

Utilidade da PET/CT, (18F-FDG), no estudo do linfoma Hodgkin e linfoma não Hodgkin

Marta Milhões¹, J. R. Infante², J. I. Rayo², L. B. Garcia², Lina Vieira³

1. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa

2. Serviço de Medicina Nuclear, Hospital Infanta Cristina de Badajoz

3. Área Científica de Medicina Nuclear, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa

RESUMO: Os linfomas são tumores estabelecidos a nível do sistema linfático. Devido à sua heterogeneidade classificam-se como Linfoma Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH), apresentando diferente prognóstico e seguimento quimioterapêutico. Actualmente, a *Photon Emission Tomography/Computed Tomography* (PET/CT, do acrónimo inglês) é considerada "imagem" de excelência no estudo desta patologia. Neste contexto, é objectivo deste artigo verificar a utilidade da técnica PET/CT e correlacionar o valor de *Standard Uptake Value* (SUV), obtido pela PET, com o estadiu histológico do linfoma e com a resposta ao tratamento quimioterapêutico. **Metodologia** - Analisaram-se retrospectivamente 356 estudos respeitantes a 231 pacientes, aos quais se realizou uma PET/CT para estadiamento, estudo de massa ou avaliação da resposta ao tratamento. Após a administração de uma actividade média de 18F-FDG de 288,6 MBq, foram adquiridas imagens numa PET/CT GE Discovery ST. Os resultados obtidos foram comparados com os dados clínicos dos pacientes. **Resultados** - Foram encontradas diferenças significativas entre a idade Vs tipo de linfoma. Não foram encontradas diferenças significativas entre: valor de SUV_{máx} ganglionar, lesões extra-ganglionares e seu valor de SUV relativamente ao tipo de linfoma. Comprovou-se a influência da PET/CT na alteração do estadiu do linfoma e atitude terapêutica. Em última análise, obtiveram-se respectivamente os seguintes valores de sensibilidade, especificidade e exactidão: 98%, 79% e 88%. **Conclusões** - Os resultados obtidos permitem verificar a importância da imagem PET/CT no estadiamento, monitorização e alteração da atitude terapêutica dos LH e LNH.

Palavras-chave: PET/CT, 18F-FDG, linfoma Hodgkin, linfoma não Hodgkin

The utility of PET/CT with 18F-FDG in the study of Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma

ABSTRACT: The lymphomas are tumors established in the lymphatic system. Due to their heterogeneity they can be classified as Hodgkin's lymphoma (HL) or non-Hodgkin's lymphoma (NHL), presenting each type of lymphoma, different prognosis and chemotherapeutic response. Currently Photon Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) is considered as the "image" of excellence in the study of this pathology. In this context, it is of interest in this article to verify the usefulness of the PET/CT technique and to correlate the value of Standard Uptake Value (SUV) obtained by PET with the histological stage of lymphoma and the response to chemotherapeutic treatment. **Methodology** - We studied retrospectively 356 studies for 231 patients that did a PET/CT for staging, or evaluation of a mass or of the response to treatment. After administration of an average activity of 18F-FDG of 288.6 MBq, images were acquired on a PET/CT GE Discovery ST. These results were compared with clinical data of patients. **Results** - Significant differences were found between age vs type of lymphoma. No significant differences were found between: value of SUV_{max} nodes, extra-nodal lesions and their value of SUV for the type of lymphoma. It was verified the influence of PET/CT in the alteration of the stage of lymphoma as well as the therapeutic decision. Finally were found respectively the following values of sensitivity, specificity and accuracy: 98%, 79% and 88%. **Conclusions** - The results show the importance of imaging

PET/CT in the evaluating the stage of the tumor and its role in monitoring and change of therapeutic decision.

Keywords: PET/CT, 18F-FDG, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma

Introdução

Os linfomas apresentam-se como tumores estabelecidos ao nível do sistema linfático que, devido à sua elevada heterogeneidade, são classificados globalmente como Linfoma Hodgkin (LH) e Linfoma não-Hodgkin (LNH)¹⁻⁶. Numa perspectiva quantitativa, o LH representa 13% dos linfomas malignos e menos de 1% da totalidade das patologias malignas⁷. O LNH é apenas contabilizado num total de 4% de todos os tumores⁷. O diagnóstico de ambos é realizado com base na história clínica do paciente e exame físico completo, em exames complementares de diagnóstico [CT e Medicina Nuclear (MN)] e na análise histológica por biópsia da medula óssea. O seu estadiamento é atribuído de acordo com a *Classificação Ann Arbor*⁷⁻⁹ (cf. Tabela 1), avaliando a extensão do envolvimento nodular do tumor, a presença de patologias extranodulares e de sintomas sistemáticos.

Dependendo do estadiamento atribuído ao tumor varia a atitude terapêutica, por quimioterapia e/ou radioterapia, pelo que um diagnóstico correcto é fundamental na clínica de um paciente com linfoma^{1-2,4}. No que respeita à MN, esta apresentou o seu contributo inicial através da cintigrafia com ⁶⁷Ga-Citrato^{1,5}. Actualmente, a PET e a PET/CT, por utilização de ¹⁸F-FDG, são consideradas técnicas imagiológicas de referência no estudo desta patologia¹⁻⁶. A ¹⁸F-FDG trata-se de um composto radioactivo composto por uma molécula de glicose, a FDG, acoplada a um isótopo radioactivo emissor de positrões, o ¹⁸F. Uma vez administrada, esta molécula apresenta grande afinidade para as células tumorais devido ao seu elevado metabolismo. Através do sistema de detecção da PET é identificada a origem da radiação emitida pelo ¹⁸F, localizando-se assim possíveis massas tumorais. Por cálculo do valor de SUV, a imagem PET permite ainda quantificar a actividade tumoral detectada. Ao contrário da PET, a CT trata-se de um sistema de transmissão de radiação que permite obter a definição anatómica de todo um organismo. Da acoplação destes dois sistemas de imagem resulta a PET/CT que detecta e localiza um achado imagiológico através de uma só imagem. Devido

às suas características, esta técnica apresenta-se essencial no diagnóstico, estadiamento, *follow-up* e monitorização da resposta à terapêutica e ainda como guia de biópsia dos linfomas¹⁻⁶.

Considerando as vantagens apresentadas, pretende-se com este trabalho explorar a utilidade da técnica PET/CT e correlacionar o valor de SUV obtido com o estadiamento histológico do linfoma e com o tipo de resposta ao tratamento quimioterapêutico. Neste contexto, é ainda objectivo identificar a importância das correlações obtidas sob o ponto de vista clínico no planeamento do tratamento destes tumores.

Metodologia

Realizou-se uma análise retrospectiva de estudos PET/CT realizados após confirmação diagnóstica de linfoma ao longo dos dois últimos anos. Deste total, apenas foram contabilizados os requeridos para estadiamento, estudo de massa ou avaliação da resposta ao tratamento.

Protocolo de aquisição

Neste estudo foi respeitado o seguinte protocolo: administração de um relaxante muscular, seguindo-se um período de repouso de 20 minutos; administração do radiofármaco, ¹⁸F-FDG (dose média de actividade: 288,6 MBq) e continuação do repouso; após 20 minutos, administração de um diurético; aquisição da PET/CT aos 45-60 minutos após administração do radiofármaco, tendo sido requerido aos pacientes a realização de esvaziamento vesical imediatamente antes de realizar a PET/CT²¹⁻²².

Como instrumento de aquisição foi utilizada uma *PET/CT GE Discovery ST*, a qual realiza a imagem CT seguida da PET (tempo total de estudo: 20-25 minutos). Na maioria dos estudos, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal, com os braços acima da cabeça, sendo adquirida imagem desde a cabeça até à raiz da coxa. O tempo de aquisição por *bed* (2-5 minutos) foi calculado de acordo com o índice de massa corporal de cada paciente. A alguns pacientes,

Tabela 1: Classificação *Ann Arbor* dos linfomas segundo estadiamento e tipo⁷⁻⁹

Estadio	Características
I	Envolvimento de uma só região linfática nodular ou estrutura linfática
II	Envolvimento de duas ou mais regiões linfáticas nodulares do mesmo lado do diafragma
III	Envolvimento de regiões linfáticas nodulares ou estruturas em ambos os lados diafragmáticos
IV	Envolvimento extranodular (ex.: estrutura óssea ou pulmonar)
Tipo	Características
A	Assintomáticos
B	Presença de febre, perda de peso, calafrios, e/ou suores

em caso de dúvida diagnóstica, foram ainda realizadas imagens tardias.

O estudo CT foi adquirido utilizando uma voltagem de tubo de 120kV e corrente de tubo de 10mA, tendo-se como medida de corte 3,27mm. A PET foi adquirida em modo 2D. Após aquisição foram utilizados métodos de reconstrução interactiva OSEM, 30 *subsets*, e matriz 128 x 128.

Protocolo de processamento

O processamento de imagem foi realizado numa consola *Xeleris Functional Imaging Workstation, GE Healthcare*, através de um software específico (*Volumetrix for PET/CT*). Todas as imagens (CT, PET corrigida, PET não corrigida e PET/CT) foram analisadas em corte transaxial, coronal e sagital. Pela imagem PET foi ainda, por método semi-quantitativo, avaliado o consumo de glucose pelo tecido tumoral, através do valor de SUVmáximo (calculado através da localização da massa tumoral em corte axial).

Recolha de dados

Neste trabalho foi seguido um método de amostragem estratificada, uma vez que se pretendia a recolha de um grande número de casos dos quais se pudessem retirar amostras significativas para o estudo de diferentes correlações entre as variáveis em estudo. As informações relativas a cada paciente foram obtidas por análise da história clínica e relatório imagiológico (CT prévio e PET/CT) de cada estudo ou pelo contacto directo com o médico responsável. Cada história clínica foi identificada com um número codificado, de modo a garantir o anonimato do paciente em estudo. Todos os dados foram organizados numa base de dados em formato *Excel* contendo as variáveis a estudo. De um universo de 231 pacientes foram obtidos 356 estudos, uma vez que um só paciente realizou mais que um estudo PET/CT. Desta população registaram-se 132 homens e 99 mulheres, apresentando uma média global de idade de 49 anos. Quanto ao tipo de linfoma, quantificaram-se 80 LH, 148 LNH, 2 Síndromas proliferativas, 1 Doença de Ormond. Estes últimos 3 pacientes, num total de 4 estudos PET/CT, não foram contabilizados nos restantes cálculos. Do total de 352 estudos, e de acordo com o motivo de requisição da PET/CT, registaram-se 71 estudos por estadiamento, 38 por re-estadiamento, 78 por análise de massa e 165 por monitorização terapêutica. Nestes últimos, o tempo médio entre a PET/CT pré e pós tratamento foi de 6 meses. De um modo global, a PET/CT foi realizada pós um tempo de evolução da doença de 23 meses no LH e de 20 meses no LNH. Na maioria dos pacientes, os resultados clínicos obtidos pela PET/CT foram confirmados por biópsia, sendo apenas numa pequena parte confirmados por outros métodos de imagem, dos quais se destaca a Ressonância Magnética.

Critérios de exclusão

Em estudos comparativos com a imagem prévia CT apenas foram considerados estudos que apresentavam resultados clínicos pelo CT prévio. Na avaliação da afectação extraganglionar apenas foram considerados aqueles que permitiam

a análise semi-quantitativa SUV por PET e a comparação da identificação de lesões entre a imagem PET e CT. Dos dados relativos ao seguimento clínico do paciente só foram analisados os estudos que possuíam relatório clínico completo.

Análise estatística

O estudo estatístico foi realizado através de programas informáticos: *Excel* e *STATGRAPHICS Plus para Windows4.1*. Atendendo ao número total de estudos obtidos ($n > 30$), foram utilizados métodos de análise paramétrica. Na avaliação de variâncias foi efectuado um estudo ANOVA. Em estudos correlacionais foram aplicados testes de correlação de *Pearson*. Sob ponto de vista descritivo, foram utilizados quadros de contingência e determinados coeficientes de correlação, sendo a sua análise realizada através de quadros cruzados. Valores de significância p menores de 0.05 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Idade Vs Tipo de Linfoma (LH ou LNH)

Do total de 228 pacientes foram contabilizados 148 diagnósticos de LNH representativos de uma população com uma média de idade de 55 anos. Os restantes 80 pacientes com LH apresentavam uma média de idade de 39 anos. Por análise de variâncias ANOVA foram encontradas diferenças significativas entre a idade e o tipo de linfoma ($p < 0,001$).

SUVmáx ganglionar Vs Tipo de Linfoma (LH ou LNH)

Do total de estudos por diagnóstico de LH foi obtido um valor de SUVmáx ganglionar de 10,4. Dos restantes por LNH obteve-se um valor médio de 11,5. Segundo a análise ANOVA, não existem diferenças significativas entre o valor de SUVmáx ganglionar e o tipo de linfoma ($p = 0,45$).

Estadio do linfoma por CT prévio Vs pós PET/CT

A Tabela 2 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com o estadiamento do linfoma pela imagem prévia de CT comparativamente à PET/CT. Verifica-se que num número significativo de estudos não existe correlação entre os estadios por CT prévio e por PET/CT. Em análise, 44% dos estudos, considerados em remissão completa por CT prévio, apresentam afectação por PET/CT, sendo que 72% dos estudos PET/CT, considerados remissão completa, possuem diagnóstico por CT.

Alteração do estadio pós PET/CT Vs Tipo de linfoma (LH ou LNH)

Após realização do estudo PET/CT verifica-se uma alteração do estadio do linfoma, tanto para um estadio superior como inferior (*cf.* Tabela 3). Esta alteração ocorre de forma semelhante entre ambos os tipos de linfoma (numa percentagem igual de 65%).

Tipo de linfoma (LH ou LNH) Vs afectação extra-ganglionar e valor SUV

Verificou-se a existência de lesões extra-ganglionares em 12 estudos com diagnóstico de LH e em 60 estudos com

Tabela 2: Comparação do estadiamento diagnóstico obtido por CT prévio e por PET/CT; (rc= remissão completa)

	PET/CT					
		I	II	III	IV	rc
CT Prévio	I	15	7	11	8	42
	II	4	19	9	3	9
	III	2	4	15	6	2
	IV	1	0	0	3	2
	rc	13	2	1	1	21

diagnóstico de LNH. Estas lesões encontram-se maioritariamente ao nível da estrutura óssea (n=20), tecido pulmonar (n=18) e gástrico (n=11), sendo encontradas em menor escala ao nível do intestino (n=9), fígado (n=6) e pâncreas (n=2). O valor médio de SUV obtido no estudo destas lesões foi de 10,6 relativamente ao LH e de 12,5 ao LNH, não se verificando diferenças estatísticas significativas entre o valor de SUV e o tipo de linfoma ($p=0,53$).

Alteração da atitude terapêutica Vs Tipo de linfoma (LH ou LNH)

Considerando um total de 189 estudos – apenas os indicados para avaliação de resposta ao tratamento – verificou-se que em 72 estudos por LH houve alteração da atitude terapêutica em 83% dos pacientes (n=60). Dos restantes 117 estudos por LNH, verificou-se a mesma alteração em 80% dos pacientes (n=94). Pelos valores obtidos observa-se uma alteração semelhante em ambos os tipos de linfoma.

Discussão

O estudo apresentado consistiu numa recolha e análise de variáveis relativamente à imagem PET/CT no estudo dos linfomas. Para um melhor estudo da técnica utilizada, estes dados foram ainda co-relacionados com outros obtidos através da história clínica do paciente. Através deste estudo comprovou-se a importância da imagem PET/CT no estadiamento, *follow-up* e monitorização da resposta à terapêutica dos linfomas.

Em detalhe, o estudo comparativo entre a idade e a predominância do tipo de linfoma revelou a existência de uma diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$). Estes dados vão de encontro ao descrito em bibliografia, verificando-se uma prevalência de casos de LH entre os 20-30 anos e de LNH em idades superiores a 40 anos^{7,10}.

Por análise correlacional entre o valor de SUV_{máx} ganglionar e o tipo de linfoma concluiu-se que não existem diferenças estatísticas significativas ($p=0,45$). Pelos estudos publicados foi possível verificar que a diferença de valor de SUV se encontra mais correlacionada com o grau clinicopatológico do tumor, sendo que quanto maior a agressividade do tumor maior o valor de SUV detectado^{1,11-12} (valor $p<0,0005$ ¹²).

Relativamente ao estadiamento por PET/CT, verificou-se

Tabela 3: Quantificação dos estudos por alteração do estadiamento pós PET/CT de acordo com o tipo de linfoma

Estadio	Tipo	
	LH	LNH
Superior	17	46
Inferior	30	38
Sem alteração	25	45

que 44% dos estudos com CT prévio e com diagnóstico de remissão completa apresentavam afectação por PET/CT. Este valor justifica-se pela maior sensibilidade da PET/CT na detecção de lesões não visíveis em CT^{6,13-16}, uma vez que por CT apenas são consideradas como patológicas lesões com um tamanho superior a 1cm^{6,14}, enquanto que no estudo PET os achados imagiológicos são contabilizados por análise semi-quantitativa do valor de SUV, independentemente do seu tamanho. Em seguimento, ainda no nosso estudo, foi possível observar que, de um total de 507 gânglios observados em PET/CT, 79 eram subcentimétricos, sendo que estes não se encontravam descritos por CT, logo, causa de diagnósticos falsos-negativos¹⁷. Quanto à alteração do estadiamento do linfoma após PET/CT, esta ocorre de forma semelhante em ambos os tipos de linfoma. Tal justifica-se, em parte, pelo descrito anteriormente e pela capacidade da PET/CT identificar lesões sugestivas de análise via biópsia¹¹.

No que respeita à ocorrência de afectação extra-ganglionar, esta é predominante ao nível do LNH, ocorrendo maioritariamente no tecido ósseo, pulmonar e gástrico. Estudos comparativos demonstram ainda sensibilidade da PET/CT na localização de lesões ganglionares ao nível cervical e axilar¹⁸⁻¹⁹.

Dos estudos analisados por seguimento terapêutico verificou-se que, após a realização da PET/CT, ocorre alteração da atitude terapêutica. Tal facto justifica-se pela capacidade de diferenciação da PET/CT de locais de necrose de uma massa residual ou em recidiva, o que não é possível através da imagem CT^{6,16}. Por este motivo, outros autores defendem a utilização da PET/CT como técnica *standard* logo após o primeiro ciclo quimioterapêutico, podendo de imediato definir-se se o paciente deverá ou não continuar a sua terapêutica²⁻³.

Considerando os resultados clínicos relativos ao seguimento do paciente (num período mínimo de 6 meses), calcularam-se os valores de sensibilidade, especificidade e exactidão diagnóstica da PET/CT, obtendo-se respectivamente os valores: 98%, 79% e 88%. Estes dados vão de encontro aos publicados em bibliografia^{1,10,12}, podendo ser comparados com os descritos por CT: sensibilidade de 81% e especificidade de 41%¹⁵.

Conclusão

Os resultados obtidos comprovaram os já descritos em literatura, permitindo evidenciar a importância da imagem PET/CT no estadiamento, monitorização e alteração da atitude terapêutica na clínica de linfomas. Deste estudo foi

possível ainda verificar a superioridade da PET/CT no estadiamento destes tumores.

Com base nos resultados obtidos, seria interessante avaliar o comportamento das mesmas variáveis em cada subtipo histológico do LH e LNH, sendo neste ponto oportuno correlacionar em cada tipo a localização das massas extraganglionares com o seu valor de SUVmáx.

Referências Bibliográficas

- Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in lymphoma. *J Nucl Med.* 2006 Aug; 47(8):1326-34.
- Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med.* 2008 Jan;49(1):13-21.
- Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med.* 2002 Aug;43(8):1018-27.
- Juweid ME. 18F-FDG PET as a routine test for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: where is the evidence? *J Nucl Med.* 2008 Jan;49(1):9-12.
- Tatsumi M, Kitayama H, Sugahara H, Tokita N, Nakamura H, Kanakura Y, et al. Whole-body hybrid PET with 18F-FDG in the staging of non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med.* 2001 Apr;42(4):601-8.
- Guay C, Lépine M, Verreault J, Bénard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med.* 2003 Aug;44(8):1225-31.
- Palestro CJ, Rini JN, Thomas MB. Lymphoma. In: Charron M, editor. *Practical pediatric PET imaging.* New York: Springer Science; 2006. p. 220-42.
- de la Serra Torroba J. Linfoma de Hodgkin. *JANO – Medicina y Humanidades.* 2003 Abr;LXIV(1470):60-4.
- Menzel C. Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's lymphomas. In: Ruhlmann J, Oehr P, Biersack H-J, editors. *PET in oncology: basics and clinical application.* Berlin: Springer-Verlag; 1999. p. 158-65.
- Lynch TB. Lymphom. In: Lynch TB, editor. *PET/CT in clinical practice.* London: Springer-Verlag; 2007. p. 48-71.
- Jerusalem GH, Hustinx R, Rigo P. PET and PET/CT imaging in lymphoma. In: Valk PE, Delbeke D, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, editors. *Positron emission tomography: clinical practice.* London: Springer-Verlag; 2006. p. 125-46.
- Wong CY, Thie J, Parting-Lynch KJ, Zakalik D, Margolis JH, Gaskill M, et al. Glucose-normalized standardized uptake value from ¹⁸F-FDG PET in classifying lymphomas. *J Nucl Med.* 2005;46(10):1659-63.
- Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P, et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma: a prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol.* 2007 Dec;86(12):897-903.
- Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology.* 2005 Dec; 237(3):1038-45.
- Dhanapathi H, Kumar R. F-18 FDG PET/PET-CT in the management of lymphoma. *Indian J Med Pediatr Oncol.* 2007; 28(3):17-23.
- Schöder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Pelps ME, et al. Effect of whole-body 18F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med.* 2001;42(8):1139-43.
- Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L, et al. Whole-body FD-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med.* 1997 Mar;38(3):343-8.
- Metser U, Goor O, Lerman H, Naparstek E, Even-Sapir E. PET-CT of extranodal lymphoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Jun;182(6):1579-86.
- Chalapud J, Sobrevilla-Calvo P, Rivas-Vera S, Altamirano-Levy J. Marked improvement in detecting the number of involved nodal areas in lymphoma, using ¹⁸F-FDG – PET and CT scan. *Blood (ASH Meeting Abstracts).* 2005;106: abstract 1344.
- 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 May; 47(5):885-95.
- Beyer T, Antoch G, Müller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, et al. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. *J Nucl Med.* 2004 Jan;45 Suppl 1:25S-35S.

Artigo recebido em 03.11.2009 e aprovado em 17.03.2010.