



Ana Isabel Galego Ruxa

Licenciatura em Ciências de Engenharia Biomédica

Avaliação e Optimização de Métodos de Correcção de Atenuação em PET

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientador: Nuno Miguel de Pinto Lobo Matela, Professor Doutor,
Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Co-orientadores: Durval Campos Costa, Professor Doutor,
Fundação Champalimaud
Pedro Miguel Dinis de Almeida, Professor Doutor,
Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Júri:

Presidente: Prof. Doutor Mário António Basto Forjaz Secca
Arguente: Prof. Doutor Luís Janeiro
Vogais: Prof. Doutor Nuno Miguel de Pinto Lobo Matela
Prof. Doutor Durval Campos Costa



Ana Isabel Galego Ruxa

Licenciatura em Ciências de Engenharia Biomédica

Avaliação e Optimização de Métodos de Correcção de Atenuação em PET

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Dissertação apresentada na Faculdade de Ciências e
Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa para
obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Biomédica.

A presente dissertação foi desenvolvida em colaboração
com o Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica
(IBEB/FCUL) e com a Fundação Champalimaud (FC).

Orientador: Professor Doutor Nuno Matela

Co-orientadores: Professor Doutor Durval Campos Costa
Professor Doutor Pedro de Almeida



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Outubro, 2013

Avaliação e Optimização de Métodos de Correção de Atenuação em PET

Copyright © 2013 – Todos os direitos reservados. Ana Isabel Galego Ruxa, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“Do you realize that ‘IMPOSSIBLE’ is just a word that makes me try even harder?”

Leonardo da Vinci

“The most beautiful thing we can experience is the mysterious. It is the source of all true art and all science. He to whom this emotion is a stranger, who can no longer pause to wonder and stand rapt in awe, is as good as dead: his eyes are closed”

Albert Einstein

Aos de sempre e para sempre:

Pais, Avós e Irmão.

Agradecimentos

O trabalho que apresento foi realizado numa parceria entre duas instituições às quais devo o maior respeito e consideração: o Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica e a Fundação Champalimaud. Em primeiro lugar tenho que endereçar um agradecimento aos Professores Ducla Soares e Durval Costa pela hospitalidade com que me receberam naqueles que considero ser os melhores locais para realizar investigação neste país. Em especial, ao Dr. Durval, meu co-orientador, um obrigado pelo espírito crítico e sentido de iniciativa sempre constante, que muito contribuíram para o resultado final que aqui apresento.

Ao Professor Nuno Matela, o meu orientador, um mero parágrafo não seria suficiente para demonstrar toda a consideração que lhe tenho. Obrigada por me receber no IBEB, por ouvir e dar asas àquilo que eram as minhas preferências e por ter proposto o tema deste trabalho. Muito obrigada pela constante disponibilidade, apoio e partilha de ideias, sem as quais não teria conseguido, por certo, realizar o trabalho da forma como o fiz!

Ao Professor Pedro Almeida, obrigada por me receber neste projecto, pela boa disposição que o caracteriza e pela confiança que sempre demonstrou no meu trabalho. Agradeço também à Professora Rita Nunes a preciosa ajuda no processamento de imagem, sobretudo no que toca à implementação do algoritmo de segmentação.

A todos os que conheci e com quem trabalhei no IBEB agradeço a companhia e toda a paciência demonstrada: Bárbara Oliveira, Ricardo Capote, Raquel Conceição, Liliana Caldeira, Cláudia Ferreira, André Ribeiro, Luís Lacerda, Rafael Henriques, Carolina, Sara, Joana, Hugo e Guilherme, um muito obrigado.

Não posso deixar de endereçar um agradecimento especial ao Ricardo Capote e à Bárbara Oliveira. Ricardo, obrigada pela constante partilha de opiniões e por me introduzires ao “desenho no powerpoint”. A tua ajuda foi crucial para ter as ilustrações mais bonitas que uma tese pode ter ☺. Bárbara, para ti apenas um capítulo inteiro faria jus ao quanto te devo. Obrigada pela amizade, por te manteres sempre por perto mesmo estando tão longe, por teres sido um modelo a seguir desde que entrei para a faculdade. Obrigada pela ajuda e preocupação que sempre demonstraste.

Agradeço também às magníficas pessoas e profissionais de excelência que conheci na Fundação Champalimaud. À equipa de técnicos de medicina nuclear: Bruno Martins, Ana Canudo, Diana Dantas, Bárbara Freitas; à Dra. Carla Oliveira e ao Engenheiro Rui

Parafita. Devo uma palavra de especial apreço ao Bruno. És sem dúvida um profissional exemplar, cuja disposição e vontade de trabalhar esteve sempre presente, desde o primeiro dia! Obrigada por todos os ensinamentos que me transmitiste e pela incansável ajuda!

À Ana Raquel Reis, da Philips Healthcare Portugal, agradeço a disponibilidade demonstrada para esclarecer todas as minhas dúvidas.

Um muito obrigado a todos os meus amigos de curso: Sara Praça, Carina Santos, Guilherme Coutinho, João Sousa, Ana Rebelo, Vanessa Cunha, Inês Machado. Obrigada por, em conjunto, termos feito estes 5 anos fenomenais! Obrigada pela amizade e partilha! Ao Sousa, o companheiro de IBEB, obrigada pela forte (e tão necessária) presença nestes últimos meses! Obrigada por todas as palavras de motivação!

Não poderia deixar de agradecer aos amigos de longa data! Obrigada André, Vanessa e Lisa! Obrigada por existirem na minha vida e por me quererem sempre bem! Apesar de longe estamos sempre muito perto!

À minha madrinha, Ana Carina Ruxa, obrigada por seres um modelo de força, trabalho e perseverança! Sempre foste e sempre serás um exemplo a seguir!

Aos meus pais, avós e irmão, obrigada por tudo! Obrigada por terem feito de mim a pessoa que sou hoje! Obrigada por me amarem incondicionalmente, por todas as palavras de motivação e compreensão! Um especial obrigado à minha mãe, *Isabel*, por ser uma “mulher de armas” e uma mãe com um M muito muito grande!

Por fim e não menos importante, Miguel! Obrigada por todo o amor, carinho e preocupação ao longo dos últimos 7 anos.

Resumo

A Tomografia por Emissão de Positrões (do inglês, *Positron Emission Tomography*, PET) é uma técnica imagiológica que se destina a obter imagens funcionais das mais diversas áreas do corpo humano. Recentemente, aliou-se a esta tecnologia a Tomografia Computorizada (do inglês, *Computed Tomography*, CT), originando sistemas híbridos (PET/CT) com os quais se pode, por um lado, mapear a distribuição de uma molécula radioactiva no organismo e, por outro, adquirir informação de cariz anatómico.

A qualidade de uma imagem PET pode ser afectada por alguns fenómenos característicos da própria física associada à emissão de positrões. Um desses fenómenos é a atenuação de fótons por meio de absorção e dispersão destas partículas. Em consequência, a capacidade da imagem reproduzir correctamente a distribuição do radiofármaco fica comprometida e, por isso, a viabilidade de estudos quantitativos a partir desta técnica é mais problemática. Várias estratégias foram desenvolvidas para lidar com este problema. Actualmente, os sistemas comerciais de PET/CT integram esquemas de correcção baseados nos coeficientes de atenuação calculados a partir da imagem de CT.

Com este trabalho pretende-se otimizar a correcção de atenuação em exames dinâmicos de PET da região pélvica, nos quais alguns órgãos em estudo (nomeadamente, a bexiga) podem sofrer alterações morfológicas e volumétricas. A metodologia proposta consiste na segmentação das imagens de PET não corrigidas, no cálculo do volume da região segmentada e na posterior modelação dos volumes obtidos. Constatou-se que o ajuste à função sigmóidal de Botzmann é a abordagem que melhor descreve a evolução temporal da forma e de volume do órgão, sendo a informação provida pelo ajuste utilizada na construção de *pseudo*-CTs. No total as imagens de PET foram reconstruídas e corrigidas em 4 abordagens distintas: com as CT adquiridas no início e no final do exame, com a média das duas e com as CTs resultantes da modelação. De ambos os métodos utilizados para comparar as imagens obtidas, ou seja, da análise de Altman & Bland e da avaliação local por Regiões de Interesse, verificou-se que as imagens corrigidas apenas pela CT inicial são aquelas que apresentam maior concordância com as obtidas pelo ajuste sigmóidal.

Palavras-chave: Tomografia por Emissão de Positrões; Tomografia Computorizada; Correcção de Atenuação; Segmentação; Reconstrução de Imagem.

Abstract

Positron Emission Tomography (PET) is an imaging technique that relies on the use of radiotracers to obtain functional images of numerous parts of the human body. Recently, the medical imaging community has been witnessing an increase in popularity in combining PET with Computed Tomography (CT), creating the hybrid system referred to as PET/CT. This system has the advantage of allowing both the mapping of the distribution of radiotracers in the human body and acquiring anatomical information on the same volume.

The quality of PET images may be considerably affected by a number of physical phenomena related to positron emission. Photon attenuation by means of photon absorption or scattering is, unquestionably, one of such phenomena which ultimately compromises the technique's ability to accurately reproduce the radiotracers' distribution in the human body. Consequently, quantitative studies derived from PET images are more troublesome. On this account, several strategies are being developed to overcome this AC problem. Currently, commercial PET/CT systems include attenuation correction algorithms largely based on the attenuation coefficients obtained from CT images.

The aim of this work is to develop an optimization strategy for attenuation correction algorithms devised for dynamic PET studies of the pelvic region, where some organs (namely, the bladder) may change (morphology and volume) over time. The adopted methodology is as follows: segmentation of raw PET images; calculation of the volume for the segmented areas; and, modelling of the previously calculated volumes. The results show that modelling with Boltzmann's function is the approach that best describes the evolution over time of the bladder's shape and volume. The information extracted from the modelling is used as an aid to compute the pseudo-CT images that will then act as input for the attenuation correction. In total, PET images were reconstructed and corrected following 4 different approaches: with CT scans acquired at the beginning of the exam; with CT scans acquired at the end of the exam; with the averaging of the both; and, with the CT images obtained from the modelling. Two methods were used to compare the resulting images: Altman & Bland's analysis and local assessment through Regions of Interest (ROI). In any case, results show that PET images corrected with the CT scan from the beginning of the exam yield better agreement with the images modelled through Boltzmann's function.

Keywords: Positron Emission Tomography; Computed Tomography; Attenuation Correction; Segmentation; Image Reconstruction.

Índice de Conteúdos

Agradecimentos	ix
Resumo	xi
Abstract	xiii
Índice de Conteúdos	xv
Índice de Figuras	xix
Índice de Tabelas	xxiii
Siglas e Acrónimos	xxv
Capítulo 1 Introdução.....	1
1.1. Imagiologia do Cancro.....	1
1.2. Motivação e Objectivos	3
1.3. Estrutura da Dissertação.....	3
Capítulo 2 Tomografia por Emissão de Positrões.....	5
2.1. Radiofármacos utilizados em PET	6
2.2. Princípios Físicos.....	8
2.2.1. Produção da Radiação	8
2.2.2. Detecção da Radiação	9
2.2.3. Interação da Radiação com a Matéria	12
2.2.3.1. Efeito Fotoeléctrico	12
2.2.3.2. Dispersão de Compton	14
2.2.3.3. Atenuação de Fotões.....	15
2.3. Características dos Equipamentos de PET.....	16

2.3.1.	Tempo Morto do Sistema	16
2.3.2.	Sensibilidade de Detecção.....	17
2.3.3.	Resolução Espacial	17
2.3.4.	Resolução em Energia.....	18
2.3.5.	Resolução Temporal	19
2.3.6.	Time of Flight (TOF)	19
2.4.	Aquisição e Reconstrução de Dados	21
2.4.1.	Modos de Aquisição.....	21
2.4.2.	Organização dos Dados	22
2.4.3.	Algoritmos de Reconstrução de Imagem	24
2.4.3.1.	Reconstrução Analítica	24
2.4.3.2.	Reconstrução Iterativa	24
Capítulo 3 Correção de Atenuação		27
3.1.	Estratégias de Correção de Atenuação.....	28
3.1.1.	Métodos de Estimativa.....	28
3.1.2.	Métodos Determinísticos	29
3.1.2.1.	Fontes seladas contendo radionuclídeo Emissor de Positrões.	29
3.1.2.2.	Fontes seladas contendo radionuclídeo Emissor de Raios Gama	30
3.1.3.	Correção de Atenuação com base na CT (CT-AC)	31
Capítulo 4 Avaliação do Cancro da Próstata		35
4.1.	PET/CT na Imagiologia da Próstata	36
4.1.1.	A Necessidade de um Novo Protocolo	38
Capítulo 5 Metodologia.....		39
5.1.	Descrição do Equipamento	39
5.2.	Caracterização da Amostra de Pacientes.....	40
5.3.	Pré-análise das Imagens de CT	41
5.4.	Optimização da Correção de Atenuação em Estudos Dinâmicos de PET	42
5.4.1.	Segmentação da PET não Corrigida	42
5.4.2.	Modelação da Captação de ^{18}FCh na Bexiga.....	45
5.4.3.	Reconstrução das Imagens de PET	47

5.4.3.1. Algoritmo RAMLA-3D e Aplicação PET-Recon.....	47
5.5. Avaliação da Correção	48
5.5.1. Método de Altman & Bland.....	49
5.5.2. Marcação de Regiões de Interesse	50
Capítulo 6 Resultados.....	51
6.1. Pré-análise das Imagens de CT	51
6.2. Optimização da Correção de Atenuação.....	54
6.2.1. Segmentação da PET não Corrigida	54
6.2.2. Modelação da Captação de ^{18}FCh na Bexiga	57
6.2.3. Avaliação da Correção.....	62
6.2.3.1. Método de Altman & Bland	62
6.2.3.2. Regiões de Interesse	66
Capítulo 7 Considerações Finais	71
7.1. Pré-análise das Imagens de CT	71
7.2. Optimização da Correção de Atenuação.....	72
7.3. Limitações e Sugestões para Trabalho Futuro	73
Referências Bibliográficas	75
Anexo I	I-1
Anexo II.....	II-1
Anexo III	III-1

Índice de Figuras

Figura 1.1 Imagens de corpo inteiro obtidas por PET (à esquerda), por CT (no centro) e a resultante da fusão (à direita). Na primeira são evidentes várias áreas de maior captação nas principais articulações. Na imagem de PET/CT é ainda visível a presença de cancro na base do pulmão esquerdo, indicado na imagem pela seta a branco [5].....	2
Figura 1.2 Diagrama representativo da estrutura geral da dissertação.....	4
Figura 2.1 Estrutura das moléculas de (a) glucose e (b) flúor-desoxi-glucose (^{18}FDG) [11].	7
Figura 2.2 Representação esquemática da cadeia de eventos Reacção de aniquilação positrão-electrão resultando na emissão de dois fotões gama de 511 keV antiparalelos. Adaptado de [28].	9
Figura 2.3 Representação esquemática de uma LOR (linha a tracejado) que une os dois cristais (a cinza escuro) onde foram detectados os fotões que resultaram do evento de aniquilação assinalado.	10
Figura 2.4 Tipos de coincidências que podem ser registadas num sistema em anel de PET. O ponto preto indica o local de aniquilação do positrão. No caso das coincidências dispersa e aleatória, a linha a tracejado representa a LOR. Adaptado de [27].....	11
Figura 2.5 Esquematização do efeito fotoeléctrico. (a) Ao ser ejectado, o electrão da camada K deixa uma lacuna que é preenchida por outro electrão de um nível de energia superior. Tal resulta na emissão de um fotão característico com energia igual à diferença de energia entre os dois níveis; (b) Após um processo idêntico ao descrito em (a), o fotão libertado pode interagir com outro electrão (de <i>Auger</i>), resultando na sua emissão. Adaptado de [32].	13

Figura 2.6 Dispersão de Compton para um fóton com energia inicial E_γ . Do processo resulta um fóton disperso de menor energia (E_γ') e um electrão que é ejectado da sua órbita – electrão de Compton. Adaptado de [32].	14
Figura 2.7 Atenuação em PET. Os dois fótons de 511 keV são detectados por dois detectores após atravessarem tecidos de espessura diferente – D_1 e D_2 . A atenuação ao longo de uma LOR é independente do local onde o positrão foi aniquilado, dependendo apenas da espessura total percorrida no corpo do paciente. Adaptado de [9].	15
Figura 2.8 Variação do número de coincidências registadas com a posição ao longo do objecto. (a) O perfil dos dados adquiridos revela uma diminuição do número de contagens na região central da estrutura em análise. (b) O mesmo perfil com correcção de atenuação. Adaptado de [15].	16
Figura 2.9 Importância da DOI na resolução espacial de um equipamento PET. Sem informação da DOI é atribuída incorrectamente uma LOR baseada na interacção com a face do cristal [10].	18
Figura 2.10 Espectro de energia dos fótons incidentes num cristal de cintilação de um equipamento PET. Adaptado de [27].	18
Figura 2.11 Diagrama esquemático que ilustra o princípio da técnica de TOF. A diferença no tempo de chegada ($t_A - t_B$) dos dois fótons está relacionada com Δd . Utilizando a informação de TOF, o ponto de aniquilação é determinado dentro do intervalo espacial de $(c \cdot \Delta t)/2$. Adaptado de [36].	19
Figura 2.12 Diagrama esquemático ilustrativo da aquisição de dados em PET convencional e com a incorporação da reconstrução TOF. (a) Perfil da distribuição de probabilidades. (b) A distribuição de probabilidades e a resolução temporal do sistema de detecção podem ser incorporadas no processo de reconstrução, aqui ilustrado para apenas uma projecção. (c) Imagens de PET reconstruídas verificando-se um aumento da SNR na PET/TOF. Adaptado de [37].	20
Figura 2.13 Comparação entre os modos de aquisição 2D (a) e 3D (b). A remoção dos septos no modo 3D aumenta significativamente a sensibilidade do <i>scanner</i> . No entanto, este ganho está associado a um aumento das coincidências aleatórias e dispersas registadas. Adaptado de [29, 38].	21

Figura 2.14 Coordenadas polares de uma LOR num sinograma 3D: vista da LOR (a) num plano paralelo ao eixo de rotação do <i>scanner</i> e (b) projectada no plano transaxial. Adaptado de [39].	22
Figura 2.15 Exemplificação das LORs permitidas para um <i>scanner</i> com 4 anéis de detectores. As LORs a azul representam segmentos directos enquanto que as a verde, laranja e vermelho estão associadas a segmentos oblíquos. Adaptado de [27, 40].	23
Figura 2.16 Representação esquemática de um algoritmo de reconstrução de imagem iterativo genérico. Adaptado de [40, 41].	25
Figura 3.1 Comparação entre imagens de PET de corpo inteiro (corte coronal) sem correcção de atenuação (1 ^a e 3 ^a imagens) e com correcção de atenuação (2 ^a e 4 ^a imagens). Verifica-se a presença de lesões nas imagens corrigidas não identificadas pelas imagens de PET não corrigidas [35].	27
Figura 3.2 Configurações de aquisição de dados de transmissão em PET. (a) fonte emissora de positrões em anel; (b) fonte rotativa emissora de positrões; (c) fonte rotativa emissora de fótons. Apenas em (a) e (b) as medições são efectuadas em modo de coincidência. Adaptado de [45].	30
Figura 3.3 Esquemas de transformação tipicamente utilizados para converter Unidades de Hounsfield (HU) em coeficientes de atenuação a 511 keV para correcção de atenuação em PET. De notar que no modelo híbrido existe uma descontinuidade a 300 HU e que o modelo bilinear apresenta uma mudança de declive a 0 HU. Adaptado de [34].	32
Figura 3.4 CT-AC no sistema Gemini da Philips [52].	33
Figura 4.1 PET/CT adquirida em 3 fases na qual se identificam as <i>frames</i> dinâmicas A (0-3 min), B (3-6 min) e C (6-9 min p.i.), seguidas de uma PET de corpo inteiro (D, 11-14 min p.i.) e o <i>scan</i> tardio (E, ~40 min p.i.), todas fundidas com a CT inicial (F). Observa-se o desaparecimento da actividade vascular, visível na <i>frame</i> A, e o aparecimento de actividade urinária na <i>frame</i> C. Note-se as diferenças na evolução da captação em lesões cancerígenas suspeitas (setas a branco) em comparação com o gânglio linfático considerado benigno (setas a azul) [65].	37
Figura 4.2 Protocolo implementado para obter as imagens de PET/CT num estudo de colina.	38

Figura 5.1 Imagens adquiridas de (a) PET não corrigida e (b) mapa de atenuação, do Paciente 1 respeitantes ao corte 23. No caso da PET a imagem corresponde ao volume temporal (<i>frame</i>) 5. As setas a vermelho indicam a localização da bexiga. Zoom: 100%, matriz: 144 x 144.....	43
Figura 5.2 Representação esquemática do algoritmo de segmentação por RG. Em (a) o píxel a vermelho representa a semente, enquanto que os a amarelo correspondem à vizinhança. Considera-se conectividade a 8 e sentido de crescimento segundo a ordem numérica apresentada na figura. Em (b) a região a amarelo resulta da 1ª iteração do algoritmo enquanto que os píxeis em torno serão analisados na seguinte iteração, pela ordem atrás referida.	44
Figura 5.3 Curva tipo representativa da função sigmóidal de Boltzmann, definida pelos seguintes parâmetros: $A_1=0$, $A_2=1$, $x_0=0$ e $dx=1$. Adaptado de [73].....	46
Figura 5.4 Representação esquemática de duas perspectivas da distribuição de <i>blobs</i> (representados como elementos esféricos) utilizada no algoritmo RAMLA-3D. Adaptado de [29]......	48
Figura 6.1 (a) Imagens originais de PET não corrigida; (b) Imagens binárias resultantes da aplicação do algoritmo de segmentação via <i>Region Growing</i> . Em ambos os conjuntos de imagens a região mais intensa (a branco) corresponde à região da bexiga. Zoom: 100%, matriz: 144 x 144.....	55
Figura 6.2 Representação gráfica dos volumes normalizados ($V_{RS(i)}/V_{RS(5)}$) em função do volume temporal (<i>frame</i>) adquirido para os dez pacientes em estudo. É também ilustrada a curva de ajuste que resultou da modelação dos dados à função sigmóidal de Boltzman (curva a vermelho).	59
Figura 6.3 Gráficos de Altman & Bland do paciente 1: diferença vs média da intensidade dos píxeis para a comparação entre a PET reconstruída com as CTs do ajuste sigmóidal e a PET corrigida pela CT inicial. São representados os resultados para as 5 frames, bem como a recta de ajuste linear do tipo $y = m.x + b$ (a vermelho)......	64
Figura 6.4 Representação gráfica de ΔROI em função do volume temporal (<i>frame</i>) adquirido, no corte seleccionado para cada um dos pacientes em estudo. São ilustrados os resultados da comparação entre a PET resultante do ajuste sigmóidal e a PET reconstruída com: a) CT inicial (azul); b) CT final (laranja) e c) média das CTs (cinzento).....	69

Índice de Tabelas

Tabela 2.1 Radiofármacos utilizados em PET e suas aplicações. Adaptado de [11, 13, 14].	6
Tabela 2.2 Características dos radiofármacos ^{18}FDG , ^{11}C -Colina e ^{18}F Fluorocolina. *Com início 5 minutos após a injeção do radiofármaco. Adaptado de [25].	8
Tabela 3.1 Coeficientes de atenuação linear da água e do osso cortical à energia da PET e à energia efectiva da CT (considerando, esta última, 80 keV) [9, 46].	32
Tabela 3.2 Conversão das unidades de Hounsfield para os coeficientes de atenuação lineares a 511 keV no caso de $0 < \text{HU}_x < \text{HU}_{\text{CB}}$. * Para $\text{HU}_x \leq 0$: $(1 + 1,00 \cdot 10^{-3} \cdot \text{HU}_x) \cdot 0,096$ [53].	34
Tabela 3.3 Comparação dos três principais métodos utilizados na correcção de atenuação em PET. *Os tempos de aquisição são estimados para um comprimento axial de 75 cm. Adaptado de [34].	34
Tabela 5.1 Características do <i>scanner</i> de CT e parâmetros de aquisição de imagem. *Unidade: lp/cm (pares de linhas por centímetro); **Unidade: ips (imagens por segundo) [66].	40
Tabela 5.2 Características do <i>scanner</i> de PET e parâmetros de aquisição de imagem [67, 68].	40
Tabela 5.3 Média e desvio-padrão das características antropométricas dos pacientes em análise.	40

Tabela 6.1 Volumes da bexiga, calculados com recurso à CT inicial e à CT final, para os dez pacientes em estudo. Apresenta-se ainda o aumento percentual de volume registado.	51
Tabela 6.2 Imagens referentes ao paciente 1, decorrentes do processamento no ImageJ. Neste caso, a bexiga encontra-se presente nos cortes 17 a 19 da CT inicial e nos cortes 15 a 19 da CT final. São ilustradas as ROIs bem como os valores da área, média e desvio-padrão resultantes das medições sobre elas efectuadas. As características de aquisição e visualização estão presentes nas imagens.....	54
Tabela 6.3 Volumes da região da bexiga com elevada captação de ^{18}FCh , calculados para todos os cortes de interesse de cada <i>frame</i> do estudo dinâmico de PET.....	56
Tabela 6.4 Parâmetros da sigmóide de Boltzmann determinados pelo ajuste.	59
Tabela 6.5 Volumes normalizados obtidos pelas curvas de ajuste sigmóidal de cada paciente. $V_{\text{RS}}'(1)/V_{\text{RS}}'(5)$ e $V_{\text{RS}}'(5)/V_{\text{RS}}'(5)$ foram forçados a 0 e 1, respectivamente....	60
Tabela 6.6 Ponderações atribuídas à CT inicial (CT_i) e à CT final (CT_f) em cada <i>frame</i>	61
Tabela 6.7 Média dos declives das 5 <i>frames</i> calculados para os três casos em estudo, ou seja, considerando a comparação da PET resultante do ajuste sigmóidal com a PET reconstruída com: a CT inicial, a CT final ou a média de ambas.	65
Tabela 6.8 Imagens do paciente 1, todas referentes ao corte 20. São também ilustradas (a vermelho, amarelo e verde) as ROIs que delimitam a bexiga. Zoom: 100%, matriz: 144 x 144.....	67
Tabela 6.9 Média dos valores de ΔROI calculados para cada uma das 5 <i>frames</i> e nos três casos em estudo, ou seja, considerando a comparação da PET resultante do ajuste sigmóidal com a PET reconstruída com: a CT inicial, a CT final ou a média de ambas.	70

Siglas e Acrónimos

ACF	Factor de Correção de Atenuação (do inglês, <i>Attenuation Correction Factor</i>)
AFOV	Campo de Visão Axial (do inglês, <i>Axial Field of View</i>)
APD	Fotodíodo de Avalanche (do inglês, <i>Avalanche Photodiode</i>)
ART	Técnica de Reconstrução Algébrica (do inglês, <i>Algebraic Reconstruction Technique</i>)
¹¹CCh	¹¹ Carbono-colina
CT	Tomografia Computorizada (do inglês, <i>Computed Tomography</i>)
CT-AC	Correção de Atenuação com base na CT (do inglês, <i>CT-based Attenuation Correction</i>)
DICOM	Comunicação de Imagens Digitais em Medicina (do inglês, <i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>)
FBP	Retro projecção Filtrada (do inglês, <i>Filtered Backprojection</i>)
¹⁸FCh	¹⁸ Fluorocolina
¹⁸FDG	¹⁸ Flúor-desoxi-glucose
FOV	Campo de Visão (do inglês, <i>Field of View</i>)
FWHM	Largura a Meia Altura (do inglês, <i>Full Width at Half Maximum</i>)
HU	Unidades de Hounsfield (do inglês, <i>Hounsfield Units</i>)
IARC	Agência Internacional de Investigação do Cancro (do inglês, <i>International Agency for Research on Cancer</i>)
ICRU	Comissão Internacional de Unidades de Radiação e Medidas (do inglês, <i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>)
LMF	Modo de Listas (do inglês, <i>List-Mode Format</i>)
LOR	Linha-de-resposta (do inglês, <i>Line of Response</i>)
LSO:Ce	Oxiortosilicato de Lutécio dopado com Cério (do inglês, <i>Lutetium OxyorthoSilicate</i>)
LYSO:Ce	Oxiortosilicato de Lutécio e Ítrio dopado com Cério (do inglês, <i>Lutetium Yttrium OxyorthoSilicate</i>)

ML-EM	Máxima Verossimilhança – Maximização da Expectativa (do inglês, <i>Maximum Likelihood – Expectation Maximization</i>)
MRI	Imagem de Ressonância Magnética (do inglês, <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
OS-EM	Subconjuntos Ordenados – Maximização da Expectativa (do inglês, <i>Ordered Subsets – Expectation Maximization</i>)
PCa	Câncer da Próstata (do inglês, <i>Prostate Carcinoma</i>)
PET	Tomografia por Emissão de Positrões (do inglês, <i>Positron Emission Tomography</i>)
PMT	Tubo Fotomultiplicador (do inglês, <i>Photomultiplier Tube</i>)
PSA	Antígeno Específico da Próstata (do inglês, <i>Prostate Specific Antigen</i>)
RAMLA	Do inglês, <i>Row-Action Maximum-Likelihood Algorithm</i>
RG	Algoritmo de Crescimento de Região (do inglês, <i>Region Growing</i>)
ROI	Região de Interesse (do inglês, <i>Region of Interest</i>)
SNR	Razão Sinal Ruído (do inglês, <i>Signal-to-Noise Ratio</i>)
SPECT	Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (do inglês, <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>)
STIR	<i>Software</i> para Reconstrução de Imagem Tomográfica (do inglês, <i>Tomographic Image Reconstruction Software</i>)
TOF	Tempo de Voo (do inglês, <i>Time of Flight</i>)
WHO	Organização Mundial de Saúde (do inglês, <i>World Health Organization</i>)

Capítulo 1

Introdução

Desde os primeiros esboços anatómicos de Leonardo da Vinci que os seres humanos ambicionam visualizar as estruturas corporais de forma tão precisa quanto possível. Ao longo do último século, a imagiologia, ao unir áreas do conhecimento científico tão díspares como a física, as ciências médicas e a engenharia, tem proporcionado uma enorme variedade de ferramentas que contribuem de forma decisiva para a compreensão do funcionamento do organismo humano e dos seus constituintes. Entre outras aplicações, essas ferramentas assumem um valor inestimável como meios (praticamente) não invasivos de diagnóstico e monitorização de doenças, assim como no planeamento e avaliação possíveis de terapias.

1.1. Imagiologia do Cancro

Cancro é o termo utilizado para descrever uma doença que se caracteriza por uma população de células que cresce e se divide de forma descontrolada e que possui a capacidade de invadir e destruir tecidos adjacentes e ainda de se disseminar pelo corpo, originando metástases [1].

O rápido aumento da incidência de cancro representa, actualmente, um grave problema de saúde pública um pouco por todo o mundo, sendo apontado como uma das principais causas de morte. De acordo com as análises demográficas da Agência Internacional de Investigação do Cancro (do inglês, *International Agency for Research on Cancer*, IARC) da Organização Mundial de Saúde (do inglês, *World Health Organization*, WHO) prevê-se que o número de novos casos de cancro diagnosticados e de mortes registadas duplique nas próximas duas décadas [2].

As tecnologias imagiológicas desenvolvidas para lidar com este problema clínico estão focadas no diagnóstico num estágio precoce da doença. Técnicas convencionais como a ecografia, raios-X ou a Tomografia Computorizada (do inglês, *Computed Tomography*, CT) fornecem informação essencialmente anatómica, destinando-se a detectar alterações

morfológicas nos tecidos. Por oposição, as técnicas de medicina nuclear como a Cintigrafia, a Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (do inglês, *Single Photon Emission Tomography*, SPECT) e a Tomografia por Emissão de Positrões (do inglês, *Positron Emission Tomography*, PET) têm por objectivo a representação dos processos funcionais e metabólicos. A Imagem de Ressonância Magnética (do inglês, *Magnetic Resonance Imaging*, MRI), dada a sua grande versatilidade, pode ser utilizada tanto em estudos anatómicos como funcionais.

Mais recentemente tem-se assistido ao desenvolvimento de sistemas imagiológicos híbridos. Um dos marcos históricos da Medicina Nuclear ocorreu em 1998 quando a PET/CT foi introduzida na prática clínica [3]. Este tipo de equipamento alia, no mesmo sistema físico, a capacidade de adquirir imagens anatómicas precisas (CT) à potencialidade de obter imagens moleculares (PET), co-registadas, sem que haja a necessidade de reposicionar o paciente [4]. A título meramente exemplificativo encontram-se representadas na Figura 1.1 imagens adquiridas num sistema desta natureza.

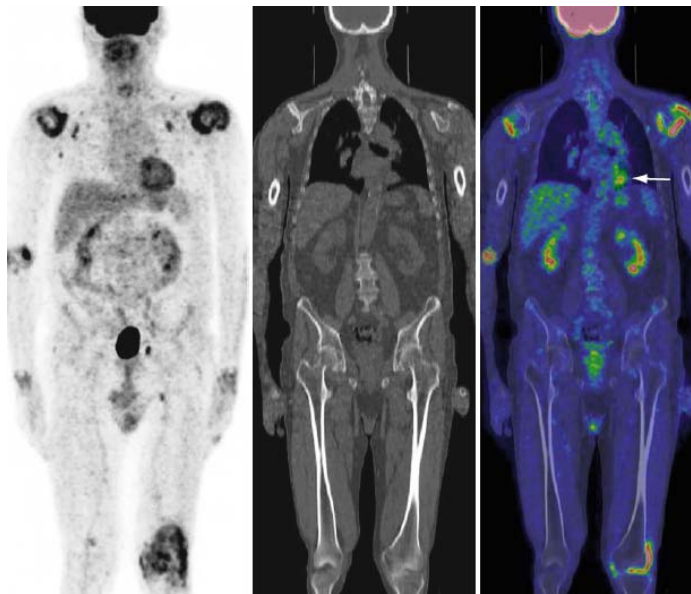


Figura 1.1 Imagens de corpo inteiro obtidas por PET (à esquerda), por CT (no centro) e a resultante da fusão (à direita). Na primeira são evidentes várias áreas de maior captação nas principais articulações. Na imagem de PET/CT é ainda visível a presença de cancro na base do pulmão esquerdo, indicado na imagem pela seta a branco [5].

De entre as vantagens associadas à tecnologia PET/CT destaca-se: i) o uso da CT na correcção de atenuação dos dados de emissão da PET, que reduz substancialmente a duração total do exame e ii) o planeamento de tratamentos em radioterapia. No que respeita ao último ponto, a CT apresenta-se como a técnica de imagem *standard*, uma vez que tanto permite obter boa informação anatómica, útil na delineação dos limites e volumes tumorais, como fornece dados sobre a densidade electrónica necessária nos cálculos precisos das doses [6, 7]. Por outro lado, à PET estão associados níveis de sensibilidade de diagnóstico¹ e especificidade² bastante mais elevados em comparação com a CT [8], pelo

que a informação provida pela PET pode aumentar significativamente a precisão do estadiamento e da delimitação do tumor alvo [9]. Desta forma, os sistemas combinados PET/CT assumem um papel preponderante no diagnóstico clínico, conduzindo a planos de tratamento mais eficientes.

¹ Sensibilidade de diagnóstico é definida como a capacidade de uma dada técnica identificar a doença em questão. É medida pela razão entre o número de casos verdadeiramente positivos, sobre o número total de indivíduos com a doença que foram submetidos ao teste [9].

² A especificidade corresponde à capacidade de identificar correctamente um indivíduo sem a doença. Equivale à razão entre o número de casos verdadeiramente negativos e o número total de indivíduos sem a doença que foram submetidos ao teste [9].

1.2. Motivação e Objectivos

A imagem médica e, em particular, a PET/CT constitui uma área de investigação em claro desenvolvimento nos últimos anos e um dos melhores exemplos de como a engenharia, a física e a informática podem ser utilizadas em benefício da medicina.

Um dos fenómenos físicos associados à PET prende-se com a atenuação que os fótons podem sofrer no interior do organismo do paciente. Tal fenómeno faz com que as imagens obtidas não traduzam a verdadeira distribuição do radiofármaco. Das várias estratégias desenvolvidas para lidar com este problema, a correcção baseada nos coeficientes de atenuação calculados a partir da imagem de CT é a metodologia actualmente utilizada nos sistemas comerciais de PET/CT. No entanto, esta correcção não está optimizada para aquisições dinâmicas, nas quais as imagens são adquiridas durante intervalos de tempo relativamente longos e onde a anatomia da região em estudo sofreu alterações. Esta não optimização pode comprometer a análise quantitativa que se faz das imagens de PET, que por sua vez pode ser considerada no planeamento de tratamentos futuros.

Posto isto e em traços gerais, o principal objectivo do trabalho aqui exposto prende-se com o desenvolvimento de uma metodologia de correcção que tenha em consideração as alterações de volume registadas num órgão alvo (neste caso, a bexiga) ao longo da aquisição de PET. Por fim, pretende-se comparar as imagens resultantes da correcção proposta com as obtidas pelo método utilizado actualmente e daí extrair conclusões.

1.3. Estrutura da Dissertação

O trabalho que se apresenta foi desenvolvido numa parceria entre o Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica (IBEB), situado na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, e a Fundação Champalimaud, mais especificamente a Unidade de Medicina Nuclear – Radiofarmacologia.

A presente dissertação encontra-se estruturada em sete capítulos principais e quatro anexos. A organização geral da tese está esquematicamente representada na Figura 1.2.

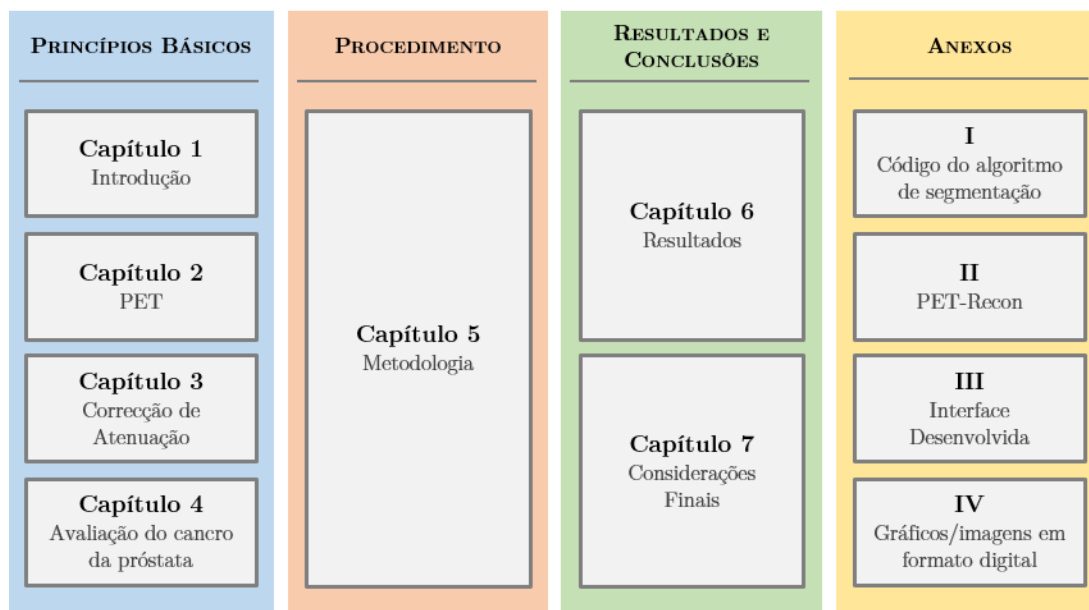


Figura 1.2 Diagrama representativo da estrutura geral da dissertação.

O Capítulo 1 introduz o tema de forma a contextualizar o leitor com o projecto, expondo os objectivos e a motivação bem como a importância do trabalho aqui apresentado.

Nos Capítulos 2, 3 e 4 são descritos os principais conceitos teóricos que servem de suporte à dissertação e que, em conjunto com o presente capítulo, constituem o primeiro bloco da tese intitulado de Princípios Básicos. Mais especificamente, o Capítulo 2 faz uma abordagem geral à PET, passando pelos princípios físicos, características dos equipamentos e pela aquisição e reconstrução de dados. No Capítulo 3 faz-se um levantamento do estado de arte, descrevendo os principais métodos desenvolvidos até à data para fazer face ao problema da atenuação verificada nas imagens de PET. Neste último dá-se especial ênfase à correcção de atenuação com base nos dados obtidos da CT, já que é o método utilizado no sistema Gemini TF da Philips disponível na Fundação Champalimaud. Por sua vez, o papel desempenhado pela PET/CT no diagnóstico e avaliação do cancro da próstata assim como o protocolo clínico utilizado encontram-se descritos no Capítulo 4.

No Capítulo 5 apresenta-se a metodologia proposta neste trabalho, a qual se divide em três secções principais: i) pré-análise das imagens de CT; ii) optimização da correcção de atenuação e iii) avaliação da correcção implementada. É também feita uma breve referência ao equipamento utilizado na aquisição das imagens.

Os dois capítulos que se seguem constituem o bloco designado por Resultados e Conclusões. No Capítulo 6 os resultados experimentais são simultaneamente enumerados e discutidos. Por fim, no Capítulo 7, apresentam-se as conclusões da realização do presente trabalho, assim como algumas das limitações e perspectivas futuras no que toca à implementação do método de correcção de atenuação proposto.

Os anexos são constituídos por: I - código do algoritmo de segmentação desenvolvido; II – interface da aplicação PET-Recon; III – interface desenvolvida; IV – imagens/gráficos resultantes do processamento (em formato digital – CD).

Capítulo 2

Tomografia por Emissão de Positrões

A Tomografia por Emissão de radiação é um ramo da imagem médica que contempla duas técnicas principais – PET e SPECT – as quais fazem uso de marcadores radioactivos de forma a visualizar e detectar alterações fisiológicas em estruturas anatómicas [10]. Em particular, a PET, alvo de estudo do presente trabalho, é uma técnica não invasiva de diagnóstico e investigação *in vivo* por imagem, capaz de mapear fenómenos fisiológicos, como por exemplo a actividade metabólica do corpo humano. É, deste modo, um exame imagiológico funcional que se baseia na determinação e análise da distribuição tridimensional no interior do corpo de um radiofármaco de tempo de semi-desintegração, administrado através de injeção intravenosa ou inalação [11].

A essência da PET é baseada nas propriedades físicas de alguns isótopos radioactivos, conhecidos como emissores de positrões, e na subsequente detecção da radiação gama (γ) emitida. O sistema de aquisição inclui detectores (que num tomógrafo de PET estão dispostos em anel em redor do paciente e que podem ser de vários tipos, sendo os mais utilizados os cristais de cintilação), conversores de sinal luminoso em sinal eléctrico – por exemplo, fotomultiplicadores (do inglês, *Photomultiplier Tube*, PMT) ou fotodíodos de avalanche (do inglês, *Avalanche Photodiode*, APD) – e electrónica de aquisição.

De modo geral um estudo de PET engloba os seguintes passos: i) produção do radiofármaco específico para a função celular a estudar; ii) administração do radiofármaco ao paciente; iii) aquisição e registo de dados; iv) reconstrução da imagem; v) análise da imagem gerada [10]. De referir que os dados adquiridos devem ser corrigidos, fazendo uma compensação que englobe tanto os fenómenos físicos associados à técnica como as limitações do equipamento, que podem influenciar negativamente a qualidade da imagem formada e a sua interpretação.

O presente capítulo tem por objectivo fazer uma abordagem teórica aos fenómenos físicos inerentes à PET, bem como aos radiofármacos utilizados neste tipo de exame. As características dos equipamentos tais como os vários tipos de resolução, tempo morto e sensibilidade de detecção são também especificadas. Por fim, são referidos os modos de

aquisição de dados assim como os algoritmos de reconstrução de imagem considerados mais relevantes.

Todos os conceitos aqui explorados apresentam grande relevância no contexto do trabalho, pelo que a sua compreensão assume crucial importância.

2.1. Radiofármacos utilizados em PET

A imagem por PET de uma estrutura em particular inicia-se com a produção de um radiofármaco que irá interagir com o corpo, tendo como objectivo a produção uma imagem. O radiofármaco incorpora dois componentes: um fármaco com características de vector fisiológico e um marcador radioactivo (radioisótopo) [10]. O primeiro pode incluir compostos orgânicos, inorgânicos e biomoléculas, sendo a sua função a de conduzir o radioisótopo para um determinado órgão ou tecido preferencial onde este é detectado [12]. Os isótopos utilizados em PET são, geralmente, produzidos num ciclotrão [9].

Muitos radiofármacos têm sido explorados com vista à obtenção de imagens de PET, no entanto, apenas alguns são regularmente utilizados na prática clínica. Geralmente, os fármacos são marcados com um dos seguintes radioisótopos emissores de positrões: ^{18}F , ^{13}N , ^{11}C , ^{15}O e ^{82}Rb [11]. Na Tabela 2.1 encontram-se sumarizados alguns dos radiofármacos utilizados em PET, os correspondentes análogos estruturais e possíveis aplicações.

Radiofármaco	Meia Vida (minutos)	Análogo Estrutural	Processo Fisiológico	Aplicação Clínica
^{18}F Desoxi-Glucose (^{18}FDG)	109,8	Glucose	Metabolismo da glucose	Oncologia, cardiologia, neuropsiquiatria
^{18}F Colina	109,8	Colina	Utilização de colina	Oncologia (Próstata)
^{18}F Dopa	109,8	Dopamina	Metabolismo de aminoácidos	Investigação do metabolismo catecolaminérgico pré-sináptico
^{11}C Metionina	20,3	Metionina	Síntese de proteínas	Oncologia
^{13}N Amónia	9,8	Nenhum	Perfusão tecidular	Estudos de activação cerebral e perfusão do miocárdio
^{15}O Água	2,1	Água	Perfusão tecidular	Estudos de activação cerebral e perfusão do miocárdio

Tabela 2.1 Radiofármacos utilizados em PET e suas aplicações. Adaptado de [11, 13, 14].

A grande vantagem dos radiofármacos utilizados em PET prende-se com o facto de estes serem análogos de moléculas biológicas presentes no organismo humano. Portanto, na maioria dos casos, uma verdadeira representação dos processos biológicos e fisiológicos pode ser conseguida após administração *in vivo* do radiofármaco, obtendo-se deste modo uma imagem molecular [13, 15]. Assim, a PET é uma técnica imagiológica em “tempo real” que permite estudar processos de extrema relevância tais como o metabolismo da glucose e o transporte de aminoácidos em tumores [16].

De salientar que as fontes emissoras de positrões da PET possuem um curto tempo de meia vida, o que acarreta limitações quanto ao tempo de síntese dos radiofármacos e no seu uso clínico. Assim, radiofármacos marcados com ^{15}O ($t_{1/2} = 2,1$ minutos) podem ser utilizados apenas quando o ciclotrão está próximo da sala de exame. Por outro lado, radiofármacos marcados com ^{18}F ($t_{1/2} = 109,8$ minutos) podem ser produzidos noutras instalações que fiquem localizadas a horas de distância da sua utilização [13].

O ^{18}F FDG é o radiofármaco mais utilizado em PET, proporcionando alta precisão na detecção da maior parte das doenças tumorais [17]. É uma molécula análoga à glucose, obtida a partir desta por substituição do grupo hidroxilo, na posição 2, pelo ^{18}F . Note-se a semelhança estrutural entre as duas moléculas ilustradas na Figura 2.1.

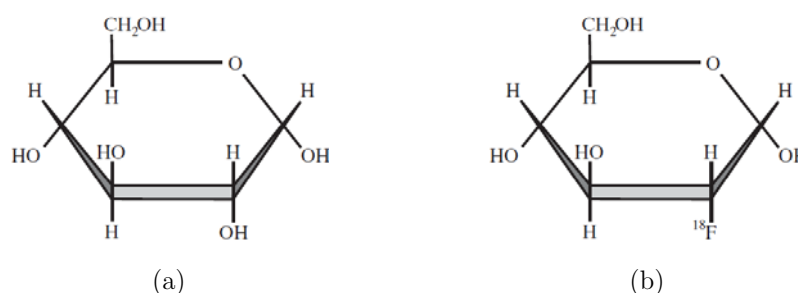


Figura 2.1 Estrutura das moléculas de (a) glucose e (b) flúor-desoxi-glucose (^{18}F FDG) [11].

A deslocação do ^{18}F FDG no organismo é feita via transporte enzimático, sendo capaz de penetrar as membranas celulares. No interior das células, o ^{18}F FDG sofre fosforilação devido a acção da enzima hexoquinase produzindo o ^{18}F FDG-6-P. Este composto, ao contrário da glucose, não é totalmente metabolizado, ficando temporariamente retido no interior das células. Assim, existe uma maior fixação deste composto nos tecidos com ávido consumo de glucose, como o caso dos tecidos tumorais, o que possibilita a determinação dos locais com elevada actividade metabólica, pela formação de uma imagem com contraste acentuado entre o local em questão e os restantes tecidos [18]. No entanto, deve ser referido que existem limitações à sua utilização enquanto radiofármaco. Destaca-se o facto de o metabolismo da glucose não aumentar significativamente em todos os tipos de tumor e, ainda, o facto de estados de inflamação e/ou infecção poderem elevar localmente os níveis de ^{18}F FDG [13]. É ainda importante salientar que devido à sua excreção via sistema urinário, o ^{18}F FDG não tem sido aplicado com sucesso na imagiologia da região pélvica [19]. Deste modo, surgiu a necessidade de desenvolver novos radiofármacos que colmassem tais falhas. A colina surge como uma molécula biológica de interesse, sendo a sua acção como radiofármaco, após marcação radioactiva, objecto de análise no presente trabalho.

A colina é uma amina quaternária que actua como molécula precursora na biossíntese de fosfolípidos, como a fosfatidilcolina (o maior componente da membrana plasmática celular) [20, 21]. Em tumores malignos, os constituintes das membranas celulares apresentam elevada proliferação e metabolismo, existindo, por isso, um aumento da captação de colina nesses locais. Após vários processos metabólicos, a colina marcada

radioactivamente consegue integrar-se nos fosfolípidos da membrana celular e, à medida que as células tumorais se replicam, o mesmo acontece às suas membranas, pelo que a taxa de fixação do radiofármaco nos tumores é proporcional à taxa de duplicação dos mesmos [22]. A colina tanto pode ser marcada com ^{11}C (^{11}C -Colina, ou ^{11}CCh) como com ^{18}F (^{18}F Fluorocolina, ou ^{18}FCh) [23]. A curta meia vida do ^{11}C (20 minutos) limita a utilização da ^{11}CCh em centros que não possuam um ciclotrão. Neste sentido, a maioria dos centros de PET utilizam a ^{18}FCh pois possui meia vida superior. No entanto, este radiofármaco, contrariamente à ^{11}CCh , pode causar artefactos nas imagens da zona pélvica, dada a sua excreção não desprezável pela urina, o que complica a interpretação das imagens obtidas [24, 25]. De salientar que não existem dados disponíveis que permitam comparar directamente a precisão da ^{11}CCh e da ^{18}FCh , apesar da sensibilidade de ambos os radiofármacos ser semelhante [26]. A Tabela 2.2 resume algumas características dos radiofármacos anteriormente especificados.

	^{18}FDG	^{11}CCh	^{18}FCh
Distribuição normal	Miocárdio, intestino, baço, fígado, rim	Pulmão, fígado, rim, supra-renal, pâncreas	Córtex renal, fígado, baço, glândulas salivares, pâncreas
Modo primário de excreção	Renal	Intestinal	Urinário
Actividade urinária?	+++	+	++*

Tabela 2.2 Características dos radiofármacos ^{18}FDG , ^{11}C -Colina e ^{18}F Fluorocolina. *Com início 5 minutos após a injeção do radiofármaco. Adaptado de [25].

2.2. Princípios Físicos

A obtenção de uma imagem do corpo humano por PET assenta na detecção de radiação *in vivo*, tendo esta radiação origem no decaimento de um isótopo instável. Os próximos subcapítulos visam abordar a forma como esta radiação é produzida, como interage com os tecidos e ainda, que tipos de eventos podem ser detectados pelo sistema.

2.2.1. Produção da Radiação

Como o próprio nome indica, os radioisótopos utilizados em PET emitem positrões ao sofrerem decaimento radioactivo. O processo pelo qual os isótopos decaem é um tipo de decaimento β , no qual uma partícula positivamente carregada (denotada β^+) é emitida de um núcleo rico em protões, ou seja, com excesso de cargas positivas, na tentativa de se tornar mais estável [13, 15]. Este processo caracteriza-se pela transmutação nuclear de um protão ($^1_1p^+$) num neutrão (1_0n) com emissão de um positrão ($^0_1\beta^+$) e de um neutrino do electrão (ν) [Equação 2.1]. A expressão geral do decaimento β^+ para um átomo é dada pela Equação 2.2, onde X corresponde ao núcleo progenitor instável, Y ao núcleo descendente e Q ao excesso energia (partilhado entre o positrão, o neutrino e o núcleo descendente) [27].

$${}^1_1p^+ \rightarrow {}^1_0n + {}^0_1\beta^+ + \nu \quad \text{Equação 2.1}$$

$${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z-1}Y + {}^0_1\beta^+ + \nu + Q(+e^-) \quad \text{Equação 2.2}$$

Após ser emitido do núcleo, o positrão perde energia cinética por processos de ionização e dispersão devido a interações com o meio envolvente. Ao se aproximar do repouso, geralmente num espaço de poucos milímetros em relação ao local de origem (*positron range*), o positrão pode combinar-se com um electrão numa reacção de aniquilação [4]. De acordo com as leis de conservação da energia e do momento linear, as massas do positrão e do electrão são convertidas em dois fótons γ de 511 keV cada – fótons de aniquilação – emitidos em direcções diametralmente opostas, ou seja, formando um ângulo de 180° entre si tal como ilustrado na Figura 2.2. Tal apenas acontece se a aniquilação se der com o positrão já em repouso, isto é, sem energia cinética.

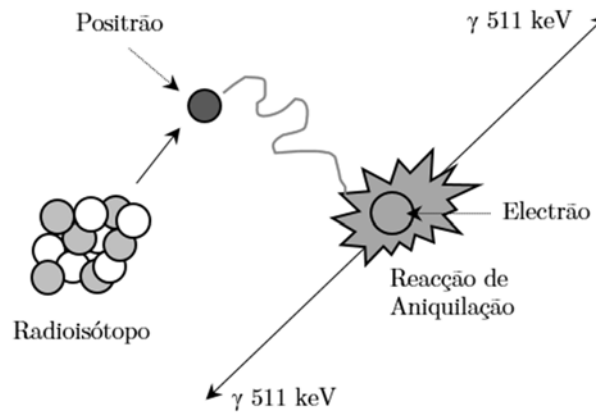


Figura 2.2 Representação esquemática da cadeia de eventos Reacção de aniquilação positrão-electrão resultando na emissão de dois fótons gama de 511 keV antiparalelos. Adaptado de [28].

O princípio fundamental subjacente à técnica de PET reside na detecção em coincidência do par de fótons que resultou de uma mesma reacção de aniquilação de um positrão emitido pela fonte radioactiva. No entanto, devido ao facto de os fótons emitidos poderem interagir com o meio que os rodeia, estes podem ser completamente absorvidos ou dispersos, afectando tanto o número de contagens como as coincidências verdadeiras registadas. Assim, tanto a absorção como a dispersão resultam na atenuação dos fótons sendo detalhadamente abordadas na secção 2.2.3.3.

2.2.2. Detecção da Radiação

A detecção em coincidência, possibilitada pela colinearidade dos fótons emitidos, é um dos pontos-chave da PET na medida em que permite que a colimação dos fótons seja feita electronicamente, ou seja, sem recurso a colimadores físicos como os que são utilizados em SPECT e que diminuem a sensibilidade de detecção e resolução das imagens [4].

Ao serem emitidos, os fótons resultantes da reacção de aniquilação, por serem altamente energéticos, podem atravessar o corpo do paciente sem que sejam absorvidos. Assim, é possível a sua detecção externa por meio de pares de cristais de cintilação opostos no equipamento. Estes cristais actuam como transdutores de energia convertendo os fótons γ em luz visível. De seguida, o sinal luminoso é convertido num sinal eléctrico por meio de, por exemplo, fotomultiplicadores. Um evento em coincidência é considerado verdadeiro quando os dois sinais eléctricos gerados são registados num circuito de coincidência electrónico dentro dos limites de uma janela temporal pré-definida, designada por janela temporal de coincidências. Na PET é também possível seleccionar o intervalo de energia dos fótons no qual são avaliadas as coincidências, atribuindo-se a designação de janela de energia de coincidências, ou simplesmente janela de energia [9].

Sempre que se regista uma coincidência no sistema é definida uma linha de resposta (do inglês, *Line of Response*, LOR), que corresponde à linha imaginária que une os dois cristais onde foram detectados os fótons provenientes da mesma reacção de aniquilação [29] – Figura 2.3. No entanto, é de salientar que a LOR passa pelo ponto de aniquilação e não pelo ponto onde ocorreu emissão do positrão. Na água, o maior constituinte dos tecidos biológicos, o alcance médio dos positrões emitidos pelos radionuclídeos da PET varia entre 1 e 2 mm [30]. Assim, a LOR detectada passará muito próximo do local onde ocorreu a emissão do positrão, pelo que a estimação da distribuição do radiofármaco no tecido em estudo é feita com relativa precisão.

O número de contagens registadas ao longo das várias LORs é armazenado num histograma, sendo posteriormente utilizado no processo de reconstrução da imagem.

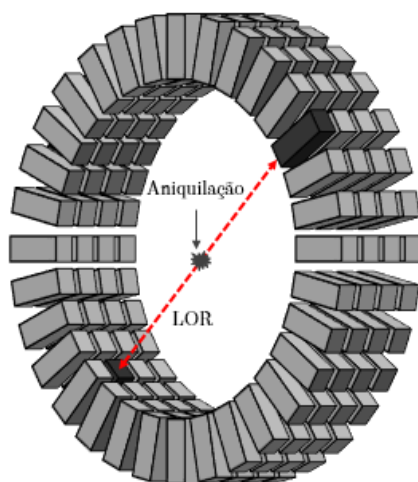


Figura 2.3 Representação esquemática de uma LOR (linha a tracejado) que une os dois cristais (a cinza escuro) onde foram detectados os fótons que resultaram do evento de aniquilação assinalado.

Idealmente, os fótons de aniquilação abandonam o corpo do paciente sem sofrer qualquer evento dispersivo e são detectados num intervalo de tempo dentro da janela temporal de coincidências definida. Estes eventos são conhecidos como coincidências verdadeiras e contribuem para a formação de uma imagem que traduz a real distribuição

do radiofármaco no organismo. No entanto, existem outros eventos cujas LORs que os descrevem não possuem qualquer correlação espacial com os pontos de emissão dos pósitrons que os originaram, e podem ser classificados como [Figura 2.4] [27]:

- eventos únicos (*singles*): quando apenas um fóton é registado pelo detector. Neste caso não é possível formar uma LOR pelo que o evento é rejeitado;
- coincidências aleatórias (*random*): ocorrem quando dois fótons provenientes de dois eventos de aniquilação distintos são detectados em coincidência, dentro da mesma janela temporal, como se fossem provenientes de um mesmo evento de aniquilação, sobrepondo um ruído de baixa frequência nos eventos verdadeiros [29];
- coincidências dispersas (*scatter*): quando um ou ambos os fótons que resultaram de uma única aniquilação sofrem dispersão de Compton (efeito abordado em 2.2.3.2). Neste caso os fótons perdem energia e sofrem um desvio em relação à sua trajetória inicial. A LOR formada não apresenta qualquer relação com o local onde a reacção de aniquilação ocorreu. A detecção deste tipo de eventos faz com que a imagem se apresente desfocada o que pode conduzir a erros de quantificação [29];
- coincidências múltiplas: quando são detectados mais do que dois fótons em simultâneo. Este evento é rejeitado pois não permite a formação de uma LOR única.

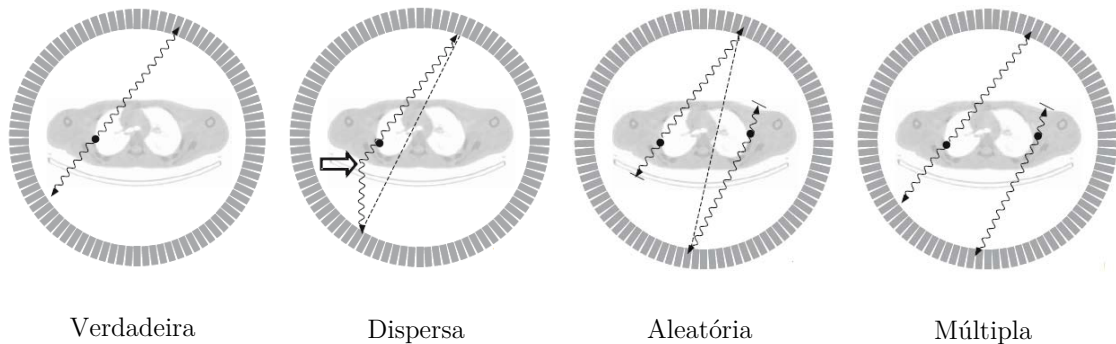


Figura 2.4 Tipos de coincidências que podem ser registadas num sistema em anel de PET. O ponto preto indica o local de aniquilação do positrão. No caso das coincidências dispersa e aleatória, a linha a tracejado representa a LOR. Adaptado de [27].

Vários esforços têm sido desenvolvidos de forma a incrementar a taxa de eventos verdadeiros registados sem que o número de coincidências aleatórias e dispersas aumente em consequência. Nesse sentido, foram implementados e continuam a ser desenvolvidos detectores mais rápidos, com janelas temporais de coincidência cada vez mais estreitas. No caso específico das coincidências dispersas, pode ser feita uma compensação matemática baseada em simulação Monte Carlo e na fórmula de Klein-Nishina [29]. Tal não vai ser especificado pois não se insere no âmbito desta dissertação.

2.2.3. Interação da Radiação com a Matéria

Os fótons são radiação ionizante, depositando energia nos tecidos em dois passos: (1) transferência de energia para uma partícula carregada (elétron ou positrão) e (2) deposição de energia no meio pelas partículas carregadas. Ao penetrarem nos tecidos, os fótons podem interagir com os átomos do meio. Existem vários tipos de interações, umas apenas com interesse teórico, e outras de grande importância na física médica uma vez que desempenham um papel fundamental na formação de imagens, radioterapia e ainda na dosimetria [31].

Os três principais mecanismos segundo os quais os fótons interagem com o meio que os envolve são: o efeito fotoeléctrico, a dispersão de Compton e a produção de pares. Este último caracteriza-se pela produção espontânea de um par elétron/positrão quando um fóton passa na vizinhança de um núcleo, sendo o mecanismo de interação dominante para altas energias. Contrariamente ao fóton, tanto o elétron como o positrão possuem massa de repouso não nula pelo que, neste processo, se pode considerar que existe a conversão de energia em massa [32]. Para que se verifique conservação do momento linear, esta interação deve ocorrer no campo Coulombiano de um núcleo atómico [31]. Por outro lado, estrangimentos de conservação de energia exigem ainda que a energia do fóton seja, pelo menos, duas vezes superior ao equivalente em energia da massa de repouso do elétron, ou seja, 1,022 MeV. Assim, considerando as energias dos fótons que resultam da reacção de aniquilação (511 keV), verifica-se que este efeito não assume particular interesse em PET, pelo que não será discriminado no decorrer do trabalho.

2.2.3.1. Efeito Fotoeléctrico

À medida que penetra na matéria, um fóton pode experienciar várias interações com os átomos do meio. O efeito fotoeléctrico consiste na interação entre um fóton e um elétron orbital de estado ligado, geralmente da camada orbital K [31]. Tal processo deve ser interpretado como uma interação entre um fóton e um átomo, para que exista conservação do momento linear [32].

Por este processo, o fóton resultante da aniquilação é absorvido pelo átomo, que fica num estado excitado. Para retornar à estabilidade, o átomo emite um elétron orbital (com energia cinética E_k), geralmente das camadas mais internas e, por isso, fortemente ligado ao átomo. O elétron orbital ejectado é comumente designado de fotoelétron. Para que ocorra efeito fotoeléctrico, a energia do fóton incidente ($h\nu$) deve ser, no mínimo, igual à energia de ligação do elétron no átomo (E_L). Assim, de modo a garantir a conservação da energia, o fotoelétron é emitido com energia cinética igual à diferença entre a energia do fóton e a energia de ligação do elétron [Equação 2.3].

$$E_k = h\nu - E_L \quad \text{Equação 2.3}$$

Ao ser ejetado o fotoelectrão deixa uma lacuna ficando, deste modo, o átomo ionizado. Tal lacuna pode ser preenchida por um electrão de uma camada mais externa ocorrendo, no processo, emissão de um fotão devido à diferença de energias de ligação entre os dois níveis envolvidos. Geralmente, o fotão pertence à região dos raios-X do espectro electromagnético e designa-se por radiação característica. Este processo encontra-se representado na Figura 2.5 (a).

Um fotão característico emitido em consequência do efeito fotoeléctrico pode interagir com outro electrão orbital, levando à sua emissão, desde que a sua energia supere a energia de ligação do electrão em causa [Figura 2.5 (b)]. Neste caso, o electrão denomina-se electrão *Auger*, sendo a sua ejeção não acompanhada da emissão de radiação de fluorescência.

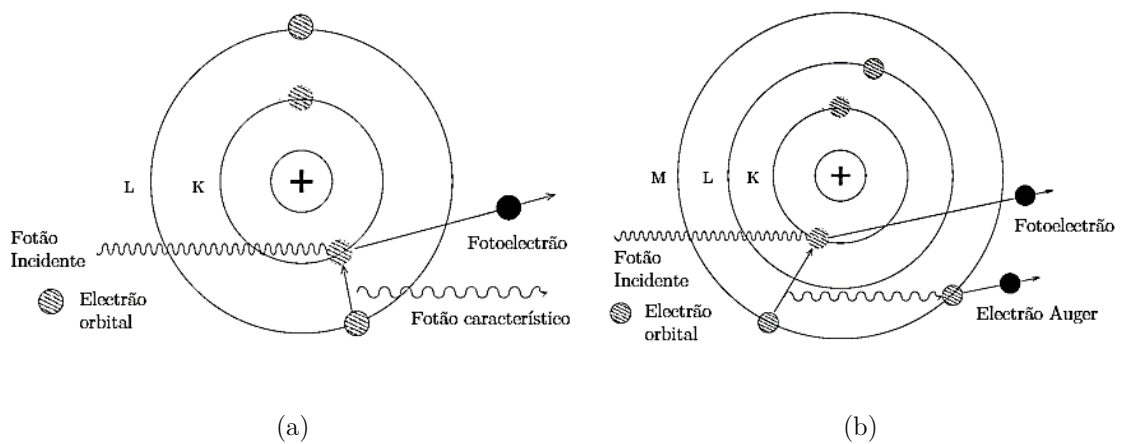


Figura 2.5 Esquematisação do efeito fotoeléctrico. (a) Ao ser ejetado, o electrão da camada K deixa uma lacuna que é preenchida por outro electrão de um nível de energia superior. Tal resulta na emissão de um fotão característico com energia igual à diferença de energia entre os dois níveis; (b) Após um processo idêntico ao descrito em (a), o fotão libertado pode interagir com outro electrão (de *Auger*), resultando na sua emissão. Adaptado de [32].

O efeito fotoeléctrico domina no tecido humano a baixas energias, mais especificamente energias inferiores a 100 keV assumindo, desta forma, particular importância na imagem por raios-X e na imagem com radionuclídeos de baixa energia. A radiação de aniquilação, por sua vez, apresenta uma energia de 511 keV pelo que se verifica que este efeito apresenta pouco impacto no que se refere à Tomografia por Emissão de Positrões. No entanto, sistemas combinados de PET/CT têm sido desenvolvidos, onde o sistema de CT é utilizado para corrigir a atenuação dos dados da PET (assunto posteriormente abordado). Aqui, o conhecimento da física da interacção via efeito fotoeléctrico é de crucial importância no ajuste dos factores de atenuação da CT (raio-X) para os valores apropriados para a radiação de 511 keV [27].

2.2.3.2. Dispersão de Compton

A dispersão de Compton consiste na interacção inelástica entre um fóton e um electrão orbital fracamente ligado, assumindo-se que este último está em repouso [15]. Contrariamente ao efeito fotoeléctrico, na dispersão de Compton a energia do fóton de aniquilação incidente não é totalmente absorvida. Neste caso, a perda de energia do fóton é dividida entre a energia de ligação e a energia cinética transmitida ao electrão de Compton. Após a interacção, a trajectória do fóton incidente é deflectida num ângulo θ (ângulo de dispersão) proporcional à energia perdida. Por outro lado, o electrão, devido ao facto de as energias de ligação serem pequenas, é ejectado do átomo deixando-o ionizado. Na Figura 2.6 encontra-se esquematizado o processo descrito.

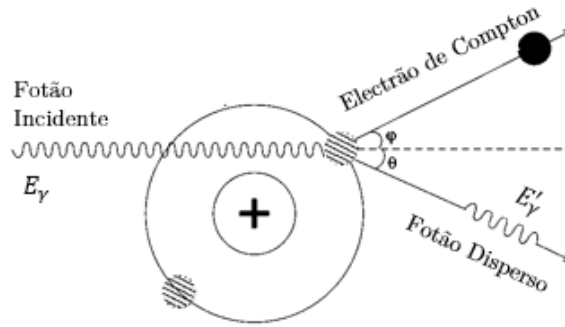


Figura 2.6 Dispersão de Compton para um fóton com energia inicial E_γ . Do processo resulta um fóton disperso de menor energia (E'_γ) e um electrão que é ejectado da sua órbita – electrão de Compton. Adaptado de [32].

A energia do fóton após a dispersão pode ser calculada com base na equação de Compton, onde E_γ e E'_γ correspondem, respectivamente, à energia inicial do fóton e à energia do fóton após a interacção. Particularizando o caso dos fótons de aniquilação onde E_γ vale 511 keV e, sabendo que m_0c^2 corresponde a este mesmo valor de energia, tem-se que a equação de Compton pode ser simplificada como se indica na Equação 2.4.

$$E'_\gamma = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{E_\gamma}{m_0c^2}(1 - \cos \theta)} = \frac{511}{2 - \cos \theta} \quad \text{Equação 2.4}$$

De salientar que o fóton disperso poderá, dependendo da energia e do local de interacção, sofrer nova interacção, como por exemplo, um processo fotoeléctrico ou outra dispersão de Compton. Os fótons dispersos, ao serem detectados, constituem a fonte das chamadas coincidências dispersas, podendo estas contribuir significativamente para a degradação da imagem obtida por PET.

O efeito de Compton predomina no tecido humano na gama de energias que varia entre 100 keV a 2 MeV, sendo o efeito de maior impacto em PET [27].

2.2.3.3. Atenuação de Fótons

O conceito geral de atenuação, em medicina nuclear, refere-se à diminuição do número de coincidências detectadas por meio de absorção (efeito fotoelétrico) ou dispersão (efeito de Compton) de um ou ambos os fótons de aniquilação ao longo do seu percurso desde a fonte até ao detector [9, 33].

Considere-se a Figura 2.7, a qual pretende ilustrar a detecção dos dois fótons que resultam do evento de aniquilação representado, após terem percorrido diferentes distâncias, D_1 e D_2 , até encontrar os detectores. Para que um dado evento seja registado, ambos os fótons devem ser detectados em coincidência. A probabilidade total de detecção, p , depende do produto das probabilidades de cada um dos fótons conseguir escapar do corpo do paciente, e é expressa pela Equação 2.5:

$$\begin{aligned} p &= p_1 \cdot p_2 = e^{-\int_{D_1} \mu(x) dx} \cdot e^{-\int_{D_2} \mu(x) dx} \\ &= e^{-\int_{D_1+D_2} \mu(x) dx} \end{aligned} \quad \text{Equação 2.5}$$

onde $\mu(x)$ corresponde ao coeficiente de atenuação linear do tecido que se encontra na posição x de uma dada LOR e expressa a probabilidade local, por unidade de distância percorrida, de um fóton ser atenuado pelo meio através do qual se desloca [9, 34]. De referir que o coeficiente de atenuação linear depende da energia dos fótons em causa (neste caso, 511 keV) e das propriedades do meio que estes atravessam.

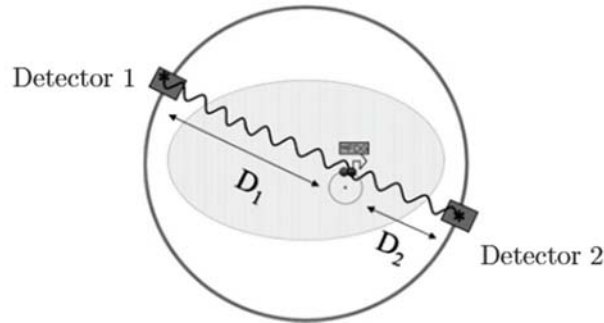


Figura 2.7 Atenuação em PET. Os dois fótons de 511 keV são detectados por dois detectores após atravessarem tecidos de espessura diferente – D_1 e D_2 . A atenuação ao longo de uma LOR é independente do local onde o positrão foi aniquilado, dependendo apenas da espessura total percorrida no corpo do paciente. Adaptado de [9].

Relativamente à Figura 2.7 é ainda importante salientar que a probabilidade de atenuação que afecta o evento em coincidência representado apenas depende do integral ao longo da distância $D_1 + D_2$, a qual é fixa em sistemas de PET com geometria anelar. Deste modo é possível concluir que, para uma dada LOR, a probabilidade de atenuação é independente da posição da fonte.

A atenuação dos fótons contribui significativamente para a degradação visual e quantitativa das imagens de PET. No entanto, o padrão de atenuação não é homogéneo, o que faz com que as imagens obtidas apresentem não uniformidades. Tal ocorre devido ao facto de existir maior perda de coincidências nos tecidos centrais em relação aos tecidos periféricos [Figura 2.8] uma vez que, fótons provenientes de regiões mais internas podem ter que atravessar vários órgãos ao longo de uma LOR até encontrarem os detectores [15].

Várias estratégias de correcção podem ser empregues para compensar os efeitos da atenuação nas imagens, sendo objecto de análise do Capítulo 3.

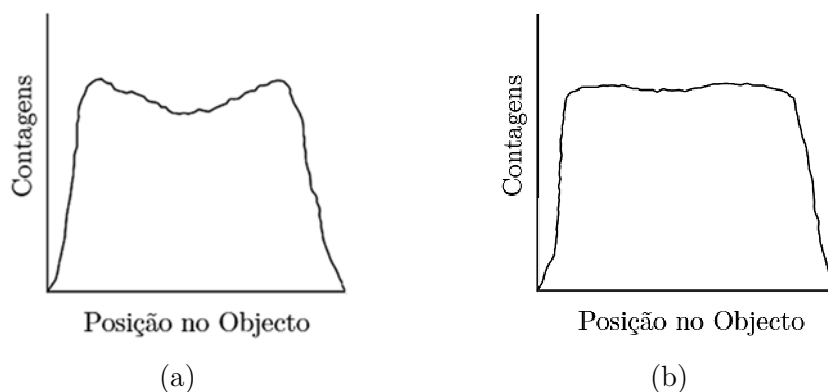


Figura 2.8 Variação do número de coincidências registadas com a posição ao longo do objecto. (a) O perfil dos dados adquiridos revela uma diminuição do número de contagens na região central da estrutura em análise. (b) O mesmo perfil com correcção de atenuação. Adaptado de [15].

2.3. Características dos Equipamentos de PET

A aquisição de imagens detalhadas e de boa qualidade que espelhem alterações metabólicas no organismo é o principal objectivo de um estudo de PET. A formação da imagem é dependente da eficiência do sistema de detecção, ou seja, das características físicas do próprio equipamento. Tanto o tipo de cristal e a geometria do detector como a própria electrónica do sistema condicionam o tempo morto, a sensibilidade de detecção e a resolução espacial, temporal e em energia do equipamento. Estes parâmetros influenciam directamente a detecção dos pares de fótons e a capacidade de classificar correctamente o tipo de evento registado. O conhecimento das características de um equipamento PET assume maior importância quando se pretende recolher informação quantitativa do exame.

2.3.1. Tempo Morto do Sistema

Como referido anteriormente, quando um fóton γ atinge um detector, este é absorvido no interior do cristal produzindo um sinal luminoso, o qual é colectado por vários tubos fotomultiplicadores. A energia e a posição onde ocorreu evento são determinadas e, finalmente, a coincidência detectada é processada.

O tempo total requerido para completar os passos descritos é definido como o tempo morto do sistema (δ). Durante este tempo, o sistema de detecção é incapaz de colectar novos fótons, os quais são perdidos. Quando se trabalha com elevadas taxas de contagem, as perdas de fótons são principalmente devidas ao tempo morto do sistema [29].

2.3.2. Sensibilidade de Detecção

A sensibilidade de detecção de um tomógrafo PET é um parâmetro que representa a relação entre o número de coincidências verdadeiras registadas e a actividade real da fonte emissora de positrões [15, 29]. É expressa em contagens por segundo por microcurie ($\text{cps}/\mu\text{Ci}$ ou cps/kBq). Quanto mais elevada for a sensibilidade de um detector, maior será o número de coincidências registadas e, conseqüentemente, melhor será a estatística da imagem final. Desta forma, imagens obtidas com equipamentos de elevada sensibilidade apresentam maior razão sinal ruído (do inglês, *Signal-to-Noise Ratio*, SNR) [27].

Os dois principais factores que influenciam a sensibilidade de detecção são a geometria do *scanner* e a eficiência do cristal de cintilação, ou seja, o poder de paragem dos detectores para os fótons de 511 keV [15]. Depois de entrar no detector, um fóton percorre uma dada distância no cristal antes de depositar toda a sua energia. Esta distância é determinada pelo comprimento médio de atenuação do cristal com o qual o fóton interage, sendo que quando menor, maior é o poder de paragem do cristal [27].

2.3.3. Resolução Espacial

Na PET, a resolução espacial é uma medida da capacidade do equipamento reproduzir fielmente a imagem de um objecto e, por isso, descrever correctamente as variações de distribuição da radioactividade no mesmo. Empiricamente é definida como a distância mínima a partir da qual o sistema de detecção consegue distinguir dois pontos numa imagem [15].

Existem alguns factores que limitam a resolução espacial do tomógrafo, podendo estes ser de natureza tanto física como técnica. Por um lado, o local onde ocorre a emissão do positrão não corresponde exactamente à posição onde a reacção de aniquilação tem lugar [15]. Por outro lado, a emissão do par de fótons não ocorre em sentidos estritamente paralelos uma vez que, no momento da aniquilação, o centro de massa do conjunto electrão-positrão não se encontra em repouso [29]. Neste caso, a LOR resultante não intersecta o verdadeiro ponto de aniquilação.

De igual importância é o erro de paralaxe que resulta da incerteza do ponto do cristal onde o fóton de aniquilação é completamente absorvido – profundidade de interacção no cristal (do inglês, *Depth of Interaction*, DOI). Se a DOI não for medida precisamente, assume-se que a interacção ocorre à face do cristal, pelo que uma LOR incorrecta é atribuída a esta interacção o que, em última instância, diminui a nitidez da imagem reconstruída [10]. A Figura 2.9 ilustra esta última situação.

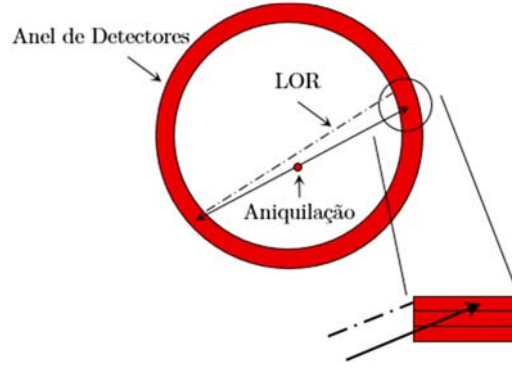


Figura 2.9 Importância da DOI na resolução espacial de um equipamento PET. Sem informação da DOI é atribuída incorrectamente uma LOR baseada na interação com a face do cristal [10].

2.3.4. Resolução em Energia

A resolução em energia de um detector caracteriza a capacidade para discriminar fótons com energias ligeiramente diferentes. Uma boa resolução em energia permite definir janelas de energia para aceitação de coincidências mais estreitas, o que faz com que o detector consiga distinguir coincidências verdadeiras de dispersas com maior eficiência. Na PET, a resolução em energia é geralmente referida em termos da FWHM (largura a meia altura, do inglês *Full Width at Half Maximum*) do fotopico que se pode observar no espectro de energia dos fótons de aniquilação – Equação 2.6 [27].

$$\text{Resolução em Energia (\%)} = \frac{\Delta E}{E} = \frac{FWHM}{511} \cdot 100 \quad \text{Equação 2.6}$$

No espectro da Figura 2.10 o fotopico diz respeito à energia média dos fótons que incidem no cristal e que no caso específico da PET corresponde aos 511 keV da radiação de aniquilação. A região de Compton surge devido à deposição parcial de energia nos detectores por parte dos fótons que sofreram uma ou múltiplas dispersões de Compton.

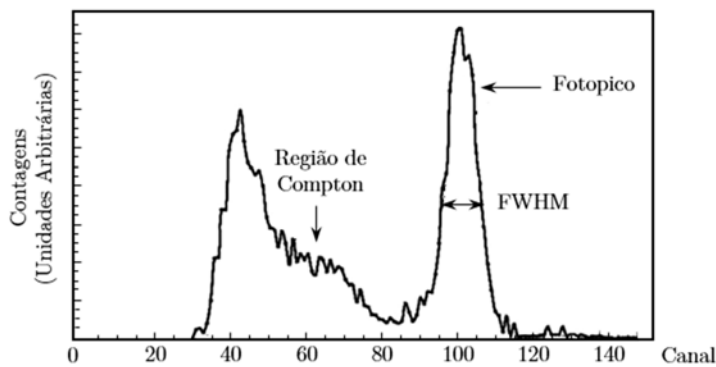


Figura 2.10 Espectro de energia dos fótons incidentes num cristal de cintilação de um equipamento PET. Adaptado de [27].

2.3.5. Resolução Temporal

A resolução temporal expressa a capacidade de um equipamento PET determinar a diferença temporal entre a detecção dos dois fótons de aniquilação. Uma melhor resolução temporal significa que podem ser seleccionadas janelas de coincidência mais estreitas, uma vez que os detectores possuem uma maior capacidade em discernir que pares de fótons foram efectivamente originados numa única reacção de aniquilação. Tal permite reduzir o número de coincidências aleatórias registadas o que, consequentemente, evita a saturação do sistema em estudos com elevadas taxas de contagem e contribui para melhorar a estatística da imagem final.

2.3.6. Time of Flight (TOF)

Um dos progressos mais importantes na tecnologia da PET consistiu na introdução comercial de sistemas que utilizam esquemas de aquisição de Tempo de Voo (do inglês, *Time of Flight*, TOF). Tal apenas foi possível após dotar os tomógrafos PET com cristais de cintilação mais rápidos, com maior poder de paragem e, consequentemente, com melhor resolução temporal, tais como os de Cério dopados tanto com Oxiortosilicato de Lutécio (do inglês, *Lutetium OxyorthoSilicate*, LSO:Ce) como com Oxiortosilicato de Lutécio e Ítrio (do inglês, *Lutetium Yttrium OxyorthoSilicate*, LYSO:Ce) [35].

A utilização da técnica de TOF associada à PET tem por objectivo restringir a região da LOR onde ocorreu a reacção de aniquilação. Para tal é efectuada a medição da diferença no tempo entre a chegada dos dois fótons de 511 keV aos detectores, tal como ilustrado na Figura 2.11.

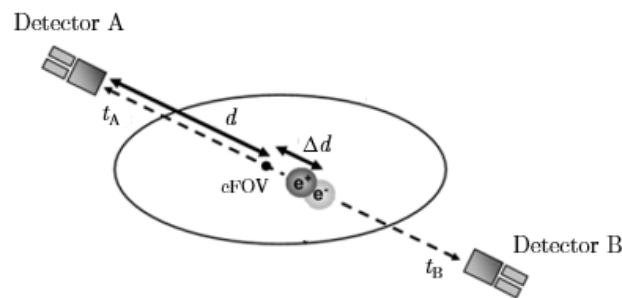


Figura 2.11 Diagrama esquemático que ilustra o princípio da técnica de TOF. A diferença no tempo de chegada ($t_A - t_B$) dos dois fótons está relacionada com Δd . Utilizando a informação de TOF, o ponto de aniquilação é determinado dentro do intervalo espacial de $(c \cdot \Delta t) / 2$. Adaptado de [36].

Suponha-se que ambos os detectores se encontram a igual distância, d , do centro do FOV (cFOV) e que a reacção de aniquilação ocorre a uma distância $d + \Delta d$ do detector A e $d - \Delta d$ do detector B. Uma vez que os fótons se deslocam à velocidade da luz (c), a diferença entre os respectivos tempos de chegada aos detectores é dada pela Equação 2.7, que

representa a resolução temporal do *scanner*. Note-se que fótons originados em cFOV ($\Delta d=0$) obviamente atingem os detectores em simultâneo [36].

$$\Delta t = t_A - t_B = \frac{2 \cdot \Delta d}{c} \quad \text{Equação 2.7}$$

A informação do TOF pode ser incorporada directamente no algoritmo de reconstrução de imagem, conduzindo a um aumento na SNR proporcional a $\sqrt{D/\Delta d}$, onde D corresponde ao diâmetro do paciente [36]. Assim, as vantagens associadas à técnica de TOF tornam-se mais significativas em pacientes mais pesados, onde a qualidade da imagem é, em geral, pior devido ao aumento das fracções de radiação dispersa e atenuada [37].

A Figura 2.12 ilustra as diferenças entre a PET convencional e a PET/TOF. Na PET convencional, existe igual probabilidade de detectar o evento ao longo de uma dada LOR. Por outro lado, na PET/TOF, a diferença de tempo entre a detecção dos dois fótons é utilizada para criar uma distribuição de probabilidades, localizando a posição onde ocorreu a aniquilação a uma distância Δd do cFOV. Por exemplo, um *scanner* com resolução temporal de 500 ps consegue detectar o local de aniquilação com uma incerteza espacial de 7,5 cm FWHM. Esta incerteza contrasta com a situação em que não se dispõe de informação TOF e na qual a posição de aniquilação é igualmente provável em toda a LOR. Para este mesmo caso, considerando um diâmetro de 40 cm, a SNR aumenta num factor de 2,3 [36].

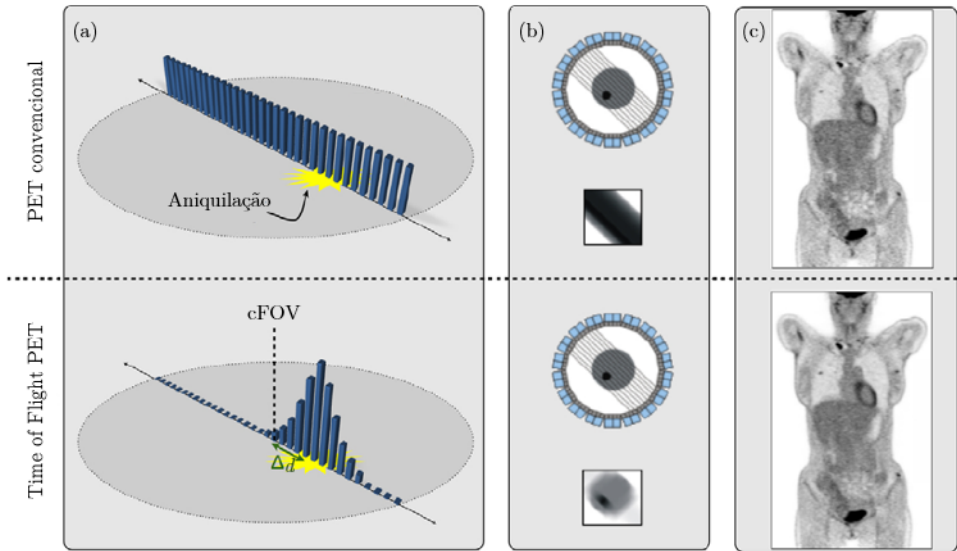


Figura 2.12 Diagrama esquemático ilustrativo da aquisição de dados em PET convencional e com a incorporação da reconstrução TOF. (a) Perfil da distribuição de probabilidades. (b) A distribuição de probabilidades e a resolução temporal do sistema de detecção podem ser incorporadas no processo de reconstrução, aqui ilustrado para apenas uma projecção. (c) Imagens de PET reconstruídas verificando-se um aumento da SNR na PET/TOF. Adaptado de [37].

2.4. Aquisição e Reconstrução de Dados

O processo de formação de uma imagem por PET não é imediato. Após a aquisição das várias projecções durante o exame, há que processar os dados armazenados por meio de algoritmos de reconstrução de imagem de modo a obter-se, como resultado final, uma imagem que reflecta a distribuição do radiofármaco no organismo e que permita inferir sobre o estado de saúde da estrutura anatómica em estudo.

Nesta secção serão abordados os diferentes modos de aquisição de dados bem como o processo de reconstrução de imagem. Este último divide-se essencialmente na organização dos dados adquiridos e posterior aplicação do algoritmo de reconstrução.

2.4.1. Modos de Aquisição

De forma a registar o maior número de coincidências verdadeiras possível, os equipamentos PET incorporam múltiplos anéis de detectores de modo a expandir o campo de visão axial (do inglês, *Axial Field of View*, AFOV) do *scanner*. Os sistemas comerciais disponíveis possuem 18 a 52 anéis de detectores proporcionando um AFOV que pode variar entre 15 e 22 cm [9].

Um dos factores de degrada significativamente a qualidade da imagem obtida em PET é a detecção de coincidências aleatórias e dispersas. Na tentativa de eliminar este tipo de ocorrências, alguns equipamentos possuem septos anelares de tungsténio ou chumbo, posicionados na linha de junção entre cada anel de detectores. Neste tipo de aquisição – modo 2D – os septos funcionam como os colimadores de orifícios paralelos utilizados na imagem de câmara gama convencional, impedindo que fótons dispersos e aleatórios atinjam os detectores [15]. No modo 2D, as coincidências são registadas para fótons detectados dentro do mesmo anel (*direct plane*) ou em anéis adjacentes (*cross plane*), tal como representado na Figura 2.13 (a).

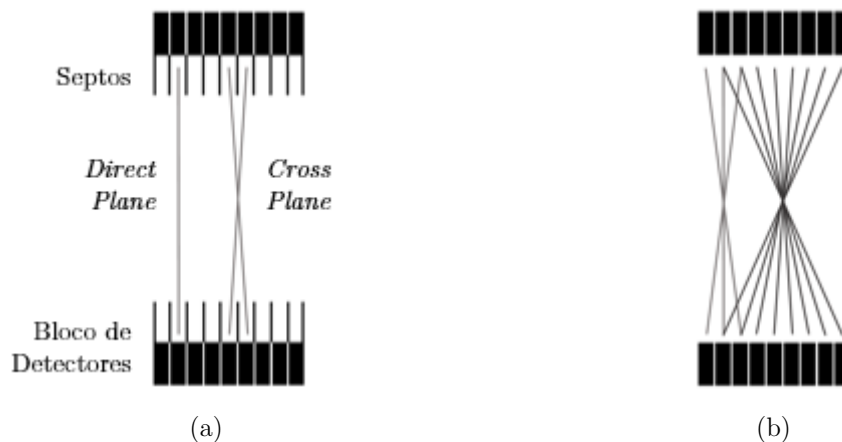


Figura 2.13 Comparação entre os modos de aquisição 2D (a) e 3D (b). A remoção dos septos no modo 3D aumenta significativamente a sensibilidade do *scanner*. No entanto, este ganho está associado a um aumento das coincidências aleatórias e dispersas registadas. Adaptado de [29, 38].

A desvantagem associada ao modo 2D pretende-se com a baixa sensibilidade de detecção do *scanner*. Um aumento de sensibilidade pode ser conseguido pela remoção dos septos, o que permite colectar todas as LORs formadas entre qualquer par de detectores [Figura 2.13 (b)]. Esta abordagem, designada de modo de aquisição 3D, produz alterações importantes no desempenho físico do equipamento e requer algoritmos de reconstrução 3D especiais. Neste tipo de aquisição, a sensibilidade é aproximadamente 5 vezes superior quando comparada com a do modo 2D [29]. No entanto, é ainda importante referir que o número de coincidências aleatórias e a fracção de radiação dispersa detectada aumenta, assim como o aumento da taxa de contagens pode resultar na perda de eventos devido ao tempo morto dos detectores [15, 29]. Desta forma, para retirar proveito das vantagens oferecidas pelo modo 3D, é necessário que os *scanners* sejam dotados de electrónica e detectores rápidos, que consigam suportar as elevadas taxas de contagem.

2.4.2. Organização dos Dados

Num exame de PET é registada uma quantidade elevada de coincidências pelo que se torna evidente a necessidade de agrupar agilmente as LORs de modo a facilitar e otimizar o processo de reconstrução de imagem. Em sistemas que funcionam em modo 3D, como é o caso do equipamento utilizado neste trabalho (Gemini TF TOF 16 PET/CT da Philips Medical Systems), tal agrupamento pode ser obtido pela parametrização das LORs em coordenadas polares e posterior organização em histogramas.

Na Figura 2.14 pode observar-se a representação gráfica do conjunto das coordenadas, (s, φ, θ, z) , usadas na parametrização de uma LOR, onde s representa a distância transaxial entre a LOR e o eixo do *scanner*, φ o ângulo azimutal da LOR, θ a distância axial entre os pontos de intersecção da LOR com o *scanner* e z a distância axial relativa ao plano central do *scanner*.

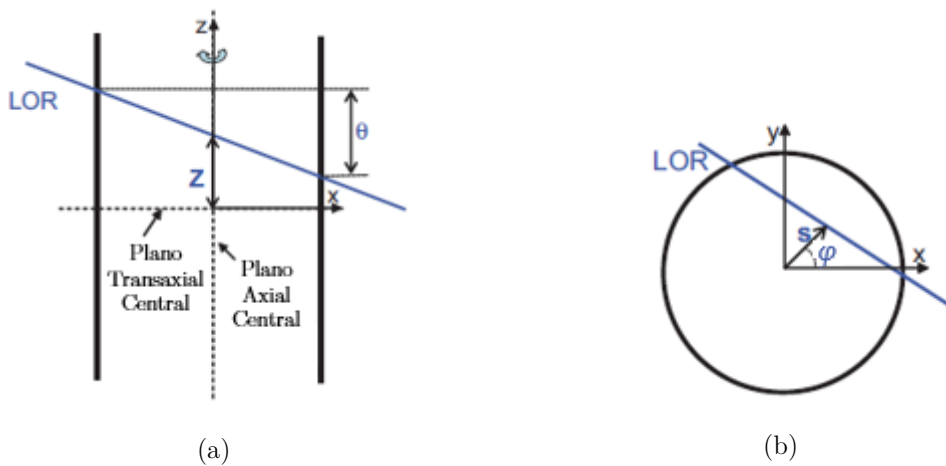


Figura 2.14 Coordenadas polares de uma LOR num sinograma 3D: vista da LOR (a) num plano paralelo ao eixo de rotação do *scanner* e (b) projectada no plano transaxial. Adaptado de [39].

As contagens detectadas ao longo das várias LORs são registadas num histograma designado por sinograma uma vez todas as linhas que passam por um mesmo ponto do espaço distribuem-se em sinogramas ao longo de uma sinusóide.

De referir que num sinograma estão agrupadas: numa mesma linha, todas as LORs descritas pelo mesmo ângulo azimutal, φ ; numa mesma coluna, todas as LORs com a mesma posição radial, s . É ainda importante salientar que as LORs que unem dois detectores no mesmo anel originam sinogramas designados por sinogramas directos, enquanto que LORs contidas em dois anéis de detectores distintos originam os chamados sinogramas oblíquos. Considere-se um *scanner* com N anéis a operar em modo 3D. Neste caso, existem N sinogramas directos e $N(N-1)$ sinogramas oblíquos, o que perfaz um total de N^2 sinogramas [29]. Tal facto é exemplificado na Figura 2.15 para o caso específico de um *scanner* composto por 4 anéis de detectores.

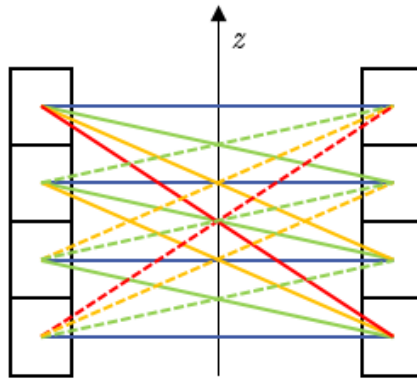


Figura 2.15 Exemplificação das LORs permitidas para um *scanner* com 4 anéis de detectores. As LORs a azul representam segmentos directos enquanto que as a verde, laranja e vermelho estão associadas a segmentos oblíquos. Adaptado de [27, 40].

Há ainda que esclarecer o conceito de segmento – conjunto de sinogramas caracterizado por uma igual diferença de anéis ($\text{anel}_B - \text{anel}_A$). Por exemplo, um sinograma directo pertence ao segmento 0, enquanto LORs entre os anéis 1 e 4 pertencem ao segmento 3. Tal é também ilustrado pela Figura 2.15 onde LORs pertencentes a sinogramas directos estão representadas a azul, enquanto que LORs formadas entre anéis distintos estão representadas por linhas a verde (segmentos -1 e +1), laranja (segmentos +2 e -2) e vermelho (segmentos -3 e +3) a cheio e a tracejado, sendo que o sinal do segmento depende da convenção adoptada.

Um formato alternativo à organização dos dados em sinogramas 3D consiste no modo de listas (do inglês, *List-Mode Format*, LMF). No LMF as informações mais relevantes relativas a cada coincidência (tais como: os cristais activos, a energia depositada e o intervalo de tempo no qual decorreu) são sequencialmente gravadas em disco à medida que os fótons são detectados. Tais informações são posteriormente utilizadas no processo de reconstrução de imagem.

2.4.3. Algoritmos de Reconstrução de Imagem

Uma vez gerados os sinogramas, põe-se a questão de como obter a representação espacial da distribuição do radiofármaco no organismo. Este problema pode ser formulado pela Equação 2.8 em que Y representa as projecções adquiridas (já organizadas em sinogramas), A um modelo para o processo de emissão e detecção de fótons no equipamento e f a distribuição do radiofármaco no volume em análise que se pretende determinar.

$$Y = A \cdot f \quad \text{Equação 2.8}$$

A resolução desta equação não é directa, existindo várias abordagens possíveis que se dividem essencialmente em duas classes: reconstrução analítica e reconstrução iterativa.

2.4.3.1. Reconstrução Analítica

A reconstrução analítica foi, durante muitos anos, o tipo de reconstrução mais utilizado devido, essencialmente, aos baixos tempos de computação requeridos e à facilidade de implementação. Nesta classe de algoritmos não são tidos em conta fenómenos físicos tais como a atenuação e dispersão, bem como o tempo de meia vida do radiofármaco e o ruído.

A Retro projecção Filtrada (FBP, do inglês *Filtered Backprojection*) é uma das abordagens analíticas mais comuns direccionada à resolução do problema da reconstrução de imagens tomográficas, produzindo uma boa estimativa quando os dados estão isentos de ruído [29]. O princípio básico consiste: i) no cálculo da transformada de Fourier das várias projecções segundo um dado ângulo, ii) na aplicação de um filtro de rampa no domínio da frequência e, finalmente, iii) na aplicação da transformada inversa de modo a obter a distribuição f . É ainda importante salientar que, na prática, é impossível obter uma amostra contínua, isto é, um número infinito de projecções, o que conduz ao aparecimento de artefactos nas imagens reconstruídas. Além disso, a utilização do filtro de rampa amplifica a componente de ruído. Para compensar esse efeito, no algoritmo FBP são aplicados filtros passa baixo. Contudo, tais filtros conduzem a imagens mais desfocadas e com pior resolução espacial [29].

2.4.3.2. Reconstrução Iterativa

Os algoritmos iterativos de reconstrução de imagem têm sido cada vez mais utilizados devido, essencialmente, ao desenvolvimento de processadores cada vez mais potentes. Um algoritmo iterativo consiste num procedimento gradual que determina a estimativa mais próxima da distribuição de actividade real produzida pelos dados adquiridos. Tais algoritmos realizam estimativas sucessivas que deverão convergir assintótica e monotonamente para a solução do problema [41]. Assim, cada estimativa produzida numa dada iteração deverá ser uma estimativa melhorada da distribuição de actividade real.

De modo a serem aplicados, os métodos iterativos necessitam, *a priori*, de definir os seguintes componentes [42]:

- i. um modelo para a imagem, que a decompõe em funções básicas e é usado para descrever as estimativas de f (geralmente utiliza-se o voxel);
- ii. um modelo para os dados adquiridos;
- iii. um modelo físico, que permite calcular as projecções esperadas a partir de uma estimativa f – matriz de sistema (A). Tal matriz modela o processo de emissão e detecção da radiação e os seus elementos, a_{ij} , definem a probabilidade dos fótons emitidos num voxel j originarem a LOR i ;
- iv. uma função objectivo, através da qual se comparam as diferenças entre projecções estimadas e adquiridas. É esta função que varia nos diversos algoritmos de reconstrução iterativos. A comparação pode ser conseguida por meio de funções algébricas, originando algoritmos iterativos algébricos como o ART (do inglês, *Algebraic Reconstruction Technique*), ou por meio de distribuições estatísticas, originando algoritmos iterativos estatísticos dos quais se salienta o ML-EM e o OS-EM;
- v. um método para minimizar as diferenças encontradas entre as projecções estimadas e as adquiridas, ou seja, um método que vise a optimização da função objectivo.

Genericamente, qualquer algoritmo de reconstrução de imagem iterativo pode ser explicado com base no esquema presente na Figura 2.16.

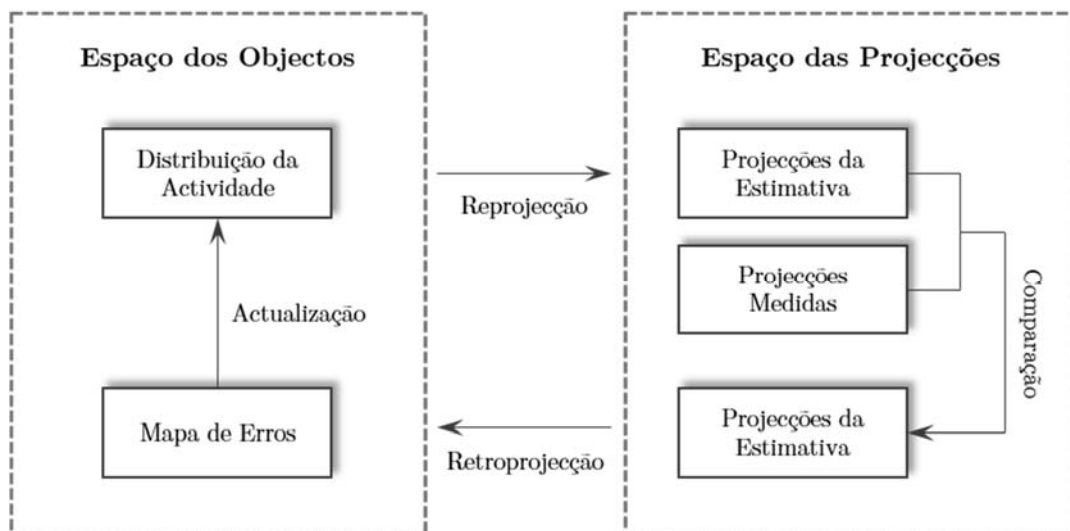


Figura 2.16 Representação esquemática de um algoritmo de reconstrução de imagem iterativo genérico. Adaptado de [40, 41].

Todo o processo decorre entre dois espaços bem definidos: o espaço dos objectos (ou das soluções) e o espaço das projecções. A reconstrução de imagem inicia-se no espaço dos objectos com uma primeira estimativa de f , isto é, da distribuição de actividade. De seguida, recorrendo à matriz de sistema, é possível estimar quais seriam as projecções obtidas se a

estimativa da distribuição de actividade estivesse correcta. Tal operação designa-se por reprojecção e permite passar do espaço dos objectos para o espaço das projecções. Posteriormente, a estimativa das projecções é comparada com as projecções efectivamente adquiridas durante o exame recorrendo, para o efeito, à função objectivo. O resultado desta operação é uma matriz de erros das projecções estimadas. Para retornar ao espaço dos objectos é aplicado o operador retroprojecção. A matriz de erros da estimativa de f , resultante desta última operação, permite actualizar a estimativa inicialmente realizada, conduzindo a uma estimativa melhorada da distribuição de actividade. Por fim, a estimativa actualizada é utilizada como input da próxima iteração do algoritmo. Todo o processo é repetido tantas vezes quantas o utilizador considere necessário, terminando quando a estimativa da distribuição de actividade represente o mais fielmente possível a distribuição do radiofármaco no organismo.

Os algoritmos iterativos são baseados na tentativa de maximizar ou minimizar a função objectivo. A maior vantagem associada a este tipo de algoritmos reside na possibilidade de incorporar informação no processo de reconstrução, tal como a componente de ruído, atenuação ou mesmo características da não uniformidade dos detectores. Vários tipos de algoritmos iterativos são propostos na literatura, uns baseados em metodologias da álgebra linear e outros em aproximações estatísticas. À última classe pertence o algoritmo ML-EM (do inglês, *Maximum Likelihood Expectation Maximization*) que é baseado na maximização do logaritmo da função objectivo, designada por função de verosimilhança, a qual tem distribuição de Poisson. A grande vantagem associada a este algoritmo reside na baixa amplificação do ruído sem que se verifique perda de resolução espacial. Por outro lado, necessita de um grande número de iterações para convergir para a solução óptima o que se traduz em elevados tempos de processamento [29].

O algoritmo OS-EM (do inglês, *Ordered Subsets Expectation Maximization*) foi proposto de forma a ultrapassar o problema da lenta taxa de convergência apontada ao ML-EM. Consiste em aplicar sequencialmente o ML-EM a pequenos grupos de projecções (*subsets*) [43]. Assim, a estimativa da distribuição de actividade é actualizada a cada sub-iteração, isto é, após a retroprojecção de cada *subset*. Como resultado, o algoritmo OS-EM necessita de menos iterações para convergir para a solução ideal.

Note-se que não é apresentada uma explicação detalhada sobre os algoritmos de reconstrução acima referidos, uma vez que tal sai fora do âmbito do presente trabalho. Mais informação pode ser encontrada em [42, 44].

Mais recentemente foi proposto o algoritmo RAMLA (do inglês, *Row-Action Maximum-Likelihood Algorithm*), o qual pode ser considerado um caso espacial do OS-EM, requerendo sequências de projecções ortogonais e um parâmetro de relaxação que controle a actualização do logaritmo da função de verosimilhança a cada iteração do ciclo [29]. Tais condições devem garantir, teoricamente, uma melhor e mais rápida convergência para a solução do ML-EM em relação ao OS-EM. O sistema Gemini TF presente na Fundação Champalimaud utiliza o algoritmo RAMLA-3D para reconstruir as imagens de PET. Uma explicação mais pormenorizada sobre este algoritmo pode ser encontrada em 5.4.3.

Capítulo 3

Correcção de Atenuação

A qualidade da imagem obtida por PET pode ser degradada por uma grande variedade de factores, sendo os mais relevantes: a) atenuação de fótons, b) detecção de coincidências dispersas e aleatórias, c) resolução espacial finita do equipamento, d) movimento fisiológico e do próprio paciente e e) incerteza associada ao percurso do positão antes da aniquilação nos tecidos. De todos, a atenuação é aquela que assume um maior impacto pois tanto pode afectar a qualidade visual como a exactidão quantitativa dos dados de PET [34, 45].

Tal como explanado no Capítulo 2, a aniquilação de um positrão resulta na emissão de dois fótons antiparalelos de 511 keV cada. A detecção de uma coincidência requer que ambos os fótons atinjam simultaneamente detectores opostos. Se qualquer um dos fótons for absorvido no interior do corpo ou disperso para fora do campo de visão (do inglês, *Field of View*, FOV), a coincidência não será detectada [27]. Dados da literatura [46] apontam para que apenas cerca de 5% dos fótons de 511 keV emitidos do centro do corpo do paciente sejam detectados, sendo os restantes atenuados pelos tecidos. Assim, surge a necessidade de implementar correcções de modo a obter imagens que traduzam a real distribuição do radiofármaco no organismo. A título exemplificativo considere-se a Figura 3.1. Aqui são notórias as diferenças registadas entre as imagens com e sem correcção de atenuação.

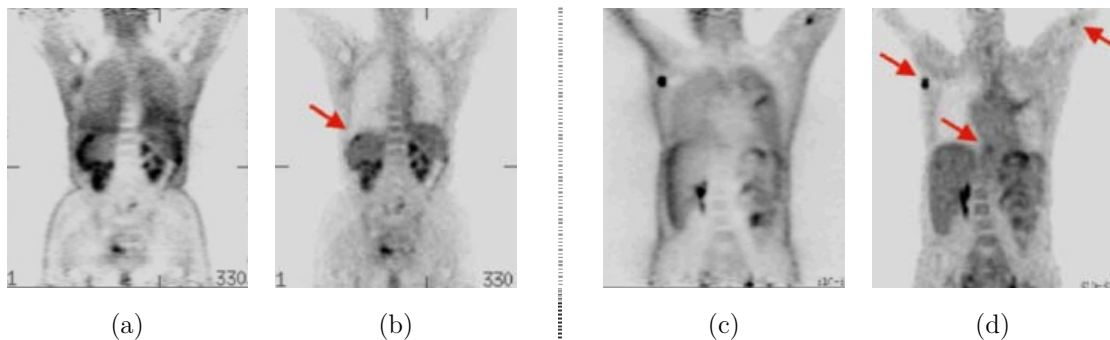


Figura 3.1 Comparação entre imagens de PET de corpo inteiro (corte coronal) de dois sujeitos sem correcção de atenuação – (a) e (c) – e com correcção de atenuação – (b) e (d). Verifica-se a presença de lesões nas imagens corrigidas não identificadas pelas imagens de PET não corrigidas [35].

Este capítulo visa fazer o levantamento do estado de arte das principais técnicas desenvolvidas para correcção de atenuação em PET apontando sumariamente, para cada uma, as vantagens e desvantagens associadas. Maior destaque será dado à correcção de atenuação baseada na CT dado ser este o método abordado na presente dissertação.

3.1. Estratégias de Correcção de Atenuação

A correcção de atenuação é uma técnica na qual métodos quantitativos são utilizados de modo a: i) compensar, parcialmente, os efeitos deletérios da atenuação sobre uma imagem e ii) recuperar a verdadeira distribuição do radiofármaco no organismo [9, 11]. Tais métodos dependem da construção de um mapa (designado mapa de atenuação) que represente a distribuição espacial dos coeficientes de atenuação linear para cada região anatómica do paciente em estudo.

Uma vez obtido o mapa de atenuação são calculados, para cada LOR, factores multiplicativos designados de factores de correcção de atenuação (do inglês, *Attenuation Correction Factors*, ACFs). Tais factores são determinados através da Equação 3.1, que expressa o inverso da atenuação ao longo de uma dada LOR, especificada no Capítulo 2 pela Equação 2.5.

$$ACF(LOR) = e^{\int_{LOR} \mu(x) dx} \quad \text{Equação 3.1}$$

Os métodos aplicados na correcção de atenuação subdividem-se em três grandes classes: métodos estimados (baseados em dados de emissão), métodos determinados (baseados em dados de transmissão) e correcção de atenuação baseada nos dados da CT [45, 47]. A complexidade, precisão e tempo de processamento computacional variam de método para método.

3.1.1. Métodos de Estimativa

Os algoritmos da classe de métodos baseados em dados de emissão assumem, *a priori*, um contorno regular para a estrutura anatómica em análise sendo que, no seu interior, uma distribuição uniforme de coeficientes de atenuação (μ) é assumida [9]. Esta abordagem evita a necessidade de adquirir dados de transmissão mas, na prática, apenas é válida em estudos do cérebro onde as densidades das estruturas que o compõem são relativamente uniformes, podendo-se assumir que μ é constante. Em regiões anatómicas heterógenas, tais como o tórax, dada a sua distribuição não uniforme de coeficientes de atenuação, esta metodologia não funciona correctamente, introduzindo distorções [45].

A fronteira do objecto pode ser estimada a partir dos dados obtidos da imagem de PET reconstruída sem correcção de atenuação. No caso de exames cerebrais, a forma mais simples consiste em aproximar o contorno da estrutura por uma elipse [34]. Desde modo, conhecendo os contornos da região a analisar e o μ associado ao material no seu interior, é possível calcular, pela Equação 3.2, os factores de correcção de atenuação para cada LOR:

$$ACF(LOR) = e^{\mu \cdot D} \quad \text{Equação 3.2}$$

onde D corresponde ao comprimento do segmento que resulta da intersecção de uma dada LOR com a estrutura em estudo.

Uma variação a este método consiste na detecção automática dos contornos do objecto utilizando, para tal, algoritmos de detecção de fronteira [27].

3.1.2. Métodos Determinísticos

Tal como referido no Capítulo 2, devido à colinearidade dos dois fótons emitidos, a atenuação total para uma dada LOR não depende do local onde a reacção de aniquilação ocorreu. Esta propriedade é utilizada para fazer uma medida independente da atenuação na secção de interesse – *scan* de transmissão.

Nesta categoria de métodos, a distribuição dos coeficientes de atenuação numa dada estrutura em análise pode ser obtida utilizando dados de transmissão medidos com recurso a fontes externas de: i) positrões ou ii) raios γ . Em ambos os casos, o rácio entre as medições resultantes dos *scans* de transmissão sem (I_0 – *blank scan*) e com (I) o paciente no FOV permite fazer uma estimativa directa da probabilidade de atenuação ao longo de uma LOR e, consequentemente, dos ACFs [34].

3.1.2.1. Fontes seladas contendo radionuclídeo Emissor de Positrões

Nos primeiros equipamentos de PET, o arranjo mais comum da fonte de transmissão consistia num anel ou em múltiplos anéis, dispostos em torno do paciente, contendo no seu interior um radioisótopo emissor de positrões, geralmente $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Um sistema deste tipo funciona da seguinte forma [45]: os fótons de aniquilação, provenientes de qualquer parte do anel, são detectados em coincidência entre o detector adjacente ao local de aniquilação e o detector no lado oposto, o qual regista o segundo fóton após este ter atravessado o corpo do indivíduo [Figura 3.2 (a)]. No entanto, apesar dos fótons de aniquilação terem uma energia relativamente elevada, a probabilidade de estes percorrerem o corpo sem sofrer atenuação é muito reduzida. Deste modo, medições de transmissão com esta geometria de fonte/detector constituem uma das maiores fontes de ruído nas imagens de PET [48].

Esta geometria foi posteriormente modificada substituindo a fonte em anel por uma fonte cilíndrica rotativa [Figura 3.2 (b)], sendo os dados adquiridos em modo de coincidência à medida que a fonte externa roda em torno do FOV do *scanner*. Neste modo de operação, os dados são normalmente restritos a eventos em que a LOR formada entre o par de detectores também passa pela posição actual da fonte externa. Assim, a grande vantagem em relação à configuração anterior reside na melhoria da razão sinal-ruído, devido à diminuição de coincidências aleatórias e dispersas detectadas [10, 27]. No entanto, o bloco de detectores mais próximo da fonte recebe um maior fluxo de fótons, o que aumenta o tempo morto desses detectores que, por sua vez, limita a taxa de contagens registadas.

3.1.2.2. Fontes seladas contendo radionuclídeo Emissor de Raios Gama

Uma abordagem alternativa consiste em utilizar uma fonte rotativa emissora de fótons como a fonte de ^{137}Cs [Figura 3.2 (c)]. Neste caso desabilita-se o modo de coincidência sendo a aquisição feita em modo *singles*. Um evento é registado ao ser detectado apenas um fóton no detector na posição oposta à da fonte. Este sistema permite melhorar a estatística das contagens em relação à aquisição em modo de coincidência, descrita na secção anterior, devido ao facto do tempo morto do detector mais próximo diminuir e do processo apenas estar dependente da eficiência de um único detector [10].

É ainda importante referir que a fonte de transmissão, ^{137}Cs , emite fótons de 662 keV e, portanto, de maior energia que os fótons de aniquilação (511 keV) provenientes das fontes emissoras de positrões, o que melhora a penetração nos tecidos. No entanto, devido ao facto dos fótons emitidos pelo ^{137}Cs serem menos atenuados que os fótons de aniquilação, os coeficientes de atenuação obtidos com este tipo de fonte devem ser devidamente corrigidos de forma a contabilizar diferenças na atenuação entre os dados de emissão e de transmissão [45]. Uma outra desvantagem desta configuração está relacionada com o aumento da fracção de radiação dispersa detectada [34].

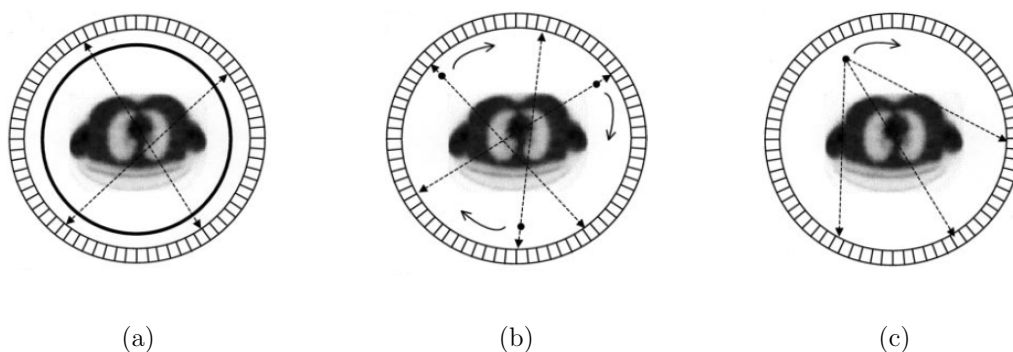


Figura 3.2 Configurações de aquisição de dados de transmissão em PET. (a) fonte emissora de positrões em anel; (b) fonte rotativa emissora de positrões; (c) fonte rotativa emissora de fótons. Apenas em (a) e (b) as medições são efectuadas em modo de coincidência. Adaptado de [45].

O ruído proveniente da aquisição de transmissão irá propagar-se pelo processo de reconstrução, afectando a qualidade das imagens reconstruídas. Para minimizar este efeito, os *scans* de transmissão são normalmente adquiridos num longo período de tempo de modo a garantir boa estatística. No entanto, tal medida potencia o aumento da dose para o paciente assim como se torna desconfortável para o mesmo sobretudo em casos de aquisição de corpo inteiro. Alternativamente, pode ser aplicada a segmentação da imagem de modo a delinear diferentes regiões anatómicas no mapa de atenuação. O conhecimento dos coeficientes de atenuação dos tecidos pode ser aplicado na segmentação dessas regiões de forma a minimizar o ruído no mapa de atenuação resultante [45].

3.1.3. Correção de Atenuação com base na CT (CT-AC)

O desenvolvimento de *scanners* híbridos introduzido por Townsend *et al* [3, 49, 50] permitiu não só a aquisição e fusão de imagens funcionais e anatómicas durante a mesma sessão imagiológica, como também propiciou um esforço considerável no desenvolvimento de métodos que utilizam os dados da CT para corrigir a atenuação das imagens de PET.

Na PET convencional, os ACFs são estimados, como referido anteriormente, com base no quociente I_0/I . Porém, esta abordagem não é apropriada quando se utilizam fontes de raio-X devido a diferenças de energia e amostragem [10]. Neste caso, cada imagem de CT obtida constitui um mapa dos coeficientes de atenuação lineares do feixe de raios-X em cada ponto do espaço, sendo os ACFs calculados a partir das imagens de CT reconstruídas.

Para que os mapas de atenuação sejam gerados a partir da imagem de CT há que ter em conta dois aspectos. O primeiro refere-se ao facto das imagens de CT serem normalmente quantificadas em unidades de Hounsfield (do inglês, *Hounsfield Units*, HU). Por outro lado, as medições de atenuação são baseadas num espectro policromático de raios-X cuja energia varia entre 40 a 140 keV [46], pelo que um factor de escala deve ser aplicado de forma a fazer a correspondência com a energia dos fótons da PET.

La Croix *et al* [51] realizaram simulações de forma a investigar diferentes técnicas que permitissem converter os coeficientes de atenuação da energia da CT para os 140 keV da SPECT. Verificaram que um escalamento linear permite obter coeficientes de atenuação adequados para materiais de baixo número atómico (por exemplo: ar, água e tecido mole). No entanto, sobrestima as propriedades de atenuação do osso cortical, pelo que diferentes factores de escala devem ser aplicados em cada situação. Com base nestes estudos, foi desenvolvido, por Kinahan *et al* [50], um algoritmo híbrido que permite obter os factores de correção de atenuação para a PET por intermédio de um procedimento a quatro passos:

- i) Através da aplicação de um limiar (*threshold*), os píxeis da imagem de CT são classificados como tecidos moles ($HU < 300$) ou como tecidos ósseos ($HU > 300$);
- ii) Recorrendo à Equação 3.3, cada píxel da imagem de CT em HU é convertido num coeficiente de atenuação linear à energia da CT (ou seja, para uma energia média dos raios-X de, segundo Kinahan *et al* [34], 70 keV ou, de acordo com Zaidi *et al* [45], 80 keV), μ^{CT} ;

$$\mu^{CT} = \left(1 + \frac{HU}{1000}\right) \cdot \mu_{\text{água}}^{CT} \quad \text{Equação 3.3}$$

- iii) Os coeficientes de atenuação linear à energia da PET são obtidos pela multiplicação de μ^{CT} por um factor de escala que corresponde ao rácio entre os coeficientes de atenuação a 511 keV e os mesmos coeficientes à energia efectiva dos raios-X, tanto para os tecidos moles [Equação 3.4] como para tecidos ósseos [Equação 3.5];

$$\mu^{PET} = 0,096 \cdot \left(1 + \frac{HU}{1000}\right), \quad \text{para } HU < 300 \quad \text{Equação 3.4}$$

$$\mu^{PET} = 0,081 \cdot \left(1 + \frac{HU}{1000}\right), \quad \text{para } HU > 300 \quad \text{Equação 3.5}$$

iv) Os ACFs são gerados pela integração ao longo das várias LORs através das imagens de CT segmentadas e devidamente dimensionadas [utilizando a Equação 3.1].

Os sistemas comerciais de PET/CT actuais utilizam algoritmos de correcção de atenuação baseados em métodos bilineares. Este modelo, proposto por Burger *et al* [46], difere do anterior na medida em que píxeis com $HU > 0$ são assumidos como uma mistura de água e osso cortical denso, enquanto que a $HU \leq 0$ corresponde uma região que contém uma mistura de água e ar. Neste caso, os coeficientes de atenuação linear à energia dos fótons de aniquilação da PET são calculados pelas Equações 3.6 e 3.7.

$$\mu^{PET} = \mu_{\text{água}}^{PET} \cdot \left(1 + \frac{HU}{1000}\right), \quad \text{para } HU \leq 0 \quad \text{Equação 3.6}$$

$$\mu^{PET} = \mu_{\text{água}}^{PET} + \mu_{\text{água}}^{CT} \cdot \left(\frac{HU}{1000}\right) \cdot \left(\frac{\mu_{\text{osso}}^{PET} - \mu_{\text{água}}^{PET}}{\mu_{\text{osso}}^{CT} - \mu_{\text{água}}^{CT}}\right), \quad \text{para } HU > 0 \quad \text{Equação 3.7}$$

onde os μ representam os coeficientes de atenuação linear a 511 keV e à energia efectiva da CT para a água e o osso. Estas quantidades encontram-se especificadas na Tabela 3.1.

$\mu_{\text{água}}^{PET}$	$\mu_{\text{água}}^{CT}$	μ_{osso}^{PET}	μ_{osso}^{CT}
0,096 cm ⁻¹	0,184 cm ⁻¹	0,172 cm ⁻¹	0,428 cm ⁻¹

Tabela 3.1 Coeficientes de atenuação linear da água e do osso cortical à energia da PET e à energia efectiva da CT (considerando, esta última, 80 keV) [9, 46].

A Figura 3.3 ilustra o comportamento dos modelos híbrido e bilinear na conversão das unidades da CT (HU) para os coeficientes de atenuação a 511 keV. Ambas as abordagens fornecerem, na prática, resultados razoáveis para materiais biológicos [34].

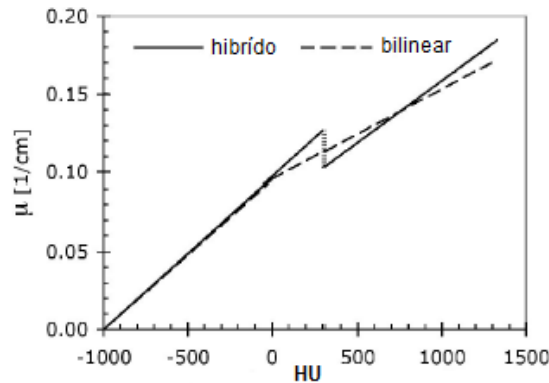


Figura 3.3 Esquemas de transformação tipicamente utilizados para converter Unidades de Hounsfield (HU) em coeficientes de atenuação a 511 keV para correcção de atenuação em PET. De notar que no modelo híbrido existe uma descontinuidade a 300 HU e que o modelo bilinear apresenta uma mudança de declive a 0 HU. Adaptado de [34].

No sistema híbrido Gemini da Philips Medical Systems [52], a CT-AC engloba 3 fases principais, tal como representado na Figura 3.4: i) aquisição da CT e posterior reconstrução da imagem; ii) conversão da imagem de CT para os mapas de atenuação da PET e iii) reconstrução da imagem de PET utilizando o algoritmo 3D-RAMLA. No que respeita à fase ii), a explicação detalhada acerca de cada uma das etapas conducentes à obtenção dos coeficientes de atenuação linear pode ser encontrada em [52].

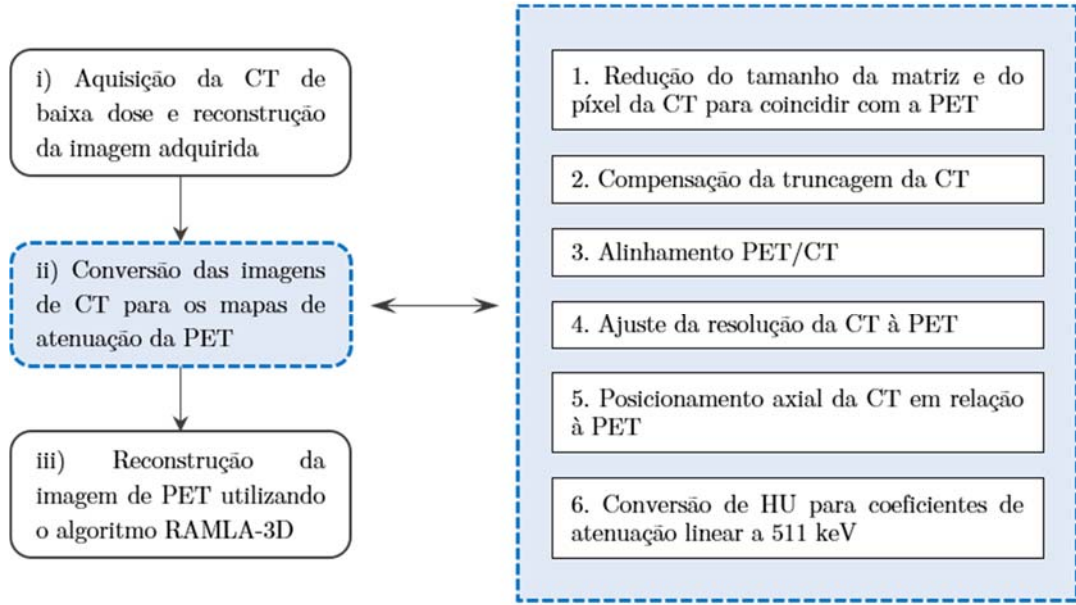


Figura 3.4 CT-AC no sistema Gemini da Philips [52].

Para converter as imagens de CT quantificadas em HU nos coeficientes de atenuação linear a 511 keV (fase ii), o sistema Gemini utiliza um modelo matemático desenvolvido por Chuanyong *et al* [52]. À semelhança do algoritmo bilinear, também neste se considera que um dado material x (com HU_x) consiste numa mistura uniforme de água e um outro material A – ar ou osso cortical – sendo os coeficientes de atenuação calculados pela Equação 3.8 ou pela Equação 3.9, respectivamente [53]:

$$\mu_x^{PET} = \mu_{\text{água}}^{PET} \cdot \left(1 + \frac{HU_x}{1000}\right), \quad \text{para } HU_x \leq 0 \quad \text{Equação 3.8}$$

$$\mu_x^{PET} = \mu_{\text{água}}^{PET} \cdot \left[1 + (\rho_{CB} \cdot R_{CB}^{PET} - 1) \cdot \frac{HU_x}{HU_{CB}}\right], \quad \text{para } 0 < HU_x < HU_{CB} \quad \text{Equação 3.9}$$

onde ρ_{CB} e HU_{CB} correspondem à densidade e ao valor medido em HU de um fantoma cilíndrico de osso cortical, respectivamente, e R_{CB} é o rácio entre o coeficiente de atenuação mássico do osso cortical e o da água a 511 keV. Verifica-se que ambas as funções de transformação são lineares, sendo o seu declive determinado pelas propriedades de atenuação do material A.

Os equipamentos de CT utilizados em clínica fornecem um conjunto discreto de tensões de pico do tubo de raio-X que podem ser seleccionadas e que variam tipicamente entre 80 e 140 kVp [9]. No algoritmo em análise, os valores de HU_{CB} foram obtidos pela aquisição de uma CT de calibração ao fantoma para cada kVp operacional do sistema. Tais valores são posteriormente usados na conversão de HU para os coeficientes de atenuação lineares a 511 keV. As conversões encontram-se registadas na Tabela 3.2.

kVp	HU_{CB}	Conversão para $0 < HU_x < HU_{CB}$ * (cm^{-1})
140	1250	$(1 + 6,40 \cdot 10^{-4} \cdot HU_x) \cdot 0,096$
130	1325	$(1 + 6,05 \cdot 10^{-4} \cdot HU_x) \cdot 0,096$
120	1390	$(1 + 5,76 \cdot 10^{-4} \cdot HU_x) \cdot 0,096$
100	1574	$(1 + 5,09 \cdot 10^{-4} \cdot HU_x) \cdot 0,096$

Tabela 3.2 Conversão das unidades de Hounsfield para os coeficientes de atenuação lineares a 511 keV no caso de $0 < HU_x < HU_{CB}$. * Para $HU_x \leq 0$: $(1 + 1,00 \cdot 10^{-3} \cdot HU_x) \cdot 0,096$ [53].

A correcção de atenuação com base na CT apresenta algumas vantagens quando comparada com as medições de transmissão efectuadas com fontes convencionais de positrões ou fotões γ . Salientam-se as seguintes: i) maior resolução espacial e qualidade estatística dos dados obtidos e ii) diminuição do tempo de aquisição em pelo menos 40% [54, 55]. No entanto, é ainda importante salientar que as imagens de CT apresentam maior potencial para artefactos, o que pode complicar a correcção de atenuação com base nestas imagens [34]. Distinguem-se artefactos introduzidos devido ao movimento respiratório do paciente, efeitos resultantes do uso de agentes de contraste, artefactos provocados por objectos metálicos e, ainda, a truncatura de objectos que se estendam para além do FOV transversal do *scanner* [27].

A Tabela 3.3 sumaria as principais características das classes de métodos aplicados para corrigir a atenuação verificada nas imagens de PET.

Fonte	Positrões	Fotão γ	CT
Energia dos Fotões (keV)	511	662 (^{137}Cs)	Poli-energético: ~30 a 140
Tempo de aquisição (min)*	~15-30	~5-10	~1
Ruído de transmissão	++	+	-
Potencial para artefactos	-	+	++

Tabela 3.3 Comparação dos três principais métodos utilizados na correcção de atenuação em PET.

*Os tempos de aquisição são estimados para um comprimento axial de 75 cm. Adaptado de [34].

Capítulo 4

Avaliação do Cancro da Próstata

O cancro da próstata (do inglês, *Prostate Carcinoma*, PCa) é uma das neoplasias mais frequentemente diagnosticadas no sexo masculino [17]. Pequenos carcinomas são encontrados em aproximadamente 30% dos homens com idades compreendidas entre os 30 e 40 anos, verificando-se um aumento de 34% quando a idade ascende aos 60 anos [56]. Em termos mundiais, o número de novos casos registados de PCa apenas é superado pelo cancro do pulmão e constitui a sexta principal causa de morte relacionada com o cancro. Estimativas da IARC, em 2008, prevêem que a taxa de incidência duplique até 2030 [2], uma vez que o uso generalizado de testes de rastreio se tornou cada vez mais comum. Por outro lado, tal facto conduziu a uma diminuição significativa da taxa de mortalidade, devido a uma detecção cada vez mais precoce [57].

O teste do antígeno específico da próstata (do inglês, *Prostate Specific Antigen*, PSA) ganhou ampla aceitação para o diagnóstico e acompanhamento de doentes com PCa, possuindo, no entanto, especificidade e sensibilidade limitadas quando não utilizado conjuntamente com outras técnicas [58]. Por esse motivo, é usual combinar o teste PSA com a biópsia transrectal guiada por ecografia. Através da avaliação microscópica dos fragmentos retirados da próstata é possível classificar o PCa consoante o grau de agressividade que apresenta. A classificação histológica universalmente aceite e utilizada é a classificação de Gleason, a qual é feita em função das características celulares que constituem o tumor. Nesta escala, as células tumorais podem ser classificadas numa gama que varia entre 1 (semelhantes ao tecido prostático normal – menos agressivas) e 5 (bastante distintas das normais – muito agressivas). A classificação final (*score* de Gleason) é atribuída em função dos dois tipos celulares predominantes no tumor, sendo o resultado a soma dos dois graus mais frequentes, pelo que o *score* pode variar entre 2 e 10. Este indicador, embora descrito nos anos 60/70, continua a ser bastante fiável para avaliar o potencial que um PCa apresenta para crescer e se disseminar [59]. Porém, é importante referir que a biópsia convencional é susceptível a erros de amostragem, verificando-se uma taxa de falsos negativos de 30 a 40% [21]. Isto significa que existe uma necessidade de técnicas não invasivas que forneçam informação precisa sobre a localização do tumor, tanto

no diagnóstico primário como no caso de recorrência da doença. Além disso, o conhecimento da distribuição intra-prostática das lesões cancerosas pode auxiliar o planeamento de tratamentos futuros, concentrando doses superiores nas áreas mais afectadas.

A PET/CT constitui uma importante modalidade de imagem não invasiva para a avaliação do PCa. Tal sistema efectua a fusão das imagens, associando áreas de elevado metabolismo com a sua localização anatómica, o que permite uma melhor interpretação por parte do clínico. De entre a vasta gama de radiofármacos disponíveis, o ^{18}F FDG mostrou ser eficaz na detecção de uma grande variedade de tumores. No entanto, no caso específico do PCa, a PET-FDG é limitada pela baixa actividade glicolítica deste tipo de tumor bem como pela excreção urinária do ^{18}F FDG, que resulta numa maior actividade na bexiga que pode mascarar possíveis patologias na próstata [57, 60, 61]. A colina, por sua vez, apresenta elevada afinidade para o tecido prostático maligno, sendo marcada tanto com ^{11}C como com ^{18}F [61]. O primeiro foi proposto para o PCa sobretudo devido à baixa excreção urinária e exposição dos pacientes. Mais recentemente, a ^{18}F Ch foi introduzida principalmente pelo facto de a maioria dos centros de PET não possuírem um ciclotrão nas suas instalações [62], como é o caso da Fundação Champalimaud. Além disso, a ^{18}F Ch PET/CT apresenta uma sensibilidade superior em 42% quando comparada com a ^{18}F FDG PET/CT [61].

O presente capítulo visa fazer um levantamento dos protocolos de PET/CT descritos na literatura utilizados na imagiologia do PCa, bem como as suas possíveis implicações no que respeita à correcção de atenuação.

4.1. PET/CT na Imagiologia da Próstata

Na avaliação do PCa com recurso à PET/CT têm surgido dificuldades relacionadas com o tipo de protocolo a ser aplicado. Tal ocorre principalmente devido ao aparecimento de actividade urinária que resulta na dilatação da bexiga durante a sessão o que, por sua vez, pode comprometer a correcção de atenuação efectuada com as imagens de CT obtidas no início do exame.

Schmid *et al* [63] sugeriram que a avaliação da glândula prostática fosse realizada através de uma única aquisição de PET/CT (*single phase*) de corpo inteiro efectuada logo após a injeção do radiofármaco, antes que qualquer actividade na bexiga fosse registada. Um outro protocolo, sugerido por Cimitan *et al* [64], propõe duas aquisições de PET/CT (*dual phase*), uma à região pélvica e outra de corpo inteiro, realizadas aos 15 e 60 minutos após a injeção da ^{18}F Ch, respectivamente. Esta abordagem mostrou ser vantajosa na medida em que a atenuação verificada nas imagens de PET é corrigida separadamente em cada uma das aquisições com os dados de cada CT obtida, o que permite minimizar a interferência da expansão da bexiga nas imagens. Noutro estudo [17], no qual uma aquisição dinâmica de PET com ^{11}C Ch foi efectuada, verificou-se que existe um aumento na captação do radiofármaco pelo tumor 12 a 18 minutos após a injeção, sugerindo que a realização de apenas um *scan* logo após a injeção pode fornecer resultados não óptimos devido a uma baixa captação no local da lesão. Considerando que a actividade urinária devido ao ^{18}F Ch

está geralmente presente no momento em que se espera máxima captação no tumor, Steiner *et al* [65] optaram por adquirir as imagens de PET em 3 fases (*three fase*) de forma a avaliar a absorção dinâmica do radiofármaco na próstata. Após a CT inicial é efectuada uma aquisição dinâmica de PET da região pélvica, com duração de 10 minutos (3 volumes temporais – *frames* – de 3 minutos cada) e início no momento da injeção do radiofármaco [Figura 4.1 A – C]. Segue-se uma nova aquisição de PET, de corpo inteiro, 12 minutos pós-injeção (p.i.) [Figura 4.1 D]. Por fim, um último estudo de PET (~40 min p.i.) apenas ao leito prostático é sugerido de forma a avaliar a dinâmica de captação final nos tecidos [Figura 4.1 E]. Nesta abordagem, apesar da aquisição dinâmica permitir uma melhor discriminação da actividade urinária, todas as imagens de PET adquiridas são corrigidas com base nos dados da CT obtidos no início do exame, pelo que a evolução no volume da bexiga não é tida em consideração.

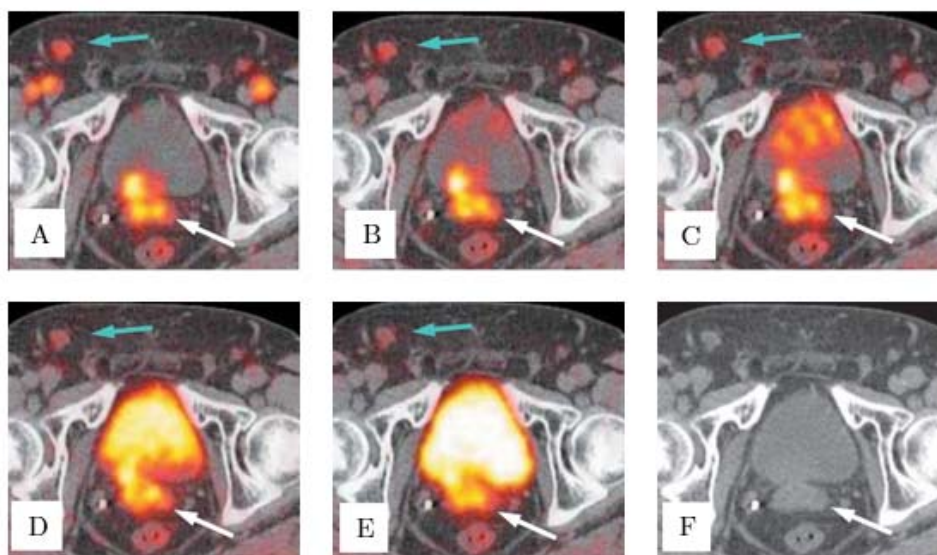


Figura 4.1 PET/CT adquirida em 3 fases na qual se identificam as *frames* dinâmicas A (0-3 min), B (3-6 min) e C (6-9 min p.i.), seguidas de uma PET de corpo inteiro (D, 11-14 min p.i.) e o *scan* tardio (E, ~40 min p.i.), todas fundidas com a CT inicial (F). Observa-se o desaparecimento da actividade vascular, visível na *frame* A, e o aparecimento de actividade urinária na *frame* C. Note-se as diferenças na evolução da captação em lesões cancerígenas suspeitas (setas a branco) em comparação com o gânglio linfático considerado benigno (setas a azul) [65].

A actividade observada na bexiga durante a aquisição dos exames de PET/CT constitui, de facto, um problema na interpretação e quantificação dos resultados obtidos, verificando-se que não existe consenso na escolha do protocolo a aplicar. Nesse sentido, é descrito, no seguinte subcapítulo, um protocolo alternativo implementado na Unidade de Medicina Nuclear da Fundação Champalimaud.

4.1.1. A Necessidade de um Novo Protocolo

No presente trabalho de dissertação, irá ser testada a influência sobre as imagens finais da realização de uma CT adicional logo após a execução de uma aquisição de PET dinâmica e comparar os resultados com aqueles que se obtêm com a imagem de CT adquirida no início do exame. De um modo geral, o protocolo utilizado para obter as imagens de PET/CT, tanto para fins clínicos como para fins de investigação, encontra-se esquematizado na Figura 4.2 e pode ser dividido em três partes distintas:

- i. Estudo PET/CT dinâmico da região pélvica;
- ii. PET/CT de corpo inteiro adquirido 15 minutos p.i.;
- iii. PET/CT de corpo inteiro adquirido 60 minutos p.i.

A primeira parte do exame inicia-se com um *scan* de CT restrito à região pélvica. Segue-se a aquisição dinâmica de PET, com duração total de 10 minutos distribuídos por 5 *frames* de igual duração. O radiofármaco é injectado no primeiro minuto da primeira *frame* de forma a se poder observar o seu percurso ao longo dos vasos sanguíneos, mais especificamente nas artérias femorais. Tal assume crucial importância no que respeita ao diagnóstico de possíveis adenopatias ou eventual recidiva prostática uma vez que na fase inicial do estudo dinâmico (isto é, nas primeiras duas *frames*) o efeito da actividade urinária ainda não é notório. Esta fase culmina com a realização de uma nova CT, sendo neste ponto que o protocolo aqui descrito inova. Assim, é possível reconstruir as imagens de PET e corrigir a atenuação com base nas imagens de CT recolhidas em dois momentos distintos: imediatamente antes e depois da aquisição dinâmica. Tal permitirá retirar conclusões acerca da influência da evolução do volume da bexiga no diagnóstico da glândula prostática.

As imagens de PET obtidas no âmbito dos estudos de corpo inteiro são adquiridas a uma taxa de 2 minutos por AFOV, variando este parâmetro consoante a estrutura física do paciente. É importante salientar que apenas é possível obter as imagens de PET 60 minutos p.i. pois o radiofármaco utilizado neste tipo de exame é a ^{18}FCH que, ao contrário da ^{11}CCh , permite obter imagens tardias uma vez que apresenta tempo de meia vida superior. A importância destes estudos prende-se essencialmente com a dinâmica de captação final dos tecidos que pode fornecer informações relevantes no que respeita à identificação de metástases que se podem distribuir um pouco por todo o organismo.

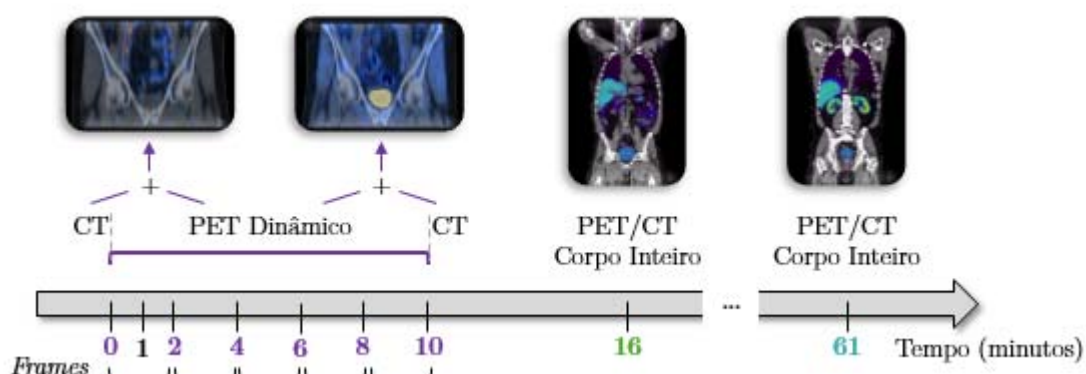


Figura 4.2 Protocolo implementado para obter as imagens de PET/CT num estudo de colina.

Capítulo 5

Metodologia

O principal objectivo do trabalho aqui exposto prende-se com a optimização da correcção de atenuação em estudos dinâmicos de PET. Neste tipo de exames, a anatomia do paciente em causa pode sofrer variações, pelo que surge a necessidade de desenvolver métodos que tenham em consideração tais modificações. Assim, neste capítulo, é apresentada a metodologia proposta com vista à concretização do objectivo da dissertação. Nas secções seguintes faz-se uma breve descrição do equipamento utilizado na aquisição das imagens, assim como a caracterização da amostra de pacientes. De seguida, é detalhadamente descrito o processamento das imagens propriamente dito, passando pela segmentação das imagens de PET, pela modelação dos volumes obtidos e construção das CTs que servirão de suporte à correcção de atenuação e, por fim, pela reconstrução das imagens. São também apresentados os métodos de avaliação da correcção implementada.

De salientar que todas as imagens utilizadas foram adquiridas e devidamente analisadas durante o período de realização da presente dissertação pelos técnicos e pela equipa médica da Unidade de Medicina Nuclear – Radiofarmacologia – da Fundação Champalimaud, respectivamente. A aquisição das imagens foi feita segundo o protocolo clínico detalhadamente descrito na secção 4.1.1. Refere-se ainda que apenas as imagens obtidas durante a primeira fase do exame – ou seja, durante o estudo de PET/CT dinâmico da região pélvica – assumem importância no trabalho aqui exposto, pelo que apenas estas foram alvo de processamento e análise.

5.1. Descrição do Equipamento

As imagens que servem de base ao trabalho desenvolvido foram adquiridas com um sistema híbrido PET/CT da Philips Medical Systems, modelo Gemini TF TOF 16. Trata-se de um equipamento de alto desempenho, composto por um *scanner* PET que opera em modo 3D, com a funcionalidade de TOF, e um *scanner* CT – modelo Brilliance - de 16 canais. As principais características técnicas bem como os parâmetros de aquisição para cada modalidade de imagem encontram-se resumidos nas Tabelas 5.1 e 5.2.

BRILLIANCE CT 16 – PHILIPS MEDICAL SYSTEMS			
Canais	16	Tipo de <i>scan</i>	Espiral
Rotação da Ampola	0,5 s	Tempo de reconstrução **	20 ips
Resolução Espacial *	24 lp/cm	Matriz (píxel x píxel)	512 x 512
Tensão tubo Raio-X	140 kVp	Diâmetro de reconstrução	600 mm
Corrente tubo Raio-X	98 mA	Tamanho do píxel (em x e y)	1,171875 mm
Exposição	60 mAs	Espessura de corte	5 mm

Tabela 5.1 Características do *scanner* de CT e parâmetros de aquisição de imagem. *Unidade: lp/cm (pares de linhas por centímetro); **Unidade: ips (imagens por segundo) [66].

GEMINI TF TOF – PHILIPS MEDICAL SYSTEMS			
Tipo de cristal	LYSO:Ce	Sensibilidade no centro	7.0 cps/kBq
Dimensão do cristal	4 x 4 x 22 mm	Fracção Dispersa	30%
Configuração dos detectores	Pixelar	Algoritmo de Reconstrução	3D-RAMLA
Modo de aquisição	3D	Matriz (píxel x píxel)	144 x 144
Aquisição de imagens TOF?	Sim	Diâmetro de reconstrução	576 mm
Área de cobertura	190 cm	Tamanho do píxel (em x e y)	4 mm
Resolução espacial transversal	4,7 mm	Espessura de corte	4 mm
Resolução em energia (a 511 keV)	12% FWHM	AFOV	18 cm

Tabela 5.2 Características do *scanner* de PET e parâmetros de aquisição de imagem [67, 68].

5.2. Caracterização da Amostra de Pacientes

Nesta dissertação constam imagens de dez sujeitos, todos do sexo masculino. A confidencialidade de todos os pacientes é totalmente assegurada. Na Tabela 5.3 encontra-se a informação básica referente a cada paciente, bem como a análise estatística feita ao conjunto dos dados.

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Estatística
Idade (anos)	58	65	61	79	72	53	75	75	65	60	66 ± 9
Peso (kg)	85	60	87	75	82	85	93	100	78	89	83 ± 11
Altura (m)	1,65	1,59	1,80	1,70	1,76	1,76	1,80	1,68	1,70	1,72	$1,72 \pm 0,07$

Tabela 5.3 Média e desvio-padrão das características antropométricas dos pacientes em análise.

É importante referir a não existência de critério de selecção de pacientes. Desta forma, foram considerados para este trabalho os sujeitos que se deslocaram à Fundação durante o período de Março a Julho de 2013 para efectuar o estudo dinâmico de colina. Salienta-se ainda que embora sejam efectuadas cópias de segurança de todos os exames

realizados desde que o serviço de Medicina Nuclear entrou em funcionamento, não foi possível utilizá-las e assim aumentar a amostra considerada uma vez que tais cópias não incluíam os ficheiros correspondentes aos *raw data*. Tal impossibilitaria a realização de novas reconstruções de imagem e, conseqüentemente, a optimização da correcção de atenuação – objectivo principal da tese.

5.3. Pré-análise das Imagens de CT

Nos capítulos anteriores referiu-se que a CT fornece imagens que traduzem as estruturas anatómicas de forma bastante minuciosa. Assim, e atendendo ao facto de no protocolo implementado serem efectuadas duas aquisições de CT, uma que precede e outra que sucede o estudo dinâmico de PET, é possível determinar rigorosamente o volume da bexiga no início da aquisição e compará-lo com o volume no final do exame. Nesse sentido, a pré-análise das imagens de CT assume um papel preponderante na presente dissertação, pois permitirá verificar se existe variação de volume significativa e, dessa forma, justificar a necessidade de optimizar a correcção de atenuação.

A medição dos volumes foi conseguida através do programa ImageJ, o qual possui inúmeras ferramentas de visualização, edição, análise e processamento de imagens. Entre elas destaca-se o *plugin Measure Stack* disponível em [69], desenvolvido por Bob Dougherty da Optinav, Inc. Esta aplicação executa medições numa série de regiões de interesse (do inglês, *Region of Interest*, ROI) distintas, marcadas sobre os vários cortes de um volume de imagens. Os resultados são somados de modo a determinar o volume da estrutura 3D pretendida. Para tal o utilizador esboça ROIs nos cortes (designados cortes-chave) que incluem parte do objecto a segmentar (por exemplo, no corte inicial, num central e no corte onde o objecto termina). Nos cortes intermédios, o *plugin* efectua uma interpolação linear de forma a obter as ROIs correspondentes. Neste caso, se o ajuste efectuado não for o que melhor traduz o perímetro do objecto, é possível adaptar manualmente a forma da ROI e com isso melhorar a qualidade do ajuste. Há ainda que salientar os seguintes aspectos:

1. o tipo de ROI utilizada deve ser o mesmo em todos os cortes com selecções. No presente trabalho optou-se pela ferramenta de selecção poligonal visto ser aquela que melhor permite a delineação do perímetro da bexiga. Com esta ferramenta há que ter o cuidado adicional de traçar todas as ROIs sempre na mesma direcção e começar aproximadamente segundo o mesmo ângulo;
2. o *plugin* não suporta a medição de múltiplas ROIs num mesmo corte. No caso específico da bexiga tal não constituiu um problema visto apenas ser necessário traçar uma única ROI por cada corte;
3. é necessário especificar o espaçamento entre cortes uma vez que o volume calculado lhe é proporcional. As CTs são adquiridas com uma espessura de corte de 5 mm pelo que o espaçamento entre os vários cortes corresponde a este mesmo valor.

5.4. Optimização da Correção de Atenuação em Estudos Dinâmicos de PET

Tendo em atenção o protocolo descrito em 4.1.1, mais especificamente a parte que corresponde ao estudo dinâmico de PET da região pélvica, verifica-se que a aquisição de duas CTs permite efectuar a reconstrução da imagem e, conseqüentemente, a correção de atenuação não são com base na CT inicial, mas também considerando a CT adquirida no final do exame. No entanto, em ambos os casos, a correção não tem em conta a variação temporal do volume da bexiga, uma vez que qualquer uma das 5 *frames* adquiridas no estudo de PET    corrigida pela mesma CT (a inicial ou a final). Nesse sentido, constatou-se que o ideal seria corrigir individualmente cada uma das *frames* construindo, para tal, CTs (por nós designadas de *pseudo* CT ou CT virtual) que traduzam anatomicamente a expansão da bexiga em relação às imagens de CT efectivamente adquiridas.

Posto isto, nesta secção apresenta-se a metodologia proposta para otimizar a correção de atenuação. O processo em si passou por várias etapas. Numa fase inicial, priorizou-se a construção do algoritmo de segmentação das imagens de PET. De seguida, procurou-se a melhor forma de modelar matematicamente os volumes calculados e, por fim, executou-se a reconstrução das imagens utilizando as CTs construídas para o efeito.

5.4.1. Segmentação da PET não Corrigida

A construção das *pseudo* CTs está dependente da obtenção do volume da bexiga em cada uma das 5 *frames* adquiridas. De certo modo, essa informação está disponível nas imagens de PET dado estas serem adquiridas ao longo dos 10 minutos de duração do exame e, por isso, acompanharem a evolução temporal do tamanho do   rg  o.

No estudo dinâmico de colina, devido ao facto de a ^{18}FCh ser excretada via sistema urinário, espera-se que as imagens apresentem elevada captação de radiofármaco na bexiga o que, conseqüentemente, nos permitirá segmentar o referido   rg  o. No entanto, há que salientar que a região resultante da segmentação não corresponde exactamente ao volume total da bexiga tal como acontece na segmentação das imagens de CT. Neste caso, o resultado da segmentação corresponde ao volume da região onde se detecta captação de radiofármaco, o qual não    necessariamente o volume total do   rg  o. Assim, assume-se que a variação de volume da bexiga    proporcional    variação da actividade metabólica registada e, por isso, proporcional ao volume região onde se verifica a captação de ^{18}FCh .

O processo de segmentação das imagens de PET inicia-se com a identificação dos cortes nos quais a bexiga está presente. Tal seria impossível se apenas nos base  ssemos nas imagens de PET dado estas não fornecem qualquer referência anat  mica. Nesse sentido, recorreu-se aos mapas de atenuação (obtidos pelo equipamento Gemini segundo o descrito em 3.1.3) de forma a facilitar a localização do órgão em estudo. A título meramente exemplificativo identifica-se na Figura 5.1, pelas setas a vermelho, a localização da bexiga em ambos os tipos de imagem considerados: (a) PET e (b) mapa de atenuação.

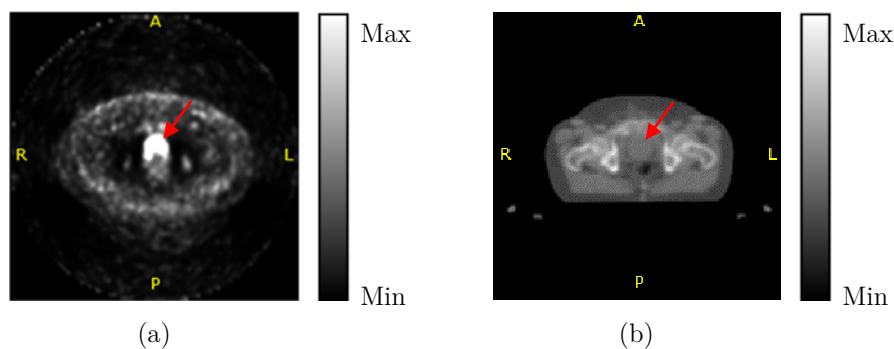


Figura 5.1 Imagens adquiridas de (a) PET não corrigida e (b) mapa de atenua o, do Paciente 1 respeitantes ao corte 23. No caso da PET a imagem corresponde ao volume temporal (*frame*) 5. As setas a vermelho indicam a localiza o da bexiga. Zoom: 100%, matriz: 144 x 144.

O passo seguinte consistiu na escolha do tipo de algoritmo a aplicar. Neste caso em particular, como por cada paciente há que processar 5 volumes temporais de imagens, cada um com múltiplos cortes associados (processo por isso bastante moroso), optou-se por colocar a segmenta o manual de parte e assim evitar a possível subjectividade introduzida pelo operador. Nesse sentido, alguns autores utilizam modelos matemáticos que permitem segmentar automática ou semi-automaticamente as estruturas de interesse. Nessa classe de métodos salienta-se a segmenta o por agrupamentos (do inglês, *clustering methods*) na qual se incluem os algoritmos *fuzzy c-means*, *k-means* e modelos deformáveis que, embora exijam um elevado poder computacional, têm demonstrado grande aplicabilidade [70].

Alternativamente, existem algoritmos de segmenta o por Crescimento de Região (do inglês, *Region Growing*, RG). Tais algoritmos têm sido largamente utilizados na segmenta o de imagens de CT destinadas ao planeamento de tratamentos oncológicos de órgãos da região pélvica tais como a bexiga, a próstata e o reto [71, 72]. Desta forma, optou-se por segmentar as imagens de PET recorrendo a um algoritmo deste tipo. No entanto, como referido por Yu-Bu *et al* [70], deve-se salientar que segmentar imagens de PET   um processo mais complicado devido ao facto de estas apresentarem menor resolu o espacial e maiores varia es de intensidade. Neste trabalho, o uso de imagens de PET reconstruídas sem correcc o de atenua o constitui uma dificuldade adicional na medida em que as imagens apresentam maior degrada o visual e quantitativa. A descri o da soluço proposta   apresentada de seguida.

De um modo geral, o objectivo da segmenta o via RG   a utiliza o das características da imagem para mapear píxeis individuais em conjuntos, designados regiões. Assim, a estratégia consiste em formar uma região de píxeis com base nas suas propriedades e nas propriedades dos seus vizinhos mais próximos. Começa-se por escolher o píxel (semente) onde o algoritmo terá início. No caso das imagens de PET, após identifica o da zona que corresponde   bexiga, selecciona-se manualmente a semente nessa mesma região. Esta   apontada como uma das principais desvantagens associadas a este tipo de algoritmos uma vez que, por um lado, a selec o do ponto inicial está dependente do utilizador e, por outro, diferentes escolhas podem resultar em segmenta es distintas. No passo seguinte, o algoritmo inicia as itera es de forma a expandir a semente aos píxeis vizinhos, ou seja,

determinando quais desses píxeis devem ser adicionados à região em crescimento. O processo de expansão continua até que deixem de existir píxeis que satisfaçam condições pré-estabelecidas. Basicamente, um píxel pertence à região se a sua intensidade se encontrar no intervalo de valores $[I_{\text{píxel inicial}} - \text{tolerância}; I_{\text{píxel inicial}} + \text{tolerância}]$, onde $I_{\text{píxel inicial}}$ corresponde ao nível de cinza da semente.

Passemos aos detalhes de implementação. O algoritmo foi realizado e testado no MATLAB R2012b, num computador com 4,00 GB de RAM e processador Intel® Core™ i5-2557M CPU @ 1.70 GHz, a correr o sistema operativo Windows 8 Pro. O código da função utilizada para segmentar as imagens de PET encontra-se no Anexo I. Para uma explicação detalhada do princípio de funcionamento considere-se a Figura 5.2. Em (a), após selecção do píxel inicial (a vermelho), o algoritmo visita os seus 8 vizinhos mais próximos (a amarelo), segundo a ordem especificada pela numeração. Diz-se então que o algoritmo apresenta conectividade a 8 e sentido de crescimento de cima para baixo, da esquerda para a direita. Para cada píxel é verificado se as suas coordenadas se encontram dentro dos limites da imagem e se a sua intensidade se situa no intervalo acima mencionado. Em caso afirmativo o píxel pertence à região. Na Figura 5.2 (b) os píxeis a amarelo representam a região resultante da primeira iteração do algoritmo. Note-se que nas seguintes iterações já não é necessário visitar todos os 8 vizinhos de um píxel. O algoritmo está optimizado de forma a não considerar píxeis repetidos. Tal também está representado na imagem (b), na qual se identificam (por diferentes cores) os píxeis a analisar na segunda iteração (novamente tendo em atenção a ordem indicada). O output da função de segmentação é uma imagem binária, na qual a região segmentada se encontra a branco.

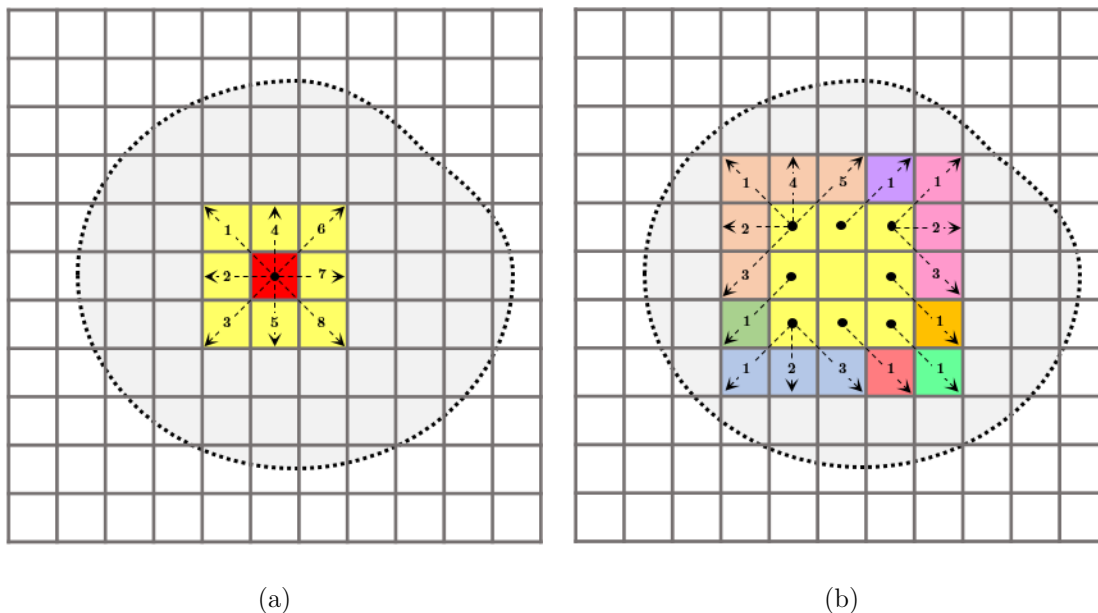


Figura 5.2 Representação esquemática do algoritmo de segmentação por RG. Em (a) o píxel vermelho representa a semente, enquanto que os a amarelo correspondem à vizinhança. Considera-se conectividade a 8 e sentido de crescimento segundo a ordem numérica apresentada na figura. Em (b) a região a amarelo resulta da 1ª iteração do algoritmo enquanto que os píxeis em torno serão analisados na seguinte iteração, pela ordem atrás referida.

A fase seguinte consistiu no cálculo do volume da região obtida por segmentação. Tal volume diz respeito, como atrás mencionado, ao volume da bexiga onde ocorreu captação apreciável de ^{18}FCh . Dado que o output da função de segmentação é uma imagem binária, o cálculo do volume em cada corte consiste apenas na contagem do número de voxels a branco (*true*) e na posterior multiplicação pelo volume de um voxel individual. No caso das imagens de PET, o tamanho do píxel é $4 \times 4 \text{ mm}^2$ e, como estas imagens são adquiridas com espessura de corte de 4 mm, então o volume do voxel é 64 mm^3 . Assim, recorrendo à Equação 5.1, é possível determinar o volume da região segmentada numa dada *frame* i – $V_{RS}(i)$ – pelo somatório dos volumes em cada um dos cortes dessa mesma *frame*.

$$V_{RS}(i) = \sum_{j=ci}^{cf} N(j) \cdot (64 \text{ mm}^3), \quad 1 \leq i \leq 5 \quad \text{Equação 5.1}$$

$[ci, cf]$ corresponde ao intervalo de cortes da *frame* i nos quais se regista actividade na bexiga e que por isso foram alvo de segmentação. N diz respeito ao número de voxels que fazem parte da região segmentada num dado corte j . Este procedimento é repetido para cada uma das 5 *frames* do estudo dinâmico de cada paciente.

5.4.2. Modelação da Captação de ^{18}FCh na Bexiga

Uma vez calculados os volumes, é exequível a construção de um gráfico do volume da região segmentada em função da *frame* adquirida o qual auxilia a visualização dos resultados. Por uma questão de uniformização de valores, nos gráficos construídos e nos cálculos efectuados os volumes encontram-se normalizados, isto é, o volume da *frame* i é dividido pelo volume máximo – $V_{RS}(i)/V_{RS}(5)$ – o qual se espera registar na *frame* 5.

Posteriormente, passou-se à modelação dos volumes calculados. Para tal começamos por analisar o comportamento expectável do órgão em questão ao longo dos 10 minutos de duração do exame. Por um lado, os pacientes esvaziam a bexiga imediatamente antes de se dar início ao estudo, pelo que facilmente se verifica que na primeira *frame* não será registada qualquer actividade ao nível deste órgão. Por outro, tendo em atenção o facto de a bexiga ser caracterizada pela sua grande distensibilidade e, embora a duração do exame seja relativamente reduzida, prevê-se que nas restantes *frames* o volume da bexiga aumente gradualmente e, dessa forma, que o volume da região metabolicamente activa siga o mesmo padrão. Assim, tentou-se modelar os volumes obtidos por uma função que traduzisse tal comportamento. Optou-se pela sigmóide de Boltzmann, descrita matematicamente pela Equação 5.2 e cuja curva tipo se encontra esquematicamente representada na Figura 5.3.

$$y = A_1 + \frac{A_2 - A_1}{1 + e^{(x-x_0)/dx}} \quad \text{Equação 5.2}$$

Esta função é caracterizada por 4 parâmetros [73]: A_1 , A_2 , x_0 e dx . No contexto do presente trabalho podemos defini-los como: a) A_1 e A_2 – assíntotas horizontais.

$V_{RS}(i)/V_{RS}(5)$ varia entre estes 2 valores, ou seja, no intervalo $[A_1, A_2]$; b) x_0 – *frame* na qual $V_{RS}(i)/V_{RS}(5)$ se encontra exactamente a meia distância entre A_1 e A_2 – ponto de inflexão; c) dx – constante de tempo, descreve a inclinação da curva. De notar que, segundo o explicado anteriormente, A_1 deve ser (no mínimo) 0 e A_2 (no máximo) 1, pelo que $V_{RS}(i)/V_{RS}(5)$ deve variar no intervalo $[0, 1]$.

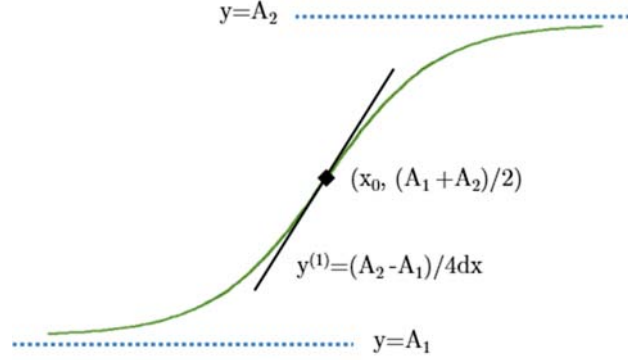


Figura 5.3 Curva tipo representativa da função sigmóide de Boltzmann, definida pelos seguintes parâmetros: $A_1=0$, $A_2=1$, $x_0=0$ e $dx=1$. Adaptado de [73].

O ajuste dos dados à função sigmóide foi, à semelhança do algoritmo de segmentação, implementado no MATLAB com recurso à função *nlinfit* (ajuste não linear), seguindo indicações fornecidas pelo *software* Origin. Uma vez obtidas as curvas que modelam os dados de cada paciente, procedeu-se ao cálculo do valor de $V_{RS}'(i)/V_{RS}'(5)$ para $1 \leq i \leq 5$. De salientar que foi ainda introduzida uma condição de forma a que $V_{RS}'(1)$ obtido não seja negativo e que $V_{RS}'(5)$ não ultrapasse a unidade.

De seguida, definiu-se a relação matemática que permite determinar que CT (a inicial, a final ou uma ponderação nas duas – *pseudo* CT) deverá ser utilizada para corrigir a atenuação de cada uma das *frames* da PET. Tal consiste numa relação cruzada descrita pela Equação 5.3 e na qual os valores de $V_{RS}'(i)/V_{RS}'(5)$ são os obtidos do ajuste sigmóide.

$$CT(i) = \frac{1}{V_{RS}'(5)} \cdot \{ [V_{RS}'(i) - V_{RS}'(1)] \cdot CT_{final} + [V_{RS}'(5) - V_{RS}'(i)] \cdot CT_{inicial} \} \quad \text{Equação 5.3}$$

Da Equação 5.3 facilmente se verifica que a primeira *frame* ($i=1$) será corrigida apenas pela CT inicial, uma vez que $V_{RS}'(1)$ vale zero e $V_{RS}'(5)$ corresponde à unidade. Por sua vez, na *frame* 5 devido ao facto de se registar o maior volume de captação do radiofármaco e, por isso, se esperar a máxima expansão da bexiga, a correcção deverá ser efectuada pela CT final. Para as *frames* 2, 3 e 4 são construídas *pseudo* CTs que sejam ponderadas em ambas as CTs efectivamente adquiridas. A ideia fundamental é que a *pseudo* CT construída para corrigir uma dada *frame* apresente uma maior ponderação na CT inicial ou na CT final consoante o volume calculado para essa mesma *frame* esteja mais próximo do volume inicial ou do volume final, respectivamente.

Uma vez obtidas as CTs necessárias à correcção de atenuação, prosseguiu-se com a reconstrução das imagens de PET.

5.4.3. Reconstru o das Imagens de PET

Numa fase inicial, pensou-se que o ideal seria reconstruir as imagens de PET com base no *Software* para Reconstru o de Imagem Tomográfica – STIR (do inglês, *Tomographic Image Reconstruction Software*). No entanto, essa op o foi rapidamente abandonada uma vez que o programa não permite incluir a informa o de TOF no processo de reconstru o. Tal resultaria em imagens com menor SNR e impossibilitaria a sua compara o com as imagens originais reconstruídas pelo equipamento da Philips. Nesse sentido, optou-se pela reconstru o no próprio sistema Gemini TF TOF. Aqui, para além dos *raw data*,   necessário introduzir no sistema a CT que servirá de suporte   correcc o de atenua o uma vez que ambos os ficheiros constituem os inputs do algoritmo de reconstru o. Esta foi, sem d vida, a tarefa mais morosa em todo o trabalho desenvolvido, essencialmente devido a dificuldades encontradas no reconhecimento das imagens de CT (construídas segundo o descrito no subcapítulo anterior) pelo *software* reconstrutor.

Comecemos por uma breve explica o do procedimento que conduziu ao reconhecimento das imagens de CT. Após serem obtidas, as imagens foram guardadas no formato mais utilizado em imagem médica, ou seja, em formato DICOM (do inglês, *Digital Imaging and Communications in Medicine*). Para tal foi necessário construir de raiz o cabeçalho das imagens, respeitando as normas definidas pelo DICOM Standard (consultável em [74]). Embora todos os atributos fundamentais tenham sido editados, a prioridade era o reconhecimento dos seguintes campos: a) dados do paciente; b) identificadores do estudo, da série e das *frames* e c) recta de calibra o dos dados. Desta forma, foram utilizados os cabeçalhos das imagens de CT adquiridas na Funda o, copiando os atributos de interesse para a nova imagem e alterando aqueles que permitam fazer a distin o entre as várias séries. Estando as imagens de CT introduzidas e devidamente reconhecidas pelo *software*, passou-se   reconstru o da PET propriamente dita. O algoritmo utilizado bem como a aplica o que permite efectuar a reconstru o das imagens são apresentados em seguida.

Há ainda que ressaltar um aspecto. Para além da reconstru o da PET com a CT inicial, com a CT final e com as CTs resultantes do ajuste sigmóidal, foi ainda construída uma CT que resulta da média das duas CTs efectivamente adquiridas. Assim, no total e para cada paciente, são efectuadas 4 reconstru o s distintas.

5.4.3.1. Algoritmo RAMLA-3D e Aplica o PET-Recon

Tal como referido em 2.4.3, o equipamento de PET/CT presente na Funda o Champalimaud utiliza o algoritmo de reconstru o iterativo RAMLA-3D. Ainda que não tenho sido necessário fazer uma implementa o do algoritmo, explica-se em seguida e em traços gerais, os princípios subjacentes a este tipo de reconstru o.

O algoritmo RAMLA foi desenvolvido como uma alternativa ao algoritmo ML-EM. Embora ambos converjam   soluço de máxima verosimilhança, a taxa de convergência do primeiro   consideravelmente superior   do segundo. Tal facto pode ser explicado pelo seguinte [75]. No algoritmo RAMLA, a imagem reconstruída   actualizada após cada linha

da matriz de sistema ser processada, de forma controlada, utilizando para o efeito um parâmetro de relaxação. A isto acresce ainda o facto do processamento das LORs ser efectuado numa ordem especial, de modo a garantir que linhas de projecção sequenciais sejam tão independentes quanto possível.

Na versão 3D, o algoritmo RAMLA utiliza uma nova abordagem baseada na substituição dos voxels por funções esfericamente simétricas, designadas *blobs*, as quais foram introduzidas como funções básicas para o modelo da imagem. Estes elementos de volume estão dispostos numa grelha uniforme 3D, tal como representado na Figura 5.4 [29]. A utilização de funções deste tipo no processo de reconstrução preserva a componente constante dos dados e, conseqüentemente, a resolução, ao mesmo tempo que suprime a parte estocástica (ruído) dos mesmos [75].

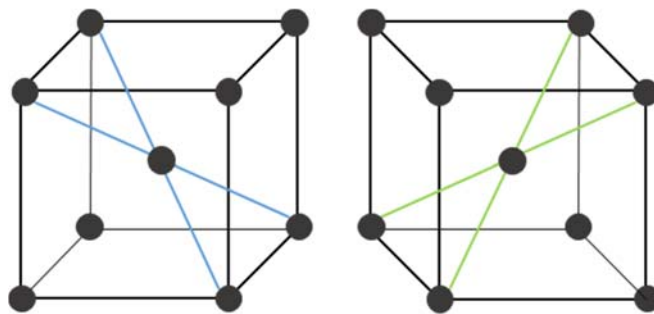


Figura 5.4 Representação esquemática de duas perspectivas da distribuição de *blobs* (representados como elementos esféricos) utilizada no algoritmo RAMLA-3D. Adaptado de [29].

No equipamento da Philips, as imagens são reconstruídas na aplicação PET-Recon. Em primeiro lugar há que escolher qual o protocolo a ser utilizado. Como as imagens de PET fazem parte de um estudo dinâmico, o protocolo de reconstrução seleccionado designa-se *Dynamic-Body*. De seguida há que introduzir no sistema os *raw data* e a CT, ou seja, os ficheiros de input necessários à reconstrução. Por fim, é necessário especificar o número de *frames* adquiridas, a duração de cada uma e o atraso (*delay*) entre elas. No Anexo II encontra-se a interface gráfica da aplicação em causa.

5.5. Avaliação da Correção

Após implementação e optimização da correcção de atenuação foi necessário avaliar os resultados produzidos e compará-los com aqueles que derivam do método de correcção standard utilizado até então. Para tal foram seguidas duas vias distintas:

- i. Método de comparação de estudos de Altman & Bland;
- ii. Marcação de ROIs.

A primeira relaciona-se com o estudo da intensidade de todos os píxeis nas imagens, enquanto que a segunda, por sua vez, apenas considera uma região específica das mesmas.

5.5.1. Método de Altman & Bland

Anteriormente foi feita referência ao facto de, para cada paciente, se efectuarem 4 reconstruções distintas: com a CT inicial (procedimento padrão), com a CT final, com a média das duas CTs e com as CTs resultantes do ajuste sigmóidal. Surgiu então a necessidade de comparar as imagens resultantes de cada uma das reconstruções.

Quando se pretende comparar dois métodos (A e B), há que confrontar directamente os resultados obtidos por ambos de forma a verificar se se pode substituir o standard pelo novo método. A forma mais óbvia de o fazer passa por representar graficamente A vs B e por traçar a recta de equidade ($A=B$), a qual é essencial para uma correcta avaliação visual da relação. De seguida, calcular-se-ia o coeficiente de correlação (r) entre os dois métodos através de um teste de significância. No entanto, um valor de r elevado não significa que os métodos sejam concordantes essencialmente porque [76]: i) r mede a força da relação entre duas variáveis, não a concordância entre elas e ii) o teste de significância é irrelevante no que refere à concordância. Assim, facilmente se verifica que este gráfico não é a melhor forma de representar os dados. Nesse sentido, foi implementado o método de comparação de estudos de Altman & Bland [77, 78]. Segundo os autores, é preferível representar a diferença entre os dois métodos ($A-B$) em função da sua média, $(A+B)/2$. Neste tipo de gráfico torna-se mais simples avaliar a magnitude da discordância, discrepâncias locais, assim como verificar a possível existência de tendências.

Descreva-se a metodologia aplicada. Em primeira análise considerou-se importante estabelecer uma relação entre as intensidades de píxeis correspondentes. Por exemplo, seria interessante comparar a intensidade do píxel (1,1) do corte 1 da *frame* 1 tanto na imagem reconstruída com a CT inicial como na imagem reconstruída com a CT final. Generalize-se essa abordagem para todos os píxeis de cada um dos 45 cortes das 5 *frames* adquiridas e para as várias combinações de reconstruções efectuadas. Tal comparação pode ser conseguida ao se efectuar a subtracção e a média das contagens de píxeis análogos o que, posteriormente, permite a representação gráfica proposta por Altman & Bland. De forma a minimizar o número de variáveis, optou-se por fazer a comparação por *frame*. Neste caso, para cada volume temporal, é necessário avaliar os valores de intensidade de 933120 píxeis (144 x 144 píxeis por corte, para um total de 45 cortes).

Uma vez obtidos os gráficos é então possível tecer comentários acerca da (não) concordância entre os dois métodos. No entanto, as imagens de PET apresentam uma grande variabilidade no que toca ao número de contagens entre regiões com baixa/elevada actividade metabólica. Tal faz com que as escalas dos gráficos sejam bastantes distintas o que dificulta a comparação visual e a procura de possíveis tendências. Por esse motivo:

- i. Nos gráficos fez-se um ajuste linear do tipo $y=mx+b$, onde se forçou a ordenada na origem (b) a tomar o valor zero. Sabendo que os dois métodos são tão mais concordantes quanto mais a distribuição se aproximar da recta $y=0$, podemos avaliar a relação entre eles pelo valor do declive (m) obtido pelo ajuste;
- ii. Procedeu-se a uma análise local das imagens, na qual a variação de intensidade dos píxeis não é muito significativa. Esta abordagem é explicada na seguinte secção.

5.5.2. Marcação de Regiões de Interesse

De modo a ultrapassar a questão da elevada variabilidade das intensidades dos píxeis e, também o facto de a grande maioria das imagens ser constituída por regiões onde não se regista qualquer captação do radiofármaco, surgiu a necessidade fazer uma análise local das imagens. Para isso foram desenhadas ROIs manualmente na região da bexiga uma vez que, por um lado, esta é a zona que assume particular interesse no presente trabalho e, por outro, constitui uma área da imagem com uma boa estatística, ou seja, onde poderá existir menor influência de factores como o ruído.

À semelhança do que sucede no método de Altman & Bland, também nesta abordagem os métodos são comparados dois a dois. O procedimento adoptado foi o seguinte. Iniciou-se com a subtracção de cortes correspondentes, ou seja, fez-se diferença entre a intensidade dos píxeis do corte i da *frame* j das imagens obtidas pelo método A e a intensidade dos mesmos resultantes do método B. De seguida, procedeu-se com a escolha de um corte representativo no qual o órgão em questão se encontre presente e traçou-se uma ROI de forma a delimitar a fronteira que separa a bexiga dos restantes tecidos. Posteriormente, a ROI definida é aplicada no corte seleccionado, em cada uma das 5 *frames*, para as imagens obtidas pelos métodos A e B bem como na imagem das diferenças. O objectivo passa por extrair o valor médio das intensidades dos píxeis que constituem as regiões em estudo e compará-las. A Equação 5.4 serve esse propósito.

$$\Delta ROI(\%) = \frac{|I_{ROI_A} - I_{ROI_B}|}{I_{ROI_A}} \cdot 100 = \frac{|I_{ROI_Dif}|}{I_{ROI_A}} \cdot 100 \quad \text{Equação 5.4}$$

I_{ROI_A} , I_{ROI_B} e I_{ROI_Dif} correspondem, respectivamente, à intensidade média dos píxeis que compõem as ROIs aplicadas no corte em estudo das imagens obtidas pelo método A, B ou pela diferença entre eles. De referir ainda que, se ΔROI é o indicador utilizado para quantificar as dissemelhanças entre os dois métodos, então as imagens resultantes da subtracção podem, por sua vez, ser utilizadas na avaliação visual dos resultados.

Por fim, os valores de ΔROI calculados são representados graficamente.

Capítulo 6

Resultados

Neste capítulo expõem-se os resultados do trabalho desenvolvido de acordo com a metodologia descrita no capítulo anterior. Os resultados obtidos encontram-se distribuídos por duas secções fundamentais – Pré-Análise das Imagens de CT e Optimização da Correção de Atenuação – e, por opção, são discutidos à medida que são apresentados.

6.1. Pré-análise das Imagens de CT

A pré-análise das imagens de CT foi efectuada com o intuito principal de quantificar as diferenças entre os volumes da bexiga medidos pela CT inicial e pela CT adquirida no final do estudo dinâmico de PET. A existência de uma variação de volume significativa permite justificar a necessidade de optimizar a correção de atenuação.

Os volumes calculados pelo *plugin Measure Stack*, tanto para a CT inicial como para a CT final, encontram-se especificados na Tabela 6.2. É também indicado o aumento percentual de volume registado.

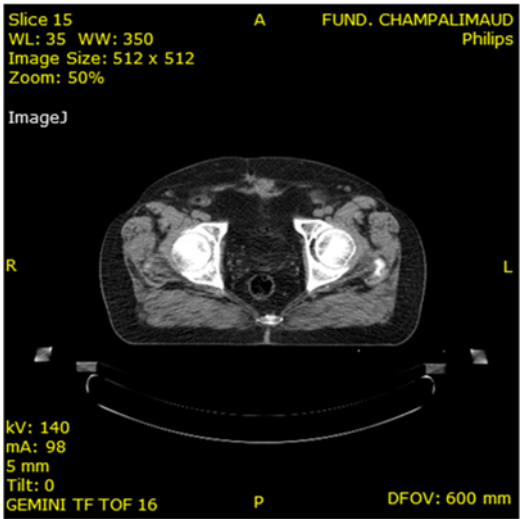
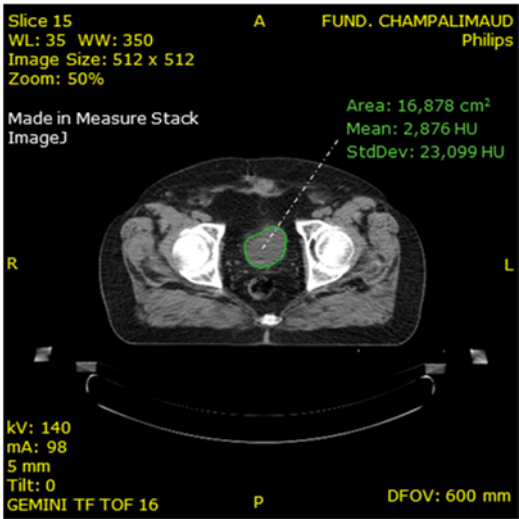
Paciente	CT Inicial	CT Final	Aumento Percentual
	Volume da Bexiga (cm ³)	Volume da Bexiga (cm ³)	
1	30,4	59,1	48,5 %
2	25,9	45,5	43,0 %
3	510,6	532,4	4,1 %
4	459,0	489,4	6,2 %
5	74,4	88,0	15,5 %
6	47,0	63,5	26,0 %
7	75,2	117,1	35,8 %
8	80,1	106,4	24,7 %
9	72,2	96,1	24,9 %
10	90,2	116,3	22,4 %

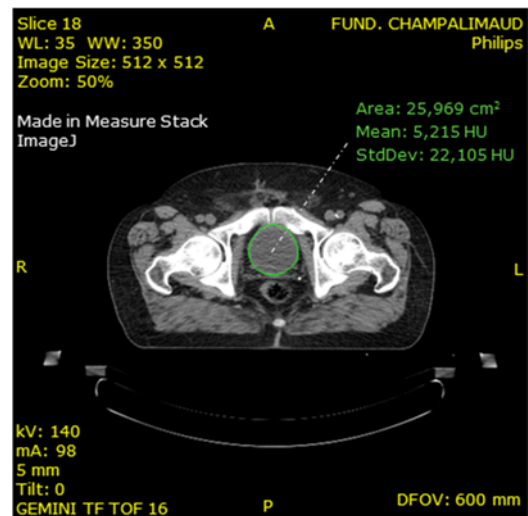
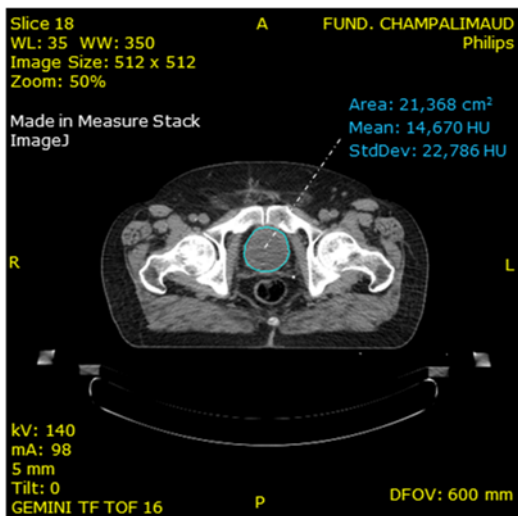
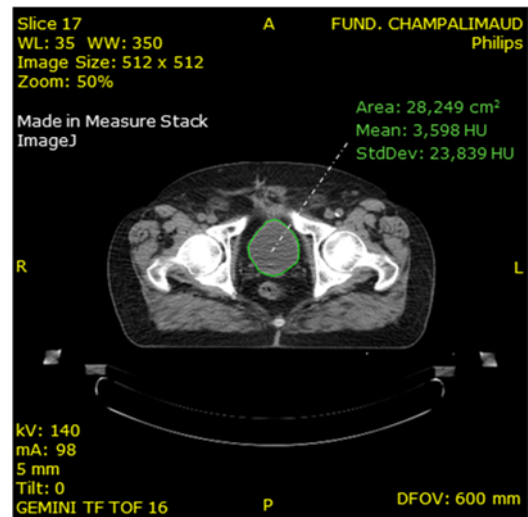
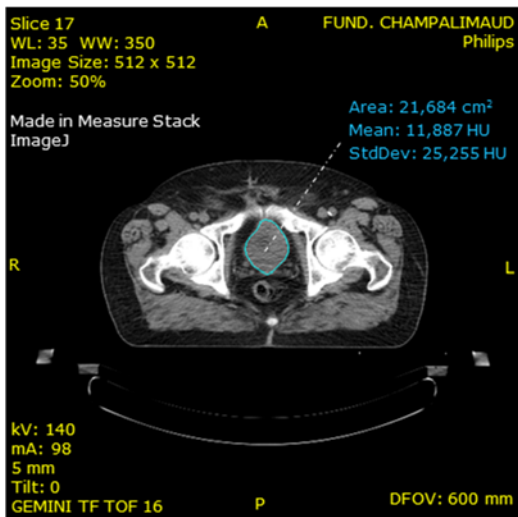
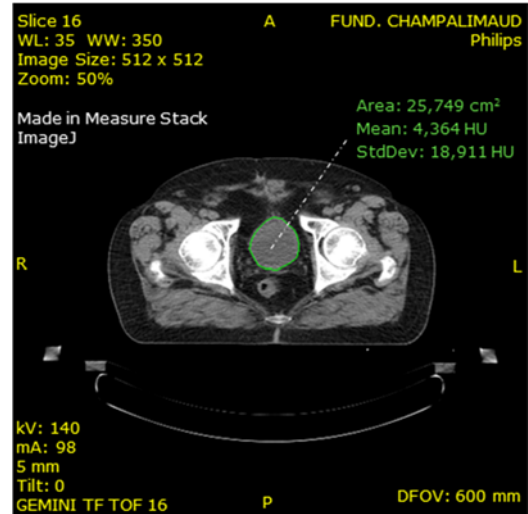
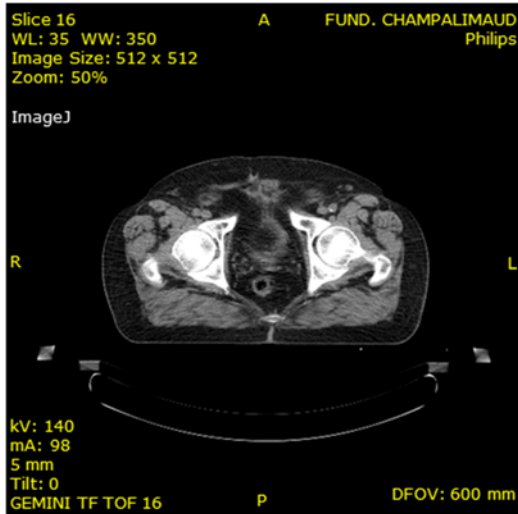
Tabela 6.1 Volumes da bexiga, calculados com recurso à CT inicial e à CT final, para os dez pacientes em estudo. Apresenta-se ainda o aumento percentual de volume registado.

É quase impossível fornecer uma medida exacta do volume da bexiga humana uma vez que a capacidade de armazenar urina difere de pessoa para pessoa. No entanto, a pesquisa efectuada revela que a capacidade da bexiga de um adulto pode variar entre 500 a 600 cm³. Sabe-se ainda que a necessidade de expelir a urina (ponto de micção) surge quando a bexiga armazena entre 150 a 200 cm³ deste fluído [79].

Posto isto, analise-se a Tabela 6.2. Facilmente se verifica que para qualquer um dos pacientes existe, de facto, um aumento do volume da bexiga durante a realização da PET dinâmica. Em média, registou-se um incremento percentual de volume de 25%. Tendo em atenção o facto de os pacientes esvaziarem a bexiga imediatamente antes do exame ter início, pode considerar-se que o volume calculado pela CT inicial corresponde ao volume da bexiga quando esta se encontra vazia. Por outro lado, à medida que o exame decorre a bexiga vai enchendo e, em consequência, as suas paredes vão expandindo. No entanto, como o estudo apenas tem duração de dez minutos, não se espera que o volume calculado na CT final apresente valores próximos da capacidade máxima do órgão. Esta afirmação é também constatada pela observação da Tabela 6.2. Uma análise mais cuidada revela ainda que para os pacientes 3 e 4 os volumes obtidos são bastantes superiores em relação aos restantes, correspondendo praticamente à capacidade máxima da bexiga. Tal assume-se como contraditório uma vez que quando a CT inicial é adquirida os pacientes acabaram de esvaziar a bexiga. Como também se verifica que o aumento de volume é pouco significativo, tal pode sugerir que em ambos os casos a bexiga é anormalmente grande, provavelmente por dificuldades de esvaziamento mecânico ou funcional.

A título exemplificativo encontram-se, na Tabela 6.2, as imagens resultantes do processamento feito no ImageJ, mais especificamente com o *plugin Measure Stack*. Por uma questão de não repetibilidade são apenas apresentadas as imagens referentes ao paciente 1. Note-se que para existir concordância, nas seguintes secções quando for necessário apresentar imagens que ilustrem os resultados obtidos, apenas serão expostas imagens deste mesmo paciente.

CT inicial	CT final
	



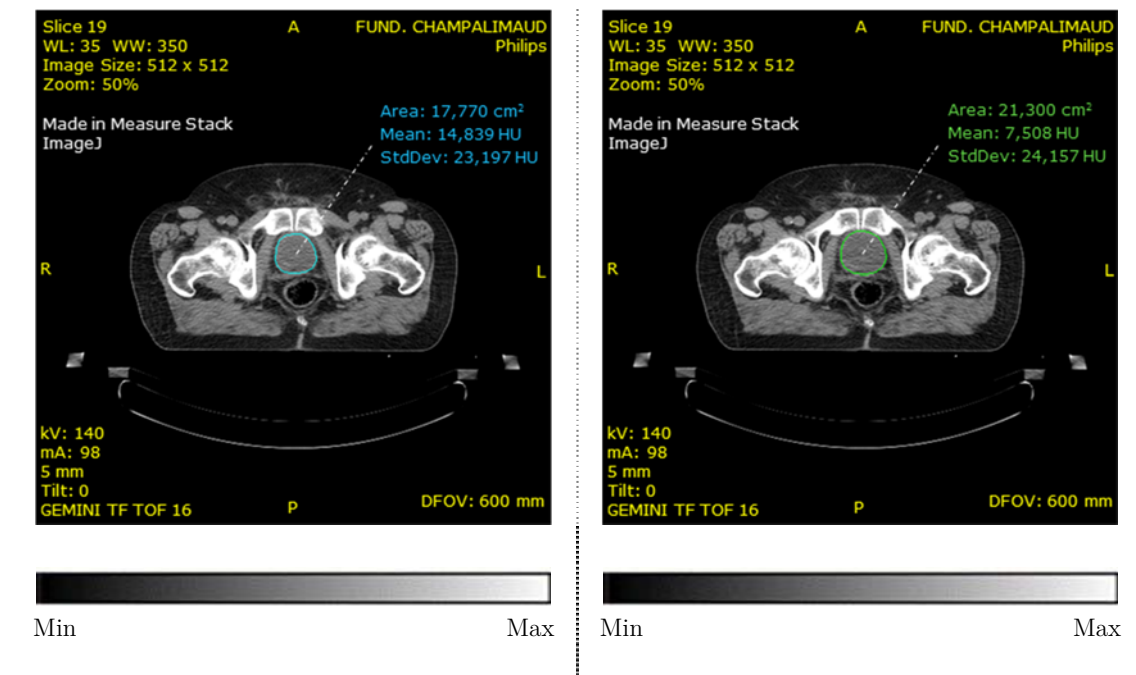


Tabela 6.2 Imagens referentes ao paciente 1, decorrentes do processamento no ImageJ. Neste caso, a bexiga encontra-se presente nos cortes 17 a 19 da CT inicial e nos cortes 15 a 19 da CT final. São ilustradas as ROIs bem como os valores da área, média e desvio-padrão resultantes das medições sobre elas efectuadas. As características de aquisição e visualização estão presentes nas imagens.

6.2. Optimização da Correção de Atenuação

Uma vez comprovado o aumento de volume da bexiga procedeu-se à implementação do método de optimização da correcção de atenuação proposto e explicado no Capítulo 5. Os resultados obtidos em cada uma das fases de desenvolvimento da referida correcção são expostos em seguida.

6.2.1. Segmentação da PET não Corrigida

A segmentação das imagens de PET não corrigidas pode ser considerada a primeira fase da optimização da correcção de atenuação propriamente dita. A aplicação do algoritmo de segmentação detalhadamente descrito em 5.4.1 e cujo código se encontra no Anexo I, resultou em imagens binárias nas quais a região de interesse segmentada se encontra a branco. Embora a comparação visual entre a imagem original e a que resultou da aplicação do algoritmo seja um dos objectivos desta etapa, é o cálculo dos volumes em cada uma das *frames* o aspecto que assume crucial importância.

Antes de se apresentarem os resultados obtidos há que salientar o seguinte. Tal como referido na descrição do algoritmo, foi necessário definir uma tolerância de modo a

estabelecer o intervalo de valores no qual um píxel pode ser considerado como pertencente à região. Neste caso, devido ao facto de se efectuar a segmentação nas imagens de PET não corrigidas e, por isso, estas apresentarem grandes variações de intensidade e alguma degradação visual e quantitativa, foi necessário definir um valor de tolerância relativamente elevado. Fixou-se este parâmetro em 40% da intensidade do píxel inicial seleccionado, ou seja, da semente. Este valor resultou de uma série de experiências e revelou ser aquele que produz melhores resultados em todos os pacientes. Assim, um píxel pertence à região se a sua intensidade se encontrar no intervalo $[I_{\text{píxel inicial}} - 0,4 \cdot I_{\text{píxel inicial}}; I_{\text{píxel inicial}} + 0,4 \cdot I_{\text{píxel inicial}}]$.

Inicie-se pela comparação visual das imagens. Note-se que a apresentação de todos os cortes de cada uma das 5 *frames* nos quais se regista actividade apreciável na zona da bexiga e que, por isso, foram alvo de segmentação é incomportável dado o elevado número de imagens. Assim, tendo sido definido que se exibiriam apenas imagens do paciente 1, optou-se pela *frame* 5 e por cortes não sequenciais de modo a que as diferenças de forma da região sejam mais perceptíveis. Tais imagens podem ser visualizadas na Figura 6.1.

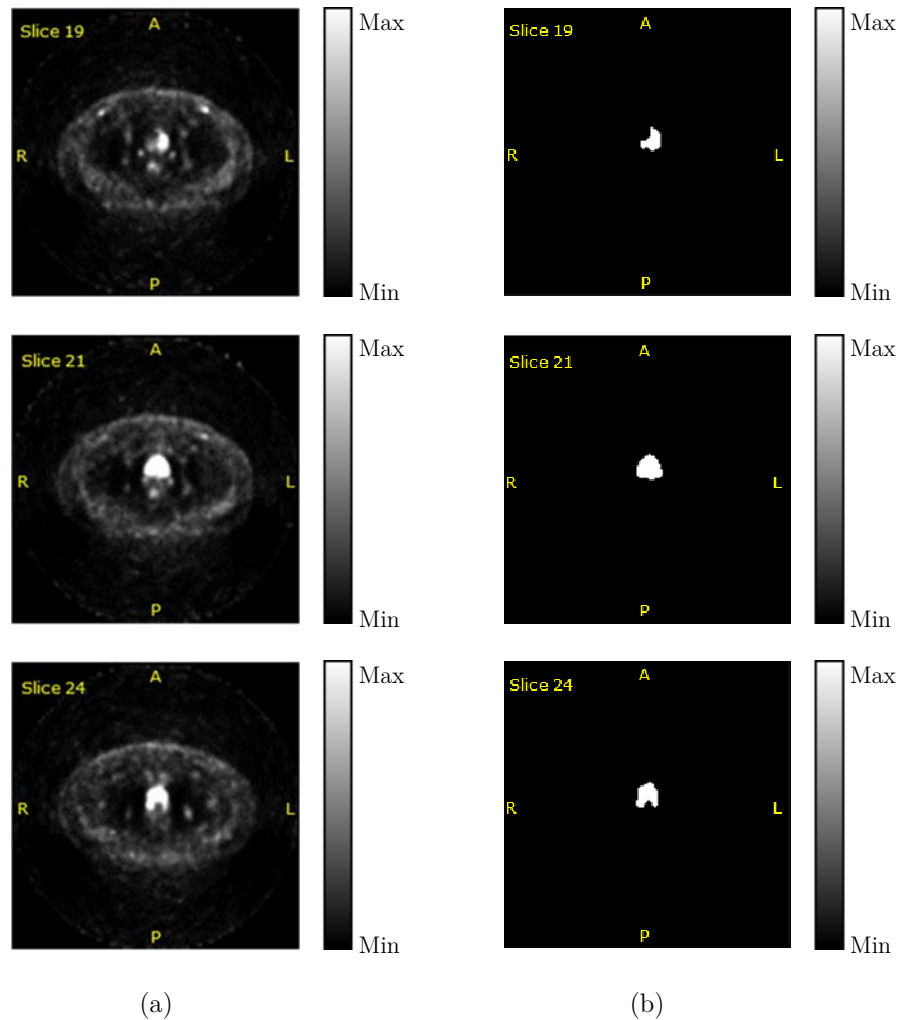


Figura 6.1 (a) Imagens originais de PET não corrigida; (b) Imagens binárias resultantes da aplicação do algoritmo de segmentação via *Region Growing*. Em ambos os conjuntos de imagens a região mais intensa (a branco) corresponde à região da bexiga. Zoom: 100%, matriz: 144 x 144.

Apesar de o algoritmo implementado estar dependente tanto da definição da tolerância como do ponto inicial seleccionado é possível verificar, em qualquer um dos três casos apresentados, que a região segmentada (Figura 6.1 (b)) reproduz fielmente e com bastante precisão a região da bexiga metabolicamente activa (Figura 6.1 (a)).

Uma vez segmentadas as imagens, passou-se ao cálculo dos volumes da região da bexiga onde se detectou captação de apreciável do radiofármaco. Para tal apenas foi necessário calcular, para cada um dos cortes, o número de píxeis a branco que compõem a região segmentada e aplicar a Equação 5.1. Na Tabela 6.3 encontram-se especificados os volumes obtidos. Tais volumes são designados por $V_{RS}(i)$, onde i corresponde a uma dada *frame* e varia entre 1 e 5.

Paciente	Volumes da Região Metabolicamente Activa (cm^3) – $V_{RS}(i)$, $1 \leq i \leq 5$				
	$V_{RS}(1)$	$V_{RS}(2)$	$V_{RS}(3)$	$V_{RS}(4)$	$V_{RS}(5)$
1	0,00	0,00	4,03	42,82	52,74
2	0,00	0,00	24,51	38,27	57,85
3	0,00	0,00	0,00	23,87	85,06
4	0,00	0,00	12,35	109,31	166,91
5	0,00	0,00	25,34	54,40	84,61
6	0,00	0,00	49,41	77,44	100,67
7	0,00	0,00	0,00	0,00	36,29
8	0,00	0,00	0,00	60,16	79,68
9	0,00	0,00	0,00	5,63	30,02
10	0,00	0,00	2,88	15,68	48,38

Tabela 6.3 Volumes da região da bexiga com elevada captação de ^{18}FCh , calculados para todos os cortes de interesse de cada *frame* do estudo dinâmico de PET.

Examine-se a Tabela 6.3. Tal como seria de prever, não foi registada qualquer actividade nas *frames* 1 e 2, pelo que em ambos os casos não foi necessário proceder à segmentação das imagens e, consequentemente, os volumes em causa são nulos. Esta constatação é facilmente justificada. A fase inicial do estudo dinâmico (isto é, as primeiras duas *frames*) está associada ao percurso do radiofármaco ao longo dos vasos sanguíneos, ou seja, está relacionada com a fase arterial, venosa e capilar. Aqui, o efeito da actividade urinária ainda não é notório devido à fraca eliminação da ^{18}FCh na bexiga. Em alguns pacientes (3, 7, 8 e 9) verifica-se que esta fase se estende à *frame* 3.

Quanto aos volumes temporais 3, 4 e 5 os resultados também são os esperados. O volume da região segmentada aumenta de *frame* para *frame* em todos os pacientes, o que revela o aumento da excreção do radiofármaco via sistema urinário. De notar que no caso do paciente 7, apenas se registou actividade na zona em estudo na *frame* 5, pelo que apenas nos cortes associados a esta *frame* foi aplicado o algoritmo.

Deve ser ainda referido que estes volumes não correspondem à totalidade do volume do órgão em questão, pelo que as medições efectuadas por este meio e as executadas nas imagens de CT em 5.3 (estas sim dizem respeito ao volume total) não devem ser comparadas. No entanto, deve ser referido que os resultados presentes na Tabela 6.3 são

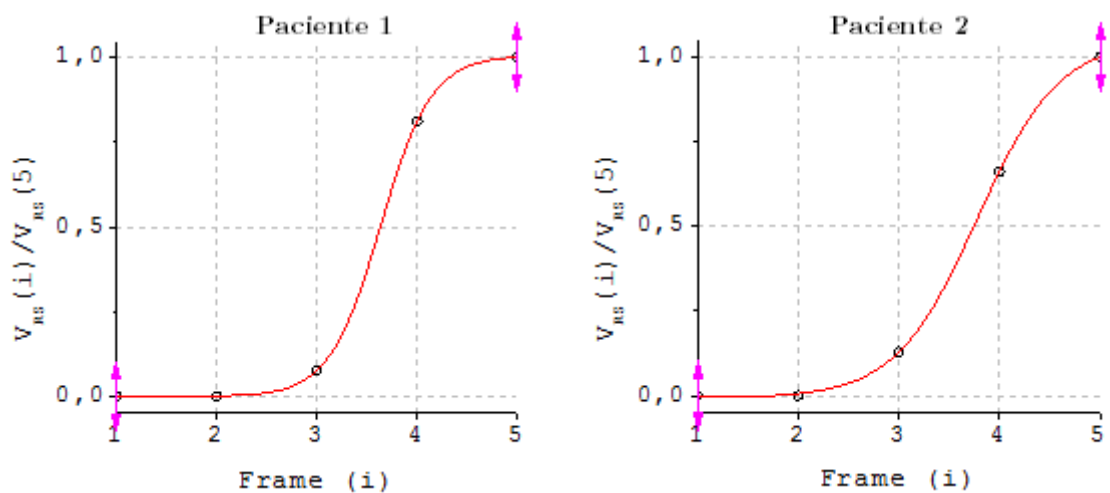
os que permitem inferir acerca a evolução temporal do volume da região da bexiga que se encontra com actividade apreciável e que se assumiu como sendo proporcional ao volume total do órgão.

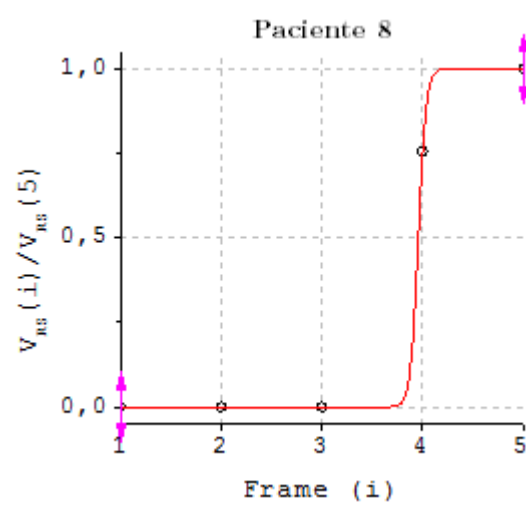
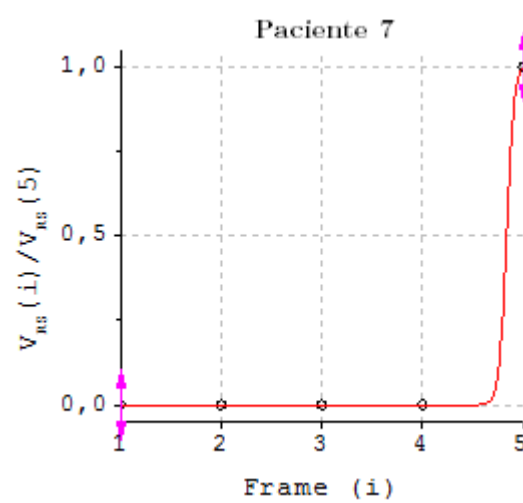
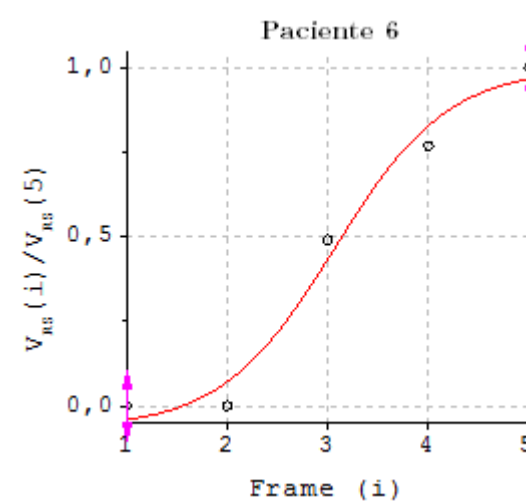
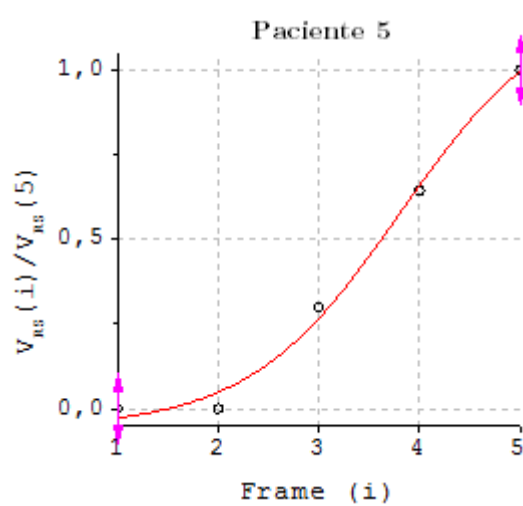
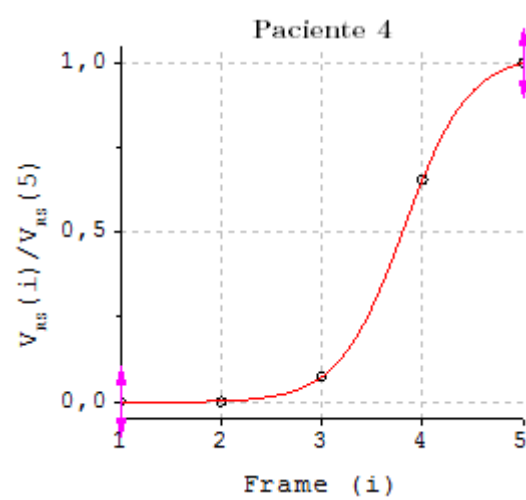
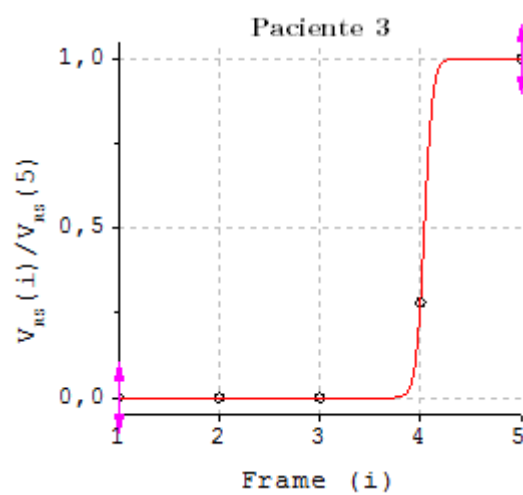
Por fim há que fazer um apontamento aos tempos de processamento. A partir do momento em que a semente é seleccionada na imagem a segmentar, todo o processo é desenrolado de forma extremamente rápida. As imagens resultantes da segmentação são fornecidas de imediato. Embora se possa utilizar o argumento de que as imagens de PET possuem um tamanho de matriz reduzido, o que torna mais rápido o procedimento, salienta-se que o algoritmo foi também testado com imagens de CT (de tamanho superior) tendo sido obtidos bons resultados e tempos de computação igualmente reduzidos.

6.2.2. Modelação da Captação de ^{18}FCh na Bexiga

Antes de se proceder ao ajuste matemático dos volumes calculados, os valores presentes na Tabela 6.3 foram normalizados, isto é, efectuou-se o quociente entre o volume de cada uma das 5 *frames* e o volume da *frame* 5 de modo a que os dados ficassem uniformizados para todos os pacientes. Tendo sido verificado que o volume medido para a *frame* 1 é sempre nulo e que na *frame* 5 se regista o volume máximo então, após normalização, os valores variam em todos os casos entre 0 e 1.

Definida a nova gama de valores, foram construídos gráficos de $V_{RS}(i)/V_{RS}(5)$ em função da *frame* adquirida e, de seguida, executou-se o ajuste à função sigmóidal. Os gráficos resultantes são apresentados em seguida, na Figura 6.2. Os parâmetros que caracterizam a sigmóide de Boltzmann – A_1 , A_2 , dx e x_0 – e os coeficientes de determinação ajustados (adj-R^2), determinados com base na modelação efectuada, encontram-se discriminados na Tabela 6.4.





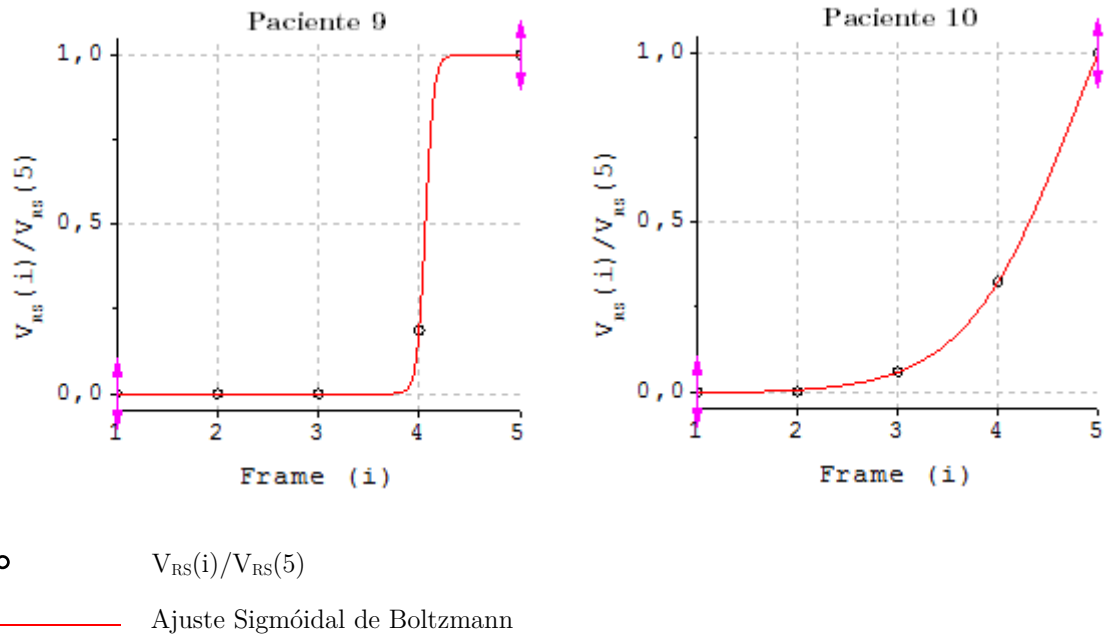


Figura 6.2 Representação gráfica dos volumes normalizados ($V_{RS}(i)/V_{RS}(5)$) em função do volume temporal (*frame*) adquirido para os dez pacientes em estudo. É também ilustrada a curva de ajuste que resultou da modelação dos dados à função sigmóidal de Boltzman (curva a vermelho).

Paciente	Parâmetros da Função				Adj-R ²
	A ₁	A ₂	dx	x ₀	
1	-0,0008	1,0047	0,2548	3,6334	0,9999
2	-0,0065	1,0495	0,4058	3,7790	0,9996
3	0,0000	1,0000	0,0402	4,0378	1,0000
4	-0,0018	1,0253	0,3221	3,8155	0,9999
5	-0,0567	1,2117	0,7534	3,8075	0,9763
6	-0,0678	1,0004	0,5625	3,0681	0,9274
7	0,0000	1,0108	0,0363	4,8358	1,0000
8	0,0000	1,0000	0,0374	3,9579	1,0000
9	0,0000	1,0000	0,0411	4,0602	1,0000
10	-0,0054	1,6442	0,5458	4,7571	0,9998

Tabela 6.4 Parâmetros da sigmóide de Boltzmann determinados pelo ajuste.

Para analisar e tecer uma crítica ao ajuste efectuado considere-se conjuntamente os gráficos da Figura 6.2 e a Tabela 6.4.

Tendo em atenção a gama de valores onde $V_{RS}(i)/V_{RS}(5)$ varia, ou seja, o intervalo $[0, 1]$, facilmente se verifica que as assíntotas horizontais, A₁ e A₂, deveriam tomar os valores correspondentes aos extremos desse mesmo intervalo, respectivamente. Por observação das colunas de A₁ e A₂ na Tabela 6.4, constata-se que os resultados obtidos

corroboram essa afirmação, sendo que em média A_1 vale -0,01 e A_2 toma o valor 1,09. Quanto à constante de tempo, dx , que descreve a inclinação da curva conclui-se o seguinte. No caso dos pacientes 3, 7, 8 e 9, as curvas ajustadas têm claramente um declive bastante acentuado, verificando-se que dx apresenta valores reduzidos, na ordem das centésimas. Por oposição, nos restantes pacientes, dx toma valores superiores, denotando curvas mais suaves, nas quais o crescimento não é tão abrupto. Por sua vez, o parâmetro x_0 , define o ponto de inflexão, ou seja, o ponto onde a curva muda de concavidade.

Globalmente pode-se afirmar que a sigmóide de Boltzmann constitui um bom ajuste aos dados de $V_{RS}(i)/V_{RS}(5)$ em função da *frame*. Tal afirmação pode ser justificada com base nos valores do coeficiente de determinação ajustado (adj-R^2). Este coeficiente é, à semelhança do coeficiente de determinação (simples) R^2 , um indicador da qualidade do ajuste e deve ser interpretado da mesma forma que este último. No entanto, deve ser evidenciado o seguinte. R^2 é afectado pelo número de variáveis explicativas, podendo ocorrer a má prática de tentar aumentar tal coeficiente pelo aumento do número destas variáveis. Por oposição, adj-R^2 é corrigido pelos graus de liberdade, descontando o efeito introduzido pela inclusão de variáveis explicativas não relevantes [80]. Sabendo que quanto mais próximo estiver da unidade melhor é a qualidade do ajuste, constata-se que a função sigmóidal modela os dados quase na perfeição, uma vez que os valores de adj-R^2 obtidos são, para todos os pacientes, superiores a 0,9. Desta forma é então provado que o comportamento da bexiga, isto é, a variação do seu volume, segue uma sigmóide ao longo dos 5 volumes temporais adquiridos, pelo que esta abordagem é aquela que melhor traduz a evolução do referido órgão e, por isso, é assumida como modelo.

De acordo com a metodologia apresentada no capítulo anterior, o passo seguinte consistiu no cálculo de $V_{RS}'(i)/V_{RS}'(5)$ tendo por base a expressão da sigmóide de Boltzmann (Equação 5.2) e os parâmetros da função obtidos pelo ajuste. Os resultados encontram-se indicados na Tabela 6.5. É importante referir que foi introduzida uma condição que força $V_{RS}'(1)/V_{RS}'(5)$ a ser zero e $V_{RS}'(5)/V_{RS}'(5)$ a tomar o valor 1 de forma a que a primeira *frame* seja sempre e apenas corrigida pela CT inicial e a *frame* 5 pela CT adquirida no final do estudo.

Paciente	$V_{RS}'(1)/V_{RS}'(5)$	$V_{RS}'(2)/V_{RS}'(5)$	$V_{RS}'(3)/V_{RS}'(5)$	$V_{RS}'(4)/V_{RS}'(5)$	$V_{RS}'(5)/V_{RS}'(5)$
1	0,00	0,00	0,08	0,81	1,00
2	0,00	0,00	0,13	0,66	1,00
3	0,00	0,00	0,00	0,28	1,00
4	0,00	0,00	0,08	0,66	1,00
5	0,00	0,10	0,31	0,68	1,00
6	0,00	0,13	0,47	0,84	1,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
8	0,00	0,00	0,00	0,76	1,00
9	0,00	0,00	0,00	0,19	1,00
10	0,00	0,00	0,06	0,33	1,00

Tabela 6.5 Volumes normalizados obtidos pelas curvas de ajuste sigmóidal de cada paciente. $V_{RS}'(1)/V_{RS}'(5)$ e $V_{RS}'(5)/V_{RS}'(5)$ foram forçados a 0 e 1, respectivamente.

Em relação aos valores apresentados na Tabela 6.5 há ainda que mencionar o seguinte. Regra geral, os valores de $V_{RS}'(1)/V_{RS}'(5)$ obtidos são bastante próximos dos valores de $V_{RS}(1)/V_{RS}(5)$. Tal   explicado pela qualidade do ajuste e facilmente observável na Figura 6.2, onde a linha de ajuste (a vermelho) coincide praticamente com todos os pontos. Existem, no entanto, duas excepções. Trata-se dos valores de $V_{RS}'(2)/V_{RS}'(5)$ dos pacientes 5 e 6. Neste caso, se não fosse efectuado o ajuste, a *frame* 2 seria corrigida pela CT inicial (dado os valores de $V_{RS}(2)/V_{RS}(5)$ serem nulos). Contudo, a sigmóide ajustada faz com que nessa mesma *frame* também seja dada alguma ponderação   CT final.

Por fim, as CTs usadas no processo de reconstrução das imagens de PET foram construídas com base na Equação 5.3. Na Tabela 6.6 especifica-se, para cada paciente, a(s) CT(s) utilizada(s) para corrigir a atenuação de cada uma das *frames* do estudo dinâmico, bem como a ponderação que lhes   atribuída.

Paciente	<i>Frame</i> 1	<i>Frame</i> 2	<i>Frame</i> 3	<i>Frame</i> 4	<i>Frame</i> 5
1	CTi	CTi	0,92.CTi 0,08.CTf	0,19.CTi 0,81.CTf	CTf
2	CTi	CTi	0,87.CTi 0,13.CTf	0,34.CTi 0,66.CTf	CTf
3	CTi	CTi	CTi	0,72.CTi 0,28.CTf	CTf
4	CTi	CTi	0,92.CTi 0,08.CTf	0,34.CTi 0,66.CTf	CTf
5	CTi	0,90.CTi 0,10.CTf	0,69.CTi 0,31.CTf	0,32.CTi 0,68.CTf	CTf
6	CTi	0,87.CTi 0,13.CTf	0,53.CTi 0,47.CTf	0,16.CTi 0,84.CTf	CTf
7	CTi	CTi	CTi	CTi	CTf
8	CTi	CTi	CTi	0,24.CTi 0,76.CTf	CTf
9	CTi	CTi	CTi	0,81.CTi 0,19.CTf	CTf
10	CTi	CTi	0,94.CTi 0,06.CTf	0,67.CTi 0,33.CTf	CTf

Tabela 6.6 Ponderações atribuídas   CT inicial (CT_i) e   CT final (CT_f) em cada *frame*.

Numa fase posterior, os dados brutos foram reconstruídos com recurso   aplicação PET-Recon, utilizando para a correcc o de atenuação as CTs obtidas segundo o acima descrito. As imagens de PET constituem os resultados da reconstrução propriamente dita pelo que não se apresenta uma subsecção especialmente dedicada a este t pico. De seguida, expõem-se os resultados e conclusões da correcc o implementada (tanto a resultante do ajuste sigm oidal como a da média das CTs).

6.2.3. Avaliação da Correção

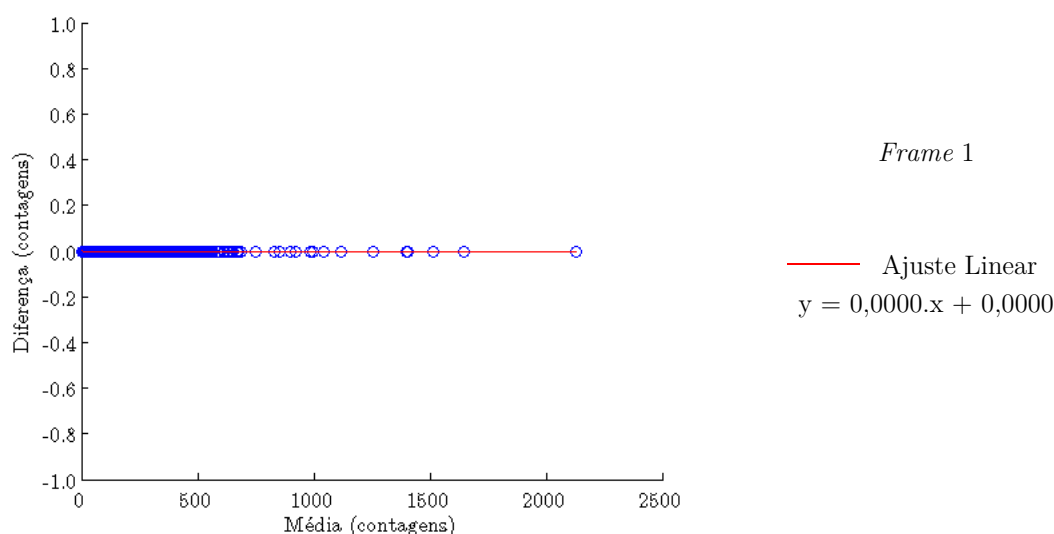
As imagens de PET reconstruídas com a CT inicial, com a CT final, com a média de ambas ou com as CTs resultantes do ajuste sigmóidal são visualmente muito semelhantes, não se encontrando diferenças significativas que possibilitem a sua distinção. Por isso, faz todo o sentido que se avalie a intensidade dos píxeis que as compõem.

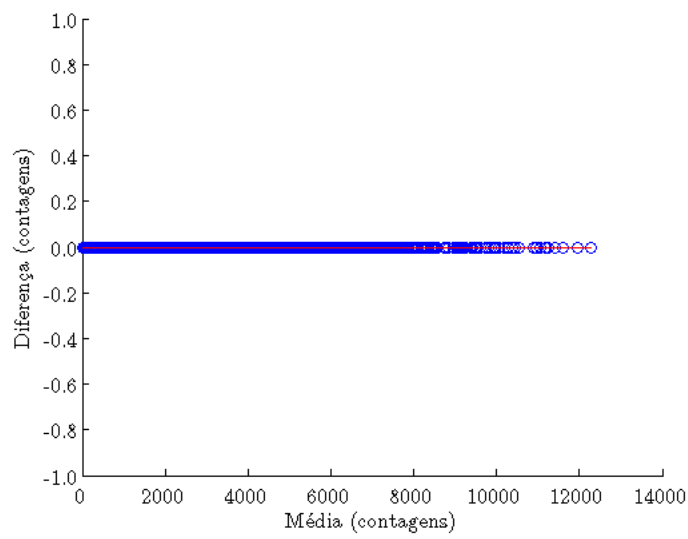
A modelação da captação de ^{18}FCh mostrou que corrigir a atenuação das imagens de PET tendo por base as CTs obtidas pelo ajuste é o procedimento que melhor descreve a variação de volume/forma da anatomia ao longo dos dez minutos do exame. Nesse sentido, de todas as combinações possíveis de métodos, apenas se consideraram para avaliação aquelas que permitissem quantificar o desvio em relação ao método considerado como mais correcto, ou seja, procedeu-se à comparação entre as imagens que resultaram do ajuste sigmóidal e as obtidas com recurso à: i) CT inicial; ii) CT final e iii) média das CTs.

6.2.3.1. Método de Altman & Bland

Tal como mencionado em 5.5.1, a abordagem de Altman & Bland foi utilizada para avaliar a concordância entre dois métodos. Para este trabalho em particular, a variável em estudo é a intensidade dos píxeis, cuja unidade vem especificada em contagens.

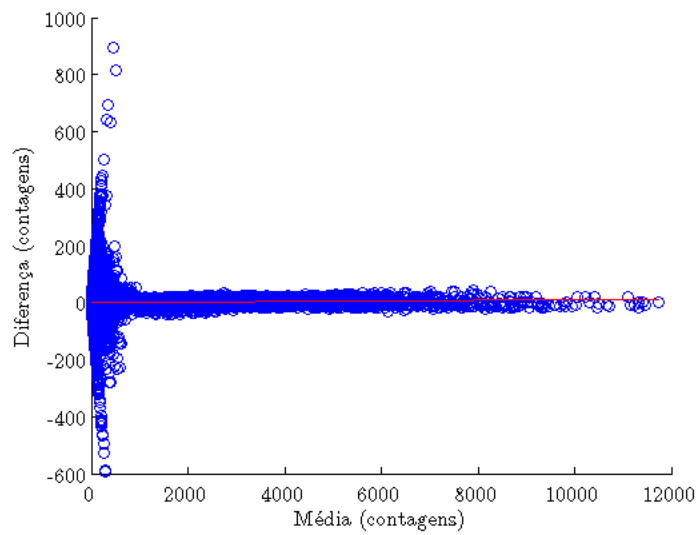
Por paciente foram construídos 15 gráficos que traduzem as comparações efectuadas para cada uma das 5 *frames* e para as três combinações de métodos em análise. Como se explicará em seguida, os resultados obtidos são semelhantes para todos os pacientes pelo que se torna desnecessário expor a totalidade de gráficos gerados. No entanto, deve ser referido que os resultados produzidos são fornecidos no Anexo IV, em formato digital. Posto isto, na Figura 6.3, são apresentados os gráficos produzidos para o paciente 1, referentes à comparação do ajuste sigmóidal com a PET corrigida pela CT inicial.





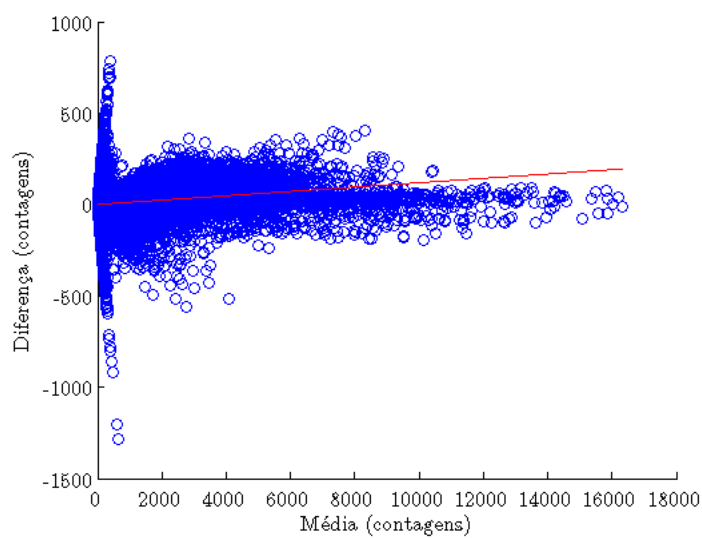
Frame 2

— Ajuste Linear
 $y = 0,0000.x + 0,0000$



Frame 3

— Ajuste Linear
 $y = 0,0010.x + 0,0000$



Frame 4

— Ajuste Linear
 $y = 0,0119.x + 0,0000$

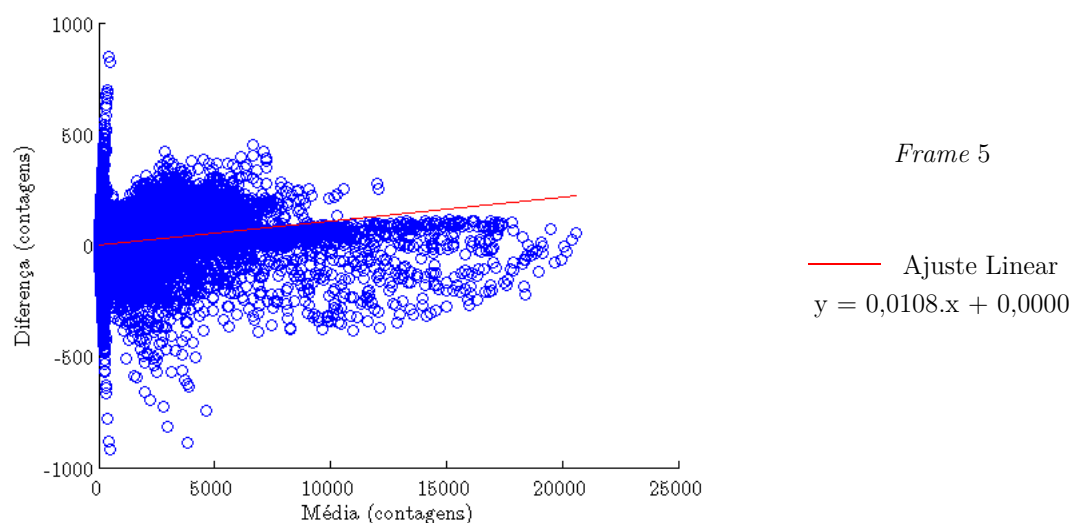


Figura 6.3 Gráficos de Altman & Bland do paciente 1: diferença vs média da intensidade dos píxeis para a comparação entre a PET reconstruída com as CTs do ajuste sigmóidal e a PET corrigida pela CT inicial. São representados os resultados para as 5 frames, bem como a recta de ajuste linear do tipo $y = m.x + b$ (a vermelho).

Quando se comparam as imagens de PET corrigidas pelo ajuste sigmóidal com as corrigidas pela CT inicial (Figura 6.3) verifica-se que nas primeiras *frames* o gráfico de Altman & Bland consiste num conjunto de pontos coincidentes com a recta $y=0$. Isto significa que nessas *frames* as duas correcções produzem exactamente os mesmos resultados. Assim, a diferença de intensidades corresponde sempre o valor zero enquanto que a média está associada a intensidade do píxel em questão (que é a mesma nos dois métodos). Os resultados obtidos são, por isso, os esperados, uma vez que as CTs do ajuste sigmóidal utilizadas na correcção de atenuação das primeiras *frames* correspondem à CT inicial (tal como indicado na Tabela 6.6). Para os restantes volumes temporais, constata-se a existência de um padrão. Verifica-se uma distribuição bastante simétrica em torno do eixo das diferenças igual a zero. Aqui, embora também se observe alguma tendência para os pontos se organizarem ao longo da recta $y=0$, é clara a existência de valores atípicos (*outliers*). Nestes casos, é natural que surjam disparidades entre os métodos uma vez que as CTs utilizadas na reconstrução das imagens são diferentes.

Da comparação com as imagens reconstruídas com a CT final resultam gráficos (em anexo) caracterizados pelo seguinte. Para a última *frame*, os pontos coincidem com a recta $y=0$ dado que a correcção de atenuação é feita, por ambos os métodos, com base na CT final. Por outro lado, os demais volumes temporais apresentam o padrão especificado anteriormente. De um modo geral observa-se que, com o decorrer do exame, os métodos vão sendo cada vez mais concordantes. Tal ocorre essencialmente devido ao facto de as CTs do ajuste sigmóidal se tornarem cada vez mais ponderadas na CT final.

Em relação à comparação com a PET corrigida pela média das CTs, todos os gráficos (em anexo), independentemente da *frame* considerada, apresentam o padrão descrito.

É ainda importante referir um aspecto relacionado com a distribuição dos pontos nos gráficos. Uma análise mais atenta permite verificar que existe uma grande densidade de pontos perto da origem, correspondendo a píxeis cuja média das intensidades resulta em valores próximos de zero. Tal acontece pois uma grande parte das imagens de PET inclui píxeis nos quais não se regista qualquer actividade do radiofármaco (fundo). Além disso, no interior dos limites do corpo do paciente tanto existem zonas com fraca captação, como regiões onde se observa elevada intensidade. Tudo isto faz com que as imagens apresentem elevada variabilidade, o que dificulta a interpretação dos gráficos obtidos sobretudo no que toca à averiguação de tendências.

Como referido em [77], na análise de Altman & Bland, é comum calcular e representar nos gráficos os limites de concordância. Estes limites, superior e inferior, correspondem respectivamente à média mais ou menos 2 vezes o desvio padrão das diferenças. Apesar de muito utilizada, esta análise apenas é válida se os valores das diferenças seguirem uma distribuição normal. Assim, após terem sido calculados os limites, facilmente se verificou que a grande maioria dos pontos se encontrava fora da região definida, mostrando que a intensidade dos píxeis não é normalmente distribuída. Em alternativa optou-se por efectuar uma regressão linear do tipo $y = (m \cdot x + b)$ nos gráficos previamente construídos. Neste ajuste forçou-se a ordenada na origem (b) a tomar o valor zero. Na Figura 6.3, as rectas resultantes estão desenhadas a vermelho e os parâmetros obtidos especificados na equação.

Com o intuito de se apurar o método que mais se aproxima do ajuste sigmóidal, calculou-se, para cada uma das três comparações, a média dos declives das 5 *frames* obtidos pelas diversas regressões efectuadas. Os resultados especificam-se na Tabela 6.7.

Paciente	Declive Médio		
	CT inicial	CT final	Média CTs
1	0,0047	0,0092	0,0051
2	0,0049	0,0108	0,0065
3	0,0066	0,0197	0,0124
4	0,0010	0,0021	0,0079
5	0,0132	0,0208	0,0228
6	0,0550	0,0602	0,0577
7	0,0034	0,0121	0,0081
8	0,0011	0,0097	0,0027
9	0,0020	0,0049	0,0036
10	0,0026	0,0073	0,0042

Tabela 6.7 Média dos declives das 5 *frames* calculados para os três casos em estudo, ou seja, considerando a comparação da PET resultante do ajuste sigmóidal com a PET reconstruída com: a CT inicial, a CT final ou a média de ambas.

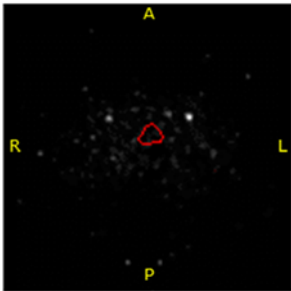
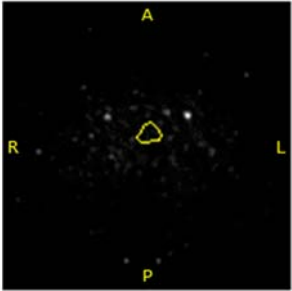
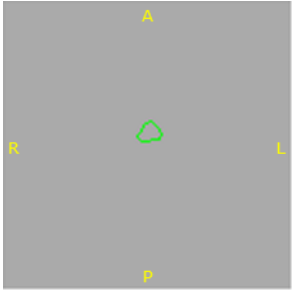
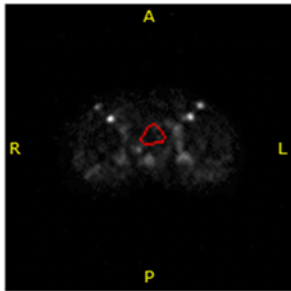
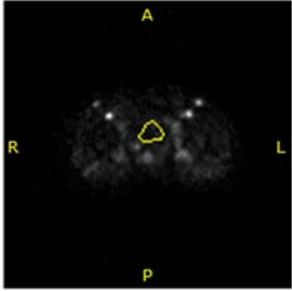
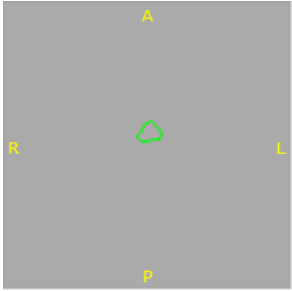
De um modo geral, da análise da Tabela 6.7, verifica-se que a comparação com as imagens corrigidas pela CT inicial é aquela que produz declives médios menores e, por isso,

a que apresenta maior concordância com o ajuste sigmóidal. Por oposição, corrigir as imagens de PET com a CT final é a abordagem que mais se afasta do pretendido, pois os declives calculados são os mais elevados. A comparação com a média das CTs conduz a resultados intermédios, com excepção dos pacientes 4 e 5, nos quais este procedimento apresenta um declive superior.

Deve ser ainda referido que os declives médios calculados tomam valores muito próximos de zero para todos os pacientes. À partida, tal significaria que a distribuição de pontos dos gráficos de Altman & Bland poderia ser descrita pela recta $y=0$ o que, consequentemente, ditaria uma elevada concordância entre os métodos em comparação. No entanto, os parâmetros da regressão linear ajustada são fortemente influenciados pela grande densidade de pontos perto da origem. Assim, surgiu a necessidade de analisar uma região específica da imagem, na qual a intensidade dos píxeis seja relativamente constante. Os resultados desta abordagem são apresentados na próxima secção.

6.2.3.2. Regiões de Interesse

No capítulo anterior descreveu-se o procedimento adoptado para analisar localmente as imagens que resultaram dos diferentes tipos de reconstrução. Mais uma vez, dado o elevado número de imagens obtidas, torna-se impossível apresentá-las na sua totalidade (ver Anexo IV). Na Tabela 6.8 exemplifica-se, na primeira coluna, imagens reconstruídas com as CTs do ajuste sigmóidal, na segunda, aquelas que resultaram da reconstrução com a CT inicial e, por fim, na terceira, a subtracção entre elas. Estão também identificadas as ROIs que delimitam a bexiga e cuja análise será feita em seguida. Este exemplo constitui apenas uma das três comparações efectuadas por paciente.

	Ajuste Sigmóidal	CT inicial	Diferença
Frame 1			
Frame 2			

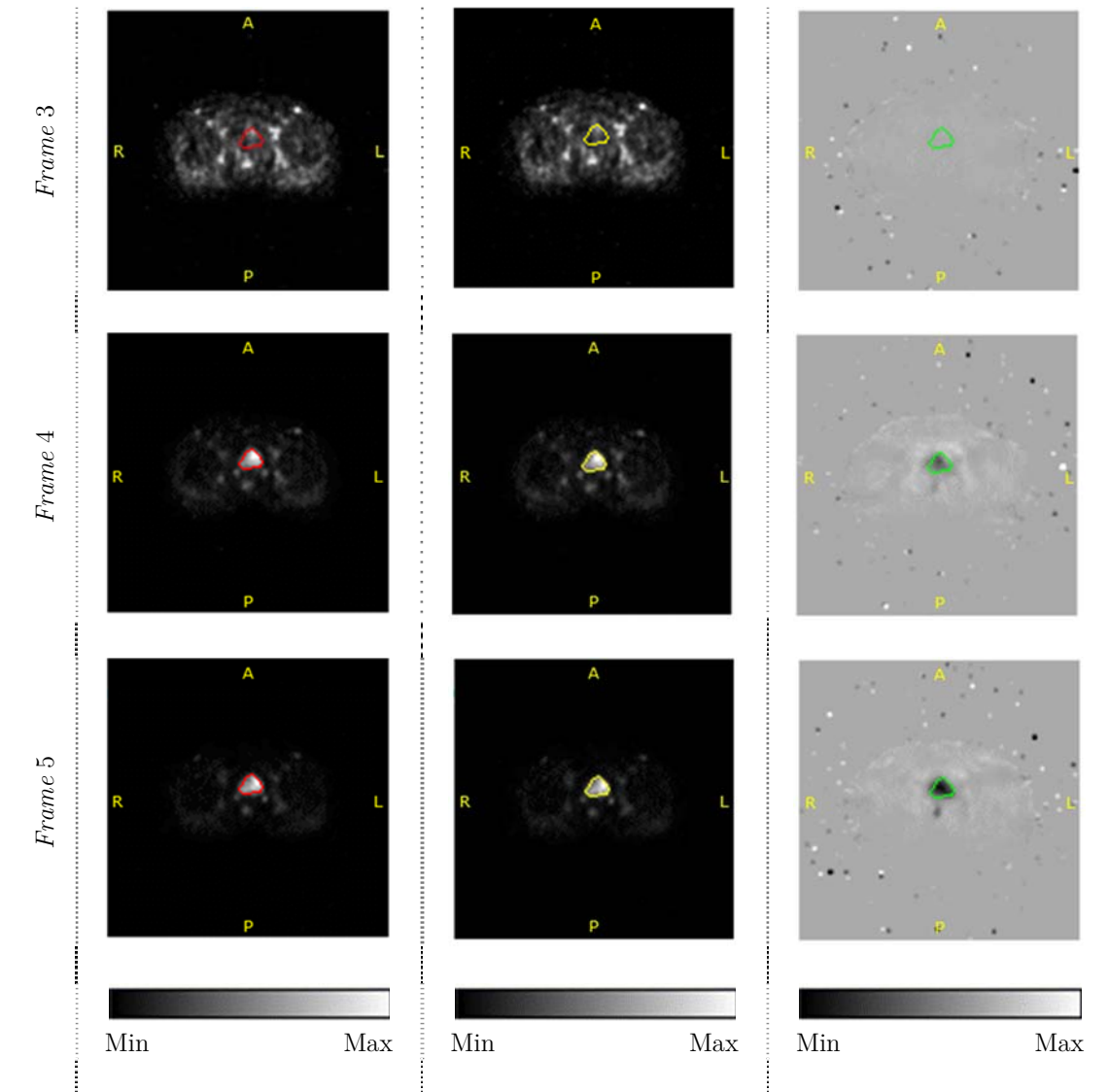
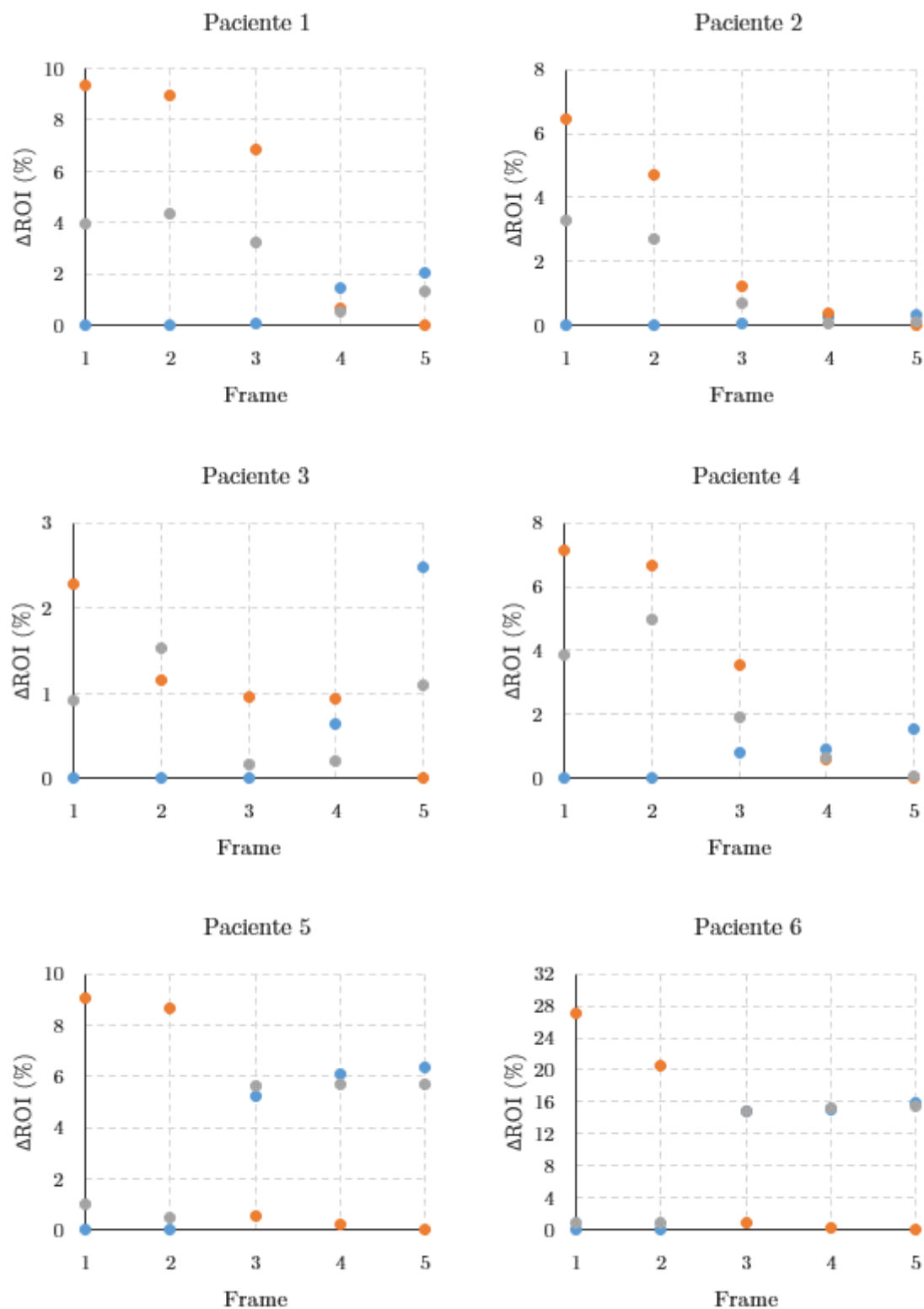


Tabela 6.8 Imagens do paciente 1, todas referentes ao corte 20. São também ilustradas (a vermelho, amarelo e verde) as ROIs que delimitam a bexiga. Note-se que embora o preto corresponda ao valor mínimo registado, nas imagens das diferenças corresponde também à máxima diferença obtida (e não ao valor zero como nas restantes imagens). Zoom: 100%, matriz: 144 x 144.

Atente-se na Tabela 6.8. Visualmente, as imagens reconstruídas pelos dois métodos em questão parecem ser semelhantes. No entanto, a imagem das diferenças comprova que de facto as imagens não são iguais, existindo alteração do número de contagens. Observa-se também que a maior alteração na intensidade dos píxeis diz respeito à zona da bexiga, exactamente no interior da ROI definida. De notar que, embora as imagens que resultam da diferença possuam valores máximos e mínimos distintos, a sua representação é feita numa escala linear idêntica para todas as *frames*. Assim, torna-se mais simples a sua comparação visual, pois os níveis de cinza utilizados na visualização são os mesmos.

O passo seguinte consistiu no cálculo de ΔROI recorrendo para tal à Equação 5.4. Este indicador permite quantificar as diferenças entre as imagens produzidas, fornecendo

resultados concretos. Quanto ao cálculo propriamente dito e, seguindo a nomenclatura definida, salienta-se que a subtração foi sempre efectuada em relação à ROI aplicada na PET do ajuste sigmóidal (I_{ROI_A}). Na Figura 6.4 encontram-se representados graficamente os valores de ΔROI obtidos para cada uma das *frames* e para as três comparações definidas.



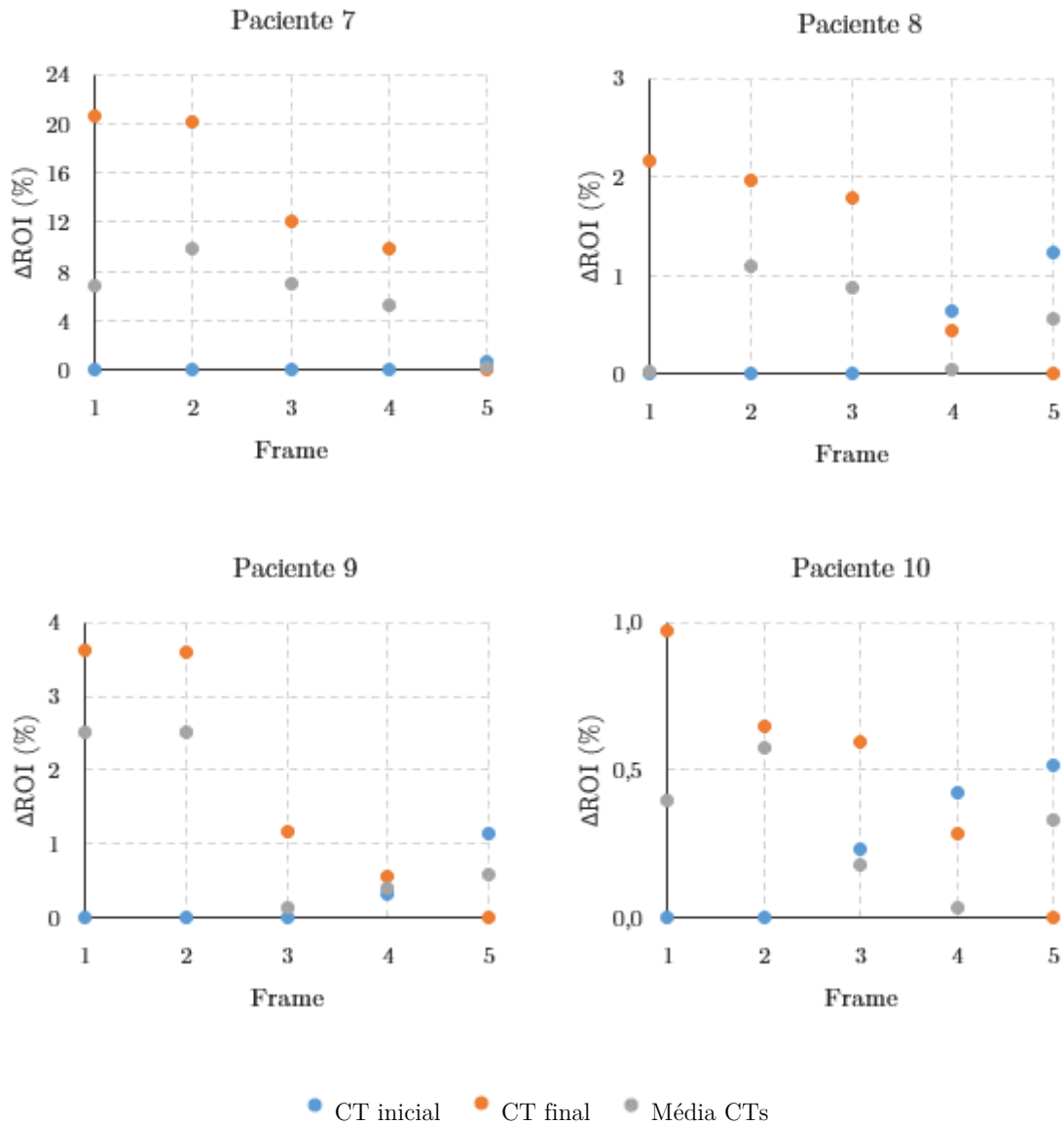


Figura 6.4 Representação gráfica de ΔROI em função do volume temporal (*frame*) adquirido, no corte seleccionado para cada um dos pacientes em estudo. São ilustrados os resultados da comparação entre a PET resultante do ajuste sigmóidal e a PET reconstruída com: a) CT inicial (azul); b) CT final (laranja) e c) média das CTs (cinzento).

Os gráficos da Figura 6.4 permitem analisar, para o corte seleccionado, a variação de ΔROI ao longo das 5 *frames* adquiridas. Para todos os pacientes, quando se comparam as imagens de PET do ajuste sigmóidal com as reconstruídas recorrendo à CT inicial, verifica-se que o padrão dos gráficos obtidos é idêntico. Neste caso, ΔROI começa por ser nulo durante a fase vascular (ou seja, durante as duas, ou três, primeiras *frames*, consoante os pacientes), aumentando à medida que o exame decorre. Este comportamento é, mais uma vez, aquele que seria de esperar. Tendo em atenção a Tabela 6.6, na qual se especificaram as CTs utilizadas para corrigir individualmente cada *frame* da PET, facilmente se constata que as imagens resultantes dos dois métodos em análise vão sendo, de *frame* para *frame*,

cada vez mais distintas. Por oposição, da comparação com a PET corrigida pela CT final, resultam gráficos com um padrão invertido em relação ao caso anterior. Aqui, ΔROI diminui com o decorrer do estudo dinâmico tomando o valor zero, em todos os casos, na frame 5. Em relação às imagens reconstruídas com a média das CTs, não se consegue extrapolar um comportamento tipo que descreva ΔROI para a totalidade da amostra.

Note-se ainda que os valores de ΔROI calculados variam bastante de paciente para paciente pelo que, embora fosse preferível representá-los a todos na mesma escala, tal impossibilitaria uma boa visualização dos mesmos.

De forma a se determinar qual dos três métodos apresenta mais semelhanças com o ajuste sigmóidal, determinou-se o erro médio, ou seja, para as três abordagens em estudo, calculou-se a média aritmética dos valores de ΔROI de cada uma das 5 *frames*. Os resultados encontram-se indicados na Tabela 6.9 e são designados por ΔROI médio.

Paciente	ΔROI Médio (%)		
	CT inicial	CT final	Média CTs
1	0,71	5,15	2,67
2	0,14	2,57	1,39
3	0,63	1,07	0,78
4	0,66	3,59	2,29
5	3,53	3,71	3,87
6	9,19	9,73	9,49
7	0,14	12,53	5,90
8	0,38	1,27	0,52
9	0,29	1,79	1,24
10	0,24	0,50	0,30

Tabela 6.9 Média dos valores de ΔROI calculados para cada uma das 5 *frames* e nos três casos em estudo, ou seja, considerando a comparação da PET resultante do ajuste sigmóidal com a PET reconstruída com: a CT inicial, a CT final ou a média de ambas.

A análise da Tabela 6.9 permite concluir os seguintes aspectos. Em primeiro lugar é facilmente verificável que os valores de ΔROI Médio correspondentes à comparação entre as imagens reconstruídas com a CT inicial e as imagens resultantes do ajuste sigmóidal são aqueles que apresentam as menores percentagens. Neste caso, para a totalidade de pacientes em estudo, regista-se um desvio médio de 1,59%. Por oposição, corrigir a atenuação das imagens de PET tendo por base a CT adquirida no final do estudo dinâmico é o procedimento que conduz a resultados que mais se afastam do pretendido. Aqui estima-se um desvio médio de 4,19%. As imagens corrigidas com a média das duas CTs apresentam resultados intermédios, verificando-se 2,85% de desvio. Assim, é possível afirmar que a utilização da CT inicial na correcção de atenuação das imagens de PET é o método que mais se aproxima do ajuste à função de Boltzmann.

Capítulo 7

Considerações Finais

O trabalho apresentado nesta dissertação tinha como principal objectivo a implementação de uma metodologia de optimização da correcção de atenuação para estudos dinâmicos de PET, nas imagens obtidas com o sistema híbrido Gemini TF da Philips, instalado na Fundação Champalimaud. Para alcançar este objectivo, a compreensão prévia dos fundamentos da PET, dos métodos utilizados para corrigir a atenuação e das características relacionadas com as aquisições dinâmicas, revelaram ser bastante importantes.

De modo a responder aos objectivos apresentados no capítulo introdutório, apresentam-se, em seguida, as conclusões do trabalho seccionadas em duas fases: pré-análise das imagens de CT e optimização da correcção de atenuação. Discutem-se também as limitações da metodologia proposta assim como sugestões para desenvolvimentos futuros.

7.1. Pré-análise das Imagens de CT

A análise das imagens de CT, quer as adquiridas imediatamente antes do estudo dinâmico quer as obtidas no final, permitiu justificar a necessidade de optimizar a correcção de atenuação nos exames em causa.

Nas condições em que o exame é realizado, pode-se afirmar que o volume da bexiga calculado com recurso à CT inicial corresponde ao volume do órgão quando este se encontra vazio. Por outro lado, a curta duração da PET dinâmica (10 minutos) não permite uma elevada excreção do radiofármaco na urina, pelo que o volume fornecido pela CT final não corresponde à capacidade máxima do órgão. Da comparação entre os volumes obtidos nestes dois momentos constatou-se que existe um aumento percentual médio de 25%. Assim, sabendo que existem alterações na anatomia de alguns órgãos e que, por outro lado, as imagens de CT são responsáveis por corrigir a atenuação na PET, comprova-se a necessidade de implementar um modelo que tenha em consideração tais modificações.

7.2. Optimização da Correção de Atenuação

O método de optimização proposto foi implementado essencialmente em três fases. Iniciou-se pela segmentação das imagens de PET não corrigidas. Prosseguiu-se com a modelação dos volumes obtidos pela segmentação e, posteriormente, passou-se à construção das CTs que serviram de suporte à correção de atenuação. Por fim, os dados brutos foram reconstruídos, dando origem às imagens de PET com a correção pretendida.

A segmentação das imagens foi conseguida com recurso a um algoritmo de Crescimento de Região. Embora os resultados produzidos sejam bastante positivos (como se explicará em seguida), há que referir as desvantagens associadas a este tipo de segmentação, considerada como semi-automática. Por um lado, existe a dependência da selecção do píxel inicial (semente) e, por outro, a definição de uma tolerância. Diferentes escolhas destes parâmetros podem conduzir a resultados distintos. No entanto, deve ser mencionado que, para todos os pacientes, o resultado da segmentação e, conseqüentemente, os volumes calculados, reproduzem fielmente a região da bexiga metabolicamente activa.

Na fase seguinte, ou seja, na etapa de modelação dos volumes, os coeficientes de determinação ajustados (adj-R^2) obtidos corroboram a hipótese de que os dados se ajustam (praticamente) na perfeição à função sigmóidal de Boltzmann. Tal pode ser afirmado visto que este indicador, que mede a qualidade do ajuste efectuado, toma valores superiores a 0,9 para a totalidade dos pacientes em estudo. Por este motivo, esta abordagem foi considerada como sendo aquela que melhor traduz a variação do volume da bexiga ao longo dos 10 minutos de duração do exame e, conseqüentemente, utilizada como modelo de comparação com as demais metodologias.

Após construção das CTs e na posterior reconstrução dos dados brutos, foi necessário comparar as imagens de PET obtidas pelos diferentes métodos. Visualmente constatou-se que os cortes correspondentes são muito semelhantes, não se encontrando diferenças significativas que permitam a sua distinção. Por esse motivo, implementaram-se métodos de avaliação quantitativa que comparam a intensidade dos píxeis. De ambos os métodos, ou seja, da análise de Altman & Bland e da avaliação local por ROIs, as conclusões são predominantemente as mesmas. Verifica-se que as imagens corrigidas apenas pela CT inicial são aquelas que apresentam maior concordância com as obtidas pelo ajuste sigmóidal. Por oposição, corrigir a atenuação utilizando a CT adquirida no final do estudo, conduz a desvios mais elevados e, por isso, a resultados que mais se afastam do pretendido. Por sua vez, a comparação com as imagens obtidas pela correção com a média das CTs, apresenta resultados intermédios. De um modo geral, os desvios nas intensidades dos píxeis entre os vários métodos variam entre 0 e 13% (em módulo). Por isso, em algumas situações existe uma sobrestimação das intensidades, enquanto que noutras estas são subestimadas. Tendo sido referido que a PET fornece informação relevante no que toca ao planeamento de tratamentos em radioterapia, conclui-se que no caso extremo de 13%, a não utilização do método mais correcto pode conduzir a falhas no estadiamento (devido a erros de quantificação) e na delimitação do tumor alvo (devido a áreas/volumes mal definidos).

Em suma, conclui-se o seguinte. Em meio clínico e na impossibilidade de implementar o procedimento proposto nesta dissertação, a melhor opção passa por corrigir as imagens

apenas com a CT inicial, dispensando a aquisição da CT no final do exame. Porém, tal apenas se aplica aos estudos dinâmicos com duração de 10 minutos. Para aquisições mais prolongadas, é possível que a CT final assuma um papel de maior relevância sendo no entanto necessário testar as imagens de forma a se poder fazer tal afirmação de forma segura e absoluta.

Por fim, refira-se apenas que, embora não tenha sido estabelecido como um objectivo para este trabalho, foi construída uma interface para processamento e análise das imagens de PET e de CT, sendo apresentadas algumas ilustrações no Anexo III.

7.3. Limitações e Sugestões para Trabalho Futuro

Relativamente aos métodos de avaliação da correcção proposta, destaca-se o seguinte. Na análise de Altman & Bland verificou-se a existência de uma grande densidade de pontos perto da origem. Tal ocorre uma vez que grande parte das imagens de PET está associada a píxeis nos quais não se regista qualquer captação do radiofármaco, o que constitui uma limitação dado que dificulta a interpretação dos gráficos construídos. Por isso, sugere-se a aplicação deste método de comparação apenas à região da imagem que contém a anatomia do paciente, ou seja, retirando o fundo da imagem. Numa outra tentativa de lidar com esta limitação (esta sim implementada), procedeu-se à análise local das imagens. No entanto, também aqui surgem limitações. Por um lado, a necessidade da marcação de ROIs faz com que os resultados obtidos dependam da região seleccionada. Por outro, as medições efectuadas apenas dizem respeito a um dos cortes que contém a bexiga (apesar de ser considerado como representativo).

Na lista que em seguida se enumera, são apontadas algumas melhorias que podem contribuir para a evolução do trabalho desenvolvido.

Segmentação: Embora os resultados obtidos com o algoritmo de segmentação por Crescimento de Região sejam bastante satisfatórios, sugere-se, como melhoria, o desenvolvimento de um modelo totalmente automático, que não dependa da especificação do valor inicial.

Aplicar a correcção desenvolvida em outros estudos: Neste trabalho apenas foi implementada a optimização da correcção de atenuação em exames dinâmicos da região pélvica. Seria interessante utilizar a metodologia proposta em outros estudos dinâmicos, tanto em exames com uma duração considerável como em exames de outras partes do corpo (por exemplo, da região abdominal, onde as variações de forma/volume do intestino são bastante frequentes e aleatórias);

Tamanho da amostra: Seria igualmente importante aumentar consideravelmente o número de pacientes em estudo, de forma a validar a metodologia implementada.

Referências Bibliográficas

1. *Comprehensive Cancer Information - National Cancer Institute*. 2013 [cited 2013 Fevereiro]; Available from: <http://www.cancer.gov>.
2. Ferlay, J., et al. *GLOBOCAN 2008 v2.0*. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008: IARC CancerBase No.10 [Internet] 2010 [cited 2013 Fevereiro]; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Beyer, T., et al., *A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology*. Journal of Nuclear Medicine, 2000. **41**(8): p. 1369-1379.
4. Dresel, S., et al., *PET and PET/CT: Basic Principles and Instrumentation*, in *PET in Oncology*. 2008, Springer Berlin Heidelberg. p. 1-23.
5. Nanni, C. and S. Fanti, *PET-CT: Rare Findings and Diseases*. 2012: Springer.
6. Sripes, P.G. and R. Yaparpalvi, *Technical Aspects of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Radiotherapy Treatment Planning*. Seminars in Nuclear Medicine, 2012. **42**(5): p. 283-288.
7. MacManus, M., *Incorporating PET information in radiation therapy planning*. Biomedical Imaging and Intervention Journal, 2007. **3**(1): p. 1-6.
8. Jarritt, P.H., et al., *The role of PET/CT scanning in radiotherapy planning*. British Journal of Radiology, 2006. **79**(Special Issue 1): p. S27-S35.
9. Shreve, P. and D.W. Townsend, *Clinical Pet/ct in Radiology*. 2011: Springer New York.
10. Wernick, M.N. and J.N. Aarsvold, *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*. 2004: Elsevier Science.
11. Workman, R.B. and R.E. Coleman, *Pet/ct: Essentials for Clinical Practice*. 2006: Springer.
12. Araújo, E. and T. Lavinas, et al, *Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 2008. **44**(1): p. 1-12.
13. Kitson, S. and V. Cuccurullo, et al, *Clinical Applications of Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Medicine: Oncology, Brain Diseases and Cardiology*. Current Radiopharmaceuticals, 2009. **2**(4): p. 224-253.
14. Maia, N. and P. Nunes, et al, *A PET na Urologia - Indicações, estado actual, futuro*. Acta Urológica, 2007. **24**(3): p. 11-21.

15. Saha, G.B., *Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations*. 2010: Springer.
16. Barros, L.F., O.H. Porras, and C.X. Bittner, *Why glucose transport in the brain matters for PET*. Trends in Neurosciences, 2005. **28**(3): p. 117-119.
17. Sutinen, E., et al., *Kinetics of [^{11}C]choline uptake in prostate cancer: a PET study*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2004. **31**(3): p. 317-324.
18. Mankoff, D.A. and J.R. Bellon, *Positron-emission tomographic imaging of cancer: Glucose metabolism and beyond*. Seminars in Radiation Oncology, 2001. **11**(1): p. 16-27.
19. Picchio, M., et al., *Value of ^{11}C -Choline PET and Contrast-Enhanced CT for Staging of Bladder Cancer: Correlation with Histopathologic Findings*. Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(6): p. 938-944.
20. Zeisel, S., *Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology*. Ann. Rev. Nutr., 1981. **1**: p. 95-121.
21. Mertens, K., et al., *PET with ^{18}F -labelled choline-based tracers for tumor imaging: a review of the literature*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2010. **37**(11): p. 2188-2193.
22. Tian, M., et al., *Oncological diagnosis using ^{11}C -choline-positron emission tomography in comparison with 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose-positron emission tomography*. Mol. Imaging Biol., 2004. **6**: p. 172-179.
23. Apolo, A.B., N. Pandit-Taskar, and M.J. Morris, *Novel Tracers and Their Development for the Imaging of Metastatic Prostate Cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2008. **49**(12): p. 2031-2041.
24. de Jong, I., et al., *Visualization of bladder cancer using ^{11}C -choline PET: first clinical experience*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2002. **29**(10): p. 1283-1288.
25. Schöder, H. and S.M. Larson, *Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer*. Seminars in Nuclear Medicine, 2004. **34**(4): p. 274-292.
26. Nanni, C., et al., *Non FDG PET*. Clinical Radiology, 2010. **65**(7): p. 536-548.
27. Bailey, D.L., et al., *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*. 2005: Springer.
28. Akay, M., *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. 2006: Wiley.
29. Tarantola, G., F. Zito, and P. Gerundini, *PET Instrumentation and Reconstruction Algorithms in Whole-Body Applications*. Journal of Nuclear Medicine, 2003. **44**(5): p. 756-769.
30. Humm, J., A. Rosenfeld, and A. Guerra, *From PET detectors to PET scanners*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2003. **30**(11): p. 1574-1597.
31. Podgorsak, E.B., *Radiation Physics for Medical Physicists*. 2010: Springer.
32. Ahmed, S.N., *Physics and Engineering of Radiation Detection*. 2007: Elsevier Science.
33. Prince, J.L. and J.M. Links, *Medical Imaging Signals and Systems*. 2006: Pearson Prentice Hall.

34. Kinahan, P.E., B.H. Hasegawa, and T. Beyer, *X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners*. Seminars in Nuclear Medicine, 2003. **33**(3): p. 166-179.
35. Muehllehner, G. and J. Karp, *Positron Emission Tomography*. Phys. Med. Biol., 2006. **51**: p. R117-R137.
36. Townsend, D.W., *Positron Emission Tomography/Computed Tomography*. Seminars in Nuclear Medicine, 2008. **38**(3): p. 152-166.
37. Lonsdale, M.N. and T. Beyer, *Dual-modality PET/CT instrumentation—Today and tomorrow*. European Journal of Radiology, 2010. **73**(3): p. 452-460.
38. Turkington, T.G., *Introduction to PET Instrumentation*. Journal of Nuclear Medicine Technology, 2001. **29**(1): p. 4-11.
39. Jacobson, M., et al., *Enhanced 3D PET OSEM reconstruction using inter-update Metz filtering*. Physics in Medicine and Biology, 2000. **45**(8): p. 2417.
40. Martins, M.V., *3D Image Reconstruction for a Dual Plate Positron Emission Tomograph: Application to Mammography*, in *Departamento de Física*, 2007, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa: Lisboa.
41. Matela, N., *2D Iterative Image Reconstruction for a Dual Planar Detector for Positron Emission Mammography*, in *Departamento de Física*, 2008, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa: Lisboa.
42. Lewitt, R.M. and S. Matej, *Overview of methods for image reconstruction from projections in emission computed tomography*. Proceedings of the IEEE, 2003. **91**(10): p. 1588-1611.
43. Hudson, H.M. and R.S. Larkin, *Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data*. Medical Imaging, IEEE Transactions on, 1994. **13**(4): p. 601-609.
44. Jinyi, Q. and M.L. Richard, *Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography*. Physics in Medicine and Biology, 2006. **51**(15): p. R541.
45. Zaidi, H. and B. Hasegawa, *Determination of the Attenuation Map in Emission Tomography*. Journal of Nuclear Medicine, 2003. **44**(2): p. 291-315.
46. Burger, C., et al., *PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2002. **29**(7): p. 922-927.
47. Bailey, D.L., *Transmission scanning in emission tomography*. European Journal of Nuclear Medicine, 1998. **25**(7): p. 774-787.
48. Huang, S.C., et al., *Quantitation in positron emission tomography: 2. Effect of inaccurate attenuation correction*. J. Comp. Assist Tomogr., 1979. **3**(6): p. 804-814.
49. Townsend, D.W. and S.R. Cherry, *Combining anatomy and function: the path to true image fusion*. European Radiology, 2001. **11**(10): p. 1968-1974.
50. Kinahan, P.E., et al., *Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner*. Medical Physics, 1998. **25**(10): p. 2046-2053.

51. La Croix, K., et al., *Investigation of the use of X-ray CT images for attenuation correction in SPECT*. IEEE Tran. Nucl. Sci., 1994. **41**: p. 2793-2799.
52. Chuanyong, B., et al. *CT-based attenuation correction in PET image reconstruction for the Gemini system*. in *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2003 IEEE*. 2003.
53. Chuanyong, B., et al., *A generalized model for the conversion from CT numbers to linear attenuation coefficients*. Nuclear Science, IEEE Transactions on, 2003. **50**(5): p. 1510-1515.
54. Townsend, D.W., T. Beyer, and T.M. Blodgett, *PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion*. Seminars in Nuclear Medicine, 2003. **33**(3): p. 193-204.
55. Townsend, D.W., et al., *PET/CT Today and Tomorrow*. Journal of Nuclear Medicine, 2004. **45**(1 suppl): p. 4S-14S.
56. Reske, S., N. Blumstein, and B. Neumaier, et al, *Imaging Prostate Cancer with ^{11}C -Choline PET/CT*. The Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(8): p. 1249-1254.
57. Pinto, F., A. Totaro, and G. Palermo, et al, *Imaging in Prostate Cancer Staging: Present Role and Future Perspectives*. Urology International, 2012. **88**: p. 125-136.
58. Carroll, P., C. Coley, and D. McLeod, et al, *Prostate-specific antigen best practice policy. Part I. Early detection and diagnosis of prostate cancer*. Urology, 2001. **57**: p. 217-224.
59. *Cancro da Próstata. Classificação de Gleason: O que é?* 2013 [cited 2013 Abril]; Available from: <http://www.institutodaprostata.com/>.
60. Pelosi, E., et al., *Role of whole-body ^{18}F -choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer*. La radiologia medica, 2008. **113**(6): p. 895-904.
61. Hodolic, M., *Role of ^{18}F -choline PET/CT in evaluation of patients with prostate carcinoma* Radiology Oncology, 2011. **45**(1): p. 17-21.
62. Gutman, F., et al., *^{18}F -Choline PET/CT for Initial Staging of Advanced Prostate Cancer*. American Journal of Roentgenology, 2006. **187**(6): p. W618-W621.
63. Schmid, D.T., et al., *Fluorocholine PET/CT in Patients with Prostate Cancer: Initial Experience*. Radiology, 2005. **235**(2): p. 623-628.
64. Cimitan, M., et al., *^{18}F fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2006. **33**(12): p. 1387-1398.
65. Steiner, C., H. Veas, and H. Zaidi, et al, *Three-phase ^{18}F -fluorocholine PET/CT in the evaluation of prostate cancer recurrence*. Nuklearmedizin, 2009. **48**(1): p. 1-9.
66. *Brilliance CT 16-slice - Specifications*. 2013 [cited 2013 Junho]; Available from: http://www.healthcare.philips.com/us_en/products/ct/products/ct_brilliance_16_slice/index.wpd.
67. Surti, S., et al., *Performance of Philips Gemini TF PET/CT Scanner with Special Consideration for Its Time-of-Flight Imaging Capabilities*. Journal of Nuclear Medicine, 2007. **48**(3): p. 471-480.

68. *GEMINI TF PET/CT - Specifications*. 2013 [cited 2013 Junho]; Available from: http://www.healthcare.philips.com/us_en/products/nuclearmedicine/products/geminif/.
69. Dougherty, B. *Measure Stack*. 2002 [cited 2013 Junho]; Available from: <http://www.optinav.com/imagej.html>.
70. Yu-Bu, L., et al. *Tumor segmentation from small animal PET using region growing based on gradient magnitude*. in *Enterprise networking and Computing in Healthcare Industry, 2005. HEALTHCOM 2005. Proceedings of 7th International Workshop on*. 2005.
71. Shi, F., J. Yang, and Y.-m. Zhu, *Automatic segmentation of bladder in CT images*. Journal of Zhejiang University SCIENCE A, 2009. **10**(2): p. 239-246.
72. Mazonakis, M., et al., *Image segmentation in treatment planning for prostate cancer using the region growing technique*. British Journal of Radiology, 2001. **74**(879): p. 243-249.
73. *Boltzmann Function*. 2013 [cited 2013 Julho]; Available from: <http://www.originlab.com/www/helponline/Origin/en/UserGuide/Boltzmann.html>.
74. *The DICOM Standard*. 2013 [cited 2013 Julho]; Available from: <http://medical.nema.org/standard.html>.
75. Daube-Witherspoon, M.E., et al., *Application of the row action maximum likelihood algorithm with spherical basis functions to clinical PET imaging*. Nuclear Science, IEEE Transactions on, 2001. **48**(1): p. 24-30.
76. Martin Bland, J. and D. Altman, *Statistical Methods for Assessing Agreement Between two Methods of Clinical Measurement*. The Lancet, 1986. **327**(8476): p. 307-310.
77. Altman, D.G. and J.M. Bland, *Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies*. Journal of the Royal Statistical Society. Series D (The Statistician), 1983. **32**(3): p. 307-317.
78. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Measuring agreement in method comparison studies*. Statistical Methods in Medical Research, 1999. **8**(2): p. 135-160.
79. Hole, J.W., *Essentials of human anatomy and physiology*. 1986: W.C. Brown.
80. Hair, J.F., R.E. Anderson, and R.L. Tatham, *Análise Multivariada de Dados*. 2007: Bookman.

Anexo I

Neste anexo apresenta-se o ficheiro *.m que contém a função que implementa o algoritmo de segmentação por crescimento de região descrito na secção 5.4.1.

```
function [Imagem_Segmentada] = Segmentacao(imagem_PET, posicao_inicial,
                                           tolerancia, distancia_maxima)

% -----%
% Algoritmo de segmentação por crescimento de região para imagens 2D
%
% Sintaxe:
%   [Imagem_Segmentada] = Segmentacao(...);
%
% Inputs:
%   imagem_PET: matriz em escala de cinza 2D (PET não corrigida);
%   posicao_inicial: coordenadas do píxel inicial (semente);
%   tolerancia: nível de tolerância a ser considerada;
%   distancia_maxima: distância máxima à posição inicial (em píxeis)
%
% Output:
%   Imagem_Segmentada: Matriz Binária (com o mesmo tamanho de imagem_PET)
%                       indicando 1(true) para píxeis que pertencem à região
%                       segmentada e 0 (falso) caso contrário;
% -----%

% -----%
% Verificação de erros nos inputs introduzidos

if nargin > 4
    error('Numero de inputs incorrecto!')
end

if ~exist('imagem_PET', 'var')
    himage = findobj('Type', 'image');
    if isempty(himage) || length(himage) > 1
        error('Pf, defina uma das imagens actuais!')
    end
    imagem_PET = get(himage, 'CData');
end

if ~exist('posicao_inicial', 'var') || isempty(posicao_inicial)
    himage = findobj('Type', 'image');
    if isempty(himage)
        himage = imshow(imagem_PET, []);
    end
end
```

```

    % Escolher o pixel semente graficamente
    p = ginput(1);
    % Obter as coordenadas da semente em relação ao sistema de eixos da imagem
    posicao_inicial(1) = round(axes2pix(size(imagem_PET, 2),...
        get(himage, 'XData'), p(2)));
    posicao_inicial(2) = round(axes2pix(size(imagem_PET, 1),...
        get(himage, 'YData'), p(1)));
end

if ~exist('distancia_maxima', 'var') || isempty(distancia_maxima)
    distancia_maxima = Inf;
end

[n_linhas, n_colunas] = size(imagem_PET);

if posicao_inicial(1) < 1 || posicao_inicial(2) < 1 ||...
    posicao_inicial(1) > n_linhas || posicao_inicial(2) > n_colunas
    error('Posição inicial fora de limites. Pf tente novamente.')
end

% Obter a intensidade do pixel inicial
Intensidade_semente = double(imagem_PET(posicao_inicial(1),...
    posicao_inicial(2)));

% Definir a Tolerância
if ~exist('tolerancia', 'var') || isempty(tolerancia)
    tolerancia = 0.4*Intensidade_semente;
end

if tolerancia < 0 || distancia_maxima < 0
    error('A tolerância e a distância máxima devem ser valores positivos!')
end

% -----%

% -----%
%
% Pré-alocar memória para a matriz resultante da segmentação
Imagem_Segmentada = false(n_linhas, n_colunas);

% Adicionar o pixel inicial à fila auxiliar de coordenadas
fila_coordenadas = [posicao_inicial(1), posicao_inicial(2)];
%
% -----%

% -----%
% Início do algoritmo de crescimento de região

while size(fila_coordenadas, 1)

    % Obter a primeira posição da fila auxiliar. Este valor determina os novos
    % pixels a serem analisados pelo algoritmo
    x = fila_coordenadas(1,1);
    y = fila_coordenadas(1,2);

```

```
% Remover a primeira posição da fila, de forma a não se voltar a analisar o
% pixel em questão na próxima iteração.
fila_coordenadas(1,:) = [];

% Verificar os vizinhos do pixel actual (x,y) -> conectividade a 8
for i = -1:1
    for j = -1:1

        % condições necessárias para que o pixel actual pertença à região
        if x+i > 0  &&  x+i <= n_colunas && ... % nos limites de x?
            y+j > 0  &&  y+j <= n_linhas && ... % nos limites de y?
            any([i, j]) && ... % garantir que (x+0,y+0) não é analisado
            ~Imagem_Segmentada(x+i, y+j) && ... % garantir que pixels já
            % analisados e que pertencem à região não são novamente considerados
            sqrt( (x+i-posicao_inicial(1))^2 +...
                (y+j-posicao_inicial(2))^2 ) < distancia_maxima && ...
            % está dentro da distância definida?
            imagem_PET(x+i, y+j) <= (Intensidade_semente + tolerancia)
            && ... % está nos limites da tolerância?
            imagem_PET(x+i, y+j) >= (Intensidade_semente - tolerancia)

            % O pixel actual satisfaz as condições, logo é adicionado na imagem
            % segmentada como "verdadeiro"
            Imagem_Segmentada(x+i, y+j) = true;

            % Adicionar o pixel actual à fila auxiliar
            fila_coordenadas(end+1,:) = [x+i, y+j];
        end
    end
end

% Visualizar a imagem resultante da segmentação
figure; imshow(Imagem_Segmentada), colormap gray, title 'Região Segmentada';

% -----%
```


Anexo II

Neste anexo apresenta-se o ambiente gráfico da aplicação PET-Recon da Philips utilizada para reconstruir as imagens de PET. Na figura abaixo exibida, encontram-se identificados os principais comandos usados e parâmetros especificados.

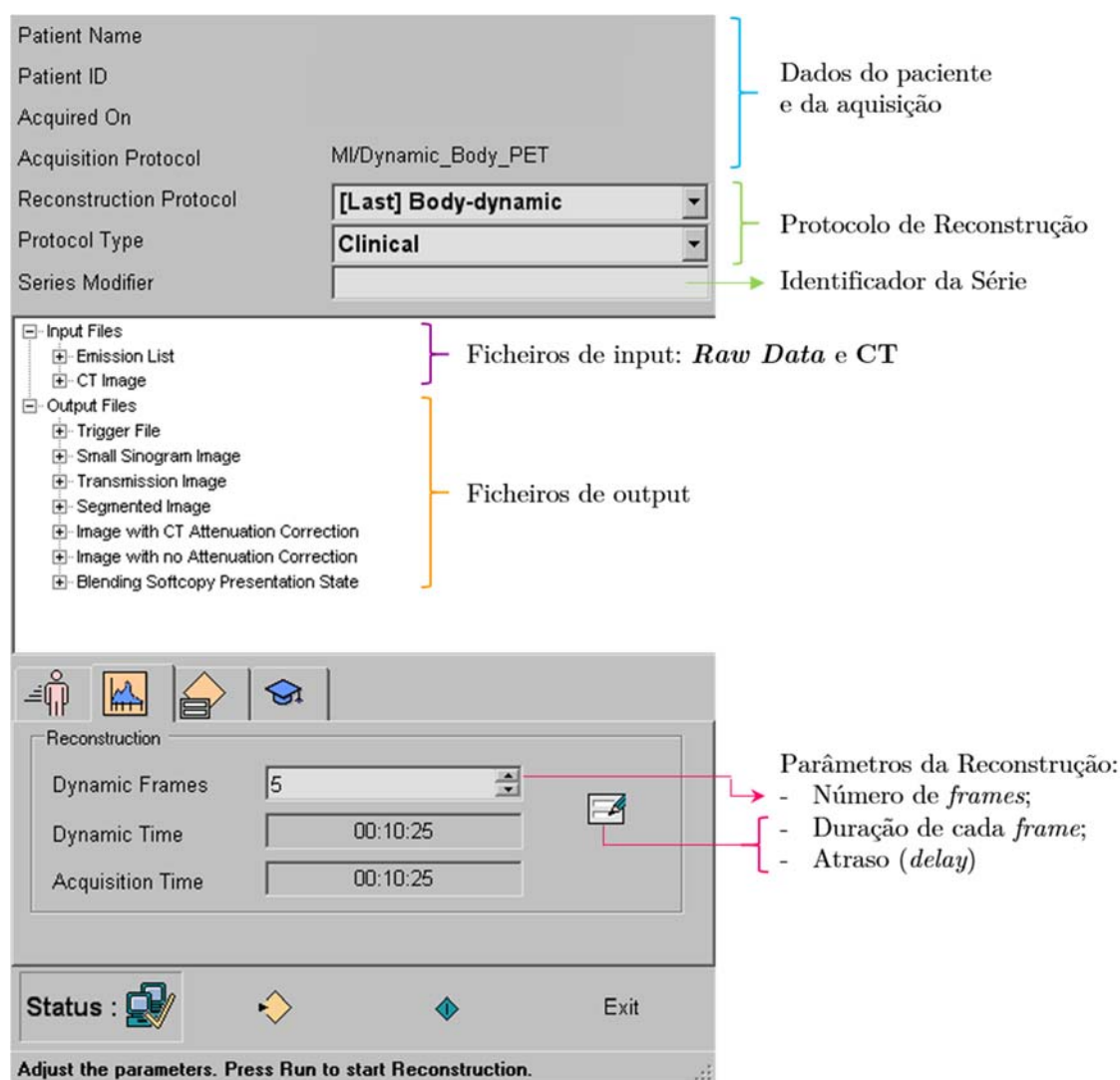


Figura II-1 Interface gráfica da aplicação PET-Recon.

Anexo III

Neste anexo apresentam-se algumas imagens que ilustram a interface desenvolvida para o processamento e análise das imagens, quer de PET, quer de CT. Como referido nos capítulos anteriores, apenas a pré-análise das imagens de CT e a reconstrução das imagens de PET não foram implementadas no MATLAB, tendo-se recorrido a outros programas/aplicações para o efeito.

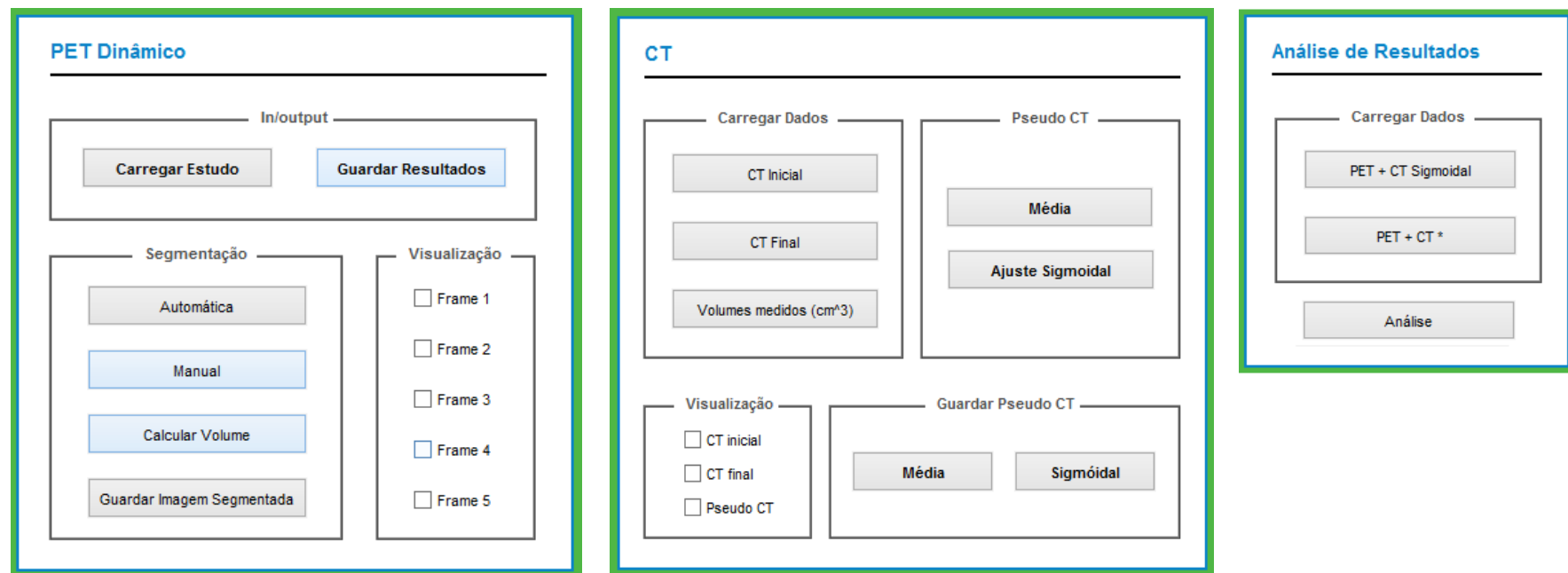


Figura III-1 Menus Principais para processamento das imagens de PET, de CT e para a análise de resultados.

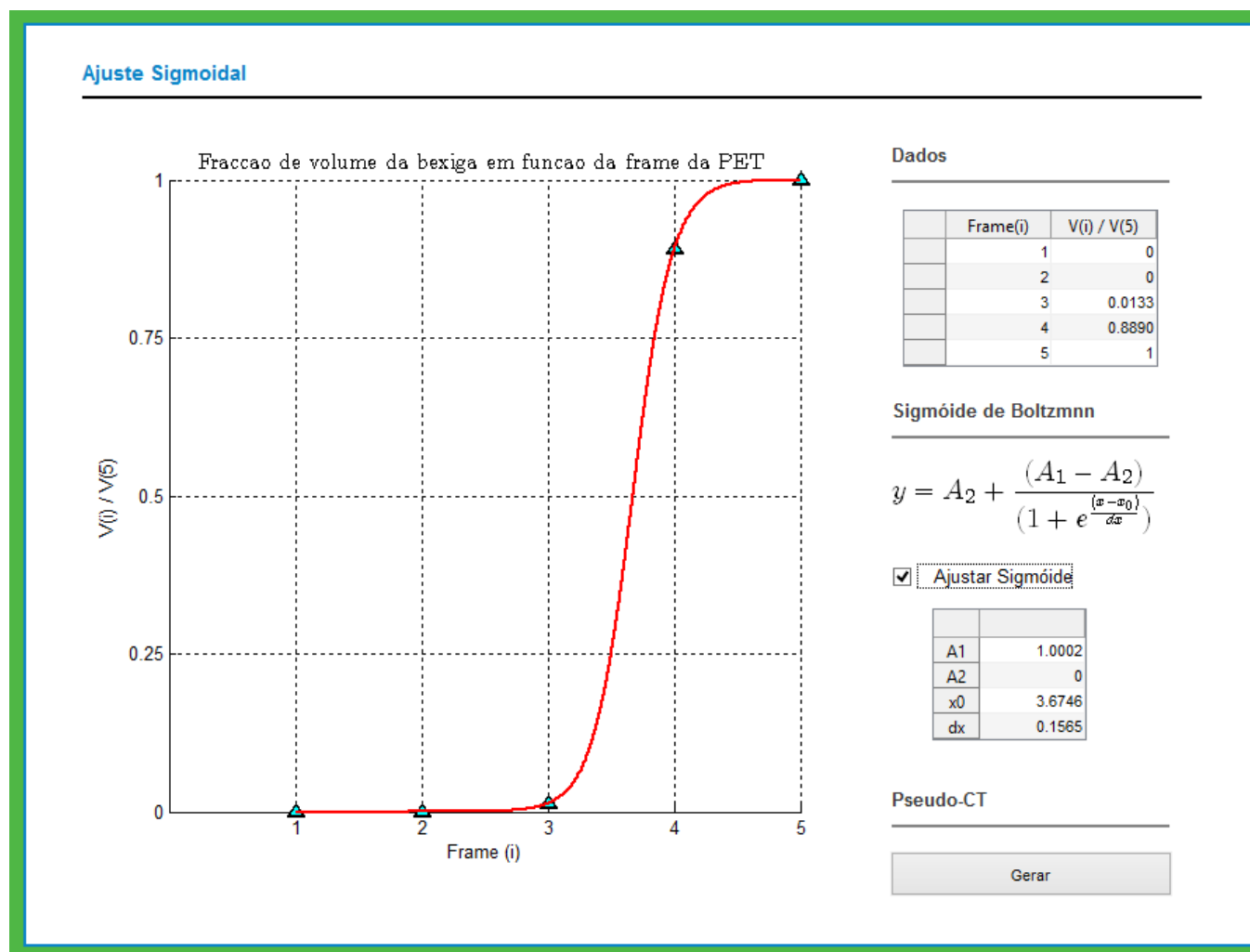


Figura III-2 Secção dedicada à modelação de $V_{RS}(i)/V_{RS}(5)$ pela função sigmóidal de Boltzmann.

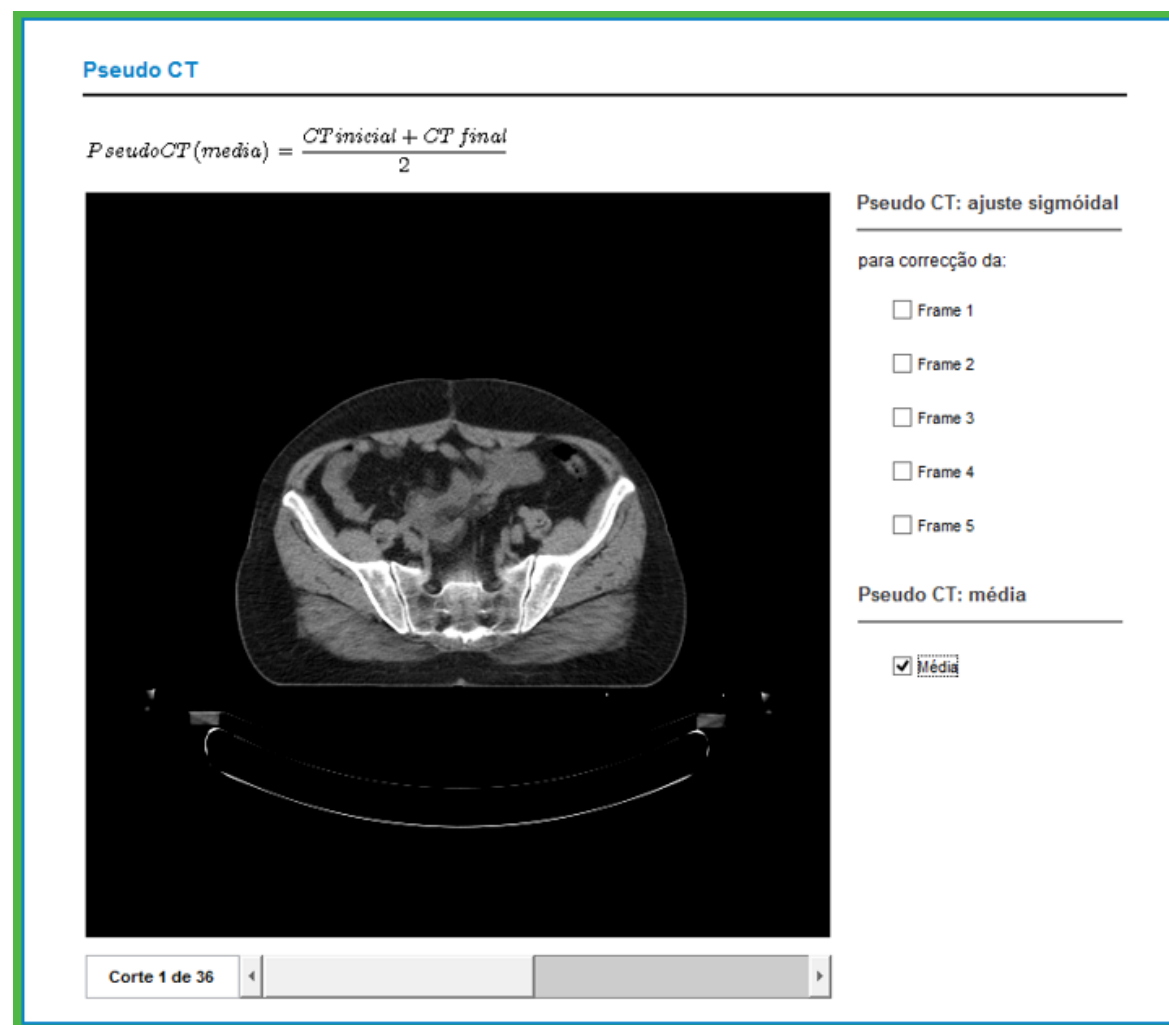


Figura III-3 Secção dedicada à visualização das *pseudo CTs* geradas – as do ajuste sigmóidal e a média das CTs.

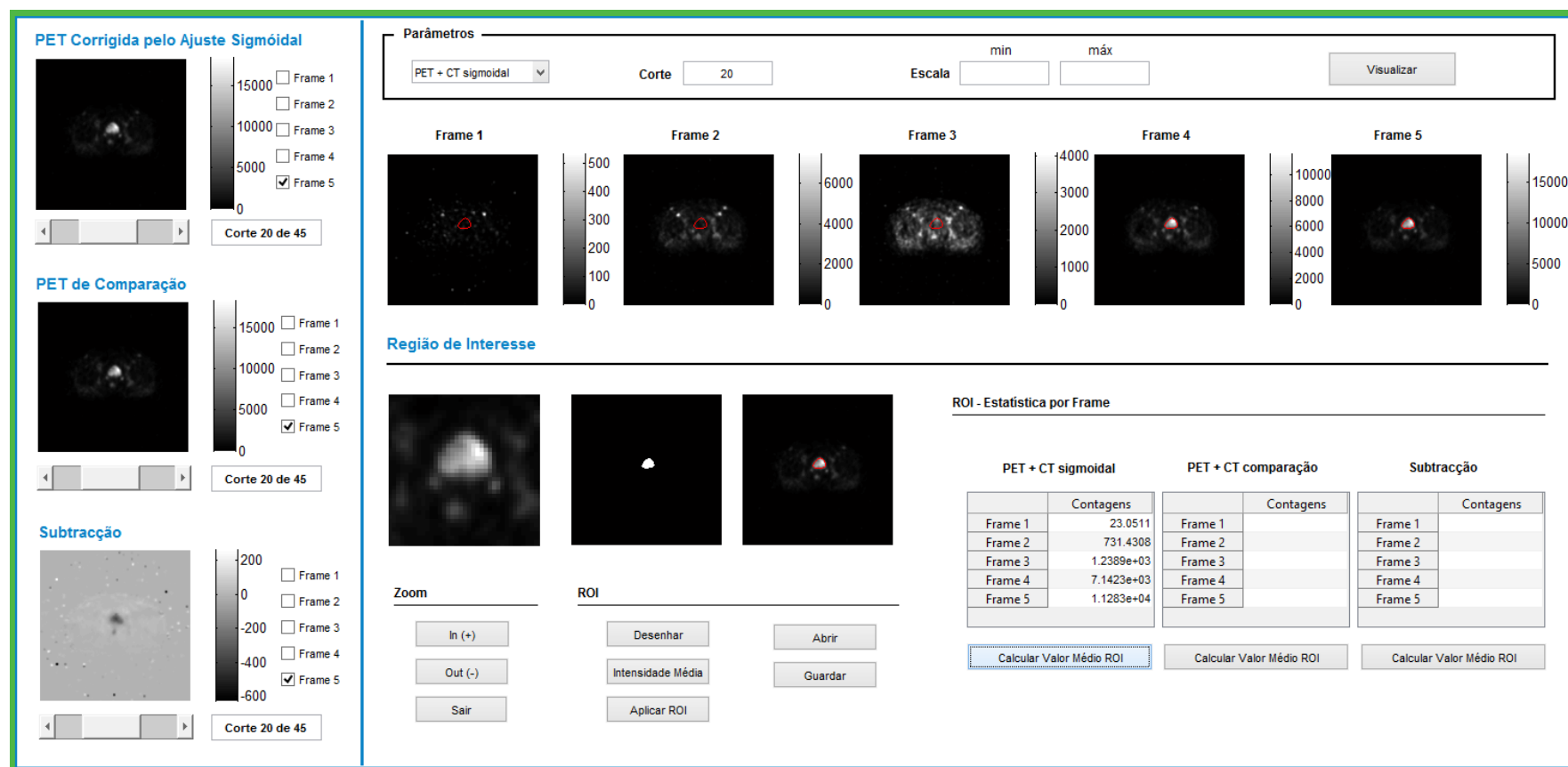


Figura III-4 Análise de resultados para a metodologia relacionada com o estudo local das imagens reconstruídas.

Ana Isabel Galego Ruxa

Outubro 2013