

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA
DOUTORADO EM MEDICINA/PEDIATRIA

EDUARDO HERZ BERDICHEVSKI

IMPACTO DO CONTRASTE NO CÁLCULO DO *STANDARDIZED UPTAKE VALUE* (SUV)
EM FUNÇÃO DO TAMANHO DA LESÃO E DISTÂNCIA DE ÁREAS DE MAIOR
CONCENTRAÇÃO DE CONTRASTE

Porto Alegre
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

EDUARDO HERZ BERDICHEVSKI

**IMPACTO DO CONTRASTE NO CÁLCULO DO *STANDARDIZED UPTAKE VALUE* (SUV)
EM FUNÇÃO DO TAMANHO DA LESÃO E DISTÂNCIA DE ÁREAS DE MAIOR
CONCENTRAÇÃO DE CONTRASTE**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto

Porto Alegre

2017

Ficha Catalográfica

B486i BERDICHEVSKI, EDUARDO HERZ

Impacto do contraste no cálculo do SUV em função do tamanho da lesão e distância de áreas de maior concentração de contraste / EDUARDO HERZ BERDICHEVSKI . – 2017.

076 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto.

1. Tomografia por emissão de pósitrons. 2. Tomografia computadorizada (PET/CT). 3. Contraste endovenoso. 4. Correção de atenuação. 5. Standardized uptake value (SUV). I. Baldisserotto, Matteo. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

EDUARDO HERZ BERDICHEVSKI

**IMPACTO DO CONTRASTE NO CÁLCULO DO *STANDARDIZED UPTAKE VALUE* (SUV)
EM FUNÇÃO DO TAMANHO DA LESÃO E DISTÂNCIA DE ÁREAS DE MAIOR
CONCENTRAÇÃO DE CONTRASTE**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em: ____ de _____ de _____.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. João Carlos Batista Santana – UFRGS

Prof. Dr. Ricardo Bernardi Soder – PUCRS

Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori – PUCRS

Prof. Dr. Bruno Hochegger – PUCRS - suplente

Porto Alegre

2017

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Matteo Baldisserotto, muito obrigado por ter me orientado desde o Mestrado e ter me dado a oportunidade de crescimento profissional através do pensamento científico aplicado a nossa profissão, com significativa repercussão pessoal atrelada. E também pela amizade que pudemos construir a partir dessa relação orientando-orientador.

Ao Dr. Jaderson Costa da Costa, por permitir que os meus dados pudessem ser coletados no Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul.

Ao colega, Dr. Bruno Hochhegger, e ao físico João Alfredo Borges, que suscitaram o tema que se tornou a questão da minha pesquisa.

Ao Dr. Carlos Cezar Fritscher por gentilmente permitir usar o banco de dados do estudo sob sua coordenação.

À residente de radiologia, Liziane Ferreira, que me ajudou na coleta de dados para a minha análise.

Ao Dr. Mário Wagner, pela assessoria incontestada na análise estatística dos meus dados.

A Carla Rothmann, secretária da Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, pela enorme presteza em ajudar sempre que fora preciso.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança pelos ensinamentos.

A PUCRS e ao Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, pela oportunidade da realização do meu doutorado.

A CAPES, pela bolsa de doutorado concedida.

RESUMO

Nos estudos de PET/CT (tomografia por emissão de pósitrons/ tomografia computadorizada), o uso de material contrastado endovenoso na CT mostra benefícios diagnósticos em relação a CT não contrastada. Isto ocorre pois o material contrastado além de gerar maior contraste entre as lesões em relação às estruturas adjacentes, e melhor caracterizar as anormalidades, também permite a visualização de alterações que não demonstram comportamento metabólico anormal. Entretanto, os meios de contraste geram maior absorção dos fótons da CT em relação aos do PET, e isto tende a gerar erros na correção de atenuação das imagens do PET. Esses erros na conversão do mapa de atenuação da CT para o do PET podem levar a inaccurácias na quantificação das imagens do PET. A ocorrência de alterações do SUV das lesões entre as imagens de PET corrigidas para atenuação com o CT sem contraste e com o CT contrastado já foi amplamente estudada. Nosso objetivo foi estudar essa ocorrência em função do tamanho das lesões e das distâncias entre elas e zonas de maior concentração de contraste, como é o caso de vasos calibrosos e áreas focais em trato gastrintestinal (TGI). Métodos: Mensuramos o SUVmax de 149 lesões em 26 pacientes cujos exames de PET/CT foram corrigidos tanto utilizando tomografia não-contrastada (PETCTSC) quanto tomografia contrastada (PETCTCC). Além disso, medimos as dimensões das lesões (maior e menor diâmetro e área) e suas distâncias para vasos calibrosos e TGI. Medidas de tamanho não foram feitas quando não foram visualizadas na CT. Em lesões cujas distâncias de áreas de maior contraste não puderam ser feitas com segurança por serem muito próximas ou muito grandes, suas medidas foram repostas pela mediana de lesões similares quanto a este aspecto. Seguindo o princípio de medidas repetidas, obteve-se o nível de concordância dos métodos através do coeficiente de correlação de concordância de Lin e seu respectivo intervalo de confiança. Realizou-se uma análise de Bland-Altman cruzando os valores de diferença absoluta e de razão entre o PETCTCC versus o PETCTSC com os limites de concordância. Resultados: Das 149 lesões visualizáveis no PET, 11 não demonstraram correspondência na CT, não sendo mensuradas suas dimensões. Dezesesseis lesões não tiveram calculadas as suas distâncias para alguma área de maior concentração de contraste e seus valores foram repostos. O nível de concordância dos métodos, pelo coeficiente de correlação de concordância de Lin, foi de 0.99 (CCC: 0.99) com intervalo de confiança de 95% de 0.98 – 0.99 (IC95%: 0.98 – 0.99). A diferença média absoluta entre os métodos foi de aproximadamente zero e relativa de +3.37% (limites de concordância de 95% entre -2.72 e +2.72 e entre -15.73 e +22.48% respectivamente). Oitenta e duas lesões apresentaram maior diâmetro abaixo de 17mm e as outras 56, igual ou

acima de 17mm, com diferença média percentual dos SUVmax medida nos PETCTCC e PETCTSC igual a $3,85\% \pm 1,65$ e $2,83\% \pm 1,80$ respectivamente ($p = 0,54$). Sessenta e seis lesões apresentaram menor diâmetro abaixo do que 17mm e as demais 72, diâmetro igual ou acima de 17mm. A diferença média percentual dos SUVmax medida nos PETCTCC e PETCTSC foi igual a $2,71\% \pm 1,74$ e $3,80\% \pm 1,60$ respectivamente ($p = 0,41$). Oitenta e uma lesões apresentaram área menor que $2,27 \text{ cm}^2$ e as outras 57, área igual ou maior que $2,27 \text{ cm}^2$. A diferença média percentual dos SUVmax medida nos PETCTCC e PETCTSC foi igual a $2,81\% \pm 1,64$ e $3,83\% \pm 1,70$ respectivamente ($p = 0,48$). Sessenta e sete lesões tinham distância de vasos calibrosos/ TGI acima de 1cm, e 82, igual ou menor que 1cm. A diferença média percentual entre os métodos (PETCTCC versus PETCTSC) foi igual a $0,57 \pm 1,65\%$ e $4,98 \pm 1,61\%$ respectivamente ($p < 0,005$). Conclusões: Mesmo para o grupo total de lesões (149) bem como para os grupos de lesões separados em função dos fatores “tamanho” (p não significativo) e “distância” (p significativo), a variação média do SUVmax visualizada não tem relevância clínica, tornando intercambiável a correção do PET pelo CT sem e com contraste.

Palavras-chave: Tomografia por emissão de pósitrons/ tomografia computadorizada (PET/CT); contraste endovenoso; correção de atenuação; Standardized uptake value (SUV).

ABSTRACT

It has been shown that the use of contrast media in PET/CT (positron emission tomography/ computed tomography) studies is beneficial when compared to an unenhanced CT scan. This is due to the fact that contrast media generates better contrast regarding adjacent structures, allows better characterization of abnormalities, and also allows visualizing alterations that do not present abnormal metabolic behavior. However, contrast agents generate more absorption of CT photons in relation to those of PET potentially giving rise to errors in attenuation correction of PET images. Errors converting the attenuation map from the CT to the PET scan may lead to inaccurate quantification of PET images. The occurrence of SUV (Standardized uptake value) modifications in lesions when PET images are corrected with either contrast-enhanced or unenhanced CT scans has already been studied. Our goal, however, was to study the occurrence of such alterations in relation with lesion size, and distance from the lesion to areas of high contrast concentration, such as high caliber vessels and focal areas of the gastrointestinal tract (GIT). Methods: We obtained the SUV_{max} of 149 lesions, from 26 patients who underwent a PET/CT scan in which images were corrected using both an unenhanced computed tomography (PETCTUE) and a contrast-enhanced computed tomography (PETCTCE). In addition, we measured lesion sizes (smallest and largest diameter, and area) and their distance to large vessels and the GIT. Size measures were not taken when the lesion could not be visualized in the CT image. For lesions in which the distance to high contrast concentration areas was too large or too small, and could not be accurately estimated, the median distance of similar lesions was used to replace the measures. Following the repeated measures principle, we obtained Lin's concordance correlation coefficient and its confidence interval. A Bland-Altman analysis was performed using the absolute difference values and ratio, between PETCTCE and PETCTUE with concordance limits. Results: A total of 149 lesions could be visualized in PET. Eleven of them could not be identified in the CT, and so their measurements were not taken. For 16 lesions, the distance to high contrast concentration areas could not be obtained. The concordance level between the methods, by Lin's concordance correlation coefficient, was 0.99 (CCC: 0.99), and the confidence interval was 95% of 0.98 – 0.99 (IC95%: 0.98 – 0.99). The mean absolute difference between the methods was approximately zero and the relative difference was +3.37% (concordance limits of 95% between -2.72 and +2.72, and between -15.73 and +22.48%, respectively). Eighty-two lesions had their larger diameter below 17mm and the other 56 had a larger diameter above or equal to

17mm, with mean percent variation of SUVmax from PETCTCE to PECCTUE of 3.85% and 2.83%, respectively (p=0.54). Sixty-six lesions had a smaller diameter below 17mm and the remaining 72 had a smaller diameter equal to or above 17mm. The mean percent SUVmax variation from PETCTCE to PECCTUE was 2.71%±1,74 and 3.80% ±1,60, respectively (p=0.41). Eighty-two lesions had an area larger than 2.27 cm² and the other 57 had an area equal to or larger than 2.27 cm². The mean percent variation of the SUVmax obtained for PETCTCE and PETCTUE was 2.81%±1.64 e 3,83%±1.70, respectively (p=0.48). Sixty-seven lesions were more than 1.82 cm distant from large vessels/ GIT, and 82 were at a less than 1cm distance. The mean SUVmax variation between the methods (PETCTCE versus PETCTUE) was 0.57±1.65% e 4.98±1.61% respectively (p < 0.005).

Conclusions: For the totality of studied lesions (149), as well as for the analysis regarding the factors size (non significant p) and distance (significant p), the medium SUVmax variation we identified it not clinically relevant. Thus, both contrast-enhanced and unenhanced PET/CT can be used for attenuation correction.

Keywords: Positron emission tomography/ computed tomography (PET/CT); endovenous contrast; attenuation correction; Standardized uptake value (SUV).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática para o princípio da PET	16
Figura 2. Mecanismo de amplificação de sinal do 18F-FDG	18
Figura 3. Imagens de CT, PET e co-registro de PET/CT de lesão maligna	22
Figura 4. Atenuação linear/ densidade em diferentes energias para partes moles, osso e iodo	25
Figura 5. Teste de qualidade do equipamento de PET-CT revelando a queda da mensuração da atividade em áreas menores que 17mm	37
Figura 6. Teste de resolução espacial do equipamento de PET-CT	37

ARTIGO

Figura1. Variação do SUV_{máx} entre os métodos	58
--	----

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Comparação de fusão de imagens por hardware e software.20

ARTIGO

Tabela 1 - Impacto de fatores selecionados sobre a diferença (viés) percentual observada entre os métodos de obtenção de SUV_{máx} (com contraste vs sem contraste).. 60

ABREVIATURAS

18F-FDG	[¹⁸ F]fluordesoxiglicose
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BGO	Germanato de bismuto
BR	Brasil
CAAE	Certificado de apresentação para apreciação ética
CCC	Coeficiente de correlação de concordância
CT	Tomografia Computadorizada
FCH	18F-fluormetilcolina
GE	<i>General Electric</i>
Glut-1	Proteína transportadora de glicose tipo 1
GSO	Ortosilicato de gadolínio
InsCer	Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul
Kev	Quilo-elétron-volt
LSO	Ortosilicato de lutécio
mAs	Miliampères
MBq	Megabequerel
mCi	Milicurie
N	Tamanho da amostra
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
PET	Tomografia por Emissão de Póstrons
PETCTCC	PET corrigida para atenuação com a CT contrastada
PETCTSC	PET corrigida para atenuação com a CT sem contraste
ROI	Região de interesse
SUV	<i>Standardized uptake value</i>
SUVmax	Valor máximo do <i>standardized uptake value</i>
SUVmed	Valor médio do <i>standardized uptake value</i>
TGI	Trato gastrintestinal
UH	Unidades de Hounsfield
USA	Estados Unidos
Z	Número atômicos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO DA PET	15
2.2 18F-FDG PARA ESTUDOS ONCOLÓGICOS	17
2.2.1 Princípio da utilização e consumo de glicose por tumores.....	17
2.2.2 Biodistribuição do 18F-FDG.....	18
2.3 IMAGEM MULTIMODALIDADE PET/CT	19
2.3.1 Racional para o surgimento do PET/CT.....	19
2.3.2 Vantagens do aparelho híbrido de PET/CT em relação às modalidades em separado	20
2.3.3 A importância do contraste endovenoso no PET/CT	22
2.4 ANÁLISE QUANTITATIVA DO PET/CT.....	23
2.4.1 Problemas na quantificação do SUV relacionados ao meio de contraste.....	24
2.4.2 Superestimação da atenuação do PET e sobrecorreção da atividade pelo CT contrastado em experimentos com phantoms	25
2.4.3 Efeito da CT contrastada na correção de atenuação e quantificação do PET em estudos com pacientes	26
2.5 DA RELEVÂNCIA CLÍNICA DAS MUDANÇAS DO SUV ENTRE O PETCTSC E O PETCTCC	28
3 OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4 HIPÓTESES	31
5 MATERIAIS E MÉTODOS	32
5.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES	32
5.2 PREPARO DOS PACIENTES	33
5.3 AQUISIÇÃO E RECONSTRUÇÃO DAS IMAGENS	34
5.4 ANÁLISE DAS IMAGENS.....	34
5.4.1 Critérios de inclusão das lesões.....	36
5.4.2 Critérios de exclusão das medidas das lesões	36
5.5 RELEVÂNCIA CLÍNICA	37
5.6 TAMANHO DE AMOSTRA E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
6 CONCLUSÕES	38
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	40
ANEXO	45
ANEXO - APROVAÇÃO CEP	45
APÊNDICE	48
APÊNDICE - ARTIGO ORIGINAL	48

1 INTRODUÇÃO

O PET/CT é uma técnica híbrida de imagem, que une um estudo cintilográfico tomográfico com a tomografia computadorizada (CT). O primeiro usa radiofármacos emissores de pósitrons para a geração das suas imagens, baseada no metabolismo dos processos biológicos e patológicos (PET) (1–3), e a segunda é uma técnica de imagem que se utiliza de uma fonte de raio X para produzir imagens de cunho anatômico, que auxiliam na determinação do local e extensão das doenças (1). Da necessidade de se obter um mapa anatômico para melhor localizar as áreas de captação dos radiofármacos, e de se obter um mapa de atenuação rápido e com baixo ruído para corrigir as imagens do PET (4), é que nasceu o PET/CT, introduzido na área clínica em 1998 (5), e no âmbito comercial em 2001 (6).

Na avaliação de imagens de PET/CT, especialmente quando se utiliza o radiofármaco [¹⁸F] fluordesoxiglicose, usa-se com frequência o SUV (do inglês “Standardized Uptake Value”). O SUV é uma estimativa semiquantitativa da radioatividade em uma determinada área de interesse, medida nas imagens de PET corrigidas para atenuação. Essa medida é normalizada para a dose injetada e a massa corporal do paciente (a superfície corporal ou massa magra são opções à massa) (1). O SUV máximo (SUV_{max}) reflete a maior contagem num pixel da região de interesse (ROI) (7).

No âmbito da CT, o contraste endovenoso é consagrado para otimizar a interpretação das imagens. Seu uso no PET/CT além de auxiliar a interpretação do CT, agrega valor mostrando áreas de alterações morfológicas até mesmo sem correspondência metabólica associada (8–11).

Entretanto, como o SUV é calculado em imagens corrigidas para a atenuação, o contraste na CT pode gerar erros na correção de atenuação do PET. Devido ao comportamento muito diferente dos fótons da CT e do PET, em termos de interação com a matéria, por conta da diferença de energia, usar um mapa gerado por uma das técnicas para corrigir a outra por si só já implica em um desafio, obrigando a existir fatores de correção que pondere essas diferenças. Devido aos altos números atômicos do bário e do iodo, esses materiais geram uma maior absorção fotoelétrica dos fótons do CT em relação aos do PET (12), provocando uma superestimação da atenuação dos fótons do PET, com conseqüente sobrecorreção da atividade

Introdução

(13,14), teoricamente prejudicando o resultado do SUV (15). Fazer sempre duas aquisições de CT, uma sem contraste para correção de atenuação e outra contrastada para melhor interpretação, seria uma solução teórica. Entretanto existe efeito deletério no sentido de aumentar a exposição à radiação ao paciente (16), além de na prática não estar completamente sedimentada a certeza do prejuízo relevante clinicamente na interpretação qualitativa e quantitativa do estudo do PET/CT com contraste (15,17).

Entender este fenômeno do contraste da CT em relação a tamanho de lesões e distâncias delas para com áreas de maior concentração de contraste é relevante, já que lidamos com diferentes lesões em relação a estas características na prática do dia-dia na interpretação das imagens. Não encontramos estudo prévio que tenha avaliado em pacientes o impacto dessas características das lesões no efeito do contraste do CT em relação ao SUV medido no PET.

Assim, o objetivo do nosso trabalho foi avaliar se estudos contrastados de CT, quando usados para corrigir a atenuação das imagens de PET, alterariam o SUV em função do tamanho da lesão e da distância entre ela e algum vaso calibroso ou trato gastrointestinal com contraste, quando comparados ao estudo de PET corrigido com CT não contrastada.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A Tomografia por Emissão de Pósitrons ou PET (do inglês *Póstron Emission Tomography*) é uma técnica de imagem molecular, baseada na fisiologia dos processos biológicos e patológicos através da geração de imagens computacionais da distribuição de um traçador radioativo em diferentes tecidos do corpo. É uma cintilografia tomográfica que usa radiofármacos emissores de pósitrons para a geração das suas imagens (1–3). A vantagem importante do PET em relação aos exames de imagem que permitem determinar as estruturas dos órgãos e lesões é a capacidade de prover a informação metabólica (3).

2.1 PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO DA PET

Os aparelhos de PET detectam a radiação proveniente da aniquilação dos pósitrons. Os pósitrons quando emitidos do núcleo instável de um átomo, se aniquilam com um elétron da matéria (colisão da matéria com a anti-matéria), virando fótons de 511 Kev em direções opostas a praticamente 180° de oposição. Assim, a técnica permite estabelecer a distribuição espacial e temporal de uma determinada molécula marcada com um radioisótopo emissor de pósitrons. Após a injeção dessa molécula marcada e uma série de colisões dos pósitrons com elétrons atômicos do tecido de interesse, gerando os fótons detectados por um sistema de coincidência, tem-se a localização espacial desses eventos, gerando assim as imagens do estudo de PET.

No caso do emissor de pósitrons flúor-18, a aniquilação ocorre em distâncias de até 2mm do local da origem do pósitron. A localização da aniquilação dá-se por um sistema de detecção por coincidência, quando a detecção ocorre dentro de uma janela temporal que une as detecções em uma linha reta (2), como mostra a figura 1 (3). Nos aparelhos de PET, existem variações nos detectores, levando a pequenas variações nos sistemas de detecção. O material utilizado para confecção dos cristais das várias câmeras pode variar entre BGO (germanato de bismuto), GSO (ortosilicato de gadolínio) e LSO (ortosilicato de lutécio) (18). O aparelho de PET consiste em um anel circular de detectores, ligados cada um deles a um sistema de coincidência que os liga ao do lado oposto do anel. São necessários milhões de eventos de

aniquilação para gerar dados estatísticos suficientes para a reconstrução das imagens de PET (2).

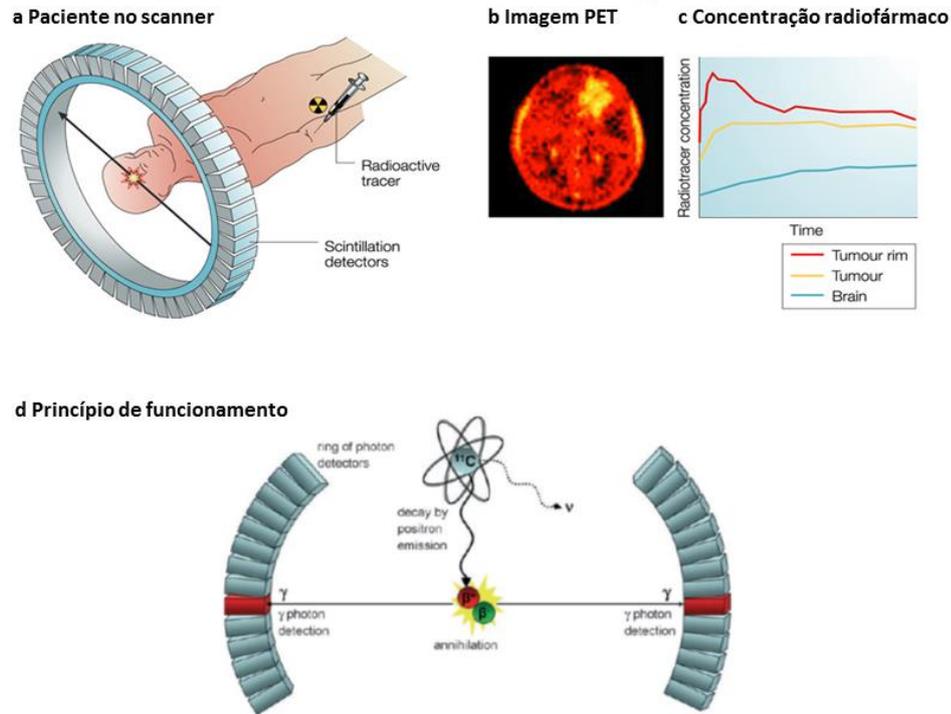


Figura 1. Representação esquemática para o princípio da PET. Radionuclídeos emissores de pósitrons, por exemplo flúor-18 (^{18}F), são incorporados em moléculas, gerando um “radiotraçador” específico. (a) Exames de PET são obtidos após a administração deste radiotraçador. O marcador acumula-se no tecido em estudo e o seu radionuclídeo decai através da emissão de um pósitron. Após percorrer alguns poucos milímetros, o pósitron colide com um elétron e libera, simultaneamente, dois raios gama (fótons) com energia de 511 KeV em direções opostas. Os fótons são detectados por uma câmara PET e localizados dentro de um período fixo de tempo por detectores opostos, que correspondem a múltiplos anéis de cristais de cintilação. (b) Algoritmos matemáticos reconstróem tridimensionalmente uma imagem que demonstra a distribuição de moléculas emissoras de pósitron em determinado tecido corporal. (c) A técnica é quantitativa e permite medir com acurácia picomolar a concentração do marcador. (d) Representação esquemática mostrando o decaimento de um pósitron e aniquilação, produzindo dois raios gama de 511 KeV. Adaptado de: West et al., 2004(3). e Miller, 2008 (2).

2.2 18F-FDG PARA ESTUDOS ONCOLÓGICOS

2.2.1 Princípio da utilização e consumo de glicose por tumores

No contexto mundial, o radiofármaco mais utilizado nos estudos de PET é o [¹⁸F]fluordesoxiglicose ou 18F-FDG. O 18F-FDG é um análogo da glicose, o que possibilita obter imagens da taxa de consumo de glicose nos vários tecidos. Na base biológica dos tumores, uma das marcas mais características é a taxa de glicólise aumentada (4). O PET com 18F-FDG é um método sensível para detectar, estadiar e monitorar efeitos de tratamentos de neoplasias (1,19).

Fisiologicamente, quando a glicose entra na célula, ocorre a sua fosforilação pela hexoquinase, resultando em glicose-6-fosfato, que por um mecanismo alostérico, inibe a ação da hexoquinase. Dessa maneira, a captação celular da glicose é dependente da taxa de metabolização da glicose-6-fosfato, que pode seguir outras vias metabólicas. A enzima glicose-6-fosfato isomerase transforma a glicose-6-fosfato em frutose-6-fosfato. Similarmente, a 2-desoxiglicose, ao entrar na célula, também é fosforilada pela hexoquinase, virando 2-desoxiglicose-6-fosfato. Entretanto, seu catabolismo é impedido pela ausência de um átomo de oxigênio no grupo hidroxil do carbono 2. Desse modo, a molécula de 2-desoxiglicose-6-fosfato é presa, retida dentro da célula e devido à baixa taxa de glicose-6-fosfato, a reação inversa não ocorre, levando ao seu acúmulo. Com estas características, a 2-desoxiglicose pode ser utilizada para investigar a captação de glicose pelas células (20). O 18F-FDG, então, é um análogo da glicose onde o grupo hidroxil do carbono 2 é substituído pelo isótopo radioativo do flúor, o flúor-18 (19). A figura 2 ilustra o mecanismo de entrada e retenção do 18F-FDG na célula, gerando uma amplificação do sinal da avidéz de determinada célula pela glicose (21).

A glicose, e também o 18F-FDG, entram nas células graças ao transporte facilitado mediado por proteínas de superfície de membrana, como a Glut-1. Esta proteína encontra-se superexpressada em células tumorais (22,23). Além disso, vários processos determinam a maior captação de 18F-FDG nas células tumorais. Em primeiro lugar, deve haver integridade da rede vascular, necessária para o fornecimento de nutrientes para a célula (24). A viabilidade celular tumoral, a taxa de mitose, ambiente de hipóxia celular estão também entre os fatores que aumentam o consumo de glicose pelas células tumorais (25).

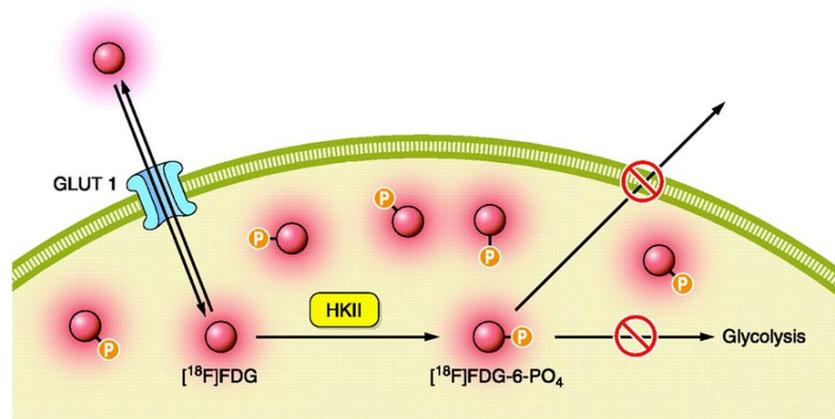


Figura 2. Mecanismo de amplificação de sinal do 18F-FDG. Fonte: James e Gambhir, 2012.

2.2.2 Biodistribuição do 18F-FDG

A distribuição do 18F-FDG, por ser um análogo da glicose, não é exclusiva de tecidos malignos (23). Então, tão importante quanto reconhecer locais de taxa de consumo alterado de glicose, e, portanto, de acúmulo anormal de 18F-FDG, é conhecer a biodistribuição padrão do radiofármaco em questão. Logo após a injeção do 18F-FDG, o radiofármaco se distribui em todos os órgãos e rapidamente ocorre o clareamento destes locais, menos do cérebro e do coração, reflexo da atividade da hexoquinase nesses órgãos e a baixa ou ausência da atividade da glicose-6-fosfatase. A baixa concentração da glicose-6-fosfatase também ocorre nas células malignas (26). O 18F-FDG clareia dos pulmões, fígado e rins e é excretado via urinária basicamente como 18F-FDG. Esta rápida excreção reduz substancialmente a taxa de atividade órgão/ fundo, contribui para o rápido clareamento sanguíneo e é o resultado da incapacidade das células dos túbulos renais em reabsorver o 18F-FDG (27).

Alguns tecidos, tais como fígado, rins, intestino, músculos e algumas células malignas podem ter vários graus de atividade de glicose-6-fosfatase, e, por conseguinte, acumulam 18F-FDG em medidas distintas. O córtex cerebral normalmente utiliza a glicose como substrato e, portanto, a concentração de 18F-FDG normalmente é elevada. O miocárdio, por outro lado, pode usar diversos substratos de acordo com as suas disponibilidades, estado hormonal e outros fatores, incluindo isquemia do miocárdio. Em jejum, o miocárdio utiliza principalmente ácidos graxos livres, mas em período pós-prandial ou depois de uma carga de glicose, utiliza preferencialmente a glicose. Em repouso, a musculatura esquelética costuma captar pouco 18F-FDG. Na avaliação de câncer de cabeça e pescoço, a captação nos músculos da mastigação ou

da laringe podem mimetizar metástases. Portanto, é importante manter o paciente em estado de repouso (sem comer ou falar) durante a fase de captação após a injeção de 18F-FDG. Hiperventilação pode induzir a captação no diafragma e tensão muscular induzida pelo estresse é muitas vezes vista no trapézio e músculos paravertebrais. O uso de relaxantes benzodiazepínicos pode ser feito. Existe um grau de captação variável em trato gastrointestinal. Há normalmente captação no tecido linfóide do anel de Waldeyer, e por vezes no ceco de muitos pacientes, também relacionado ao abundante tecido linfóide na parede intestinal. A parede do estômago é normalmente visualizada discretamente e pode ser usada como um marco anatômico, mas ocasionalmente, a atividade nessa região pode ser mais intensa. A concentração ao longo do esôfago é também comum, especialmente na parte distal, por esofagite. Captação pelo timo pode estar presente em crianças e em pacientes com regeneração de tecido hematopoiético após quimioterapia. Inflamação, em geral, pode causar captação de 18F-FDG (26)

No estudo de PET, áreas focais de aumento da captação de 18F-FDG são consideradas suspeitas para malignidades, especialmente porque alterações metabólicas costumam preceder as alterações morfológicas associadas com as doenças (28). A capacidade de prover imagens de corpo inteiro é outra vantagem do PET já que muitas vezes existem vários locais de doença (29). Inúmeras indicações para o PET com 18F-FDG são conhecidas, incluindo a diferenciação de lesões benignas de malignas, estadiamento neoplásico, detecção de recorrência e monitorização terapêutica dos tumores (26).

2.3 IMAGEM MULTIMODALIDADE PET/CT

2.3.1 Racional para o surgimento do PET/CT

O uso de marcadores, como 18F-FDG, além de não serem específicos para câncer, fornecem um mapa anatômico de baixa resolução. Ainda, a captação fisiológica por alguns órgãos pode complicar a interpretação do estudo de PET (30), levando a resultados falso-positivos e mascaramento de lesões (31). Na prática, não saber aonde determinada alteração funcional se encontra ou não saber o que está por trás de uma alteração anatômica compromete a eficácia clínica de ambas informações (30,32). Os pacientes acabam fazendo inúmeros exames em separado, e quando comparados são comparados lado a lado (32).

A tomografia computadorizada (CT) é uma técnica de imagem que se utiliza de uma fonte de raio X para produzir imagens anatômicas, que auxiliam na determinação do local e extensão das doenças (1). Mesmo antes do advento de aparelhos híbridos de PET-CT, as imagens de PET eram correlacionadas através da comparação lado a lado com os resultados de métodos de imagem anatômica, ou através de *softwares* para realizar a fusão das imagens de PET com as de tomografia computadorizada (CT) (5,6).

Mesmo que quando adquiridos em separado os estudos de CT e PET tenham mostrado um aumento considerável na confiança diagnóstica em pacientes oncológicos (29), as limitações inerentes ao método de fusionar imagens realizadas separadamente, como o difícil alinhamento do corpo (5,33) e dos órgãos internos (32), o tempo entre um exame e outro (CT e o PET), bem como a necessidade por um mapa de correção de rápida obtenção e com baixo ruído (34), foram os impulsores para o surgimento do aparelho híbrido (31). O primeiro projeto tecnológico de um scanner combinado PET / CT foi introduzido na área clínica em 1998, financiado pelo National Cancer Institute (NCI) dos Estados Unidos (5). O surgimento no âmbito comercialmente deu-se em 2001 (6).

2.3.2 Vantagens do aparelho híbrido de PET/CT em relação às modalidades em separado

A importância do aparelho híbrido de PET/CT em termos de localização e possibilidade de correção de atenuação foi demonstrada inúmeras vezes por vários autores (1,35–38). As vantagens da fusão de imagens pelo PET-CT dedicado em relação à fusão por *software* estão apresentadas no quadro 1 (39).

Quadro 1 - Comparação de fusão de imagens por hardware e software.

QUADRO 1 Comparação da fusão por <i>Software</i> e <i>Hardware</i>	
Fusão por <i>Software</i>	Fusão por <i>Hardware</i>
Imagens de diferentes arquivos	Imagens de um único aparelho
Posicionamento do paciente dificultado	Um único posicionamento do paciente
Macas de diferentes formatos	Uma única maca para os dois estudos
Movimento dos órgãos internos	Mínimo movimentação dos órgãos internos
Progressão de doença entre os exames	Exames no mesmo momento
Acurácia comprometida no co-registro	Co-registro acurado
Menos conveniência para o paciente	Exames integrados (conveniente ao paciente)
Algoritmos para realinhamento	Realinhamento desnecessário

Beyer e colaboradores mostraram a importância do co-registro com o CT, em um dos primeiros trabalhos com uma máquina de PET-CT. Eles conseguiram identificar precisamente um linfonodo em uma neoplasia de esôfago, além de reconhecer bem o local de maior atividade em uma massa pulmonar, melhor guiando a biópsia. Além disso, localizando uma anormalidade no pâncreas, tarefa que seria muito difícil sem a fusão, por falta de referencial anatômico e atividade fisiológica do 18F-FDG em regiões próximas, como estômago, intestino e cólon (5). Israel e colaboradores mostraram em 91 pacientes, num total de 190 lesões suspeitas para malignidade, a relevância de associar em um mesmo aparelho híbrido o PET e o CT. Além da congruência entre os métodos, mostraram também a importância da incongruência, quando apenas um método foi capaz de identificar áreas suspeitas de neoplasia. Quando ocorreu alteração somente no PET, em 70% delas provou-se malignidade. Quando somente o CT esteve anormal, ainda ¼ das alterações eram malignas. Quando a alteração do CT era mais importante que a do PET, 60% eram malignas. Quando os dois métodos concordaram, 93% eram lesões malignas. Este estudo também ressaltou a importância do PET em relação ao CT no acompanhamento de lesões em tratamento, já que o critério de tamanho de lesão para considerar o sucesso terapêutico é falho, uma vez que pode haver área metabolicamente ativa em lesão que diminui com o tratamento oncológico. Pelo mesmo motivo, uma biópsia pode ser melhor guiada através do PET (38).

A figura 3 apresenta um dos primeiros casos resolvidos pelo PET/CT, em uma paciente com adenocarcinoma de trompa de falópio. Neste caso, a CT dava negativa e o PET sugeria foco de atividade junto à bexiga/ureter esquerdo, conseqüente provavelmente a um divertículo vesical. A fusão das imagens permitiu considerar a possibilidade de lesão maligna, que ao ser explorada cirurgicamente, foi confirmada histologicamente (32). Bar-Shalom e col. também mostraram que o PET-CT pôde gerar informações adicionais em relação aos estudos em separado, chegando a agregar informações diagnósticas novas em 49% dos pacientes (40).



Figura 3. Imagens de CT, PET e co-registro de PET/CT de lesão maligna. Fonte: Townsend, 2001.

Presentemente, as indicações de 18F-18F-FDG PET / CT em oncologia incluem ao menos as seguintes (1):

- a. diferenciar lesões benignas de malignas;
- b. localizar um tumor primário desconhecido com doença metastática conhecida ou com síndrome paraneoplásica;
- c. estadiamento oncológico;
- d. acompanhamento do efeito da terapia instituída;
- e. determinar viabilidade tumoral após tratamento;
- f. detecção de recorrência do tumor;
- g. auxiliar a biópsia apontando a área de maior metabolismo dentro de uma lesão;
- h. orientar o planejamento da radioterapia.

2.3.3 A importância do contraste endovenoso no PET/CT

O contraste não-iônico intravascular tem sido ampla e rotineiramente usado na CT no âmbito clínico (8). O benefício de seu uso é ainda maior em tumores de cabeça e pescoço, bem como de abdômen e da pelve, onde o delineamento da patologia em relação aos músculos, estruturas vasculares, ou o intestino é complexa. Vários autores se preocuparam em estudar os benefícios potenciais do uso do meio de contraste (intravascular e oral) nas imagens do CT do PET/CT. O benefício mais importante quando se utiliza de contraste no CT do PET/CT é a melhor localização anatômica da patologia pela diferenciação da lesão em relação às estruturas adjacentes, fora o benefício de melhor caracterizar lesões que praticamente não apresentariam alteração ao 18F-FDG.

Para Antoch e col., um CT contrastado prévio usualmente não dispensa o uso do CT contrastado no PET-CT, pois geralmente os CTs prévios ao PET/CT não cobrem o corpo inteiro e quando se está fazendo um estudo de corpo total para incluir a pesquisa de doença à distância, o uso de contraste intravascular e oral serão necessários para se avaliar todas as partes do corpo. Pode haver aumento em 25% na confiança ao localizar com precisão achados hipermetabólicos. Os autores ressaltam ainda que realizar o CT contrastado de determinada região após o PET/CT sem contraste (PETCTSC) é impraticável na rotina do dia a dia, pois demandaria a presença constante do médico para avaliar todos os estudos de PET-CT prontamente aos seus términos, consumindo um tempo precioso e prejudicando a capacidade de atendimento do serviço. Entretanto sugerem que em estudos seriados para avaliação terapêutica, o PETCTSC seria o suficiente após o estadiamento inicial (9). O PET-CT com contraste (PETCTCC) é um estudo simples, com redução de custo e de exposição de dose ao paciente (14). Strobel e col. mostraram a superioridade do PETCTCC em relação ao PET e ao PETCTSC em avaliar a ressecabilidade de tumores de pâncreas (10). Apesar disso, no caso de linfomas, Rodriguez e col. mostraram não haver diferença significativa entre os dois métodos, sugerindo reservar o CT contrastado para casos selecionados (41). Soyka e col. concluíram que em pacientes com neoplasia colorretal o PETCTCC foi superior ao PETCTSC e deveria se tornar a ferramenta diagnóstica de primeira linha na avaliação de reestadiamento desses pacientes (11).

2.4 ANÁLISE QUANTITATIVA DO PET/CT

Na interpretação dos estudos de PET-CT, além da análise visual qualitativa, o exame proporciona a mensuração quantitativa das regiões de interesse. O “Standardized Uptake Value” (SUV) é uma estimativa semiquantitativa da radioatividade relativa em uma lesão, em imagens corrigidas para atenuação, normalizada para a dose injetada e a massa corporal do paciente (alternativamente, superfície corporal ou massa magra) (1). Então, para o cálculo do SUV, a atividade em determinada região de interesse em milicurie ou megabequerel (em mCi ou MBq) é dividida pela dose injetada (em mCi ou MBq) sobre a massa corporal em quilogramas (Kg), sendo o SUV máximo (SUV_{max}) o maior valor de SUV encontrado em um pixel dentro de uma área de interesse (7). É uma medida obtida numa imagem estática normalmente após 45 minutos da injeção do radiofármaco. A precisão das medições de SUV depende da precisão da calibração do aparelho de PET e outros fatores, como infiltração da dose no local de administração, tempo transcorrido entre a realização da imagem e a

administração da dose, tipos de algoritmos de reconstrução de imagens, mapas de atenuação, tamanho da área de interesse (ROI), mudanças na captação de outros órgãos além do tumor e métodos de análise (por exemplo, o SUV_{máximo}-SUV_{max}- e o SUV_{médio}-SUV_{med}-) (1).

2.4.1 Problemas na quantificação do SUV relacionados ao meio de contraste

Quando unimos em um mesmo contexto o uso do contraste na CT e a quantificação da radioatividade (SUV) no PET, alguns aspectos merecem atenção. A questão está no mapa de correção de atenuação das imagens PET geradas através da CT. A realização de um estudo de imagem de transmissão baseado em raios X fornece imagens de emissão corrigidas para atenuação de alta qualidade devido ao elevado fluxo de fótons inerente a esta técnica, garantindo a eliminação de artefatos nas imagens atenuadas e melhor contraste de imagem (37). As imagens de CT são formadas através de fótons com energias que variam de 40 a 140 keV. Nesta janela energética, o efeito de absorção fotoelétrica contribui significativamente para a atenuação dos fótons. A atenuação dos fótons do PET, entretanto, ocorre com a energia de 511 keV e basicamente por espalhamento Compton, com pouca contribuição de absorção fotoelétrica nos tecidos humanos. Para o CT ser usado como mapa de correção de atenuação do PET, os coeficientes de atenuação para fótons entre 40 e 140 Kev devem ser transformados para coeficientes de atenuação linear para fótons de 511 keV. Devido aos altos números atômicos do bário ($Z = 56$) e iodo ($Z = 53$), soluções com esses materiais geram uma maior absorção fotoelétrica dos fótons nas energias do CT. No PET, com fótons de energia de 511 keV, contudo, a absorção fotoelétrica é virtualmente nula até mesmo para os meios de contraste contendo bário e iodo (12), podendo afetar o SUV (15). A figura 4 mostra um gráfico ilustrando o efeito do material na atenuação dos fótons do CT e do PET (42). Como consequência, a atenuação de fótons de 511keV baseada em fótons de bem menor energia (as do CT) é superestimada em regiões que contêm o meio de contraste, resultando na sobrecorreção da atividade de emissão do PET (13,14). A densidade da matéria na CT é medida através das Unidades de Hounsfield (UH), e além de implantes metálicos no corpo, o uso do meio de contraste também gera mensuração em UH parecida com a dos ossos em áreas de alta concentração de contraste (43).

2.4.2 Superestimação da atenuação do PET e sobrecorreção da atividade pelo CT contrastado em experimentos com phantons

Ay e Zaidi puderam medir as diferenças de atenuação entre o CT e o PET nos seus experimentos com phantons. Observaram que a superestimação da atividade na região de alto contraste era grande. Entretanto, em áreas um pouco mais distantes da zona de alta quantidade de contraste, a superestimação mostrou-se negligenciável. Usaram um phantom com uma área cilíndrica de até 2000UH de contraste com uma superestimação da atividade de até 90%. Nas áreas mais distantes, que simulariam os núcleos da base no phantom, obtiveram menos de 2% de superestimação da atividade (44). Esta diferença de atenuação dos tecidos para diferentes energias fotoelétricas e o uso do CT para formar um mapa de correção de atenuação para o PET gera dificuldades também para tecidos do próprio corpo, como tecidos moles e tecidos duros, como o osso, que basicamente é o único que tem comportamento diferente de foto-absorção em relação aos demais tecidos do organismo (45). Alguns autores propuseram algoritmos matemáticos para sobrepujar esse obstáculo, como Kinahan e col., que propuseram um método híbrido para fatores de correção de atenuação, combinando o escalonamento em cima da segmentação dos tecidos em dois grupos diferentes (classificando os tecidos em osso e não-osso), para UH acima e abaixo de 300 UH respectivamente (45). Outros métodos também foram criados e testados com a mesma finalidade de se vencer esta dificuldade de escala de coeficientes de atenuação (14,44,46–49). Lonn explicou como o algoritmo de correção de atenuação pode ponderar a existência do contraste na CT. Quando o contraste está ausente, todas as estruturas mais densas que a água são consideradas uma mistura de água e osso. Quando o contraste está presente, o algoritmo confere às estruturas com maior densidade (vasos contrastados, por exemplo) fatores de correção mais apropriados. O efeito não desejado por esse tipo de algoritmos é o da subcorreção de estruturas ósseas, em favor de não haver sobrecorreção das estruturas contrastadas (48). Em estudos com phantons e pacientes, Bunyaviroch e col., testando algoritmos que englobavam vieses que subestimavam e superestimavam ao máximo os valores de quantificação (SUV) em determinada área, concluíram que no fígado, que é o órgão de referência que mais alteraria o SUV, essa alteração não passaria de 7% em relação ao estudo não contrastado, usando-se qualquer algoritmo de correção de atenuação. E também que com um aumento de até 100 UH na área em questão, qualquer algoritmo não geraria diferença de SUV em relação à imagem não contrastada (47). Ainda com phantons, Dizendorf encontrou superestimação dos coeficientes de atenuação das

imagens de PET acima de 26% em áreas com realce de 500 UH. Em áreas de concentração de contraste, este viés se traduziu em aumento máximo de SUV de 11.3%, com a média de 4.4% \pm 2.8% (13).

2.4.3 Efeito da CT contrastada na correção de atenuação e quantificação do PET em estudos com pacientes

Em estudo com pacientes, Yau e col. mediram uma diferença média de SUVmax de todas as 37 lesões analisadas de 0.26 (3,8%) entre as imagens de PETCTCC e PETCTSC, havendo uma diferença de 0.46 (6%) quando analisados somente os achados em linfonodos. Não houve mudança na análise visual dos achados (12). Em áreas de referência, como no fígado, mais de um autor visualizou aumento no SUV de aproximadamente 6% entre os estudos de PET corrigidos com CT sem e com contraste (12,14,15,47). Com 18F-fluormetilcolina (FCH) para investigar neoplasia de próstata, viu-se que há um aumento no grau de atividade medida do radiofármaco por conta da correção do PET com o CT contrastado, mas, em princípio sem importância clínica para o diagnóstico e estadiamento da doença (17). Em um estudo com agentes de contraste oral, Dizendorf e col. encontraram variações pequenas no SUV de lesões e áreas de referência. Em locais de tumor, a média de alteração no SUV foi de 1,2% \pm 1,1% (com máximo de 4,1%) e 0,6% \pm 0,7% em locais de referência (13). Aschoff e col., em 36 lesões hepáticas em 21 pacientes, com concentrações diversas de contraste endovenoso, além de não verem modificação na qualidade das imagens, mostraram uma variação no SUVmax de apenas 5% entre os métodos PETCTCC e PETCTCC (49). Berthelsen e col. viram um aumento de SUVmax no PETCTCC em oito de 11 tumores, com média de 0,4 ou 3.6%, quando utilizaram-se de um mapa de correção de atenuação do CT padrão. Quando usaram um mapa de correção de atenuação cujo algoritmo ponderava o uso do contraste, a média do SUVmax caiu para 0.14 (1.6%) (14). Como já sugerido, diante do problema potencial de sobrecorreção das imagens de PET por conta do mapa do CT contrastado, uma saída para evitar a possibilidade deste prejuízo seria sempre se realizar a aquisição do estudo na seguinte ordem: 1 - faz-se uma aquisição de baixa dose do CT não contrastado; 2 – adquire-se o PET de fato; 3 – finalmente, realiza-se o CT contrastado otimizado para a interpretação radiológica (47,50). Deste modo, usando-se o CT de baixa dose para correção de atenuação, não haveria prejuízo às imagens corrigidas do PET e se teria uma segunda CT não apenas para localização dos achados do PET, e sim com qualidade plena para interpretação radiológica. Entretanto, cria-

se um novo problema com este protocolo: a exposição aumentada do paciente que acabaria por realizar dois estudos de CT ao invés de um (16). Mawlawi e col. encontraram no seu estudo em 9 pacientes com neoplasia pulmonar maligna, a variação média de + 8,4% no SUVmax das lesões de PETCTCC quando comparado com o PETCTSC. A variação máxima numa mesma lesão foi de 18,6%. Entretanto, ressaltaram que não houve surgimento de nenhuma nova área de captação focal do 18F-FDG por conta da correção do PET com o CT contrastado, bem como não houve também diferença na interpretação clínica do PET-CT entre o PET corrigido com o CT não-contrastado versus o contrastado. Assim, não recomendando aquisições em separado de um CT contrastado diagnóstico (15), corroborado por Behrendt e col. quando do uso do PET-CT em neoplasia de próstata (17). Além disso, destaca-se o fato de que um único CT (contrastado) ao invés de dois, gera um consumo menor de tempo por exame e a possibilidade de um maior número de atendimentos em um mesmo período de tempo (8). Também sobre o tema de alteração do SUV por conta do contraste da CT usada para correção de atenuação, Verburg e col. mostraram que mesmo com diferentes protocolos de uso de contraste, não houve diferenças significativas de SUVmax e SUVmédio em áreas de lesões pulmonares neoplásicas em 110 pacientes. Ainda no âmbito clínico, An e col., em um estudo com 35 pacientes que mediu o SUVmax nas imagens de PETCTSC e PETCTCC, obtiveram $5.89\% \pm 3.92\%$ em 41 lesões pulmonares de variação relativa entre eles. Em 76 linfonodos e em 35 lesões metastáticas, a variação relativa foi de $6.27\% \pm 3.79\%$, e $3.55\% \pm 3.38\%$ respectivamente.

Bunyaviroch e col. visualizaram uma variabilidade muito grande no SUV entre as imagens de PET corrigidas com a CT sem e com contraste. Associaram à posição do diafragma durante a respiração, gerando diferentes densidades pulmonares, que é maior na posição mais elevada do diafragma. Este fator seria mais impactante do que a presença do contraste (47). Mawlawi, que verificou um aumento de SUV significativo na projeção da veia subclávia quando do uso do CT contrastado para correção do PET, e que facilmente explicou pela alta concentração de contraste nessa região, não compreende que essa possa ser a explicação para o aumento do SUV em lesões pulmonares. Entende que a presença do contraste não é tão grande para uma elevação importante do SUV nessas áreas. O que seria determinante nessas regiões é o desalinhamento entre as imagens do CT e do PET, principalmente pelos movimentos respiratórios. Consideram o protocolo de apneia no meio do ciclo respiratório como o mais apropriado para essa fusão de imagens (15).

2.5 DA RELEVÂNCIA CLÍNICA DAS MUDANÇAS DO SUV ENTRE O PETCTSC E O PETCTCC

A maioria dos autores, que observaram alterações nos SUV, sugerem que os mesmos tendem a não gerar modificação na análise visual dos estudos de PET/CT, bem como na categorização de benignidade ou malignidade das lesões, no estadiamento das doenças, e também na avaliação de resposta terapêutica. Yau e col., entre outros, consideraram a elevação de SUV em seu estudo de pouca relevância clínica (8,12,15,17,49,51). Dizendorf e col. chamam a atenção que o valor de reprodutibilidade do SUV permite oscilações entre 9-10% e para o fato de que o potencial aumento de captação do radiofármaco por conta do uso do contraste somente ocorre aonde já existe hiperconcentração do radiofármaco, sem a ocorrência de uma nova área anormal (13,52). Berthelsen e col. sugerem que somente se houver extrema rigidez no processo interpretativo por algum médico ou centro, ocorrerão prejuízos por conta do SUV alterado pelo contraste e isto quando houver variação acima de 5%. Acreditam também que o contraste tem menos influência do que outros fatores de erro no SUV quando usado para monitorar a terapia. Entre eles, o efeito de volume parcial e a diferença de tempo entre injeção e imagem. Conservadoramente, quando serão realizados estudos seriados, sugerem pela definição de um mesmo protocolo de correção do PET/CT durante a monitorização do tratamento (14). Compartilha do mesmo pensamento, Weber, uma vez que do ponto de vista de resposta ao tratamento, entende que mesmo variações pequenas de SUV devem ser levadas em conta, ressaltando que existem pontos de cortes percentuais a serem seguidos para a categorização da doença em estável, em remissão ou em progressão (53).

Apesar de vários estudos existirem a respeito do efeito no cálculo do SUV quando do uso de um estudo de CT contrastado como mapa para a correção das imagens do PET, não encontramos na literatura um estudo realizado em pacientes que, além de mensurar este efeito, o mensure em função do tamanho da lesão de interesse, bem como em função da sua distância em relação a zonas de maior concentração de contraste, como, por exemplo, vasos de maior calibre. Como na prática do dia-dia, nos deparamos várias vezes com lesões pequenas, médias e grandes, bem como mais ou menos próximas de vasos de maior calibre/ trato gastrointestinal contrastado, entender os efeitos destas características em relação a quantificação do SUV nos parece relevante. Sabe-se que, devido ao efeito de volume parcial, lesões cujo tamanho é inferior a três vezes a resolução espacial do sistema PET têm seu valor de SUV subestimado e uma relação sinal/ruído prejudicada. Tais discrepâncias poderiam ser magnificadas quando do uso de imagens de CT contrastadas para correção de atenuação. Pelo mesmo motivo, também

Revisão Bibliográfica

a distância das lesões em relação aos vasos contrastados poderia influenciar na determinação do SUV. Assim, avaliar se o contraste da CT altera o SUV em função do tamanho da lesão e da distância entre ela e algum vaso calibroso ou trato gastrintestinal com contraste, principalmente do ponto de vista de relevância clínica, é de extrema importância.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se estudos de PET-CT com CT contrastado alteram o SUV em função do tamanho da lesão e da distância entre ela e alguma área de maior concentração de contraste.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o SUV das lesões em exames de PET corrigidos com a CT não-contrastada e com contraste.
 - Determinar os tamanhos das lesões (em seu maior e menor eixo, bem como em relação a sua área) e distâncias entre elas e áreas de maior concentração de contraste, tais como grandes vasos.
 - Verificar se há alteração do SUV das lesões entre os estudos que usaram o CT com e sem contraste em função do tamanho de lesão.
 - Verificar se há alteração do SUV das lesões entre os estudos que usaram o CT com e sem contraste em função da distância entre lesão e áreas de maior concentração de contraste (vasos calibrosos/ trato gastrintestinal).
-

4 HIPÓTESES

- O SUVmax das lesões irá aumentar nas imagens de PET corrigidas com o mapa de atenuação gerado pelo CT contrastado quando comparadas às imagens de PET corrigidas pelo CT não contrastado.
 - O SUVmax das lesões menores que 17 mm em um dos eixos (ou menor que 2,27cm² de área) irá aumentar de maneira mais expressiva em relação a lesões iguais ou maiores que 17 mm (ou maior que 2,27cm² de área) quando corrigidas pelo mapa de atenuação gerado pelo CT contrastado na comparação com as imagens de PET corrigidas pelo CT não contrastado.
 - O SUVmax das lesões que distam 10mm ou menos de áreas de maior concentração de contraste (vasos calibrosos e trato gastrintestinal) irá aumentar de maneira mais expressiva em relação a lesões que distam mais que 10mm dessas áreas quando corrigidas pelo mapa de atenuação gerado pelo CT contrastado se comparadas às imagens de PET corrigidas pelo CT não contrastado.
-

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Visando não aumentar a exposição à radiação de nenhum novo paciente, utilizamos as imagens que foram realizadas em um grupo de pacientes que participaram de um outro protocolo de pesquisa (CAAE 30315114.5.0000.5336). Os pacientes foram provenientes dos serviços de oncologia, cirurgia torácica ou pneumologia do Hospital São Lucas da PUCRS e incluídos, em média, cinco (5) pacientes por mês num período de recrutamento de aproximadamente 20 meses (N=100). Para a nossa pesquisa, utilizaríamos imagens de pacientes que realizaram além do PET/CT convencional, o CT contrastado imediatamente após o PET/CT, com os mesmos parâmetros do CT sem contraste. Este estudo seguiu todas as normas éticas preconizadas por nossa instituição e legislação, e todos os pacientes assinaram termos de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão dos pacientes foram os seguintes:

1. Pacientes com diagnóstico histológico ou alta suspeita de carcinoma de pulmão não pequenas células.
 2. Pacientes que realizaram previamente estadiamento da doença com tomografia computadorizada (tórax e abdômen).
 3. Estágios clínicos I-III AJCC 7^a edição no caso de pacientes com diagnóstico.
 4. Pacientes com indicação de mediastinoscopia e biópsia linfonodal para complementar o estadiamento inicial.
 5. Pacientes antes de iniciarem tratamento definitivo para o câncer de pulmão (ex. cirurgia, quimio e radioterapia ou quimioterapia isolada).
 6. Possuíam exames de hematologia e bioquímica.
 7. Maiores de 18 anos.
-

8. Ambos os gêneros.

Os critérios de exclusão dos pacientes foram:

1. Mulheres grávidas.
2. Pacientes com tumor primário de outra localização que não o de pulmão.

5.2 PREPARO DOS PACIENTES

Os pacientes foram orientados previamente a estar em jejum de no mínimo 6 horas, de modo a garantir baixos níveis séricos de glicose e insulina. Além disso, foi feita a recomendação de que o paciente bebesse aproximadamente 1 litro de água, 2 horas antes da injeção do radiofármaco e que não realizasse exercício nas 24 horas que antecederiam ao exame.

Os pacientes foram orientados a se encaminharem ao Centro de Imagem Molecular do Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (InsCer), onde foram obtidas as imagens, pelo menos 30 minutos antes da injeção de ^{18}F -FDG. Previamente à aquisição das imagens, a massa (“peso”) do paciente fora medida, bem como o nível de glicose no sangue. Os valores esperados para o último são entre 4 e 7 mmol/L (72 e 126 mg/dL); sendo recomendado o limite de 10 mmol/L (180 mg/dL). A seguir o paciente foi acomodado na sala de injeção/espera e a cânula foi inserida; o ambiente teve temperatura agradável e baixa luminosidade.

Após a punção, foram aguardados 5 minutos para a administração do $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ com uma atividade entre 10mCi e 15 mCi, conforme o peso do paciente. A partir da injeção, o paciente aguardou aproximadamente 60 minutos antes de iniciar o estudo de PET/CT. Os pacientes permaneceram sentados ou reclinados para a administração ^{18}F -FDG e assim evitaram a captação muscular aumentada, que de outro modo ocorreria através de movimentação. Os principais objetivos dessa preparação foram minimizar a captação do marcador em tecidos normais, tais como o miocárdio e o músculo esquelético, enquanto se manteve a captação em tecidos alvo (doenças neoplásicas). O paciente ainda esvaziou a bexiga antes da aquisição das imagens para limitar a radiação e eliminar ao máximo a atividade em sistema coletor renal e na bexiga.

5.3 AQUISIÇÃO E RECONSTRUÇÃO DAS IMAGENS

As imagens foram adquiridas no Centro de Imagem Molecular do Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (InsCer), em scanner PET-CT, marca GE, modelo Discovery 600 (Waukesha, WI, USA), uma hora após a injeção do ^{18}F -FDG. A extensão anatômica do exame foi de 100 cm, indo da base do crânio até aproximadamente a região superior das coxas, implicando em aproximadamente 6 posições de mesa. O tempo para cada posição de mesa foi de aproximadamente 2 minutos, dependendo dos níveis de contagens registrados pelo equipamento. Previamente ao início da aquisição do PET, um estudo de CT foi realizado. Em geral, o estudo teve uma duração de no máximo 20 minutos. O CT foi feito com dose padrão de radiação, com menor valor possível para uma adequada qualidade diagnóstica entre 200 e 350 mAs (ajustada à massa corporal do paciente) (54) e energia de 120kV.

Após a aquisição convencional do PET-CT, uma nova aquisição de CT foi realizada após a administração EV do contraste iodado, sem o paciente mudar de posição em relação à aquisição das imagens anteriores. O contraste utilizado foi o Ominipaque[®] 300mg/ml (Sanofi, BR, USA) com a dose de 1ml/Kg. As imagens foram realizadas aproximadamente 70 segundos após a injeção do contraste, com um mesmo protocolo de aquisição da CT sem contraste. Para as imagens torácicas, o protocolo de respiração foi de apneia no momento da inspiração profunda.

As imagens foram reconstruídas utilizando algoritmo VUE Point HD (3D iterative) Recon da GE, com correção de atenuação e espalhamento, sendo que na correção de atenuação, previne o efeito da superestimação dos coeficientes de atenuação para os tecidos contrastados.

5.4 ANÁLISE DAS IMAGENS

Para a mensuração do SUV_{max}, foi montado um *template* que proporcionou a visualização em uma mesma tela das imagens corrigidas pela CT sem e com contraste (PETCTSC e PETCTCC respectivamente). As imagens foram visualizadas uma logo abaixo da outra, e quando se inseria a área de interesse (ROI) em determinada área em uma imagem do PETCTSC, automaticamente era inserida pelo *software* no mesmo local na imagem do PETCTCC. Como nosso objetivo era medir o SUV_{max} da área, a inserção do ROI foi realizada com a ferramenta de isocontorno, como já previamente descrito (49). Usamos o limiar de 40%

do SUVmax. Por conta da ferramenta de isocontorno, quando o *software* englobou mais de uma lesão por estarem muito próximas, tentou-se separá-las manualmente nas imagens do PETCTSC (com extrapolação automática para a imagem correspondente do PETCTCC). Quando não se alcançou com convicção a separação real entre as áreas, as mesmas foram excluídas da análise.

Para uma adequada estimativa do SUVmax foi medida a atividade da seringa contendo o [18F]FDG antes da injeção, bem como o horário da realização dessa medição. Também foi verificada a atividade do radiofármaco contido na seringa e no equipo depois da injeção, bem como o horário dessa medição. Todos os relógios do InsCer, inclusive do equipamento de PET/CT e do curiômetro (medidor de atividade) foram mantidos sincronizados. Os SUVmax de uma mesma lesão foram medidos duas vezes, uma através das imagens de PET corrigidas com CT sem contraste (PETCTSC), e outra das imagens de PET com o CT contrastado (PETCTCC). Para cada lesão, nas imagens da CT, foram também medidas as suas dimensões em termos de tamanho, e a distância entre elas e a área mais próxima de maior concentração do meio de contraste, como por exemplo, um vaso de grande calibre. Para avaliar as variações do SUVmax em relação ao seu tamanho, as lesões foram divididas em maiores ou iguais e menores do que 17 mm, considerando o maior e menor eixo das lesões, bem como em maiores ou iguais e menores que 2,27cm². Usamos estes pontos de corte para o maior e menor diâmetro bem como para a área das lesões baseado no ensaio realizado para avaliação da Qualidade de Imagem do equipamento de PET/CT, que mostra que lesões menores que 17mm apresentam naturalmente uma alteração no SUV (55). Como estes 17mm são referentes a uma circunferência de 17mm de diâmetro e 2,27cm² é a área de uma circunferência ou uma elipse com estes diâmetros, achamos que geometricamente fazia também sentido aproximar as lesões de elipses e usar a área das elipses para nossa análise. Isto porque os estudos que estimam a resolução espacial dos sistemas medem a atividade em esferas e cilindros em phantoms (de fato em áreas circulares em um corte tomográfico em uma imagem de 2D). As áreas das elipses foram medidas conforme a fórmula $A = r1 * r2 * \pi$, sendo A a área, r1 o raio de um dos diâmetros, r2 o outro raio e pi igual a 3,14. Além disso, para avaliar o impacto da distância entre a lesão e algum vaso calibroso ou trato gastrointestinal, separou-se as lesões com distância igual ou menor que 1 cm da região com maior concentração de contraste em um grupo e outro grupo com distância maior que 1cm. Definimos o ponto de corte de 1 cm baseado numa resolução espacial do sistema na ordem de 5 mm e na teoria de amostragem (56). A teoria sugere que distâncias menores que duas ou três vezes o valor da resolução espacial do sistema (10 ou 15

mm) apresentam problemas de quantificação das áreas. As figuras 5 e 6 mostram o impacto do tamanho da esfera na mensuração da atividade e a resolução espacial do sistema respectivamente.

5.4.1 Critérios de inclusão das lesões

Foram selecionadas áreas de aparente aumento focal da atividade de aspecto não fisiológico, que poderiam corresponder a locais de doença tumoral ativa e que seriam usualmente descritas num laudo de interpretação médica.

5.4.2 Critérios de exclusão das medidas das lesões

a. Foram excluídas as medidas de tamanho de lesão quando as alterações eram apenas metabólicas ao PET sem correspondência no estudo de CT.

b. Valores de distâncias entre lesões e alguma área de maior concentração de contraste que não puderam ser precisamente medidos por se tratarem de distâncias ínfimas (praticamente adjacentes) não foram medidos. O mesmo ocorreu a respeito de medidas de distância muito grandes entre a lesão e a área de maior concentração do contraste, como por exemplo, lesão em musculatura esquelética. Nos dois casos, seus valores foram repostos através do valor da mediana encontrada em lesões que tinham características similares quanto ao aspecto em questão (ou muito próximas ou muito distantes de áreas de maior concentração de contraste).

A colocação das áreas de interesse e demais mensurações foram realizadas por um médico nuclear e um radiologista experientes em PET-CT.

5.5 RELEVÂNCIA CLÍNICA

Determinou-se que seria considerada clinicamente relevante a alteração média do SUVmax acima de 10% nas lesões do PETCTCC em relação ao PETCTSC. Este critério foi usado tanto para a avaliação da totalidade das lesões, quanto para a avaliação dos resultados em relação aos fatores de impacto tamanho da lesão e distância para áreas de maior concentração do contraste (13).

5.6 TAMANHO DE AMOSTRA E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Com a finalidade de obter um limite de concordância de 95% não superior a 0,30 unidades de desvio-padrão do viés entre os métodos, foi estimado um tamanho de amostra de 140 medidas (57).

Os dados quantitativos de SUVmax foram analisados seguindo o princípio de medidas repetidas na qual o mesmo paciente forneceu mais de um dado. Primeiramente para obtenção do nível de concordância dos métodos foi calculado o coeficiente de correlação de concordância de Lin e seu respectivo intervalo de confiança ajustado para medidas repetidas. Em seguida, utilizando um modelo linear misto, foi realizada uma análise de Bland-Altman cruzando os valores de diferença absoluta e de razão entre os métodos versus o método referencial (sem contraste). Adicionalmente foram estimados os limites de concordância para ambas situações.

Para avaliar o impacto de características da lesão sobre a diferença relativa entre os métodos foi elaborado um outro modelo linear misto contendo os fatores de tamanho de lesão e distância de vaso sanguíneo (local de maior concentração de contraste).

Os dados foram analisados e processados com o auxílio dos programas R versão 3.3.0 e SPSS versão 22.0.

6 CONCLUSÕES

Nosso estudo preocupou-se principalmente em mensurar o impacto na alteração do SUVmax em lesões suspeitas de tumor ativo por conta do uso da CT com contraste endovenoso na correção das imagens de PET relacionado ao tamanho das lesões e suas distâncias de áreas de maior concentração do contraste. Concluimos que os fatores de impacto por nós estudados não mudam o conceito até agora estabelecido, de que a alteração do SUVmax das lesões entre o PET corrigido com o CT contrastado e o CT não contrastado é próxima do desprezível do ponto de vista de relevância clínica. Embora o protocolo padrão do estudo de PET/CT utilize CT sem contraste endovenoso, concluimos que o estudo de PET/CT com apenas uma aquisição de CT contrastada é uma alternativa completamente segura do ponto de vista clínico, abolindo a necessidade do CT sem contraste. Assim, entendemos que o uso ou não do contraste endovenoso na CT do PET/CT deve ser ponderado mediante outros fatores que não o temor do viés causado pelo contraste na mensuração quantitativa e qualitativa das imagens do PET. Então, fatores como a necessidade de um melhor contraste das estruturas devido a área do tumor primário conhecido, o histórico de não reação adversa ao material de contraste e a ausência de um estudo tomográfico contrastado recente nos parecem ser os melhores norteadores para decidir o uso ou não do contraste na CT do PET/CT.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med.* 2006;47(5):885–95.
 2. Miller PW, Long NJ, Vilar R, Gee AD. Synthesis of 11C, 18F, 15O, and 13N radiolabels for positron emission tomography. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2008;47(47):8998–9033.
 3. West CM, Jones T, Price P. The potential of positron-emission tomography to study anticancer-drug resistance. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(6):457–69.
 4. Warburg O, Wind F, Negelein E, Warburg BYO, Wind F. The Metabolism of Tumors in the Body. *J Gen Physiol.* 1927;8(6):519–30.
 5. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med.* 2000;41(8):1369–79.
 6. Townsend DW. Dual-modality imaging: combining anatomy and function. *J Nucl Med.* 2008;49(6):938–55.
 7. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz Jr. EF, Goodman PC, Coleman RE. Thoracic FDG PET: state of the art. *Radiographics.* 1998;18(1):5–20.
 8. Nakamoto Y, Chin BB, Kraitchman DL, Lawler LP, Marshall LT, Wahl RL. Effects of nonionic intravenous contrast agents at PET/CT imaging: phantom and canine studies. *Radiology.* 2003;227(3):817–24.
 9. Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF. To enhance or not to enhance? 18F-FDG and CT contrast agents in dual-modality 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45 Suppl 1:56S–65S.
 10. Strobel K, Heinrich S, Bhure U, Soyka J, Veit-Haibach P, Pestalozzi BC, et al. Contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. *J Nucl Med.* 2008;49(9):1408–13.
 11. Soyka JD, Veit-Haibach P, Strobel K, Breitenstein S, Tschopp A, Mende KA, et al. Staging pathways in recurrent colorectal carcinoma: is contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT the diagnostic tool of choice? *J Nucl Med.* 2008;49(3):354–61.
 12. Yau YY, Chan WS, Tam YM, Vernon P, Wong S, Coel M, et al. Application of intravenous contrast in PET/CT: does it really introduce significant attenuation correction error? *J Nucl Med.* 2005;46(2):283–91.
 13. Dizendorf E, Hany TF, Buck A, von Schulthess GK, Burger C. Cause and magnitude
-

- of the error induced by oral CT contrast agent in CT-based attenuation correction of PET emission studies. *J Nucl Med.* 2003;44(5):732–8.
14. Berthelsen AK, Holm S, Loft A, Klausen TL, Andersen F, Højgaard L. PET/CT with intravenous contrast can be used for PET attenuation correction in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(10):1167–75.
 15. Mawlawi O, Erasmus JJ, Munden RF, Pan T, Knight AE, Macapinlac HA, et al. Quantifying the effect of IV contrast media on integrated PET/CT: clinical evaluation. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(2):308–19.
 16. Verburg FA, Kuhl CK, Pietsch H, Palmowski M, Mottaghy FM, Behrendt FF. The influence of different contrast medium concentrations and injection protocols on quantitative and clinical assessment of FDG-PET/CT in lung cancer. *Eur J Radiol.* 2013;82(10):e617-22.
 17. Behrendt FF, Lensing C, Keil S, Mottaghy FM, Verburg FA. No clinically relevant differences between positron emission tomography (PET) reconstructions based on low-dose or contrast-enhanced CT in combined integrated multiphase (18) F-Fluorethylcholine PET/CT for prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016;60(4):498–505.
 18. Tarantola G, Zito F, Gerundini P. PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. *J Nucl Med.* 2003;44(5):756–69.
 19. Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of 18FDG. *Semin Nucl Med.* 2002;32(1):6–12.
 20. Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, McCready VR, Bourguignon M, Maziere B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol.* 1998;25(4):317–22.
 21. James ML, Gambhir SS. A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications. *Physiol Rev.* 2012;92(2):897–965.
 22. Thorens B. Facilitated glucose transporters in epithelial cells. *Annu Rev Physiol.* 1993;55:591–608.
 23. Monakhov NK, Neistadt EL, Shavlovskil MM, Shvartsman AL, Neifakh SA. Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase from normal and malignant human tissues. *J Natl Cancer Inst.* 1978;61(1):27–34.
 24. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000;407(6801):249–57.
 25. Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E, van Der Groep P, van Diest PJ, Comans EF, et al. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):379–87.
 26. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med.* 1999;40(4):591–603.
 27. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP.
-

- Metabolic trapping as a principle of oradiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med.* 1978;19(10):1154–61.
28. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med.* 1991;32(4):623–50.
29. Eubank WB, Mankoff DA, Schmiedl UP, Winter 3rd TC, Fisher ER, Olshen AB, et al. Imaging of oncologic patients: benefit of combined CT and FDG PET in the diagnosis of malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(4):1103–10.
30. Townsend DW, Beyer T, Blodgett TM. PET/CT scanners: a hardware approach to image fusion. *Semin Nucl Med.* 2003;33(3):193–204.
31. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, et al. Combined PET/CT Imaging in Oncology. Impact on Patient Management. *Clin Positron Imaging.* 2000;3(6):223–30.
32. Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol.* 2001;11(10):1968–74.
33. Wahl RL, Quint LE, Cieslak RD, Aisen AM, Koeppe RA, Meyer CR. “Anatometabolic” tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activity. *J Nucl Med.* 1993;34(7):1190–7.
34. Shreve PD. Adding structure to function. *J Nucl Med.* 2000;41(8):1380–2.
35. Bocher M, Balan A, Krausz Y, Shrem Y, Lonn A, Wilk M, et al. Gamma camera-mounted anatomical X-ray tomography: technology, system characteristics and first images. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(6):619–27.
36. Delbeke D, Martin WH, Patton JA, Sandler MP. Value of iterative reconstruction, attenuation correction, and image fusion in the interpretation of FDG PET images with an integrated dual-head coincidence camera and X-ray-based attenuation maps. *Radiology.* 2001;218(1):163–71.
37. Patton JA, Delbeke D, Sandler MP. Image fusion using an integrated, dual-head coincidence camera with X-ray tube-based attenuation maps. *J Nucl Med.* 2000;41(8):1364–8.
38. Israel O, Mor M, Gaitini D, Keidar Z, Guralnik L, Engel A, et al. Combined functional and structural evaluation of cancer patients with a hybrid camera-based PET/CT system using (18)F-FDG. *J Nucl Med.* 2002;43(9):1129–36.
39. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med.* 2004;45 Suppl 1:4S–14S.
40. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med.* 2003;44(8):1200–9.
41. Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N, Pinilla I, Hernandez-Maraver D, Coya J, Martin-
-

- Curto L, et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47(10):1643–8.
42. Antoch G, Freudenberg LS, Egelhof T, Stattaus J, Jentzen W, Debatin JF, et al. Focal tracer uptake: a potential artifact in contrast-enhanced dual-modality PET/CT scans. *J Nucl Med.* 2002;43(10):1339–42.
43. Visvikis D, Costa DC, Croasdale I, Lonn AH, Bomanji J, Gacinovic S, et al. CT-based attenuation correction in the calculation of semi-quantitative indices of [18F]FDG uptake in PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(3):344–53.
44. Ay MR, Zaidi H. Assessment of errors caused by X-ray scatter and use of contrast medium when using CT-based attenuation correction in PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(11):1301–13.
45. Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys.* 1998;25(10):2046–53.
46. Nehmeh SA, Erdi YE, Kalaigian H, Kolbert KS, Pan T, Yeung H, et al. Correction for oral contrast artifacts in CT attenuation-corrected PET images obtained by combined PET/CT. *J Nucl Med.* 2003;44(12):1940–4.
47. Bunyaviroch T, Turkington TG, Wong TZ, Wilson JW, Colsher JG, Coleman RE. Quantitative effects of contrast enhanced CT attenuation correction on PET SUV measurements. *Mol Imaging Biol.* 2008;10(2):107–13.
48. Lonn AHR. Evaluation of method to minimize the effect of X-ray contrast in PET-CT attenuation correction. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec.* 2003;3(6):2220–1.
49. Aschoff P, Plathow C, Beyer T, Lichy MP, Erb G, Oksuz MO, et al. Multiphase contrast-enhanced CT with highly concentrated contrast agent can be used for PET attenuation correction in integrated PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(2):316–25.
50. Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med.* 2004;34(2):122–33.
51. An YS, Sheen SS, Oh YJ, Hwang SC, Yoon JK. Nonionic intravenous contrast agent does not cause clinically significant artifacts to 18F-FDG PET/CT in patients with lung cancer. *Ann Nucl Med.* 2007;21(10):585–92.
52. Dizendorf E V, Treyer V, Von Schulthess GK, Hany TF. Application of oral contrast media in coregistered positron emission tomography-CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(2):477–81.
53. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med.* 2005;46(6):983–95.
54. Beyer T, Antoch G, Muller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, et al. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. *J Nucl Med.* 2004;45 Suppl 1:25S–35S.
-

Referências Bibliográficas

55. Rosslyn S. NEMA NU 2-2012 Performance Measurements of Positron Emission Tomographs. 2013;
 56. RJ MI. R.J. Marks II, Editor: Advanced Topics in Shannon Sampling and Interpolation Theory, Springer-Verlag, 1993. 1993.
 57. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* (London, England). 1986 Feb;1(8476):307–10.
-

ANEXO

ANEXO - APROVAÇÃO CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da aplicabilidade da tomografia computadorizada com uso de contraste endovenoso para a correção de atenuação dos exames de PET-CT

Pesquisador: Matteo Baldisserotto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51376115.3.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.389.363

Apresentação do Projeto:

Adequada.

Objetivo da Pesquisa:

Bem definido.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo bem elaborado e relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi feita a atualização do endereço do CEP.

Recomendações:**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Alterações foram feitas adequadamente.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS n° 466 de 2012 e da Norma Operacional n° 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
 Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.389.363

projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_632758.pdf	06/01/2016 14:51:09		Aceito
Outros	CartarespostaaoCEPDrEduardo.pdf	06/01/2016 14:50:50	Matteo Baldisserotto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_revisado0601.pdf	06/01/2016 14:49:30	Matteo Baldisserotto	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoEduardo.pdf	27/11/2015 11:18:10	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	VerbaCNPqGuardachuva.pdf	25/11/2015 12:12:15	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	AprovacaoGuardachuva.pdf	25/11/2015 12:11:59	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	LinkCurriculoLattes.pdf	25/11/2015 12:11:36	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	DocumentoUnificadoProjetoPesquisa_1447336262780.pdf	25/11/2015 12:08:09	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	CartadeAprovacaodaComissaoCientifica_1447336262780.pdf	25/11/2015 12:07:34	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	ProtocoloCPC.pdf	25/11/2015 11:58:04	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	AutorizacaoChefeServico.pdf	25/11/2015 11:57:43	Matteo Baldisserotto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ApresentacaoProjeto.pdf	25/11/2015 11:56:57	Matteo Baldisserotto	Aceito
Orçamento	OrcamentoAprovado.pdf	25/11/2015 11:56:17	Matteo Baldisserotto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	25/11/2015 11:56:01	Matteo Baldisserotto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
 Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: osp@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.389.363

PORTO ALEGRE, 16 de Janeiro de 2016

Assinado por:
Rodolfo Herberto Schneider
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** csp@pucrs.br



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria Acadêmica
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: proacad@pucrs.br
Site: www.pucrs.br/proacad