in the reconstructed image. Each grayscale pixel p_{ij} of the slice images has a correspondent radiation count c_{ij} (linear relation), and therefore, the sum of all p_{ij} is proportional to the total count in the region of interest S_{counts} . Due to the short examination time (32 minutes) relative to the decay time (half-life of 11 days), the activity during the examination can be considered constant. Since PMMA phantom activity (A_{PMMA}) is known, it is possible to compute cylinder i activity measured by the SPECT system ($A_{M_{Ac},i}$) by computing the sum of pixel values in the cylinder's region of interest ($S_{M_{Ac},i}$). Thus,

$$A_{M_{Ac},i} = \frac{S_{M_{Ac},i}}{S_{\text{PMMA}}} A_{\text{PMMA}}$$

S_{PMMA} is the sum of pixel values inside the PMMA phantom.

Gamma camera

All SPECT acquisitions were performed in a dual-headed gamma camera (Millennium MG, General Electric – GE). A low energy high resolution (LEHR) collimator was used due to the high counts previously obtained for radium-223 [26].

Experimental activity

Based on the radiopharmaceutical manufacturer posology of 55 kBq kg^{-1} [15] and Jaszczak total volume, the total theoretical activity to be inserted is 374.82 kBq. From previously published data [7], up to 77% of the injected activity leads to bone absorption, while the remaining 23% circulates in the body. Thus, the maximum uptake percentage was considered the worst-case scenario of the absorbed radiation dose for healthy tissue. Therefore, the theoretical activity concentrations for the Jaszczak cylinders were 8.24 kBq mL^{-1} and 0.012 kBq mL^{-1} in the simulator body (Fig. 1).

Thus, for Test I, the approximated experimental activity inserted in the cylinders was 8.14 kBq mL^{-1} , and no background (BG) activity was inserted in the simulator body. For Test II, the experimental activity concentration inserted in the cylinders was 7.12 kBq mL^{-1} , and it was 0.031 kBq mL^{-1} inside

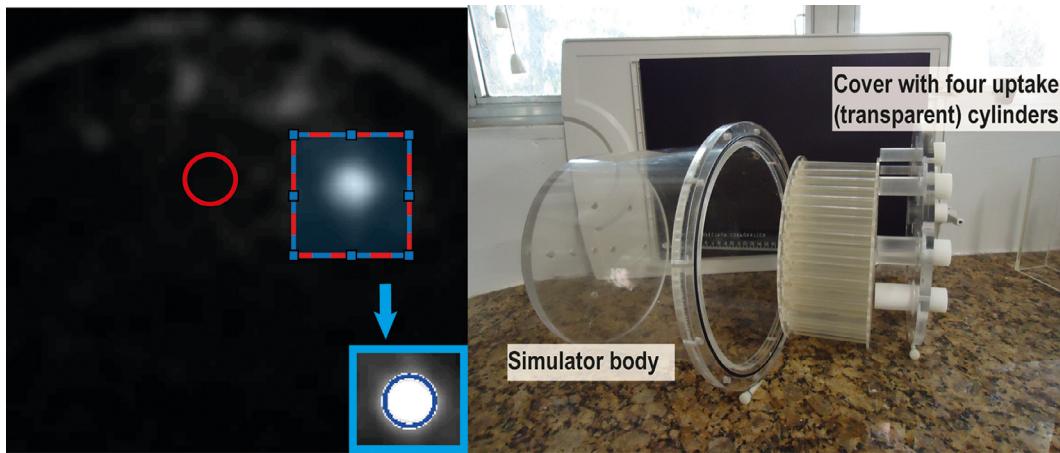


Fig. 1. Slice containing cylinders with activity (left). The selected area (dashed contour in blue and red) indicates the area to be cut. The clipped image is indicated by the arrow with successful circle identification (blue contour around the cylinder). Circular background (BG) region positioning is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

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

| Test I | | | Test II | | |
|---------------|----------------|-----------|---------------|----------------|-----------|
| Acquisition | Reconstruction | | Acquisition | Reconstruction | |
| Energy window | Filter | Iteration | Energy window | Filter | Iteration |
| 89 keV (24%) | Butterworth | 4 | 89 keV (24%) | Butterworth | 2 |
| 154 keV (20%) | Hann | 8 | Triple window | Hann | 4 |
| 270 (20%) | Gauss 0.5 | 12 | | | |
| Triple window | Gauss 1.5 | | | | |
| | Gauss 4.0 | | | | |

the simulator body. The volumetric sensitivity phantom also received a concentration of 8.14 kBq mL^{-1} .

Acquisition

SPECT images were acquired with a circular orbit and a rotation step of 2.8125° every 30 s (180° with 64 views for each head) to increase photon statistics and at the same time yield a reasonable total time of 32 min for future patient applications. The matrix used was 128×128 , according to a previous study [27]. The LEHR collimator was chosen.

The energy windows applied in Test I were 89 keV (24% wide), 154 keV (20% wide), 270 keV (20% wide), and triple window. This last one takes into account in the same acquisition the three peaks of 89, 154, and 270 keV with their corresponding windows (union of windows for single acquisition). Thus, photons outside these windows do not contribute to the image formation process. The tested window values in Test II were 89 keV (24% wide) and triple window.

Image reconstruction

The reconstruction method used in every test was OSEM/MLEM with 8 subsets, analyzing different numbers of iterations and applying distinct filters.

Test I

The applied filters in this first experiment were Butterworth (order 10 and cutoff frequency of $0.48 \text{ cycles cm}^{-1}$), Hann (cutoff frequency of $0.9 \text{ cycles cm}^{-1}$) and three Gaussian filters of FWHM (full width at half maximum) in the XY plane of 0.5, 1.5, and 4.0 pixels and FWHM along the Z-axis of 4.0 pixels. The iteration values were 4, 8, and 12, resulting in 60 reconstruction protocols (Table 1).

Test II

The most suitable parameters from Test I were selected, resulting in two energies (triple window and 89 keV window) for acquisition, two filters for reconstruction (Butterworth and Hann – same cutoff frequency as in Test I), and number of iterations of 2 and 4 due to previous results [27], yielding 8 reconstruction protocols (Table 1).

Image correction

Image deconvolution was performed to correct septal penetration and scatter effects with the Richardson-Lucy method and fifteen iterations [28–30]. The MATLAB® *blinddeconv* function was used for this purpose. The image point spread function (PSF) was acquired with the same SPECT acquisition

conditions previously mentioned. The point source used was a 1 mm capillary containing a single drop of radium-223 dichloride solution. The estimated activity was 40 kBq based on the whole measured activity syringe and considering one drop with a rough volume of 0.05 mL. This correction was performed only for Test II due to the low emissions of 154 and 270 keV energy windows.

Deconvolution was performed using PSF and original images with the same acquisition and reconstruction parameters.

Image quality evaluation

Since the SPECT equipment does not have coupled computed tomography, the precise borders of the four cylinders of Jaszczak's cover (8, 12, 16, and 25 mm) could not be determined by the emission image. Thus, the full width at half maximum (FWHM) was used to determine the 25 mm cylinder diameter in the SPECT image, and the other circle diameters were adjusted proportionally to their diameters according to the following expression:

$$D_i = D_{FWHM,1} \cdot \frac{d_1}{d_i}$$

where $i = 1, 2, 3$, and 4 refer to the 25, 16, 12, and 8 mm cylinders, respectively; d_i is the cylinder i diameter in millimeters; D_i is the cylinder i diameter in pixels; $d_{FWHM,1}$ is the 25 mm cylinder diameter in pixels measured according to the FWHM of the bright spot in the image; and $d_{i,mm}$ represents the cylinder diameter in millimeters (mm). The FWHM criterion was also used to determine the cylinder height along the axial axis (which slices from top to bottom containing the cylinders) since it did not disappear suddenly from one slice to the other.

The FWHM was calculated based on the pixel intensity from a profile line for each slice. Along the axial axis, the sum of each pixel value inside the region of interest was computed for each slice to determine the FWHM.

Cylinder detection was performed using the *imfindcircles* function from MATLAB®, based on IEC International Standard 61675-2 [31]. While the FWHM was used to determine the cylinder diameters, this MATLAB® function was used to determine their centers. Each detected cylinder had its corresponding background circle. The BG circles were positioned in a central region between the cylinders of uptake because the peripheral regions could not be visualized (Fig. 1, left).

The image quality parameters evaluated were the noise coefficient (NC), contrast, contrast-to-noise ratio (CNR), and recovery coefficient (RC), which were defined as follows:

$$NC_i = S_i/B_i,$$

$$C_i = P_i/B_i,$$

$$CNR_i = (P_i - B_i)/S_i,$$

$$RC_i = \left(\frac{A_{detected,i} - A_{detected,BG,i}}{A_{inserted,i} - A_{inserted,BG,i}} \right)$$

where

S_i is the standard value of counts inside the BG circle associated with the i th BG circle;

B_i is the average value of counts inside the BG circle associated with the i th cylinder;

P_i is the average value of counts inside the i th cylinder;

$A_{detected,i}$ is the detected activity inside the i th cylinder;

$A_{detected,BG,i}$ is the background activity detected inside a cylinder with the i th cylinder volume;

$A_{inserted,i}$ is the true activity inside the i th cylinder;

$A_{inserted,BG,i}$ is the true background activity inside a cylinder with the i th cylinder volume and background activity concentration instead.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with MATLAB® 2020b with a significance level of 0.05. The applied tests were nonparametric since distributions associated with each detected circle were nonnormal. Statistical analysis was performed only for Test II because Test I had no background concentration. One-way analysis of variance (ANOVA) was conducted to check the hypothesis of equality among mean values from each group, and the hypothesis was rejected. To identify differences between groups, Tukey's test was also performed.

Results

Test I

To plot the sum of pixel values as a function of iteration number, only the 25 mm cylinder was considered because smaller cylinders were not visible for all reconstruction sets, particularly for 154 and 270 keV energy windows (Fig. 2). As no BG activity was present, the image quality parameters were not quantified for this first test.

Fig. 3 shows the results of the sum of pixel values inside the 25 mm cylinder region of interest ver-

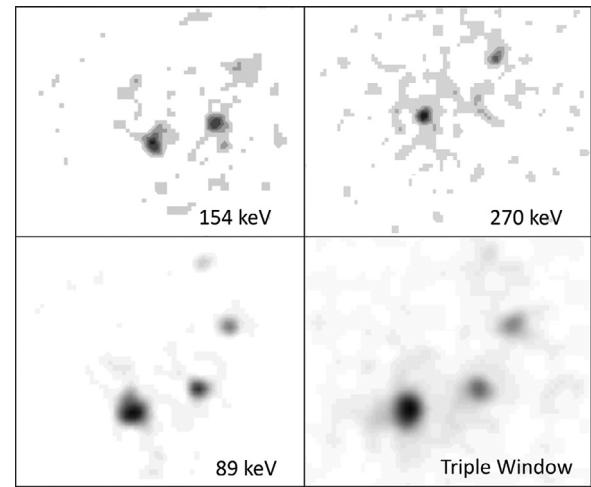


Fig. 2. Slice of highest intake for each energy window reconstructed with Butterworth filter and 4 iterations.

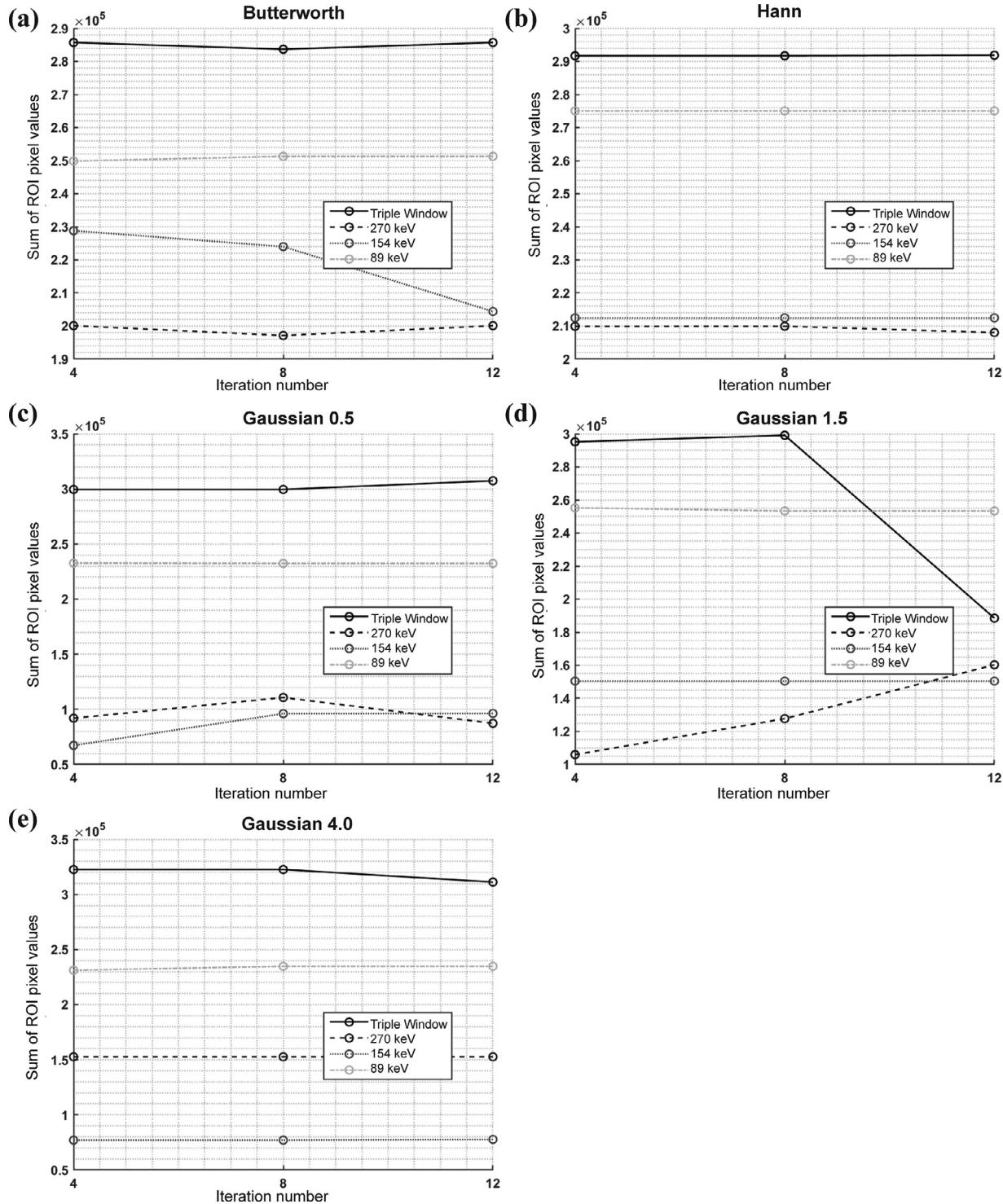


Fig. 3. Sum of pixel values versus iteration number of all energy window tests for the filters: (a) Butterworth, (b) Hann, (c) Gaussian with FWHM of 0.5, (d) Gaussian with FWHM of 1.5, and (e) Gaussian with FWHM of 4.0.

sus iteration number for Test I. The 89 keV window plays a major role in the counts obtained with the triple window.

Table 2 shows the sum of pixel values averaged over iterations for each filter and energy. The last two columns show the relative difference in the energy windows of 154 keV and 270

keV with respect to the 89 keV window. From these values, the Gaussian filters yielded extremely high relative differences when compared with the 89 keV window. This shows that Gaussian filters worsen the image quality when there is low photon emission, which occurs for energy windows of 154 keV and 270 keV (Fig. 2).

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.

| | Triple window | 270 keV | 154 keV | 89 keV | 154→89 | 270→89 |
|-------------|---------------|---------|---------|--------|--------|--------|
| Butterworth | 285049 | 199114 | 219066 | 250820 | 13% | 21% |
| Gauss 4.0 | 318756 | 152672 | 77249 | 233540 | 67% | 35% |
| Gauss 0.5 | 302160 | 96732 | 86628 | 232500 | 63% | 58% |
| Gauss 1.5 | 260940 | 131350 | 150464 | 253980 | 41% | 48% |
| Hann | 291760 | 209280 | 212466 | 275055 | 23% | 24% |

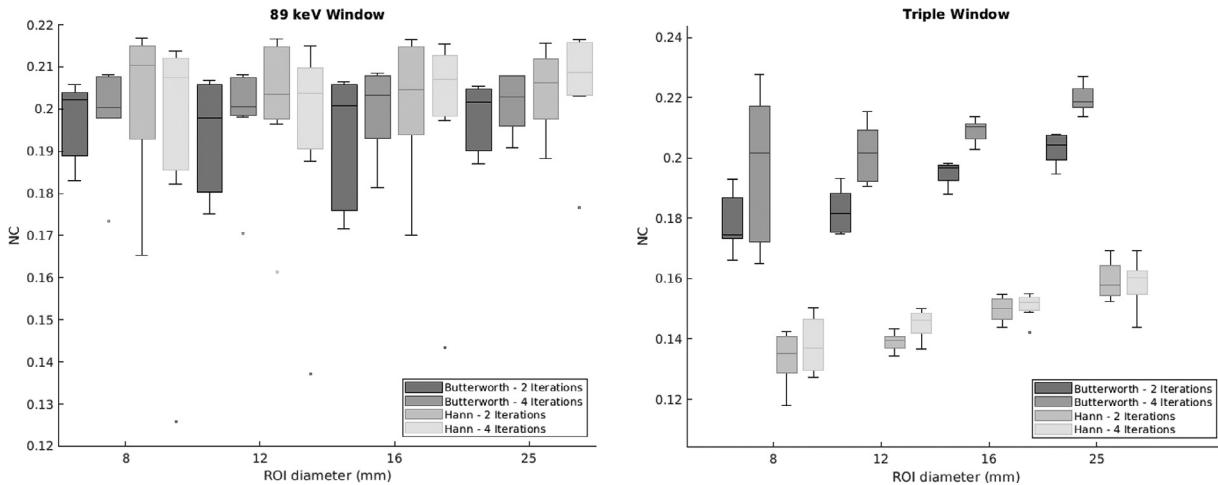


Fig. 4. The graph for both energy windows of noise coefficient – NC shows Whisker boxplots for all filter-iteration combinations.

Test II

The noise coefficient (Fig. 4) as a function of lesion size exhibited a different behavior for each energy window. The 89 keV window had higher NC values than the triple window. In addition, the iterations exhibited no significant difference between them for the Hann filter. Among these filter-iteration pairs, the Butterworth-2 iterations showed the best result for the 89 keV window (lower NC values). For the triple window, the behavior was opposite, with the Butterworth filter showing superior NC values. Again, the Hann filter had no significant difference between its two iteration options. Additionally, greater interquartile ranges imply a higher background noise influence on the NC value.

Lesion detection is dependent on how distinct it is from background media. Thus, the contrast (Fig. 5) and contrast-to-noise ratio(CNR) (Fig. 6) were evaluated. The best contrast value was obtained by the Butterworth filter and 4 iterations for both energy windows. This filter-iteration pair was significantly different from the other for the 89 keV window. For the triple window, all but the 8 mm lesion filter-iteration pairs were significantly different from the others.

The contrast-to-noise ratio (CNR) has a similar definition as the contrast, except that it includes the noise effect in its calculation. Thus, for the CNR, the Butterworth filter continued to show higher values for the 89 keV window. The Hann filter, however, showed the best values for each cylinder acquired with the triple window except for the smallest cylinder, and

the iteration values were not significantly different from each other.

Finally, the recovery coefficient (RC) was evaluated (Fig. 7). RC quantifies the activity detected by the equipment for each cylinder. An RC less than 1.0 indicates a spill-out effect, while values greater than 1.0 indicate a spill-in effect. The obtained box plots for each cylinder are remarkably close to each other with an extremely small interquartile range for the 89 keV window, which yielded higher RC values. For the other image quality parameters, a significant difference between each filter-iteration pair could not be attested for the 8 mm lesion.

With respect to filters, there was no absolute prevalence for all cylinders. Similarly, the optimal iteration value varied according to the energy window and cylinder considered. The results indicate that 25 mm lesions will be overestimated up to 23% and underestimated up to 97% for 8 mm lesions. This activity detection in SPECT images must be corrected with the appropriate recovery coefficient when calculating absorbed doses of bone metastatic lesions.

Discussion

In previous experiments, the concentration values differed widely [22,26,27]. The chosen concentration values were based on the clinical routine for CRPC bone metastasis therapy, considering biodistribution information provided by the manufacturer [15] and radiopharmaceutical uptake [7].

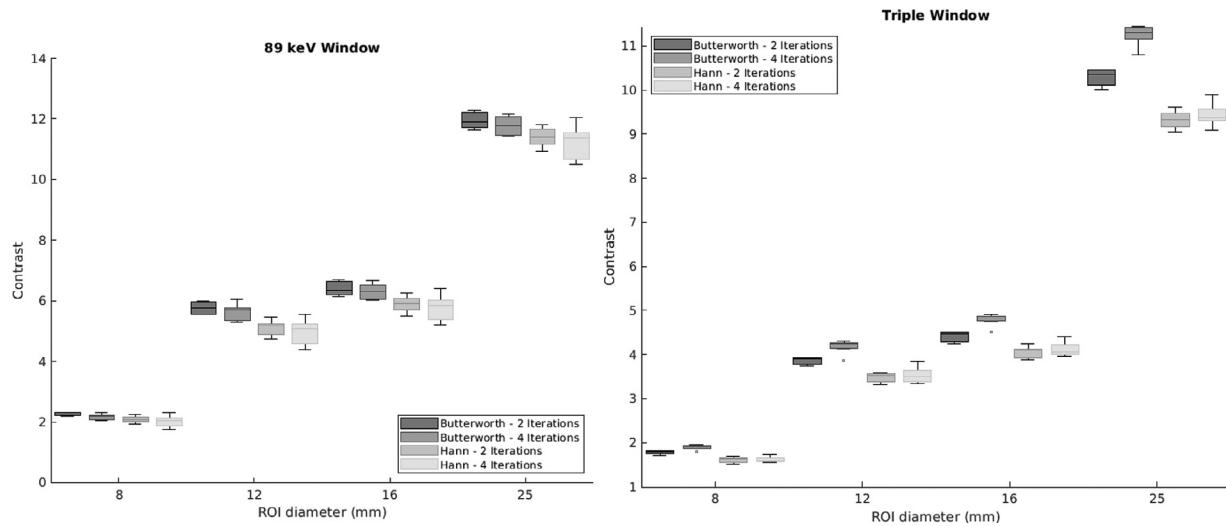


Fig. 5. The graph for both energy windows of contrast shows Whisker boxplots for all filter-iteration combinations.

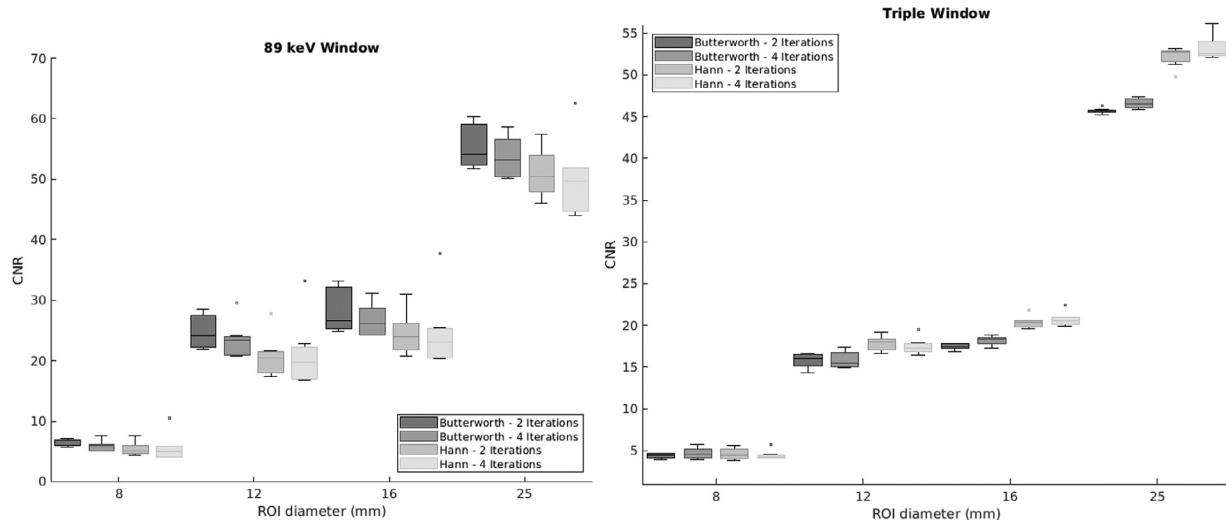


Fig. 6. The graph for both energy windows of contrast-to-noise ratio (CNR) shows Whisker boxplots for all filter-iteration combinations.

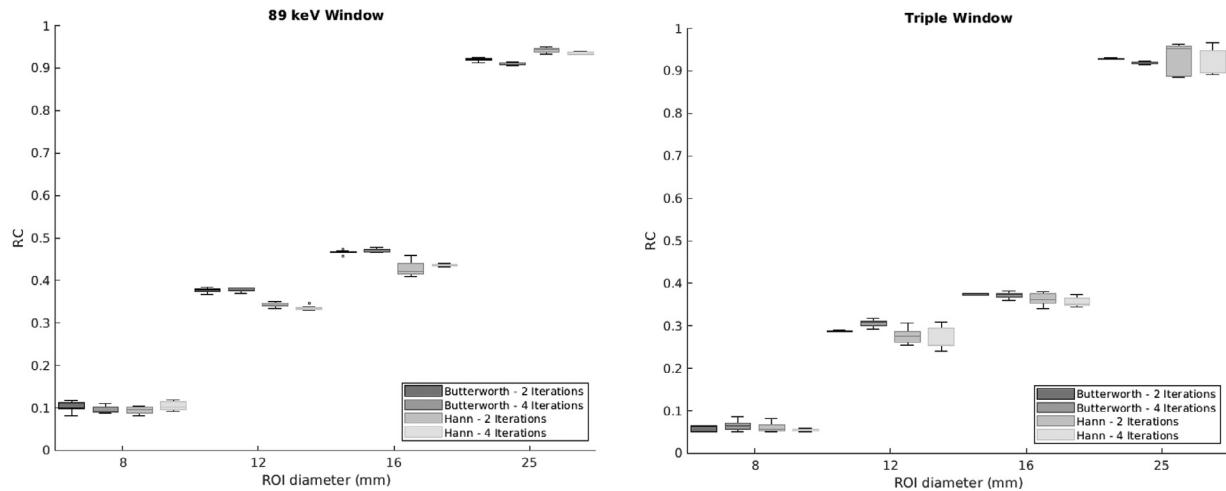


Fig. 7. The graph for both energy windows of recovery coefficient (RC) shows Whisker boxplots for all filter-iteration combinations.

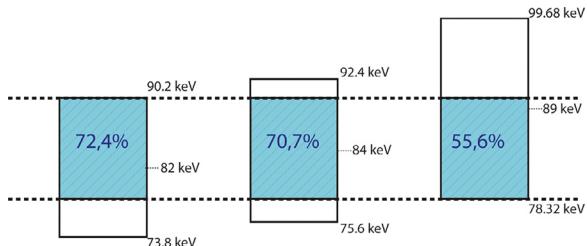


Fig. 8. Comparison of windows and photopeaks used thus far in the literature for photopeaks below 100 keV, namely, from left to right, 82 (20%), 84 (20%), and 89 (24%). The blue hatched region represents the common region and the proportion of this coincidence region to each energy window.

Concerning the energies to perform SPECT examinations, only one study applied more than one energy photopeak [27], and others used double window acquisition (82 and 154 keV with 20% window width) but only planar scintigraphy protocols [32,33] in an attempt to improve radium-223 image quality.

The 89 keV (24%) window was different from those that have been proposed in the literature [22,26]. Fig. 8 illustrates the percentage that this common region (hatched area) represents for the main used windows, which is only 55% for the 89 keV window. The 89 keV photopeak choice was based on a previous study [34], which determined that the optimal acquisition photopeak for radium-223 had to be centered at 89 keV with a 24% wide window to avoid the characteristic X-rays from the lead (inferior window limit) and take advantage of as many emitted photons in the radium-223 decay chain as possible (superior window limit). This energy window option matches the emitted photons with emission probabilities greater than 1%[22] of the radium-223 decay chain absent in the other two [34].

Concerning collimators, LEHR was used here due to the energy windows investigated and its high count rate in comparison with MEGP (Medium Energy General Purpose) and HEGP (High Energy General Purpose) collimators. [26]. To date, LEHR collimators have not been used, mainly due to not providing shielding of characteristic X-rays from the lead of the collimator [26] and, thus, a decrease of image contrast. Nevertheless, the change proposed in this work for the acquisition window (89 keV photopeak and 24% width) favors the LEHR collimator regarding those X-rays. Although the acquisition of a 1 mm capillary without background radiation does not depict clinical reality, it reveals the possibility of obtaining SPECT images from tiny sources with LEHR collimators.

The adopted acquisition matrix was 128×128 because considering radium-223 [27], a larger matrix would entail low contrast and more noise, while a smaller matrix would cause loss of spatial resolution. The chosen value in this study was previously used [26]. Additionally, the time per view was fixed to 30 seconds. Although this was not the goal of this work, investigating a shorter total acquisition time is important, especially if we take into account the movement artifacts and common degenerated health condition of the patient.

Image quality parameters

In Test I, single 154 keV and 270 keV energy window acquisitions were qualitatively discarded for not showing cylinders smaller than 25 mm, mainly for Gaussian filters. The relative uptake difference of these energies compared with the 89 keV window led us to discard Gaussian filters.

Considering Test II, the results for the noise coefficient show invariability regarding cylinder size for the 89 keV window due to the low background value and increasing values for the triple window. Based on the NC definition, background counts from the 89 keV window had a higher standard deviation, implying higher NC values when compared to the triple window.

However, a higher signal-to-noise ratio yielded 89 keV window contrast values approximately twice those for the triple window. Moreover, the Butterworth-4 iteration pair yields the best results for both energy windows (Fig. 5). Also, the low BG values of 89 keV window acquisitions slightly improved the detection of 8 mm lesions.

Observing the CNR graphs, major differences can be observed for the 12 and 16 mm cylinders (Fig. 6) with $CNR_{89\text{ keV}} > CNR_{\text{Triple}}$. This can be explained by the Hann filter curve shape, which has a more abrupt descent than the Butterworth filter curve shape, making it more prone to deleterious noise effects. This abrupt descent has an inverse effect for the 25 mm cylinder with the triple window, where more signal is preserved in comparison to the Butterworth filter, improving Hann filter performance. However, for the 8 mm cylinder, a convergence of CNR and contrast can be observed for both energy windows due to the lower signal-to-noise ratio (Fig. 5).

The recovery coefficient is important to correct uptake in SPECT images due to *spill-in* and *spill-out* effects. The results from the RC (Fig. 7) show similarity between each filter-iteration pair. Performing an interpolation on each of these curves of the recovery coefficient, lesions with a minimum value of the radius will be fully observed considering that the 89 keV and triple window energies are between 22 and 25 mm depending on the reconstruction set and energy window. In this case, the approximate circular shape of the considered lesion in the observed view (sagittal, coronal, or axial) is implicit.

In addition, for lesions smaller than 0.8 cm, visualization in SPECT examinations from radium-223 emission is less probable. Additionally, the 89 keV window RC values are always higher than those for the triple window, confirming the greater difficulty of observing small lesions for the triple window than for the 89 keV window.

In summary, the energy window is by far the most determinant parameter of image quality. The 89 keV window always showed the best results for all parameters except the noise coefficient.

Conclusion

Optimization of the acquisition and reconstruction parameters should be considered as the first step to improve the diagno-

sis of bone lesions in patients with castration-resistant prostate cancer.

In this regard, it was shown that sources as thin as 1 mm capillary can be imaged with the proposed optimized SPECT protocol. Additionally, SPECT acquisition of radium-223 dichloride images can be conducted according to the recommended acquisition parameters of 128×128 matrix, LEHR collimator, and centralized photopeak at 89 keV (wide window of 24%). In addition, the reconstruction parameters must be the Butterworth filter (cutoff frequency of 0.48 cycles·cm⁻¹ and order 10) and 4 iterations.

Precise absorbed dose quantification is important to evaluate treatment efficacy and progress. Therefore, correction of partial volume effects is necessary since the quantification of smaller lesions can result in underestimation of up to 97% in the absorbed dose evaluation. Moreover, the feasibility of the recovery coefficient allows correction of lesion uptake, which is an important move toward future patient dosimetry.

In addition, although LEHR collimator use requires more comparative tests, by performing the proper corrections after acquisition, the LEHR collimator proved able to allow visualization and quantification of all image quality parameters and should be considered a reliable possibility in future studies.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:[10.1016/j.jmir.2022.06.009](https://doi.org/10.1016/j.jmir.2022.06.009).

References

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018. doi:[10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492).
- [2] Cecchini MG, Wetterwald A, van der Pluijm G, Thalmann GN. Molecular and biological mechanisms of bone metastasis. *EAU Updat Ser.* 2005. doi:[10.1016/j.eusu.2005.09.006](https://doi.org/10.1016/j.eusu.2005.09.006).
- [3] Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone metastases: an overview. *Oncol Rev.* 2017;11. doi:[10.4081/oncol.2017.321](https://doi.org/10.4081/oncol.2017.321).
- [4] Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001. doi:[10.1038/35094009](https://doi.org/10.1038/35094009).
- [5] Sun S, Sprenger CCT, Vessella RL, Haugk K, Soriano K, Mostaghel EA, et al. Castration resistance in human prostate cancer is conferred by a frequently occurring androgen receptor splice variant. *J Clin Invest.* 2010. doi:[10.1172/JCI41824](https://doi.org/10.1172/JCI41824).
- [6] Tennakoon JB, Shi Y, Han JJ, Tsouko E, White MA, Burns AR, et al. Androgens regulate prostate cancer cell growth via an AMPK-PGC-1α-mediated metabolic switch. *Oncogene.* 2014. doi:[10.1038/onc.2013.463](https://doi.org/10.1038/onc.2013.463).
- [7] Kairemo K, Joensuu T, Rasulova N, Kiljunen T, Kangasmäki A. Evaluation of alpha-therapy with radium-223-dichloride in castration resistant metastatic prostate cancer—the role of gamma scintigraphy in dosimetry and pharmacokinetics. *Diagnostics.* 2015;5:358–368. doi:[10.3390/diagnostics5030358](https://doi.org/10.3390/diagnostics5030358).
- [8] Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014. doi:[10.1016/S1470-2045\(14\)70183-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70183-4).
- [9] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013. doi:[10.1056/NEJMoa1213755](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755).
- [10] Takalkar A, Paryani B, Adams S, Subbiah V. Radium-223 dichloride therapy in breast cancer with osseous metastases. *BMJ Case Rep.* 2015. doi:[10.1136/bcr-2015-211152](https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211152).
- [11] Coleman R, Aksnes AK, Naume B, Garcia C, Jerusalem G, Piccart M, et al. A phase IIa, nonrandomized study of radium-223 dichloride in advanced breast cancer patients with bone-dominant disease. *Breast Cancer Res Treat.* 2014. doi:[10.1007/s10549-014-2939-1](https://doi.org/10.1007/s10549-014-2939-1).
- [12] Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med.* 2005.
- [13] Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, Palm S, Allen BJ, Fisher DR, et al. MIRD Pamphlet No. 22 (Abridged): radiobiology and dosimetry of -particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2010;51:311–328. doi:[10.2967/jnumed.108.058651](https://doi.org/10.2967/jnumed.108.058651).
- [14] Yeong C-H, Cheng M, Ng K-H. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2014. doi:[10.1007/978-3-319-46859-4_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-46859-4_3).
- [15] Xofigo. *Cloreto de Rádio (223 Ra).* Anvisa. Bayer Healthc Pharm Inc; 2018.
- [16] Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, et al. First clinical experience with α-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res.* 2005. doi:[10.1158/1078-0432.CCR-04-2244](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2244).
- [17] Pinto GM, Bonifacio DAB, De Sá LV, Lima LFC, Vieira IF, Lopes RT. A cell-based dosimetry model for radium-223 dichloride therapy using bone micro-CT images and GATE simulations. *Phys Med Biol.* 2020. doi:[10.1088/1361-6560/ab6b42](https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab6b42).
- [18] Allen B. Clinical trials of targeted alpha therapy for cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2008. doi:[10.2174/157488708785700339](https://doi.org/10.2174/157488708785700339).
- [19] Jiang W, Ulmert D, Simons BW, Abou DS, Thorek DLJ. The impact of age on radium-223 distribution and an evaluation of molecular imaging surrogates. *Nucl Med Biol.* 2018;62–63:1–8. doi:[10.1016/j.nucmedbio.2018.05.003](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2018.05.003).
- [20] European Medicines AgencyAnnex I summary of product characteristics-Xofigo. *Bayer. Sci Med Heal.* 2013.
- [21] ØS Bruland, S Nilsson, Fisher DR, Larsen RH, Vessella Weilbaecher, et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the α-emitter 223Ra: Adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res.* 2006. doi:[10.1158/1078-0432.CCR-06-0841](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0841).
- [22] Hindorf C, Chittenden S, Aksnes A, Parker C, Flux GD. Quantitative imaging of 223 Ra-chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases 2012;0–6. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328353bb6e>.
- [23] Bushberg JT, Seibert JA, Leidholt Jr EM, Boone JM. The Essential Physics of Medical Imaging. 2nd ed. 2002. ISBN:978-0-7817-8057-5.
- [24] Delgado JU, Morel J, Etcheverry M. Measurements of photon emission probabilities from the decay of 226Ra and daughters. *Appl Radiat Isot.* 2002. doi:[10.1016/S0969-8043\(01\)00179-8](https://doi.org/10.1016/S0969-8043(01)00179-8).
- [25] Simões RFP, Da Silva CJ, Da Silva RL, Poledna R, Da Cruz PAL, De Sá LV. Deconvolution method to split up X-ray peaks emitted by 223Ra. *Brazilian J Radiat Sci.* 2018. doi:[10.15392/bjrs.v6i1.353](https://doi.org/10.15392/bjrs.v6i1.353).
- [26] Owaki Y, Nakahara T, Kosaka T, Fukada J, Kumabe A, Ichimura A, et al. Ra-223 SPECT for semi-quantitative analysis in comparison with Tc-99m HMDP SPECT: phantom study and initial clinical experience. *EJNMMI Res.* 2017;7. doi:[10.1186/s13550-017-0330-z](https://doi.org/10.1186/s13550-017-0330-z).
- [27] Benabdallah N, Bernardini M, Bianciardi M, de Labriolle-Vaylet C, Franck D, Desbrée A. 223 Ra-dichloride therapy of bone metastasis: optimization of SPECT images for quantification. *EJNMMI Res.* 2019. doi:[10.1186/s13550-019-0488-7](https://doi.org/10.1186/s13550-019-0488-7).
- [28] Barrack F, Scuffham J, McQuaid S. Septal penetration correction in I-131 imaging following thyroid cancer treatment. *Phys Med Biol.* 2018. doi:[10.1088/1361-6560/aab13a](https://doi.org/10.1088/1361-6560/aab13a).

- [29] Teo BK, Seo Y, Bacharach SL, Carrasquillo JA, Libutti SK, Shukla H, et al. Partial-volume correction in PET: Validation of an iterative postreconstruction method with phantom and patient data. *J Nucl Med.* 2007;48:802–810. doi:[10.2967/jnumed.106.035576](https://doi.org/10.2967/jnumed.106.035576).
- [30] Boussion N, Cheze Le Rest C, Hatt M, Visvikis D. Incorporation of wavelet-based denoising in iterative deconvolution for partial volume correction in whole-body PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1064–1075. doi:[10.1007/s00259-009-1065-5](https://doi.org/10.1007/s00259-009-1065-5).
- [31] IECIEC 61675-2: Radionuclide imaging devices - Characteristics and test conditions - Part 2: Gamma cameras for planar, wholebody, and SPECT imaging. *IEC.* 2015;61675-2:61.
- [32] Pacilio M, Cassano B, Chiesa C, Giancola S, Ferrari M, Pettinato C, et al. Physica medica the Italian multicentre dosimetric study for lesion dosimetry in 223 Ra therapy of bone metastases : calibration protocol of gamma cameras and patient eligibility criteria. *Phys Medica.* 2016;32:1731–1737. doi:[10.1016/j.ejmp.2016.09.013](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.09.013).
- [33] Pacilio M, Ventroni G, De Vincentis G, Cassano B, Pellegrini R, Di Castro E, et al. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting 223Ra-dichloride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:21–33. doi:[10.1007/s00259-015-3150-2](https://doi.org/10.1007/s00259-015-3150-2).
- [34] Simões RFP. Padronização Absoluta do Ra-223 e Calibração dos Sistemas de Referência do LNMRI. IRD - Radioprotection and Dosimetry Institute, 2018.

CAPÍTULO 4

Deep Learning-Based Jaszczak ACR Phantom Segmentation for Optimized Radium-223 Dosimetry

Cristian F. Griebler^a, Luis Felipe C. Lima^b, Leanderson P. Cordeiro^c, Wagner Bolzan^d, Lidia V. De Sá^a, Daniel A. B. Bonifacio^a

^a*Radioprotection Dosimetry Institute (IRD), Brazil*

^b*Nuclear Instrumentation Laboratory (COPPE, UFRJ)*

^c*Federal University of Pernambuco (UFPE), Brazil*

^d*Bionuclear Clinic, Brazil*

Abstract

Precise and personalized absorbed dose estimation in radionuclide therapy is crucial for optimizing treatment efficiency while minimizing harm to healthy tissues. Radium-223 dichloride (Ra-223), an alpha emitter used in treating metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), has shown positive results in extending patient survival. However, the current practice of uniform Ra-223 activity administration based solely on patient weight can lead to suboptimal treatment outcomes. Evaluating treatment efficacy involves quantifying activity and absorbed dose through image quality analysis, revealing potential areas for optimization in patient outcomes. This work introduces an innovative approach that combines a deep learning-based model for automated segmentation of the Jaszczak ACR phantom—a tool for image quality analysis in nuclear medicine—with Monte Carlo simulation for dosimetry. The model exhibits efficient segmentation, surpassing 91.2% in class-wise Dice coefficients, offering a time-efficient alternative to manual segmentation. The study underscores the superior performance of the 89 keV energy window in image quality parameters, emphasizing its role in lesion detection. Furthermore, the investigation sheds light on the nuanced challenges associated with accurate quantitative outcomes in nuclear medicine applications, particularly in the context of Ra-223 therapy. In conclusion, this study contributes insights into refining dosimetry protocols for Ra-223, enhancing the precision of quantitative outcomes in nuclear medicine. The practical implications extend to improving daily routines for clinical professionals involved in nuclear medicine applications, showcasing the potential of advanced imaging techniques and computational tools in optimizing Ra-223 therapy.

Introduction

In nuclear medicine, precise and personalized estimation of absorbed dose delivery to specific target areas plays an essential role [1]. Radium-223 (Ra-223) has emerged as a promising radiopharmaceutical for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [2]. Ra-223, an alpha emitter that mimics calcium, exhibits an affinity for regions characterized by elevated bone turnover, often associated with bone metastases [2]. Its selective targeting of bone lesions and the emission of alpha particles makes it a powerful tool for managing this debilitating condition. Nevertheless, the evaluation of Ra-223 therapy depends on precise and personalized dosimetry, which is critical for optimizing therapeutic efficacy while minimizing radiation exposure to healthy tissues [2,3].

One of the significant advantages of Ra-223 is its minimal toxicity towards surrounding tissues, especially the bone marrow, which can be attributed to the limited range of the alpha particles it emits [2,4]. Significantly, the administration of Ra-223 has shown impressive results, extending the overall survival of patients suffering from

castration-resistant prostate cancer and bone metastases, with a remarkable 30% reduction in the risk of mortality [4,5].

Currently, Ra-223 activity administration is solely determined by patient weight at a rate of 55 kBq/kg, with no consideration given to the patient's physical or morphological attributes. This uniform activity prescription results in fluctuating absorbed doses within normal organs and target tissues among different patients and even within distinct lesions within the same patient [6, 7]. As a result, this weight-based approach has the potential to lead to suboptimal or excessive treatment, running counter to the optimization principle required by the European Council Directive (2013/59/EURATOM) [9]. Nevertheless, its therapeutic effectiveness and potential side effects are intricately tied to the precise assessment of the absorbed dose within target regions and organs at risk [1,8]. To obtain this objective, the incorporation of advanced imaging techniques and computational dosimetry tools are imperative [1,5,8].

Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) enables hybrid imaging that provides radiopharmaceutical distribution using a quantification process. Accurate imaging quantification requires segmentation of Volumes

of Interest (VOIs) to perform Image quality analysis [10,11], which can be performed using Jaszczak ACR phantom [10,11].

AI advancements in the medical field offer improvement across various domains. These advancements encompass enhancements in image quality, fast detection and segmentation of lesions, and the diagnosis of malignancies. Furthermore, AI-based classification technologies facilitate the biological characterization of cancer, including staging and subtyping, while also enabling predictions of clinical outcomes such as metastasis, treatment response, and survival by integrating multi-omics data [12]. With our model, we anticipate achieving precise segmentation of Volumes of Interest (VOIs), thereby facilitating more accurate volumetric quantification and dosimetry assessments.

To address the demand for precise and efficient phantom segmentation, this work introduces a deep learning-based model designed for the automated segmentation of the Jaszczak ACR phantom, optimizing efficiency and consistency [13,14] and refining the recovery coefficient determination, making a substantial contribution to dosimetry assessments. In this sense, we present a Monte Carlo-based dosimetry workflow that integrates the deep learning-based phantom segmentation model and evaluate its impact on the recovery coefficient correction for Ra-223 dosimetry.

Materials and Methods

Dosimetry workflow is represented by Figure 1. Imaging procedures were conducted using the Symbia T2 SPECT/CT equipment (Siemens Medical Solution Inc., USA) with a medium-energy general-purpose (MEGP) collimator, as recommended in previous studies [15,16].

Jaszczak ACR phantom

This study employed the Jaszczak ACR phantom for image quality analysis. This phantom consists of four fillable plastic cylinders designed to mimic lesion uptake, with volumes of 2, 4.5, 8 and 19 ml and corresponding diameters of 8, 12, 16 and 25 mm. Additionally, three supplementary cylinders, each with a 19 ml volume, were incorporated into the phantom, composed of varying materials to simulate bone tissue (Teflon), water-filled plastic, and air-filled plastic. The total volume of the Jaszczak ACR phantom, inclusive of all cylinders, amounts to 6.815 liters [17].

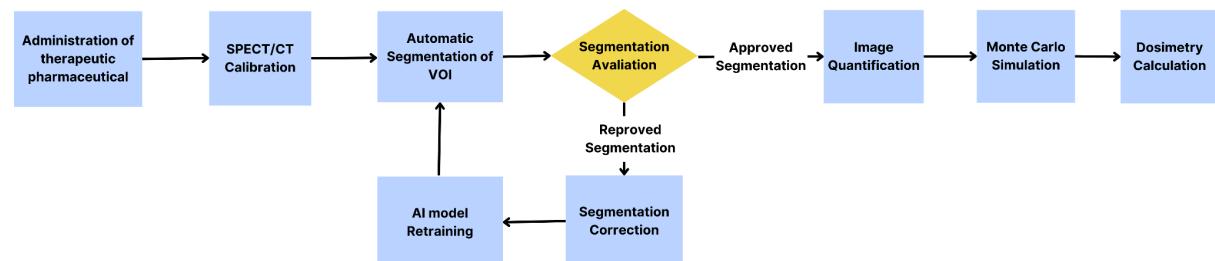


Fig. 1. Dosimetry workflow with automatic segmentation and retraining of AI model steps.

Administered Activity

According to the pharmaceutical company [18], up to 77% of the administered activity is absorbed by the bone tissue, leaving the remaining 23% circulating throughout the body. Considering the prescribed radiopharmaceutical dosage of 55 kBq/kg [18] and taking into account the total volume of the Jaszczak phantom (6,815 L), the activity to be administered is 374.82 kBq.

Relying on the proportion of absorption by bone tissue, the experimental activity concentration within the cylinders was 8.14 kBq/mL, while it was 0.0179 kBq/mL within the simulator body. In the sensitivity test, the approximate experimental activity introduced into the syringe was also 8.14 kBq/mL.

Image Reconstruction

The energy windows were set at 89 keV (24% width), 154 keV (20% width), 270 keV (20% width), and a triple energy window configuration. SPECT acquisitions employed a circular orbit with a 2.8125° rotation step at 30-second intervals, totaling 180° with 64 views for each head. This configuration was chosen to ensure a balanced photon statistics profile and a feasible total acquisition time of 32 minutes for prospective patient studies.

Image reconstructions utilized OSEM/MLEM with 8 subsets with 4 iterations based on a previous study [14]. A Gaussian filter with 4 mm FWHM (full width at half maximum) was applied. Attenuation correction was performed through attenuation maps obtained from the CT acquisition. Reconstructed images had a matrix size of 128 × 128, as previous studies [15,16, 28, 29].

Deep Learning-Based Jaszczak ACR Phantom Segmentation

A set of 26 CT images was used for model training, with an additional set of five CT images employed specifically for synthetic data generation. To enhance dataset diversity and increase the robustness of our model, data augmentation techniques were applied [19]. These techniques involve the processes of rotation, translation, and flipping to create synthetic data points. The original data acquisition was performed using the Symbia T2 Siemens SPECT/CT.

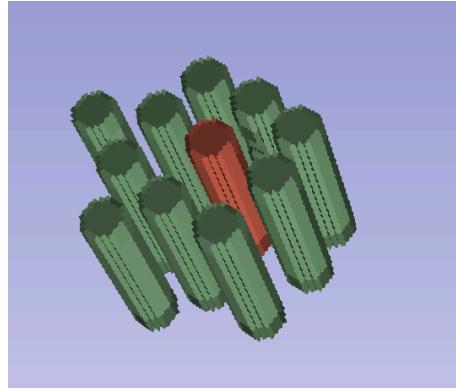


Fig. 2. Volume rendered in Slicer 3D for image quality analysis. Ten green cylinders for background counts and the red cylinder for targeted count

For the training process, we utilized MONAI Label [14] in conjunction with Slicer 3D software [20]. The MONAI Label tool supports automated segmentation as an annotation approach, primarily using a non-interactive algorithm based on a standard convolutional neural network (CNN), such as UNET [21], nnU-Net [22], or UNETR [23]. In contrast, Monai offers an interactive segmentation model, DeepGrow, in which the user actively participates by providing positive and negative clicks. Positive clicks are used to expand the segmentation to include areas of interest, whereas negative clicks are employed to contract the segmentation by excluding specific regions from the area of interest [14].

DeepEdit extends the concept of DeepGrow's click-based segmentation by enabling both click-free segmentation inference and click-based segmentation editing [13]. The key distinctions lie in how this model is trained and the composition of the input tensor's channels. During the training process, the input tensor can take one of two forms: It can either consist of the image with zeroed tensors in automatic segmentation mode, or it may incorporate tensors representing user-provided label and background clicks in interactive mode [13].

The DeepEdit model's algorithms were adapted to recognize five distinct labels corresponding to the structure of the ACR phantom. These labels include four designations for the fillable cylinders, which are referred to as cylinder 1, 2, 3, and 4, as well as a background label. The dataset comprised 26 CT images, and we implemented a split ratio of 0.2. Consequently, 21 images were designated for the training phase, while the remaining 5 images were set aside for evaluation. All 26 images used in the model were manually labeled using the Segment Editor tool in Slicer 3D [20]. The used optimizer was Adam with an initial learning rate of 0.001.

We employed the Dice coefficient and mean Dice as key metrics to evaluate the accuracy of the model [14]. These metrics are adopted in the field of medical image analysis for their efficacy in quantifying the overlap between predicted and ground truth segmentations [13].

Sensitivity Test

A sensitivity test was conducted to evaluate the system's responsiveness to varying input activities. This involved injecting a known activity (8.14 kBq/mL) into the 8 ml syringe to simulate a lesion, allowing for the

quantitative assessment of the system's ability to detect and quantify low activity levels.

Image Quality Analysis

Image quality analysis was undertaken to assess the following reconstruction parameters: Contrast (C_i), Signal-to-Noise Ratio (SNR_i), and Recovery Coefficient (RC). Volumes-of-Interest (VOIs) were delineated with diameters corresponding to the physical inner diameters of the four hot cylinders through the deep learning-based Jaszczak ACR Phantom segmentation. For each VOI size, 10 VOIs were designated to obtain background counts to ensure a consistent background noise metric across all four hot cylinders. Figure 2 illustrates the VOIs for image quality analysis of a cylinder with 8 mm of diameter. The SNR_i and Contrast (C_i) values for each hot cylinder and each energy window configuration were calculated. The SNR_i and C_i are defined as

$$SNR_i = (P_i - B_i) / D_i$$

$$C_i = P_i / B_i$$

where D_i represents the standard deviation value within the background (BG) circle corresponding to the i th BG circle, B_i denotes the average count value within the BG circle associated with the i th cylinder and P_i is the average count value within the i th cylinder.

Furthermore, to quantify the sensitivity of the equipment and the contribution of each energy window, we used a syringe with 8 ml of volume filled with a solution of 8.14 kBq/ml of Ra-223 as a lesion simulator. The sensitivity is defined as

$$S_i = \left(\frac{Counts}{A \cdot t} \right),$$

where Counts is the total number of counts measured in a VOI within the radioactive volume; t is the acquisition duration (seconds); and A is the activity in the cylinder (kBq). According to the MIRD pamphlet 22 [24], the RC is used to study the accuracy of activity quantification in SPECT/CT images. The RC is defined as:

$$RC = (A_{det,i} - A_{det,BG,i}) / (A_{ins,i} - A_{ins,BG,i})$$

where $A_{det,i}$ is the identified activity within the i th cylinder, $A_{det,BG,i}$ is the background activity detected within a cylinder of the i th volume, $A_{ins,i}$ is the actual activity present inside the i th cylinder and $A_{ins,BG,i}$ is the genuine background activity within a cylinder of the i th volume and a specified background activity concentration. For example, the activity estimated for the 89 keV energy window is:

$$A_{det,i} = \left(\frac{C_{measured}}{S_{89\text{keV}} * t} \right)$$

Because spatial resolution degrades as collimator-to-patient distance increases, the protocol distance from phantom image acquisition was the same as the patient image acquisition. The functionality of automated border contour was activated during the images acquisitions.

Dosimetry

The dosimetry study employed GATE (GEant4 Application for Emission Tomography) version 9.3[24]. In this work, Physics List (PL) Standard Option 3 was used, loading physics processes definitions recommended for medical physics applications [25]. This option defaults to the distance-to-boundary setting and specifies 220 bins for stopping power and mean free path tables [25].

The simulation also included the phantom geometry and its materials, as well the Ra-223 source distribution [26]. Dose values were derived from 3D maps generated as the output of the GATE dose actor [27]. The simulated time was set to a 30-minute acquisition period using the command 'setTimeStop 1800s'. The simulation had approximately $5 * 10^8$ events. Dosimetric evaluations were based on activity data extracted from the 89 keV energy window, considering both scenarios with and without recovery correction (RC), and were compared with the ground truth dosimetry derived from the inserted activity in the cylinders.

Results

The SPECT image of the 8 ml syringe was captured for sensitivity evaluation. The 89 keV energy window (width of $\pm 24\%$) exhibited the highest contribution to the recorded counts, representing 53.82% of the total. Subsequently, the 156 keV (20%) and 270 keV (20%) energy windows contributed 18.75% and 27.43%, respectively.

The Counts (Figure 3a) indicate the number of detected counts according to cylinder diameter size. In Figure 3b, background counts correspond to the average counts measured within each background VOI. The triple energy window combines counts from three energy windows, so both counts and background counts would be higher compared to the other energy windows.

Across all four cylinder volumes, the 89 keV energy window exhibited higher count values and lower background counts than the 156 keV and 270 keV energy windows, impacting both Contrast and SNR performance. The contrast of the 89 keV energy window displays a significant difference for cylinder diameters exceeding 12 mm when compared to other energy windows, as illustrated in Figure 3c.

In particular, the 270 keV energy window exhibited higher background count values compared to the 156 keV and 89 keV energy windows, leading to the lowest SNR values for all cylinders (see Figure 3d). Conversely, the 89 keV energy window displayed superior performance, yielding the highest SNR compared to alternative energy windows.

To determine the RC, the detected activity was measured across cylinder volumes and energy windows, as illustrated in Figure 4a. The RC serves as a quantification of the disparity between the detected and inserted activity within each cylinder. The RC for the 25mm cylinder ranges from 1.08 for the 89 keV window to 1.21 for the 270 keV window. These findings suggest that the activity of 25mm lesions may be overestimated by up to $8 \pm 1.4\%$.

RC value less than one shows a partial volume effect, as observed in the 8 mm and 12 mm cylinders in Figure 4b. Specifically, the RC for the 12 mm cylinder ranges from 0.56 for the 89 keV energy window to 0.47 for the 270 keV energy window, while the 8 mm diameter cylinder exhibits RC values from 0.27 for the 89 keV energy window to 0.19 for the 156 and 270 keV energy window. These observations imply that the activity of 12 and 8 mm lesions may be underestimated by up to $44 \pm 8.9\%$ and $73 \pm 6.8\%$, respectively.

Deep Learning-Based Jaszczak ACR Phantom Segmentation

The deep learning model achieved reasonable performance after 500 epochs of training, reaching 10,500 iterations. The best overall metric achieved during training was a Dice coefficient of 0.9717, which occurred at epoch 492, indicating an applicable performance. The specific class-wise Dice coefficients for the training set, such as "cylinder1", "cylinder2", "cylinder3" and "cylinder4" ranged from 0.9210 to 0.9691, demonstrating high accuracy in segmenting these objects.

In the evaluation phase, the model achieved a mean Dice coefficient of 0.9371, with class-wise Dice coefficients ranging from 0.9123 to 0.9232. The best overall evaluation metric was a Dice coefficient of 0.9654, occurring at epoch 483. These results highlight the model's robust performance in segmenting the cylinders in the given dataset, showing promising potential for practical applications. The automatic segmentation results are illustrated in Figure 5.

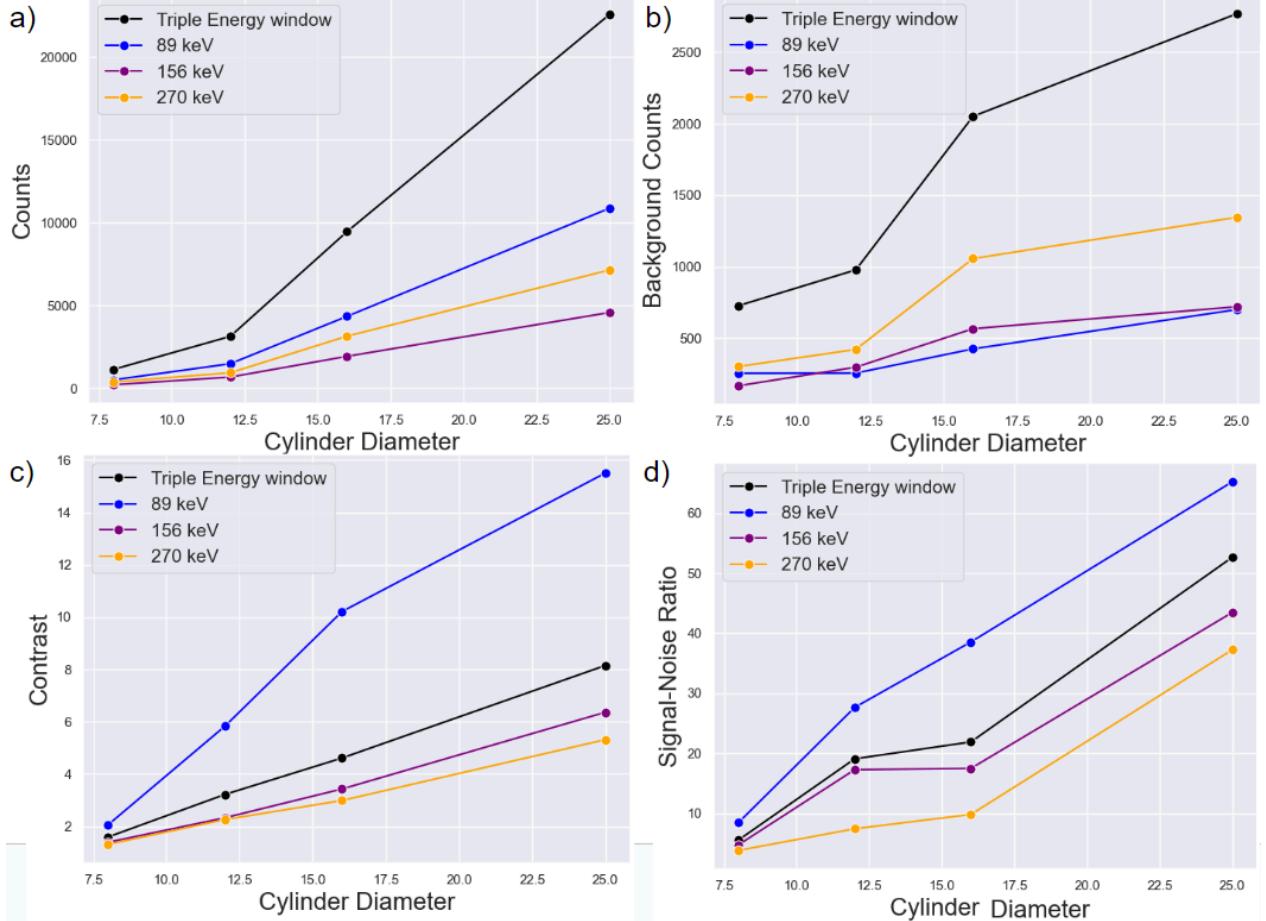


Fig. 3. Image quality parameters. a) Average counts inside each cylinder b) average counts inside background cylinders c) Contrast versus cylinder diameter size d) Signal-Noise-Ratio versus cylinder diameter size.

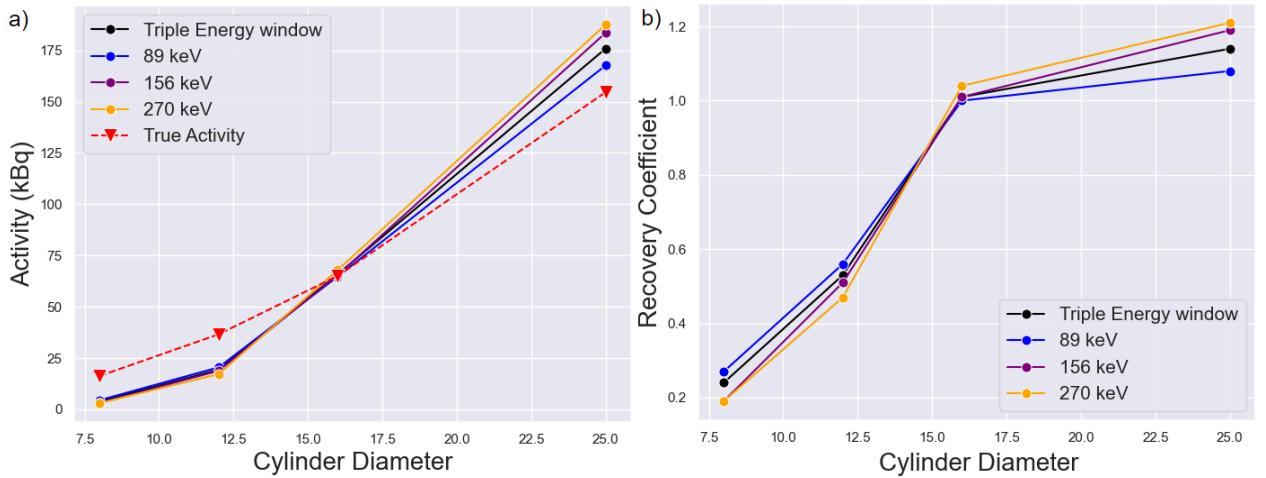


Fig. 4. Activities and Recovery Coefficient. a) Detected activities and inserted activity inside each cylinder b) Recovery coefficient of each energy window and cylinder size.

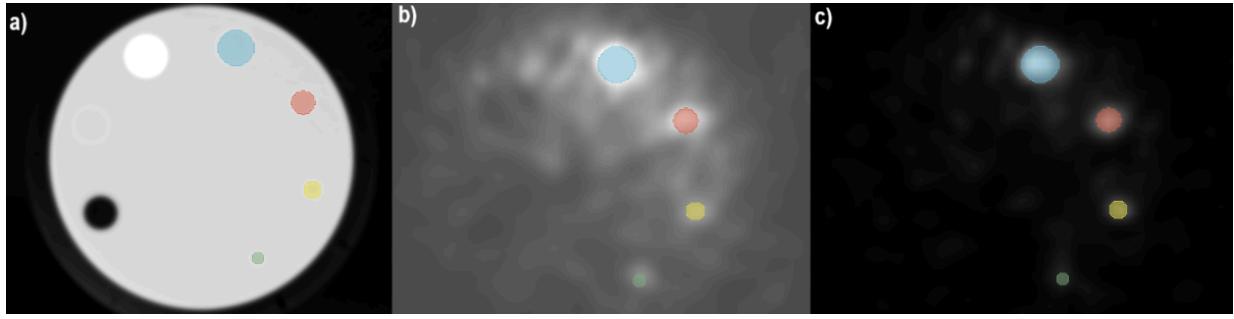


Fig. 5. Automatic segmentation by deep learning-based model. a) Generated segmentation in CT image. b) Applied segmentation in SPECT image of triple energy window. c) Applied segmentation in SPECT image of 89 keV energy window.

Dosimetry

Concerning the dosimetry study, Table 1 presents the fluctuations and corrections in both detected activity and dosimetric parameters across cylinder sizes.

When computing absorbed doses for bone metastatic lesions in SPECT images, it is essential to correct activity detection by applying the suitable recovery coefficient. The results of Table 1 imply that lesions with a size of 25 mm might be overestimated by 8%. In contrast, lesions measuring 12 mm and 8 mm could potentially be underestimated by 44% and 73%, respectively.

Discussion

Studies have employed a diverse array of Ra-223 concentrations, ranging from 0.05 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ [16] to 0.75 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ [16, 29]. In line with the established medical protocol [18], this study utilized a concentration of 0.25 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$, consistent with the approach adopted by Lima et al [15].

In this work, the MEGP collimator was used, as in previous studies [16, 29]. However, Owaki *et al* [17] found the HEGP collimator to outperform the MEGP in lesion recognition, especially when evaluating the number of lesions detected during SPECT examinations with Tc-99m HMDP. Additionally, LEHR (Low Energy High Resolution) collimator has been proven able to visualize and quantify image quality parameters [15].

The application of a Gaussian filter in the study has demonstrated enhancement in the consistency of activity concentration measurements [11]. However, the results of SNR indicate that the use of a Gaussian filter may lead to a decrease in image quality for energy windows of 154 keV and 270 keV, where low count statistics are observed. Additionally, Lima *et al* [15] reported that Gaussian filters resulted in relative differences when compared to the 89 keV window. Therefore, while a Gaussian filter with a FWHM of 4 mm can be employed for the 89 keV (+24%) energy protocol, it is not recommended for use in the triple energy window configuration.

The selection of energy windows for Ra-223 has been debated in the literature [15 - 17, 28]. While certain studies have employed 82 keV \pm 20% [16, 29, 30], 84 keV \pm 20% [17, 31] or 85.0 keV \pm 20% [16], previous research

[15, 28] has demonstrated the advantages of adopting the 89 keV photopeak with a 24% width window. This energy window is aligned with photon emission probabilities exceeding 1% [15] and effectively avoids the characteristic X-rays from lead at 72 keV and 75 keV with probabilities of 27.7% and 46.2%, respectively [28].

At a concentration of 8.14 kBq/ml within an 8 ml cylinder, a sensitivity of 62.54 ± 5.3 counts per second per megabecquerel (cts/s/MBq) was observed. This result aligns with a prior study by Benabdallah *et al*. [16], where, in the Ra-223 concentration range of 6.5 kBq/ml to 22.8 kBq/ml, sensitivities were reported in the range of 73.7 ± 6.2 to 43.4 ± 5.6 cts/s/MBq.

The contrast parameter at 89 keV exhibited a notable distinction compared to other energy windows, as illustrated in Figure 2c. Moreover, at 89 keV, superior performance was demonstrated across all cylinder sizes when evaluated for the SNR parameter, offering the most favorable image quality parameters.

RC values for the 25 mm cylinder ranged from 1.08 to 1.21 across different energy windows, suggesting an overestimation of up to 8% in the activity of these lesions. This aligns with other references [32, 33], which also observed an overshoot in RC values higher than 1, attributed to the resolution recovery algorithm used during reconstruction, emphasizing its role in influencing quantitative outcomes.

Partial volume effect is present for small lesions, specifically the 8 mm and 12 mm cylinders, with RC values less than 1.0, deprecating image quality parameters. In contrast, Benabdallah *et al* [16] discusses the RC for 5.6 ml spheres, with background activity, which were mainly overestimated. This discrepancy is attributed to the spill-in and spill-out effects, emphasizing the impact of background activity that, unlike our methodology, was not reduced from the VOIs of the spheres [16].

In another study [29], an average lesion size of 87 ml (across 53 lesions ranging from 1.2 to 270 ml in 14 patients) was reported for osteoblastic bone metastasis of prostate cancer. Accordingly, we anticipate that our protocol will facilitate the quantification of osteoblastic bone metastasis with clinical uptake. However, it is acknowledged that implementing partial volume correction through RC will be imperative for achieving a more reliable quantification.

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

| Cylinder Size | A_{det} (kBq) | A_{det}^{RC} (kBq) | D_{abs} (10^{-2} Gy) | D_{abs}^{RC} (10^{-2} Gy) | D_{True} (10^{-2} Gy) |
|---------------|-----------------|----------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 25 mm | 165.54 | 152.64 | 5.29 (0.72) | 4.88 (0.67) | 4.95 (0.68) |
| 16 mm | 64.53 | 64.84 | 5.04 (0.69) | 5.05 (0.70) | 5.08 (0.69) |
| 12 mm | 20.01 | 35.79 | 2.77 (0.30) | 4.95 (0.53) | 5.07 (0.54) |
| 8 mm | 4.26 | 15.62 | 1.32 (0.14) | 4.85 (0.50) | 5.05 (0.53) |

A_{det} is detected activity concentration, A_{det}^{RC} is activity concentration corrected with recovery coefficients, D_{abs} is absorbed dose of A_{det} , D_{det}^{RC} is absorbed dose of A_{det}^{RC} and D_{True} is the true dose calculated from the actual activity inserted into the cylinders.

A thorough 20-year literature review shows that error rates for clinically significant or major errors in radiology usually range from 2% to 20%, depending on the specific radiological study [34]. Implementing systematic improvements, such as automatic segmentation, has the potential to significantly reduce these error rates.

Manual segmentation of Jaszczak ACR Phantom can take 15 to 30 minutes for experienced and non-experienced clinical professionals, respectively. The approach of this work reduces the process to less than 2.5 minutes — 30 seconds for segmentation and an additional 2 minutes for inspection and correction. The time improvement is six times for experienced professionals and twelve times for non-experienced ones.

The deep learning-based Jaszczak ACR Phantom segmentation performance, in the evaluation phase, surpassed 91.23% in class-wise Dice coefficients. The ability for clinical experts to make real-time adjustments to the segmentation ensures that the model's output aligns with specific clinical needs and purposes. This dynamic interaction enhances the practicality and adaptability of the segmentation tool in a clinical setting, where customization and fine-tuning are often necessary for optimal results.

In addition to its high performance in ACR Phantom segmentation, the potential applicability of the model to various medical imaging modalities such as SPECT [16], PET [35], and MRI [36] highlights its role as a valuable tool for medical image analysis tasks. The interactive mode allows clinical professionals to adapt the segmentation to specific purposes. Moreover, the ability for clinical experts to provide corrections to automatic segmentation and then retrain the model with these new annotations fosters a collaborative approach to refining and enhancing the model's performance.

Concerning the dosimetry study, the 25mm cylinder size indicates an 8.45% difference between A_{det} and A_{det}^{RC} , as well as between D_{abs} and D_{abs}^{RC} , emphasizing the impact of the reconstruction technique on the measured activity. The associated variations in dose values further underscore the importance of carefully considering the impact of reconstruction techniques when interpreting results in the context of image quantification.

For smaller cylinder sizes, the percentage difference between D_{abs} and D_{abs}^{RC} became more pronounced due to the partial volume effect. Overall, these results highlight the importance of considering and applying recovery correction, especially in scenarios involving smaller structures, to enhance the accuracy of both activity concentration and absorbed dose estimations.

Future research should prioritize advancing techniques for mitigating partial volume effects, particularly in the context of smaller lesions. Additionally, new strategies to reduce error and improve workflow efficiency should be explored. The continued focus on systematic improvements, including the integration of automated segmentation and artificial intelligence, promises to significantly reduce error rates in radiological studies. This dual emphasis on partial volume effect mitigation and workflow efficiency will elevate the reliability of nuclear medicine studies, contributing to more accurate and standardized clinical applications.

Conclusion

This study presents a deep learning-based segmentation model to enhance the precision and efficiency of ACR phantom segmentation in SPECT imaging. Beyond its demonstrated efficacy in this context, the model exhibits potential for application across other medical imaging modalities, indicating its versatility and adaptability within clinical settings.

Our findings underscore the role of recovery correction in the accuracy of activity concentration and absorbed dose estimations. This investigation brought significant refinement of dosimetry protocols specifically pertinent to Ra-223. Moreover, the practical implications derived from this study extend beyond the realm of Ra-223 dosimetry, offering valuable avenues for enhancing the precision of quantitative outcomes, particularly in scenarios characterized by structural diversity such as metastasis environments.

Acknowledgements

All authors declare that they have no known conflicts of interest in terms of competing financial interests or personal relationships that could have an influence or are relevant to the work reported in this paper.

We are grateful to the Bionuclear Clinic who allowed us to use their SPECT/CT system and to the local staff for their helpful assistance. Also, we thank them for providing modifications to their anthropomorphic phantom ACR in order to be more suitable to our study.

Funding

The study was funded by Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

This work has been in part supported by the Brazilian funding agencies Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) grant agreement No 202378/2020-9 and 435039/2018-0) and Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP grant agreement No 0294/16).

References:

- [1] Danieli R, Milano A, Gallo S, Veronese I, Lascialfari A, Indovina L, Botta F, Ferrari M, Cicchetti A, Raspani D, Cremonesi M. Personalized Dosimetry in Targeted Radiation Therapy: A Look to Methods, Tools and Critical Aspects. *J Pers Med.* 2022 Feb;2(12):205. doi: 10.3390/jpm12020205. PMID: 35207693; PMCID: PMC8874397.
- [2] Morris, M.J., Corey, E., Guise, T.A. et al. Radium-223 mechanism of action: implications for use in treatment combinations. *Nat Rev Urol* 16, 745–756 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0251-x>
- [3] Deshayes E, Roumiguié M, Thibault C, Beuzeboc P, Cachin F, Hennequin C, et al. Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2017; Volume 11:2643–51. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S122417>.
- [4] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1213755 .
- [5] Higano CS, George DJ, Shore ND, Sartor O, Miller K, Conti PS, Sternberg CN, Saad F, Sade JP, Bellmunt J, Smith MR, Chandrawansa K, Sandström P, Verholen F, Tombal B. Clinical outcomes and treatment patterns in REASSURE: planned interim analysis of a real-world observational study of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. *EClinicalMedicine.* 2023 May;18:60:101993. doi: 10.1016/j.eclim.2023.101993. PMID: 37251627; PMCID: PMC10209672.
- [6] Sgouros, G.; Kolbert, K.S.; Sheikh, A.; Pentlow, K.S.; Mun, E.F.; Barth, A.; Robbins, R.J.; Larson, S.M. Patient-Specific Dosimetry for 131 IThyroid Cancer Therapy Using 124I PETand3-Dimensional-Internal Dosimetry(3D-ID) Software. *J.Nucl.Med.* 2004, 45, 1366–1372.
- [7] Sandström,M.;Freedman,N.;Fröss-Baron,K.;Kahn,T.;Sundi n,A.Kidney Dosimetry in 777 Patients during 177Lu-DOTATATE Therapy: Aspects on Extrapolations and Measurement Time Points. *EJNMMI Phys.* 2020, 7, 1–15.
- [8] Pinto GM, Bonifacio DAB, de Sá LV, Lima LFC, Vieira IF, Lopes RT. A cell-based dosimetry model for radium-223 dichloride therapy using bone micro-CT images and GATE simulations. *Phys Med Biol.* 2020 Feb;12;65(4):045010. doi: 10.1088/1361-6560/ab6b42. PMID: 31935695.
- [9] Council E.U. European Council Directive 2013/59/Euratom on Basic Safety Standards for Protection against the Dangers Arising from Exposure to Ionising Radiation and Repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/ Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. *Off. J. Eur. Union.* 2014;L13:1–73
- [10] Dickson, J.C., Armstrong, I.S., Gabiña, P.M. et al. EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 50, 980–995 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06028-9>.
- [11] Gear JI, Cox MG, Gustafsson J, Gleisner KS, Murray I, Glatting G, Konijnenberg M, Flux GD. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Dec;45(13):2456–2474. doi: 10.1007/s00259-018-4136-7. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30218316; PMCID: PMC6208822.
- [12] JIADONG Z, et al. Recent advancements in artificial intelligence for breast cancer: Image augmentation, segmentation, diagnosis, and prognosis approaches. *Seminars in Cancer Biology,* Volume 96, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2023.09.001>.
- [13] Diaz-Pinto, A., et al.: DeepEdit: deep editable learning for interactive segmentation of 3D medical images. In: Nguyen, H.V., Huang, S.X., Xue, Y. (eds.) Data Augmentation, Labelling, and Imperfections: Second MICCAI Workshop, DALI 2022, Held in Conjunction with MICCAI 2022, Singapore, 22 September 2022, Proceedings, pp. 11–21. Springer, Cham (2022). https://doi.org/10.1007/978-3-031-17027-0_2
- [14] Diaz-Pinto, A., et al.: Monai label: a framework for ai-assisted interactive labeling of 3d medical images. arXiv preprint arXiv:2203.12362 (2022)
- [15] Benabdallah N, Bernardini M, Bianciardi M, de Labriolle-Vaylet C, Franck D, Desbrée A. 223Ra-dichloride therapy of bone metastasis: optimization of SPECT images for quantification. *EJNMMI Res.* 2019 Feb;21;9(1):20. doi: 10.1186/s13550-019-0488-7. PMID: 30790144; PMCID: PMC6384291.
- [16] Owaki Y, Nakahara T, Kosaka T, Fukada J, Kumabe A, Ichimura A, et al. Ra-223 SPECT for semi-quantitative analysis in comparison with Tc-99m HMDP SPECT: phantom study and initial clinical experience. *EJNMMI Res.* 2017;7:81.
- [17] Lima LFC, Pinto GM, da Silva CCO, Fuser DC, Gama MP, Griebler CF, Bonifacio DAB, de Sá LV, Lopes RT. Optimal theranostic SPECT imaging protocol for 223radium dichloride therapy. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2022 Sep;53(3):374–383. doi: 10.1016/j.jmir.2022.06.009. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35850927.
- [18] Xofigo. Cloreto de Rádio (223 Ra). Anvisa . Bayer Health Pharm Inc; 2018.
- [19] Goceri, E. Medical image data augmentation: techniques, comparisons and interpretations. *Artif Intell Rev* 56, 12561–12605 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10462-023-10453-z>
- [20] Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fennelly F, Sonka M, Buatti J, Aylward S, Miller JV, Pieper S, Kikinis R. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging.*

- 2012 Nov;30(9):1323-41. doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22770690; PMCID: PMC3466397.
- [21] Yin XX, Sun L, Fu Y, Lu R, Zhang Y. U-Net-Based Medical Image Segmentation. *J Healthc Eng.* 2022 Apr 15;2022:4189781. doi: 10.1155/2022/4189781. Retraction in: *J Healthc Eng.* 2023 Oct 18;2023:9890389. PMID: 35463660; PMCID: PMC9033381.
- [22] Isensee, F., Jaeger, P.F., Kohl, S.A.A. et al. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nat Methods* 18, 203–211 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41592-020-01008-z>
- [23] Hatamizadeh A, Tang Y, Nath V, Yang D, Myronenko A, Landman B, et al. Unetr: Transformers for 3d medical image segmentation. In: Proceedings of the IEEE/CVF Winter Conference on Applications of Computer Vision; 2022. p. 574–584.
- [24] Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, Palm S, Allen BJ, Fisher DR, et al. MIRD Pamphlet No. 22 (Abridged): radiobiology and dosimetry of -particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med* . 2010;51:311–328. doi: 10.2967/jnumed.108.058651 .
- [25] Grevillot L, Bertrand D, Dessy F, Freud N, Sarrut D. A Monte Carlo pencil beam scanning model for proton treatment plan simulation using GATE/GEANT4. *Phys. Med. Biol. [Internet]*. IOP Publishing; 2011 [cited 2018 Jan 30];56:5203–19.
- [26] Costa GCA, Bonifácio DAB, Sarrut D, Cajgfinger T, Bardiès M. Optimization of GATE simulations for whole-body planar scintigraphic acquisitions using the XCAT male phantom with 177Lu-DOTATATE biokinetics in a Siemens Symbia T2. *Phys. Medica [Internet]*. 2017.
- [27] Villoing D, Marcatili S, Garcia M-P, Bardiès M. Internal dosimetry with the Monte Carlo code GATE: validation using the ICRP/ICRU female reference computational model. *Phys. Med. Biol. [Internet]*. 2017;62:1885–904.
- [28] Simões RFP, Da Silva CJ, Da Silva RL, Poledna R, Da Cruz PAL, De SáLV. Deconvolution method to split up X-ray peaks emitted by 223Ra. *Brazilian J Radiat Sci* . 2018. doi: 10.15392/bjrs.v6i1.353 .
- [29] Hindorf, Cecilia; Chittenden, Sarah; Aksnes, Anne-Kirsti; Parker, Chris; Flux, Glenn D. Quantitative imaging of 223Ra-chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases. *Nuclear Medicine Communications* 33(7):p 726-732, July 2012. | DOI: 10.1097/MNM.0b013e328353bb6e.
- [30] Pacilio M, Ventroni G, De Vincentis G, Cassano B, Pellegrini R, Di Castro E, et al. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting 223Ra-dichloride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:21–33. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3150-2>.
- [31] Yue J, Frey EC, Mauxion T, Josefsson A, Sgouros G, Hobbs RF. Potential for quantitative imaging of Ra-223. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:E237.
- [32] Collarino A, Pereira Arias-Bouda LM, Valdés Olmos RA, van der Tol P, Dibbets-Schneider P, de Geus-Oei LF, et al. Experimental validation of absolute SPECT/CT quantification for response monitoring in breast cancer. *Med Phys.* 2018;45(5):2143–53.
- [33] Peters, S.M.B., Meyer Viol, S.L., van der Werf, N.R. et al. Variability in lutetium-177 SPECT quantification between different state-of-the-art SPECT/CT systems. *EJNMMI Phys* 7, 9 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40658-020-0278-3>
- [34] Goddard P, Leslie A, Jones A, Wakeley C, Kabala J. Error in radiology. *Br J Radiol* 2001; 74: 949–51. doi: 10.1259/bjr.74.886.740949
- [35] Silosky M, Karki R, Chin BB. 68Ga and 18F quantification, and detectability of hot spots using an ACR Phantom: Contributions of radionuclide physical differences to hot spot detectability. *J Nucl Med.* 2019
- [36] Palesi, F.; Nigri, A.; Gianeri, R.; Aquino, D.; Redolfi, A.; Biagi, L.; Carne, I.; De Francesco, S.; Ferraro, S.; Martucci, P.; et al. MRI data quality assessment for the RIN-Neuroimaging Network using the ACR phantoms. *Phys. Med. Eur. J. Med. Phys.* **2022**, *104*, 93–100

CAPÍTULO 5 - CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O primeiro passo para avaliar a dosimetria de lesões ósseas em pacientes com câncer de próstata resistente à castração deve ser a otimização dos parâmetros de aquisição e reconstrução. O segundo passo é avaliar a quantificação das imagens médicas e identificar a atividade nos volumes de interesse. O terceiro passo é realizar a dosimetria e avaliar a eficácia e o progresso do tratamento.

O artigo “*Optimal theranostic SPECT imaging protocol for 223radium dichloride therapy*” demonstrou que os parâmetros de aquisição recomendados de matriz 128×128 , colimador LEHR e fotópico centralizado em 89 keV (largura de 24%) podem ser utilizados para a aquisição SPECT de imagens de dicloreto de rádio 223. Adicionalmente, OSEM/MLEM com 4 iterações e o filtro Butterworth (frequência de corte de 0,48 ciclos/cm-1 e ordem 10) foi o parâmetro de reconstrução com o melhor desempenho. Além disso, embora o uso do colimador LEHR exija mais testes comparativos, o colimador LEHR permitiu a visualização e quantificação de todos os parâmetros de qualidade da imagem, portanto é considerado uma possibilidade confiável em estudos futuros.

O artigo “*Radium-223 Dosimetry through Monte Carlo simulation and Deep Learning-Based Jaszczak ACR Phantom Segmentation*”, submetido à publicação demonstrou a superioridade da janela de 89 keV (largura de 24%) em comparação as outras janelas de energia através da avaliação dos parâmetros de qualidade de imagem. Além disso, a quantificação das imagens e a análise dosimétrica demonstraram a importância do uso do Coeficiente de Recuperação na atividade e nos valores de dose absorvida de diversos tamanhos de volumes de interesse. Portanto, a correção dos efeitos de volume parcial é necessária, uma vez que a quantificação de lesões menores pode resultar em subestimação de até 74% na avaliação da dose absorvida. Além disso, o estudo introduziu um modelo de inteligência artificial para segmentação automática das áreas captantes do simulador Jaszczak ACR, mostrando sua potencial aplicabilidade em várias modalidades de imagens médicas e sua maior eficiência no protocolo dosimétrico.

Este estudo não só contribui com avanços significativos para o refinamento dos protocolos de dosimetria em terapias com Ra-223 em MN, mas também oferece implicações práticas para melhorar a precisão dos resultados quantitativos, especialmente em cenários que envolvem estruturas de tamanhos variados.

CAPÍTULO 6 - DIREÇÕES FUTURAS

Os próximos passos da pesquisa nesta área podem se concentrar no refinamento e otimização do protocolo de imagem SPECT para exames de rádio-223. O presente estudo enfatizou a utilização da janela de energia de 89 keV (24%), demonstrando sua superioridade em termos de parâmetros de qualidade de imagem e valores de contraste em comparação com outras janelas de energia propostas na literatura. Estudos comparativos, utilizando a janela de 89 keV (24%), entre os tipos de colimadores, LEHR, MEGP e HEGP, podem fornecer informações valiosas sobre sua adequação para imagens de rádio-223, especialmente no contexto de diferentes tamanhos de lesões.

Pesquisas futuras devem priorizar o desenvolvimento e avaliação de técnicas destinadas a mitigar os efeitos de volume parcial em imagens de medicina nuclear. Isto poderia envolver algoritmos de reconstrução, métodos avançados de processamento de imagem ou incorporação do coeficiente de recuperação.

O estudo enfatizou o potencial para melhorias sistemáticas, incluindo a integração de segmentação automatizada e técnicas de inteligência artificial, para reduzir significativamente o percentual de erro e aumentar a eficiência do fluxo de trabalho. A investigação futura deverá centrar-se no avanço destas técnicas, com especial ênfase na sua aplicação clínica. Podem ser exploradas estratégias de colaboração entre ferramentas de segmentação automatizadas e especialistas clínicos para garantir a personalização e o refinamento dos modelos de segmentação.

Pesquisas futuras deverão ter como objetivo validar e padronizar técnicas de quantificação, especialmente no contexto da análise dosimétrica. Abordar as variações nos valores das doses devido às técnicas de reconstrução é crucial para garantir a confiabilidade e a comparabilidade dos resultados entre os estudos. O estabelecimento de protocolos padronizados para análise dosimétrica contribuirá para a precisão e consistência das aplicações da medicina nuclear. Esta estratégia padronizada contribuirá para o avanço do campo da medicina nuclear, melhorando a precisão das aplicações diagnósticas e terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- ALGETA. **Focused on the development of novel targeted cancer therapeutics.** Annual Report of 2010. Highlights of 2010. 2010. Disponível em : <https://www.annualreports.com/HostedData/AnnualReportArchive/b/OTC_BAYZF_2010.pdf>.
- ASSIÉ, K. et al. **Monte Carlo simulation in PET and SPECT instrumentation using GATE.** Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. a 2004.
- ATKINS, H. L. **Overview of nuclides for bone pain palliation.** Applied Radiation and Isotope., 1998. v. 49, n. 4, p. 277-283.
- BAYER, H. **Product monograph - XOFIGO.** p. 1–29, 2015. Disponível em: <<https://www.bayer.com/sites/default/files/xofigo-pm-en.pdf>>.
- BAYER, H. **Xofigo: Cloreto de Rádio (223 Ra).** Anvisa, Bayer Healthc. Pharm. Inc, 2018.
- BEER, T. M. et al. **Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study.** Eur Urol. 2017;71:151–4.
- BENABDALLAH, N. M.; BERNARDINI, M. et al. **223 Ra-dichloride therapy of bone metastasis: optimization of SPECT images for quantification.** EJNMMI Res., 2019.
- BONIFACIO, D. A. B. **Validação do Geant4 para a produção e detecção de raios-X na faixa de energia de radiodiagnóstico.** Dissertação de mestrado. Dissertação (Mestrado) - Instituto de física, São Paulo, 2007.
- BOLCH, W. E. et al. **MIRD pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions--radionuclide S values at the voxel level.** Medical Internal Radiation Dose Committee. J. Nucl. Med., vol. 40, no. 1, pp. 11S-36S, 1999.

BRITO, A. E.; ETCHEBEHERE, E. et al. **Radium-223 as an Approved Modality for Treatment of Bone Metastases.** Semin Nucl Med. 2020 Mar;50(2):177-192. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2019.11.005. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32172803.

BRULAND, Ø. S.; NILSSON, S.; FISHER, D. R; et al. **High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the α -Emitter 223Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities?** Clinical Cancer Research, v. 12, n. 20, p.6250s--6257s, 2006.

BUBENDORF, L. et al. **Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients.** Hum Pathol. 2000 May;31(5):578-83. doi: 10.1053/hp.2000.6698. PMID: 10836297.

BUCHALI, K.; CORRENS, H. J.; SCHUERER, M. et al. **Results of a double blind study of 89-strontium therapy of skeletal metastases of prostatic carcinoma.** Eur J Nucl Med. 1988;14:349–351.

BUSHBERG, J.T., SEIBERT, J. A., LEITHOLDT, E.M. **The essential physics of medical imaging.** 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

BYBEL, B. et al. **Spect/ct imaging: Clinical utility of an emerging technology.** RadioGraphics, v. 28, n. 4, p. 1097–1113, 2008. PMID: 18635631. Disponível em: <<https://doi.org/10.1148/rq>>.

CARRASQUILLO, J. A.; O'DONOOGHUE, J. A.; PANDIT-TASKAR, N. et al. **Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of 223Radichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer.** European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, v. 40, n. 9, p. 1384–1393, 2013.

CHAHBOUB, Y. et al. **Assessment of absorbed dose by target organs using mird formalism during certain nuclear medicine procedures.** Euro Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, 3 (2016), pp. 61-6.

CHITTENDEN, S. J.; HINDORF, C.; PARKER, C. C.; et al. **A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of 223Ra-Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases.** Journal of Nuclear Medicine, v. 56, n. 9, p. 1304–1309, 2015.

CLARE, C. et al. **Painful bone metastases: a prospective observational cohort study.** *Palliative Medicine*, v. 19, n. 7, p. 521-525. 2005.

COLLINS, S. M. et al. **Precise measurements of the absolute X-ray emission probabilities of ^{223}Ra and decay progeny in equilibrium.** *Applied Radiation and Isotopes*, v. 102, p. 15-28. 2015.

COSENTINO, M. R. **Simulation for high energy physics detectors.** ICTP-SAIFR/FAIR Workshop on Mass Generation in QCD 27/February/2019.

DANIELI, R. et al. **Personalized Dosimetry in Targeted Radiation Therapy: A Look to Methods, Tools and Critical Aspects.** *J Pers Med*. 2022 Feb 2;12(2):205. doi: 10.3390/jpm12020205. PMID: 35207693; PMCID: PMC8874397.

DE BONO, J. S. et al. **Subsequent chemotherapy and treatment patterns after abiraterone acetate in patients with metastatic castration resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-302.** *Eur Urol*. 2017;71:656–64.

DEWARAJA, Y. K. et al. **MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy.** *J. Nucl. Med.*, vol. 53, no. 8, pp. 1310–1325, 2012.

DOI, K. **Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential.** *Comput Med Imaging Graph*. 2007;31:198–211.

D'ARIENZO, M.; et al. **Gamma camera calibration and validation for quantitative SPECT imaging with (^{177}Lu) .** *Appl Radiat Isot Incl Data, Instrum Methods Use Agric Ind Med*. 2016;112:156–64. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2016.03.007>.

ECHEGARAY, S.; GEVAERT O, SHAH R, et al. **Core samples for radiomics features that are insensitive to tumor segmentation: method and pilot study using CT images of hepatocellular carcinoma.** *Journal of Medical Imaging (Bellingham)*. 2015.

ERICKSON, B. J. et al. **Machine learning for medical imaging.** Radiographics. 2017;37:505–15.

EISBERG, R. e RESNICK., R. **Física Quântica.** Editora Campus Ltda. 1979.

FDA U. **Highlights of prescribing information.**

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203971lbl.pdf.

FLUX, G. D., 2017, **Imaging and dosimetry for radium-223: the potential for personalized treatment.** The British Journal of Radiology, v. 90, n. 0, p. 20160748.

GARTNER, L. P. e HIATT, J. L. **Histologia básica.** Edição 1, Elsevier, Brasil, 2011, pp.156.

GIGER, M. L. **Machine learning in medical imaging.** Journal of the American College of Radiology; 2018.

GILLIES, R.J.; KINAHAN, P. E.; HRICAK, H. **Radiomics: images are more than pictures, they are data.** Radiology. 2016.

GOODFELLOW, I.; BENGIO, Y.; COURVILLE, A. **Deep learning.** MIT Press. 2016.

GOODFELLOW, I. et al (2020). **Generative adversarial networks.** Communications of the ACM, 63(11), 139–144. <https://doi.org/10.1145/3422622>

GONZALEZ, R.C.; e WOODS R. E. **Digital image processing.** Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 2007.

GUISE, T. A.; MOHAMMAD, K. S.; CLINES, G.; et al. **Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases.** Clinical Cancer Research, v. 12, n. 20 PART 2, p. 6213–6217, 2006.

HAYKIN, S. **Neural networks: a comprehensive foundation.** Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 1994.

HINDORF, C. et al. Quantitative imaging of 223Ra-chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases. *Nuclear medicine communications*. 33. 726-32. 2012.

INCA, Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro. Brasil. 2022.

IOFFE, S.; SZEGEDY, C. Batch normalization: Accelerating deep network training by reducing internal covariate shift. arXiv preprint rXiv:1502.03167, 2015.

KAIREMO, K.; JOENSUU, T.; RASULLOVA, N. et al. Evaluation of Alpha-Therapy with Radium-223-Dichloride in Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer—the Role of Gamma Scintigraphy in Dosimetry and Pharmacokinetics. *Diagnostics*, v. 5, n. 3, p. 358–368, 2015.

KANTOFF, P. W. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411–22.

KLUETZ, P. G.; PIERCE, W.; MAHER, V. E.; et al. Radium Ra-223 Dichloride Injection: U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary. *Clinical Cancer Research*, v. 20, n. 1, p. 9–14, 2014.

KNOLL, G. F., **Radiation Detection and Measurement**, Vol. 3. 2010.

LARSEN, R. H.; SAXTORPH, H.; SKYDSGAARD, M. et al. Radiotoxicity of the alpha-emitting bone-seeker 223Ra injected intravenously into mice: Histology, clinical chemistry and hematology. *In Vivo*, v. 20, n. 3, p. 325–332, 2006.

LAZARO, D. et al. Fully 3D Monte Carlo reconstruction in SPECT: a feasibility study. *Phys Med Biol*. 2005 Aug 21;50(16):3739-54. doi: 10.1088/0031-9155/50/16/006. Epub 2005 Jul 28. PMID: 16077224.

LECUN, Y.; BENGIO, Y.; HINTON, G. Deep learning. Nature, Nature Publishing Group, v. 521, n. 7553, p. 436–444, 2015.

LEWINGTON, V. J. Bone-seeking radionuclides for therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 2005. v. 46, n. 1 suppl, p. 38S-47S.

LIEN, L. E. et al **Treatment of castration-resistant prostate cancer and bone metastases with radium-223 dichloride.** *International Journal of Urological Nursing*, v. 9, n. 1, p. 3–13, 2015.

LJUNGBERG, M. et al. **MIRD pamphlet no. 26: Joint eanm/mird guidelines for quantitative ^{177}Lu SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy.** *Journal of Nuclear Medicine*, v. 57, n. 1, p. 151–162, 2016.

MACEDO, F. et al. **Bone metastases: An overview.** *Oncol. Rev.*, vol. 11, no. 1, 2017.

MADSEN, M. T. **Recent advances in SPECT imaging.** *J Nucl Med*. 2007 Apr;48(4):661-73. doi: 10.2967/jnumed.106.032680. PMID: 17401106.

MARQUES, I. A. et al. **Targeted alpha therapy using Radium-223: From physics to biological effects.** (2018) *Cancer treatment reviews*, 68, 47-54.

MASTRO, A. M. et al. **The skeleton as a unique environment for breast cancer cells.** *Clinical and Experimental Metastasis*, v. 20, n. 3, p. 275–284, 2003.

MCPARLAND, B. J.; **Nuclear Medicine Radiation Dosimetry: Advanced Theoretical Principles.** London, 2010.

MEISEL, A. et al **Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial.** *Eur J Cancer*. 2016;56:93–100.

MOSTAFA, B. et al. **Machine and Deep Learning Approaches in Genome: Review Article.** 2021 *Alfarara Journal of Basic & Applied Sciences*, 2(1), 105-113. doi: 10.21608/ajbas.2020.34160.1023

MORRIS, M. J. et al. **Radium-223 mechanism of action: implications for use in treatment combinations.** *Nat Rev Urol* 16, 745–756 (2019).
<https://doi.org/10.1038/s41585-019-0251-x>.

MUNDY, G. R. et al. **Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities.** *Nature Reviews Cancer*, v. 2, p. 584, 1 ago. 2002.

NICHOLS, A. L. et al. **Table of radionuclides (Vol. 6–A= 22 to 242).** Monographie BIPM-5, Bureau International des Poids et Mesures, Sèvres. pp.95-103. 2011.

NILSSON, S.; LARSEN, R. H.; FOSSA, S. D. et al. **First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases.** *Clin Cancer Res.* 2005;11:4451–445.

OSTUNI, E. et al. **Commercial and business aspects of alpha radioligand therapeutics.** *Front Med (Lausanne)*. 2023 Feb 2;9:1070497. doi: 10.3389/fmed.2022.1070497. PMID: 36816719; PMCID: PMC9932801.

OWAKI, Y. et al **Ra-223 SPECT for semi-quantitative analysis in comparison with Tc-99m HMDP SPECT: phantom study and initial clinical experience.** *EJNMMI Res.* 2017 Oct 3;7(1):81. doi: 10.1186/s13550-017-0330-z. PMID: 28975570; PMCID: PMC5626671.

PACILIO, M. et al. **Physica Medica The Italian multicentre dosimetric study for lesion dosimetry in 223 Ra therapy of bone metastases : Calibration protocol of gamma cameras and patient eligibility criteria.** *Phys. Medica*, vol. 32, no. 12, pp. 1731–1737, 201. 2016.

PANDIT-TASKAR, N.; LARSON, S. M.; CARRASQUILLO, J. A. et al **Bone-Seeking Radiopharmaceuticals for Treatment of Osseous Metastase, Part 1: α Therapy with 223Ra-Dichloride.** *The Journal of Nuclear Medicine*, 2014.

PARKER, C.; NILSSON, S.; HEINRICH, D. et al. **Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer.** *New England Journal of Medicine*. 2013;369: 213– 23.

PARKER, C. et al. **Current approaches to incorporation of radium-223 in clinical practice.** *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21:37–47.

PARKER, J. **Algorithms for image processing and computer vision**. 2nd ed. Wiley; 2011.

RITTER, M. A. et al. **High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks**. *Nature*, v. 266, n. 5603, p. 653–655, 1977. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/266653a0>>.

ROODMAN, G. D. **Mechanisms of bone metastasis**. *New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 16, p. 1655-1664. 2004.

RYAN, C. J. et al. **Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study**. *Lancet Oncol*. 2015;16:152–60.

SADI, M. V. et al. **Câncer da próstata resistente à castração (CPRC)**. Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU), v. 25, 2011.

SAHA, G. B. **Basics of PET imaging: Physics, chemistry, and regulations**. 3rd edition. New York: Springer, 2016.

SARRUT, D. et al. **A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications**. *Medical Physics*, v. 41, n. 6, 2014.

SARTOR, O.; REID, R.H.; HOSKIN, P.J. et al. **Samarium-153-lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer**. *Urology*. 2004;63:940–945.

SCARINCI, I.; VALENTE, M.; PÉREZ, P. et al **Dose Point Kernel calculation and modeling with nuclear medicine dosimetry purposes**. *Proc. Sci.*, no. December, pp. 1–6, 2013.

SERAFINI, A.N.; HOUSTON, S. J. et al. **Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: A double-blind placebo-controlled clinical trial**. *J Clin Oncol*. 1998;16:1574–1581.

SIMÕES, R. F. P. **Padronização Absoluta do Ra-223 e Calibração dos Sistemas de Referência do LNMRI.** IRD - Radioprotection and Dosimetry Institute, 2018.

SGOUROS, G.; ROESKE, J. C.; MCDEVITT, M. R. et al. **MIRD Pamphlet No. 22 (Abridged): Radiobiology and Dosimetry of α-Particle Emitters for Targeted Radionuclide Therapy.** *Journal of Nuclear Medicine*, v. 51, n. 2, p. 311–328, 2010.

SGOUROS, G. e HOBBS R. F. **Dosimetry for radiopharmaceutical therapy.** *Semin. Nucl. Med.*, vol. 44, no. 3, pp. 172–178, 2014.

SONG, X.; SEGARS, W. P. et al. **Fast modelling of the collimator-detector response in Monte Carlo simulation of SPECT imaging using the angular response function.** *Physics in Medicine and Biology*, v. 50, n. 8, p. 1791, 2005.

SONKA, M.; HLAVAC, V.; BOYLE, R. **Image processing, analysis and machine vision.** Boston, MA: Springer; 1993.

STABIN, M. G. **The Practice of Internal Dosimetry in Nuclear Medicine.** Florida: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2017.

SUNG, et al., **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and mortality Worldwide for 3 Cancers in 185 Countries.**, ACS Journals, 2021.

TANNOCK, I. F. et al. **Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.** *New England Journal of Medicine* 351.15, pp.1502-1512. 2004.

TANTIVEJKUL, K. et al. **Dynamic process of prostate cancer metastasis to bone.** *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 91, n. 4, p. 706–717, 2004.

TUNCEL M.; TUNCALI M. et al. **Clinical Impact of PET Imaging in Patients With Metastatic Prostate Cancer.** *Clin Nucl Med.* 2020 Oct;45(10):757-764. doi: 10.1097/RNU.0000000000003126. PMID: 32701793.

VIEIRA, S. C. et al. **Oncologia Básica.** 1a ed. Teresina, PI, BRA: Fundação Quixote, 2012.

VIRK, M. S.; LIEBERMAN, J. R. **Tumor metastasis to bone. Arthritis research & therapy**, v. 9 Suppl 1, n. Suppl 1, p. S5–S5, 2007.

ZAIDI, H. **Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging**. Springer Nature Springer. 2006.

WERNICK, M. N. and AARSVOLD J.N. **Emission Tomography - The Fundamentals of PET and SPECT**. Elsevier, 2004. Disponível em :
[<https://www.sciencedirect.com/book/9780127444826/emission-tomography>](https://www.sciencedirect.com/book/9780127444826/emission-tomography)

WHO, World Health Organization. **Report on Cancer: Setting Priorities, Investing Wisely and Providing Care for All**. Technical Report; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.