



Paula Alexandra Amado Lapa Matos dos Santos

PET/CT EM ONCOLOGIA CONTRIBUTO PARA A AVALIAÇÃO DO SEU INTERESSE CLÍNICO USANDO MOLÉCULAS MARCADAS COM FLÚOR-18

Tese de Doutoramento do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina,
orientada pelo Senhor Professor Doutor João Manuel Carvalho Pedroso de Lima e pelo Senhor Professor Doutor Luís Filipe Marreiro Caseiro Alves,
e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

PET/CT EM ONCOLOGIA

CONTRIBUTO PARA A AVALIAÇÃO DO SEU
INTERESSE CLÍNICO USANDO MOLÉCULAS
MARCADAS COM FLÚOR-18

Paula Alexandra Amado Lapa Matos dos Santos

Coimbra, 2017

Tese de Doutoramento do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde, Ramo de Medicina, Especialidade de Medicina Interna (Medicina Nuclear), orientada pelo Senhor Professor Doutor João Manuel Carvalho Pedroso de Lima e pelo Senhor Professor Doutor Luís Filipe Marreiro Caseiro Alves e apresentada na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

A Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra emitiu *Parecer Favorável* ao desenvolvimento dos trabalhos integrantes desta Tese (ref. CE-27/08-09 de 26 de agosto de 2009).

A Faculdade de Medicina não aceita qualquer responsabilidade em relação à doutrina e à forma desta Tese (Regimento da Faculdade de Medicina de Coimbra, 1931, Artigo 108.º, parágrafo único).

“Measure what is measurable,
and make measurable what is not so.”

Galileo Galilei (1564-1642)

A introdução de equipamentos híbridos na prática da medicina nuclear veio proporcionar um enorme desenvolvimento nas suas aplicações médicas. A tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (PET/CT), em particular, vem assumindo, desde o início deste século, um papel cada vez mais relevante na avaliação de múltiplas patologias em que sobressaem as doenças do foro oncológico.

O primeiro exame PET/CT realizado em Portugal teve lugar no Serviço de Medicina Nuclear (SMN) dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), em 16 de setembro de 2003. Para tal foi utilizada uma câmara gama híbrida, com capacidade de deteção de fótons em coincidência. Os exames PET/CT continuaram a ser realizados neste equipamento até março de 2005, altura em que foi instalado um tomógrafo PET/CT dedicado, o que se traduziu numa acentuada melhoria na qualidade da informação prestada.

Foi com grande entusiasmo que aceitei o convite que me foi então dirigido pelo Diretor do SMN dos HUC, Professor Doutor João Pedroso de Lima, para organizar e coordenar a recém-criada "*Área Técnica de PET/CT – Oncologia e Infeção*". Como consequência disso, tenho acompanhado a realização destes estudos no SMN dos HUC desde o momento da realização do primeiro exame, em 2003. Dediquei-me intensamente à preparação teórica e prática nesta técnica, frequentando múltiplos estágios e ações de formação em centros de referência internacionais, entre os quais se destacam a *Clínica Universitaria de Navarra* (Pamplona, España), o *Guy's & Saint Thomas Hospital* (London, UK), o *Learning Center – Society of Nuclear Medicine* (Reston, VA, USA), o *Johns Hopkins University School of Medicine* (Baltimore, MD, USA), o *Nuclear Medicine Department – University Hospital* (Zurich, Switzerland), o *Instituto Tecnológico – MD Anderson Internacional* (Madrid) e o *Stanford Nuclear Medicine and Molecular Imaging – Stanford University Medical Center* (Stanford, CA, USA).

A importância crescente da PET/CT em oncologia tem a sua tradução objetiva no constante aumento verificado, ano após ano, no número de exames feitos.

No total, mais de 20 000 exames PET/CT foram até agora realizados no SMN dos HUC, na sua grande maioria sob minha responsabilidade direta. Desde que iniciei aquelas funções venho promovendo a divulgação das características desta “nova” técnica, quer em ambiente intra-hospitalar, entre colegas, quer através da publicação de artigos e participação ativa em múltiplas reuniões científicas. Por outro lado, a dedicação intensiva a esta área favoreceu, também, o meu maior envolvimento quer na formação em pré e pós-graduação, quer na investigação científica, aspetos de importância relevante numa instituição hospitalar com vocação universitária.

É neste contexto que surge esta Tese, cujas características se enquadram no disposto no Art.º 57.º do Regulamento Académico da Universidade de Coimbra. São aqui apresentados os resultados de diversos trabalhos de investigação, publicados ou aceites para publicação em revistas científicas nacionais e internacionais prestigiadas, com critérios editoriais de revisão por pares e, na sua grande maioria, indexadas.

Todos os trabalhos selecionados partilham um denominador comum o qual inspirou a escolha do título da Tese, ou seja, todos se concentram na avaliação do interesse clínico da PET/CT em oncologia através do uso de moléculas marcadas com flúor-18.

A Tese encontra-se estruturada em três partes, estando, por sua vez, a Parte II subdividida em capítulos. Para facilitação da leitura da Parte II optou-se por organizar cada um dos capítulos de acordo com o esquema habitualmente utilizado em publicações científicas: Introdução e objetivos, Material e métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências bibliográficas.

Na Parte I procede-se a uma introdução teórica, genérica, em que se abordam as principais indicações clínicas da PET/CT em oncologia, mencionando-se igualmente aspetos técnicos relacionados com os radiofármacos e equipamentos utilizados.

O contributo pessoal é apresentado nos quatro capítulos que constituem a Parte II. No Capítulo 1 são mostrados os resultados de dois trabalhos que valorizam a avaliação quantitativa dos exames PET/CT efetuados com 2-[¹⁸F]Fluoro-2-desoxi-D-glicose ([¹⁸F]FDG) em situações de carcinoma de não pequenas células do pulmão (NSCLC – *non-small cell lung cancer*). Explora-se o conceito de *radiomics*. Sobressai a proposta inovadora de uma nova metodologia (cTNM-P – *clinical Tumour, Node, Metastases staging system – positron emission tomography*) para estadiamento do NSCLC resultante da combinação do estadiamento cTNM clássico com a informação fornecida pela quantificação do volume tumoral metabolicamente ativo. São ainda apresentados, neste capítulo, os resultados de um terceiro trabalho que demonstra a exequibilidade da realização combinada de exames PET/CT com [¹⁸F]FDG e com [¹⁸F]Fluoreto de sódio ([¹⁸F]NaF), na avaliação de doenças malignas.

No Capítulo 2 sublinha-se também, com dois trabalhos, a importância crescente que a análise quantitativa vem assumindo em PET/CT, mas agora reportando-se a exames efetuados com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$. Num terceiro estudo é provada a superioridade deste exame sobre outros métodos de imagem, para deteção de metastização óssea. O Capítulo 3 diz respeito à utilização de $[^{18}\text{F}]\text{Fluorocolina}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FCH}$) em exames PET/CT realizados para avaliação de situações de recidiva bioquímica, no estadia-mento inicial, e no planeamento da radioterapia do carcinoma da próstata. No Capítulo 4 revê-se a importância da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{Fluoromisonidazole}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$) na avaliação de hipóxia tumoral. São apresentados os dois únicos exames até agora efetuados com $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ em Portugal.

Para melhor enquadramento dos temas abordados optou-se por manter pratica-mente inalterados os textos originais dos artigos publicados o que implicou alguma repetição de informação entre alguns dos temas dentro do mesmo capítulo.

Finalmente na Parte III apresentam-se, de forma genérica, as conclusões obtidas e perspetivam-se os desenvolvimentos futuros da PET/CT. Apresenta-se, ainda, a listagem das publicações que suportam a Tese.

O caminho a percorrer até à apresentação final de uma Tese de Doutoramento é habitualmente cheio de dificuldades e de contratemplos. O caminho que percorri não é uma exceção a essa regra. Apesar das tentativas efetuadas para ultrapassar essa limitação, aqueles estudos apresentam, quase sempre, características mono-cêntricas e retrospectivas. Infelizmente não foram compensados os esforços de recrutamento resultantes da inclusão do SMN dos HUC num projeto de investi-gação de larga escala, prospetivo, multicêntrico, internacional, patrocinado pelo *American College of Radiology*. Durante a fase de recrutamento de doentes, o nosso Centro foi o segundo maior recrutador (63 doentes) entre os 19 Centros participantes. Sem qualquer justificação por parte do Patrocinador, o Ensaio Clínico " *^{18}F -Fluoride PET/CT versus $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Scanning for Detecting Bone Metastases: A Randomized, Multicenter Trial to Compare Two Bone Imaging Techniques*" foi dado como terminado, sem quaisquer conclusões anunciadas. No entanto, foi possível integrar um outro estudo prospetivo, multicêntrico, internacional, patro-cinado pela Universidade de Stanford e cujas características e conclusões são apre-sentadas no Capítulo 1.

Um trabalho de investigação em medicina nuclear obriga a uma estreita colabo-ração multidisciplinar envolvendo áreas tão diversas como a medicina, a física, a farmácia e a estatística. Tive a felicidade de, neste percurso, encontrar sempre o apoio, o estímulo e a amizade de muitas pessoas, sem a contribuição das quais não teria sido possível atingir a meta desejada. Justifica-se, portanto, que as palavras finais deste Preâmbulo sejam de agradecimento.

Ao Professor Doutor João Manuel Pedroso de Lima manifesto um sentido agradecimento pelo apoio sempre presente ao longo de todo o caminho percorrido. Agradeço a confiança que desde o início depositou em mim, concedendo-me a oportunidade única de participar na introdução desta técnica imagiológica nos HUC e de poder contribuir para o desenvolvimento que ela tem tido no nosso Hospital. Os seus conselhos têm sido fundamentais para os sucessos conseguidos bem como para ultrapassar as múltiplas adversidades com que me fui deparando. Devo-lhe, ainda, um agradecimento muito especial pelo forte e constante incentivo para levar por diante este projeto.

Ao Professor Doutor Filipe Caseiro Alves agradeço o acolhimento e o incentivo demonstrados. A introdução e o desenvolvimento, no SMN, de uma técnica em que uma das componentes é a tomografia computadorizada, constituíram, por si só, um desafio acrescido. Agradeço toda a colaboração prestada, que permitiu a realização de um trabalho conjunto, durante o qual muito pude aprender. Beneficiei largamente dos seus conhecimentos científicos, sempre associados a um apoio humano facilitador e impulsionador de todo o processo de aprendizagem.

Um muito sentido agradecimento é dirigido a todos os profissionais do SMN do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) que possibilitaram, cada um de sua maneira, desenvolver diariamente o trabalho que me permitiu a preparação desta Tese. Não esqueço a disponibilidade de todos para adotarem as frequentes inovações que ao longo deste percurso fui introduzindo, como responsável do Sector de PET/CT. O profissionalismo sempre demonstrado foi decisivo para que este Sector se mantivesse sempre atualizado, e por várias vezes tivesse mesmo sido pioneiro na introdução de novas metodologias. À Dra. Gracinda Costa, diretora do Serviço, dirijo um agradecimento particular pelo apoio constantemente manifestado, sempre pautado por uma amizade que se revelou fulcral para que tivesse sido possível desenvolver o trabalho aqui apresentado.

Agradeço à Professora Doutora Bárbara Oliveiros e à Dra. Margarida Marques, a disponibilidade e a preciosa ajuda no tratamento estatístico dos dados, aspeto fundamental para a realização deste trabalho. À Dra. Margarida agradeço, ainda, a amizade que nasceu durante a realização deste trabalho e que se revelou um importante apoio.

Agradeço a todos quantos se disponibilizaram para desenvolver os trabalhos científicos que deram corpo a esta Tese. Ao Professor Doutor Nascimento Costa, ao Professor Doutor Arnaldo Figueiredo, ao Dr. Fernando Barata, à Dra. Margarida Borrego, ao Dr. Miguel Jacobetty, ao Dr. Rodolfo Silva, ao Dr. Tiago Saraiva, ao Dr. Rui Ferreira, à Dra. Tânia Teixeira, ao Dr. Andrei Iagaru, ao Eng. Jorge Isidoro, ao Eng. Paulo Rachinhas e à Dra. Helena Donato, muito obrigada.

Agradeço ao Professor Doutor Antero Abrunhosa e ao Professor Doutor Francisco Alves, as importantes sugestões e correções que proporcionaram.

Agradeço, ainda, à Doutora Adelle Pushparatnam a ajuda na redação em língua inglesa dos manuscritos enviados para publicação em revistas internacionais e à Dra. Berta Mourão e ao Professor Doutor Jorge Pimentel a revisão de português do manuscrito.

O meu muito obrigada vai, naturalmente, para os meus amigos e para a minha família. Agradeço, especialmente, aos meus pais, irmã, cunhado e sobrinhos, a presença, o apoio e a disponibilidade, constantes. Sem eles, nada disto teria significado e o percurso que me trouxe até aqui não teria sido possível.

Guardo para o fim um agradecimento muito especial, particularmente dirigido aos meus filhos, Mariana, Diogo e Rodrigo, pela manifestação constante de um amor incondicional, apesar do tempo roubado. Para eles, um infinito bem hajam, embrulhado em muito carinho.

RESUMO	XXI
ABSTRACT	XXIII
ABREVIATURAS	XXV

PARTE I

INTRODUÇÃO	1
1. PET/CT em oncologia	3
1.1. Radiofármacos	5
1.1.1. O radionuclídeo ^{18}F	7
1.1.2. Radiofármacos PET marcados com ^{18}F	9
1.2. Equipamento	14
1.3. Indicações clínicas	20
1.4. Referências bibliográficas	24

PARTE II

CONTRIBUTO PESSOAL	29
CAPÍTULO 1 - PET/CT COM ^{18}FFDG	31
1. A avaliação da carga tumoral metabolicamente ativa quantificada em PET/CT com ^{18}FFDG melhora o estadiamento TNM dos doentes com carcinoma do pulmão	31
1.1. Introdução e objetivos	31
1.2. Material e métodos	33
1.2.1. População estudada	33

1.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸ F]FDG	34
1.2.3. Metodologia	34
1.2.4. Análise estatística	35
1.3. Resultados	36
1.3.1. O MATV-WB como preditor de sobrevivência global	36
1.3.2. O MATV-WB com ponto de corte como preditor de sobrevivência global	38
1.3.3. O MATV-WB com pontos de corte como preditor de sobrevivência global em cada estadio cTNM	39
1.3.4. Estadiamento cTNM-P	42
1.4. Discussão	43
1.5. Conclusões	45
1.6. Referências bibliográficas	46
2. A análise quantitativa acresce informação à interpretação da PET/CT com [¹⁸F]FDG nos doentes com carcinoma do pulmão	49
2.1. Introdução e objetivos	49
2.2. Material e métodos	51
2.2.1. População estudada	51
2.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸ F]FDG	52
2.2.3. Metodologia	52
2.2.4. Análise estatística	53
2.3. Resultados	53
2.3.1. Quantificação e análise visual da heterogeneidade metabólica ..	53
2.3.2. Entropia, SUVmax, MATV e TLG como parâmetros quantitativos preditores de sobrevivência global	56
2.3.3. Análise multivariada	59
2.4. Discussão	59
2.5. Conclusões	62
2.6. Referências bibliográficas	62
3. PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF na avaliação de doenças malignas .	65
3.1. Introdução e objetivos	65
3.2. Material e métodos	66
3.2.1. População estudada	66
3.2.2. Metodologia	67

3.2.3. Protocolos de aquisição e de reconstrução de imagem	67
3.2.4. Análise das imagens	68
3.3. Resultados	69
3.3.1. Avaliação da PET/CT com [¹⁸ F]FDG + [¹⁸ F]NaF <i>versus</i> PET/CT com [¹⁸ F]NaF	71
3.3.2. Avaliação da PET/CT com [¹⁸ F]FDG + [¹⁸ F]NaF <i>versus</i> PET/CT com [¹⁸ F]FDG	71
3.3.3. Avaliação da PET/CT com [¹⁸ F]FDG <i>versus</i> PET/CT com [¹⁸ F]NaF...	71
3.4. Discussão	72
3.5. Conclusões	76
3.6. Referências bibliográficas	76
CAPÍTULO 2 - PET/CT COM [¹⁸F]NaF	79
1. Superioridade da PET/CT com [¹⁸F]NaF na detecção de metástases ósseas quando comparada com outros métodos de diagnóstico por imagem	79
1.1. Introdução e objetivos	79
1.2. Material e métodos	81
1.2.1. População estudada	81
1.2.2. Metodologia	81
1.2.3. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸ F]NaF	82
1.2.4. Interpretação das imagens do exame PET/CT com [¹⁸ F]NaF	82
1.2.5. Análise estatística	83
1.3. Resultados	83
1.3.1. PET/CT com [¹⁸ F]NaF <i>versus</i> cintigrafia óssea	83
1.3.2. PET/CT com [¹⁸ F]NaF <i>versus</i> PET/CT com [¹⁸ F]FDG	84
1.3.3. PET/CT com [¹⁸ F]NaF <i>versus</i> PET/CT com [¹⁸ F]FCH	85
1.3.4. Componente molecular PET <i>versus</i> componente morfológico CT ..	85
1.4. Discussão	89
1.5. Conclusões	92
1.6. Referências bibliográficas	92
2. Valor da quantificação em PET/CT com [¹⁸F]NaF	95
2.1. Introdução e objetivos	95
2.2. Material e métodos	96

2.2.1. População estudada	96
2.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸ F]NaF	96
2.2.3. Interpretação das imagens	97
2.2.4. Metodologia	97
2.2.5. Análise estatística	99
2.3. Resultados	99
2.3.1. Comparação dos valores de SUVmax na PET/CT com [¹⁸ F]NaF entre metástases ósseas e lesões degenerativas	99
2.3.2. Comparação dos valores médios de SUVmax na PET/CT com [¹⁸ F]NaF entre metástases ósseas e lesões degenerativas em cada doente	101
2.3.3. Comparação dos valores de SUVmax na PET/CT com [¹⁸ F]NaF entre metástases ósseas blásticas e metástases ósseas líticas	102
2.3.4. Comparação dos valores de SUVmax das metástases ósseas em PET/CT com [¹⁸ F]NaF e em PET/CT com [¹⁸ F]FDG	103
2.4. Discussão	104
2.5. Conclusões	106
2.6. Referências bibliográficas	107
3. PET/CT com [¹⁸F]NaF na avaliação da carga tumoral óssea usando um novo método de quantificação	109
3.1. Introdução e objetivos	109
3.2. Material e métodos	111
3.2.1. População estudada	111
3.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸ F]NaF	111
3.2.3. Determinação do SUVmean ósseo normal	111
3.2.4. Determinação da carga tumoral óssea	112
3.2.5. Reprodutibilidade intra e interobservador	113
3.2.6. Quantificação da resposta da doença óssea à terapêutica	113
3.2.7. Análise estatística	114
3.3. Resultados	114
3.3.1. Determinação do SUVmean ósseo normal	114
3.3.2. Determinação da carga tumoral óssea	115
3.3.3. Reprodutibilidade intra e interobservador	115
3.3.3. Quantificação da resposta da doença óssea à terapêutica	115
3.4. Discussão	116

3.5. Conclusões	119
3.6. Referências bibliográficas	119
CAPÍTULO 3 - PET/CT COM [¹⁸F]FCH	123
1. PET/CT com [¹⁸F]FCH em doentes com carcinoma da próstata em recidiva bioquímica	123
1.1. Introdução e objetivos	123
1.2. Material e métodos	125
1.2.1. População estudada	125
1.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸ F]FCH	126
1.2.3. Interpretação das imagens	127
1.2.4. Análise estatística	128
1.3. Resultados	128
1.3.1. Positividade da PET/CT com [¹⁸ F]FCH e valores do PSA	131
1.3.2. Positividade da PET/CT com [¹⁸ F]FCH e valores de SUVmax	132
1.3.3. Positividade da PET/CT com [¹⁸ F]FCH e terapêutica de supressão hormonal	132
1.3.4. Estratificação de risco	133
1.3.5. Fatores preditivos e sensibilidade da PET/CT com [¹⁸ F]FCH	134
1.4. Discussão	134
1.5. Conclusões	137
1.6. Referências bibliográficas	138
2. PET/CT com [¹⁸F]FCH em doentes com carcinoma da próstata em estadiamento inicial	143
2.1. Introdução e objetivos	143
2.2. Material e métodos	145
2.2.1. População estudada	145
2.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸ F]FCH	146
2.2.3. Interpretação das imagens	146
2.2.4. Padrão de referência	147
2.2.5. Avaliação do teste diagnóstico	147
2.3. Resultados	147
2.4. Discussão	154

2.5. Conclusões	156
2.6. Referências bibliográficas	157
3. Contributo da PET/CT com [¹⁸F]FCH na radioterapia do carcinoma da próstata	161
3.1. Introdução e objetivos	161
3.2. Material e métodos	163
3.2.1. População estudada	163
3.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸ F]FCH	163
3.2.3. Interpretação das imagens	164
3.2.4. Metodologia	165
3.2.5. Análise estatística	165
3.3. Resultados	166
3.3.1. Influência da PET/CT com [¹⁸ F]FCH na opção por radioterapia externa curativa	166
3.3.2. Influência da PET/CT com [¹⁸ F]FCH no planeamento da radioterapia externa curativa	167
3.3.3. Influência da PET/CT com [¹⁸ F]FCH na opção por radioterapia externa de salvação	167
3.3.4. Influência da PET/CT com [¹⁸ F]FCH no planeamento da radioterapia externa de salvação	168
3.4. Discussão	170
3.5. Conclusões	172
3.6. Referências bibliográficas	173
CAPÍTULO 4 - PET/CT COM [¹⁸F]FMISO	177
1. Avaliação de hipóxia tumoral por PET/CT com [¹⁸F]FMISO no planeamento em radioterapia	177
1.1. Introdução e objetivos	177
1.2. Material e métodos	179
1.2.1. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸ F]FMISO	179
1.2.2. Interpretação das imagens	180
1.3. Discussão	187
1.4. Conclusões	190
1.5. Referências bibliográficas	190

PARTE III

CONCLUSÃO	193
1. Conclusões	195
2. Perspetivas futuras	199
3. Publicações de suporte à Tese	201

A PET/CT possibilita a obtenção de imagens médicas em que se encontram conjugadas informações de tipo estrutural (CT) com informações de natureza molecular (PET). A sua importância clínica tem apresentado um crescimento exponencial sendo hoje uma técnica fundamental para a avaliação de múltiplas situações do foro oncológico. Esse crescimento encontra-se justificado pelo desenvolvimento constantemente verificado nos equipamentos utilizados, bem como na disponibilização progressiva de novos radiofármacos. Apesar da disponibilidade crescente de outros radionuclídeos emissores de positrões, o flúor-18 continua a ser o mais escolhido para a marcação de radiofármacos PET. Esta preferência deve-se ao facto de o flúor-18 reunir um conjunto vantajoso de características físicas, químicas, radioquímicas e de disponibilidade. Dos vários radiofármacos PET usados em oncologia, o mais utilizado é a $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, correspondendo a cerca de 90% dos estudos PET/CT realizados. No entanto, outros radiofármacos marcados com flúor-18, de introdução mais recente, têm vindo a adquirir importância clínica significativa.

Esta Tese pretende ser um contributo para a valorização do interesse clínico da utilização de alguns radiofármacos PET marcados com flúor-18. São apresentados os resultados obtidos em diversas situações oncológicas através da utilização de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ bem como de outras moléculas, nomeadamente $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ e $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$. São também avaliadas novas abordagens de interpretação dos exames efetuados, em que se valoriza o conceito *radiomics*, ou seja a quantificação de parâmetros extraídos das imagens obtidas.

Em doentes com carcinoma de não pequenas células do pulmão avaliados por PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ficou demonstrado o valor prognóstico da quantificação da carga tumoral total metabolicamente ativa, relacionando-se com a sobrevivência global dos doentes. Esta constatação sugere a existência de vantagens na conjugação desta informação com o estadiamento cTNM para efeito de avaliação prognóstica e de decisão terapêutica. Também em doentes com carcinoma de não pequenas células do pulmão se demonstrou que a avaliação *radiômica* acresce informação

à habitual interpretação da PET/CT com [¹⁸F]FDG. As informações quantitativas obtidas relacionam-se com a sobrevivência global dos doentes e apresentam elevado valor prognóstico. Nestes doentes foi, também, testado um novo *software* para identificação e quantificação de heterogeneidade tumoral, característica que se relaciona com maior probabilidade de recidiva e com má resposta à terapêutica. Ficou comprovada a superioridade da avaliação quantitativa de heterogeneidade tumoral quando comparada com a análise visual das imagens.

Em doentes oncológicos com suspeita de metastização óssea foi testada a possibilidade da execução de PET/CT através de uma utilização combinada de [¹⁸F]FDG e [¹⁸F]NaF. O estudo prospetivo e multicêntrico efetuado confirmou a exequibilidade dessa metodologia e aponta as suas potenciais vantagens na avaliação global de metastização óssea e extraóssea.

Ficou demonstrada a superior capacidade da PET/CT com [¹⁸F]NaF para a deteção de metástases ósseas quando comparada com a cintigrafia óssea, a PET/CT com [¹⁸F]FDG e a PET/CT com [¹⁸F]FCH. Foi igualmente demonstrado que a quantificação do parâmetro *maximum standardized uptake value* (SUVmax) pode acrescentar informação à análise visual, contribuindo para a diferenciação entre lesões degenerativas e metastáticas, e entre metástases de natureza lítica e blástica.

Foi avaliada uma nova metodologia de quantificação de carga tumoral óssea em doentes com metastização óssea, aplicando-a a uma patologia ainda não avaliada desta forma (carcinoma da mama) para quantificação da resposta da doença óssea à terapêutica realizada.

Em doentes com carcinoma da próstata confirmou-se o valor da PET/CT com [¹⁸F]FCH na sua abordagem diagnóstica, quer em doentes em recidiva bioquímica quer em doentes em fase de estadiamento inicial. Evidenciou-se, também, o seu contributo na escolha da opção terapêutica e no planeamento da radioterapia.

Os dois únicos exames PET/CT com [¹⁸F]FMISO realizados, até agora, em Portugal, são apresentados, sendo sublinhada a importância desta técnica na identificação de subvolumes tumorais hipóxicos para a otimização do planeamento da radioterapia com incrementos de dose nesses subvolumes radorresistentes.

Com o recurso à PET/CT tem sido possível uma abordagem cada vez mais personalizada dos cuidados médicos, ao permitir, para cada doente, uma definição mais correta da opção terapêutica bem como ao informar sobre a duração ideal do seu tratamento. O propósito desta Tese é, de algum modo, contribuir para a continuação deste percurso.

PALAVRAS CHAVE: Tomografia por Emissão de Positrões; PET/CT; Flúor-18; Quantificação.

PET/CT provides images in which structural information (CT) is combined with molecular information (PET). Its clinical importance has increased exponentially and it is now a fundamental technique for the evaluation of multiple oncologic situations. This increased importance is due to the constant development of the equipment used, as well as the progressive availability of new radiopharmaceuticals. Despite the increasing availability of other positron-emitting radionuclides, fluorine-18 continues to be the most popular choice for the labeling of PET radiopharmaceuticals. This preference is due to the fact that fluorine-18 possesses an advantageous set of physical, chemical, radio-chemical and availability characteristics. Of the various PET radiopharmaceuticals used in oncology, the most commonly used is [^{18}F]FDG, corresponding to about 90% of the PET/CT studies performed. However, other newer fluoride-labeled radiopharmaceuticals have also been gaining significant clinical importance.

This Thesis contributes to the validation of the clinical interest in the use of some radiopharmaceuticals labeled by fluorine-18. The results obtained in various oncological situations are shown through the use of [^{18}F]FDG as well as other molecules such as [^{18}F]NaF, [^{18}F]FCH, [^{18}F]FMISO. New approaches to interpreting the exams are also evaluated, in which the concept of *radiomics*, *i.e* the extraction of quantified parameters from the images obtained, is valued.

In patients with non-small cell lung cancer evaluated with [^{18}F]FDG PET/CT, it was shown the prognostic value of the quantified metabolic active total tumor burden relating to patients' overall survival. This finding suggests that there may be advantages in combining this information with the cTNM staging for prognostic evaluation and therapeutic decision. It was also shown that radiometric assessment adds information to the usual interpretation of [^{18}F]FDG PET/CT in patients with non-small cell lung cancer. The quantitative information obtained was related to patients' overall survival and had a high prognostic value. In these patients, new software was also tested in the identification and quantification of tumor heterogeneity, a

characteristic that is related to a greater probability of relapse and poor response to therapy. The superiority of the quantitative evaluation of tumor heterogeneity was verified when compared with the visual analysis of the images.

In cancer patients with suspected bone metastasis, the feasibility of carrying out PET/CT was tested through a combined use of [^{18}F]FDG and [^{18}F]NaF. A prospective and multicenter study confirmed the feasibility of this approach and highlighted its potential advantages in the overall evaluation of bone and extra-osseous metastases.

The superior capacity of [^{18}F]NaF PET/CT was demonstrated for the detection of bone metastases when compared with bone scintigraphy, [^{18}F]FDG PET/CT, and [^{18}F]FCH PET/CT. It was also shown that the quantification of the maximum standardized uptake value (SUVmax) parameter can add information to the visual analysis, contributing to the differentiation between degenerative and metastatic lesions, and between lytic and blastic metastases.

A new method of skeletal tumor burden quantification was also tested in patients with bone metastases. The method was applied to a condition not yet evaluated in this way (breast cancer) for quantification of skeletal disease response to therapy.

The value of [^{18}F]FCH PET/CT in the diagnostic approach for patients with prostate cancer was confirmed, both for patients with biochemical relapse and patients in the initial staging phase. There was also evidence for the contribution of this method towards the choice of therapeutical option and the planning of radiotherapy.

The two PET/CT studies carried out so far in Portugal with [^{18}F]FMISO are also presented underlining the importance of this technique for the identification of hypoxic tumor subvolumes and for the optimization of radiotherapy planning with dose increments at those radio-resistant subvolumes.

PET/CT has made it possible to adopt an increasingly personalized approach to medical care by allowing each patient a more accurate selection of therapeutic options as well as informing the ideal duration of treatment. The purpose of this Thesis is to contribute to the continuation of this course.

KEYWORDS: Positron Emission Tomography; PET/CT; Fluorine-18; Quantification.



ABREVIATURAS

- ACD – Acuidade diagnóstica
ADN – Ácido desoxirribonucleico
AJCC – *American Joint Committee on Cancer*
ARN – Ácido ribonucleico
ATP – Adenosina trifosfato
AUC – *Area under the curve*
AVHM – Análise visual da heterogeneidade metabólica
BGO – Germanato de bismuto
C índice – Índice de concordância de Harrell
CA – *California*
CA125 – *Cancer antigen 125*
CaP – Carcinoma da próstata
CGITA – *Chang-Gung Image Texture Analysis*
CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
cm – Centímetro
cm³ – Centímetro cúbico
CO – Cintigrafia óssea
CT – Tomografia computadorizada
cTNM – *clinical Tumour, Node, Metastases staging system*
CTO – Carga tumoral óssea
CTsd – Tomografia computadorizada *smart dose*
[⁶⁴Cu]ATSM – [⁶⁴Cu]Cu(II) diacetil-bis-N-(4)-metiltiosemicarbazona
DICOM-RT – *Digital Imaging and Communications in Medicine-Radiotherapy*
DOTA – 1,4,7,10-ácido tetraacético-1,4,7,10-tetraazociclododecano
DP – Desvio padrão
EANMMI – *European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*
EAU – *European Association of Urology*
EP – Erro padrão

ER – *Estrogen receptor*
ESP – Especificidade
ET – Entropia
FDA – *Food and Drug Administration*
[¹⁸F]EF5 – [¹⁸F]2-(2-nitro-1H-imidazol-1-ilo)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida
[¹⁸F]FAZA – [¹⁸F]Fluoroazomicina-arabinósido
[¹⁸F]FCH – [¹⁸F]Fluorocolina
[¹⁸F]FDG – 2-[¹⁸F]Fluoro-2-desoxi-D-glicose
[¹⁸F]FDOPA – L-3,4-dihidroxi-6-[¹⁸F]Fluoro-fenilalanina
[¹⁸F]FES – 16 α -[¹⁸F]Fluoro-17 β -estradiol
[¹⁸F]FLT – 3-desoxi-3-[¹⁸F]Fluoro-timidina
[¹⁸F]FMISO – [¹⁸F]Fluoromisonidazole
[¹⁸F]NaF – [¹⁸F]Fluoreto de sódio
FN – Falso negativo
FOV – *Field of view*
FP – Falso positivo
GE – *General Electric*
g/ml – Gramas por mililitro
GSO – Oxiortossilicato de gadolínio
Gy – *Gray*
HIF – *Hypoxia-inducible factor*
HM – Heterogeneidade metabólica
HR – *Hazard Ratio*
HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra
IC – Intervalo de confiança
ICC – *Intra Class Correlation*
IGRT – *Imaged Guided Radiotherapy*
IIQ – Intervalo interquartil
IMRT – *Intensity Modulated Radiotherapy*
kV – Quilovolt
LOR – *Line of response*
LSO – ortossilicato de lutécio dopado com céσιο
IBM Corp – *International Business Machines Corporation*
LD – Lesões degenerativas
L-DOPA – L-3,4-dihidroxifenilalanina
 μ A – Microampere
mA – Miliampere
MATLAB – *Matrix laboratory*
MATV – *Metabolic active tumor volume*
MATV-WB – *Whole-body metabolic active tumor volume*

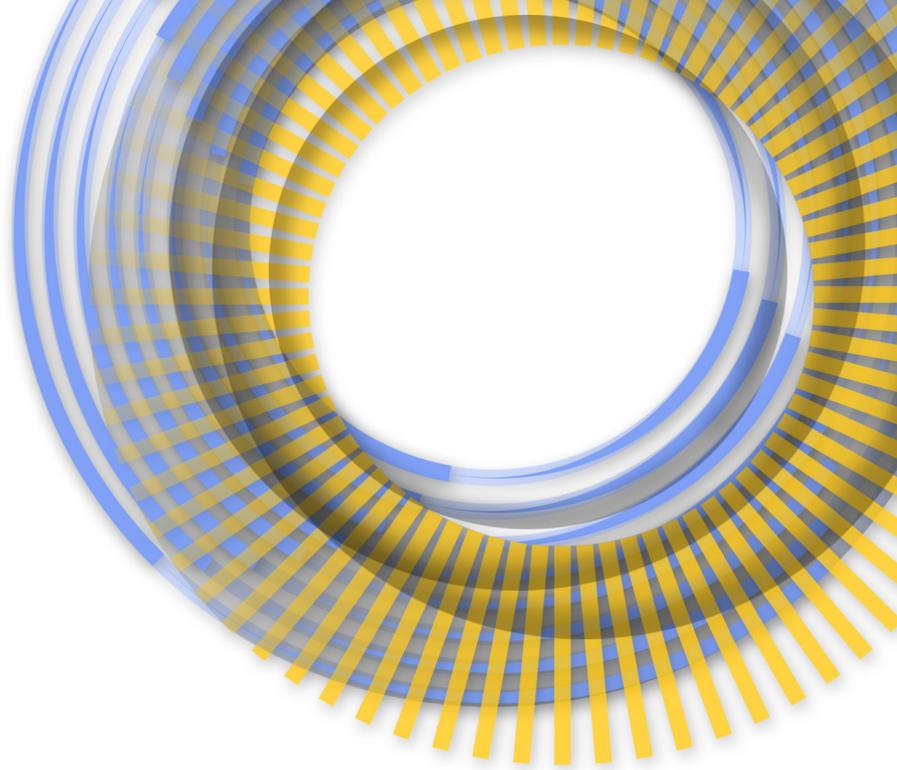
Max – Máximo
MBq – Megabecquerel
MD – *Maryland*
MeV – Mega elétron volt
mg/dl – Miligramas por decilitro
Min – Mínimo
mm – Milímetro
mmHg – Milímetros de mercúrio
MO – Metástases ósseas
MOB – Metástases ósseas blásticas
MOL – Metástases ósseas líticas
ng/ml – Nanogramas por mililitro
NIH – *National Institutes of Health (USA)*
NOC – *Octreotide*
NSCLC – *Non-small cell lung cancer*
NY – *New York*
OECD – *Organization for Economic Co-operation and Development*
OSEM – *Ordered subset expectation maximization*
PERCIST – *PET Response Criteria in Solid Tumors*
PET – Tomografia por emissão de positrões
pO₂ – Pressão de oxigênio
PSA – *Prostate specific antigen*
PSF – *Point spread function*
PSMA – *Prostate specific membrane antigen*
RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
QT – Quimioterapia
RM – Ressonância magnética
ROC – *Receiver operating characteristic curve*
RT – Radioterapia
RX – Radiografia convencional
s – Segundo
SEN – Sensibilidade
SiPM – Fotomultiplicadores *silicon digital*
SMN – Serviço de Medicina Nuclear
SNMMI – *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*
SPET – Tomografia por emissão de fóton único
SUV – *Standardized uptake value*
SUVmax – *Maximum standardized uptake value*
SUVmean – *Mean standardized uptake value*
[^{99m}Tc]MDP – [^{99m}Tc]Metilendifosfonato

T/B – *Tumor/background*
TLG – *Total lesion glycolysis*
TMES – *Tempo médio estimado de sobrevivência global*
TNM – *Tumour, Node, Metastases staging sistem*
TATE – *Octreotate*
TOC – *Octreotide*
TOF – *Time of flight*
TSH – *Terapêutica de supressão hormonal*
UICC – *Union for International Cancer Control*
UK – *United Kingdom*
USA – *United States of America*
VA – *Virginia*
VCAR – *Volume Computer Assisted Reading*
VMAT – *Volumetric Modulated Arc Therapy*
VN – *Verdadeiro negativo*
VOI – *Volume of interest*
VP – *Verdadeiro positivo*
VPN – *Valor preditivo negativo*
VPP – *Valor preditivo positivo*
VT – *Volume tumoral*
WHO – *World Health Organization*
WI – *Wisconsin*



P A R T E I

INTRODUÇÃO



1. PET/CT em oncologia

A medicina nuclear baseia-se na utilização de radiofármacos cuja biodistribuição tem como resultado ou a obtenção de uma informação imagiológica com intenção diagnóstica, ou uma irradiação tecidual com intenção terapêutica. O princípio do traçador radioativo, introduzido por Georg von Hevesy em 1913, constitui o paradigma em que se fundamenta a sua aplicação clínica, possibilitando, no caso das aplicações diagnósticas, o estudo de uma grande variedade de processos moleculares, de forma minimamente invasiva, sem perturbar o sistema em avaliação, e implicando geralmente uma pequena dose de radiação absorvida. Caracteriza-se, ainda, por permitir a identificação, e quantificação, de múltiplos processos fisiopatológicos, antes que a sua tradução em alterações morfológicas ou estruturais seja evidenciável. Através da utilização de radiofármacos emissores de positrões, a medicina nuclear assume características de uma verdadeira *imagiologia molecular* proporcionando informações únicas em múltiplas áreas de intervenção clínica, sobretudo em oncologia.

A PET/CT é uma técnica imagiológica de medicina nuclear. Consiste numa metodologia tomográfica híbrida que associa a informação molecular da PET à informação tomodensitométrica da CT, permitindo assim, no mesmo exame, a obtenção de imagens com informação anátomo-molecular (1). A imagiologia anátomo-molecular tem por objetivo abarcar todo o espectro da informação imagiológica, nomeadamente morfológica, funcional e molecular.

A PET/CT apresenta um número crescente de indicações em múltiplas áreas de aplicação clínica, nomeadamente em oncologia, cardiologia, neurologia e infeção/inflamação. No entanto, é em oncologia que a PET/CT assume um papel de maior relevância, sendo hoje considerada como um exame fundamental para a avaliação e para a definição das estratégias terapêuticas mais adequadas em muitas entidades oncológicas (2).

Os progressos conseguidos no conhecimento da biologia molecular, sobretudo os relacionados com os processos fisiopatológicos presentes na maioria das neoplasias, têm contribuído para o desenvolvimento de múltiplos radiofármacos PET. Estes são, frequentemente, análogos sintéticos de moléculas envolvidas naqueles processos fisiopatológicos tumorais, marcados com radionuclídeos emissores de positrões. A caracterização molecular das lesões tumorais, facultada pelos radiofármacos PET, revela-se assim como muito importante para o diagnóstico, prognóstico, tratamento e seguimento dos doentes oncológicos.

A PET/CT tem já indicações bem estabelecidas no estudo de diversos tumores (3). No entanto, outras indicações, baseadas na utilização de radiofármacos mapeadores de comportamentos moleculares, continuam a ser exploradas. Novas abordagens considerando o conceito *theragnostics* (utilização mista, direcionada para diagnóstico/terapêutica) estão a desenvolver-se, tendo como base a utilização de radiofármacos dirigidos especificamente para recetores tumorais alvo (4). Também a própria interpretação da imagem molecular se encontra em processo de evolução valorizando-se, cada vez mais, a importância da extração de parâmetros quantitativos da imagem médica. A avaliação *radiômica* assume que as imagens médicas não são apenas representações visuais mas que também podem disponibilizar importantes dados quantitativos com interesse diagnóstico e valor prognóstico (5).

A PET/CT favorece uma abordagem mais personalizada dos cuidados médicos, ao permitir, para cada doente, uma definição mais correta da opção terapêutica bem como ao informar sobre a duração ideal do seu tratamento. Deste modo podem ser conseguidos melhores resultados individuais com diminuição de efeitos secundários e redução de custos.

De acordo com estimativas recentes serão realizados, anualmente, cerca de 1,85 milhões de exames PET/CT, sendo expectável que se continue a verificar um crescimento significativo à medida que vai sendo melhorado o desempenho dos equipamentos e que mais radiofármacos PET vão sendo desenvolvidos (6).

1.1. RADIOFÁRMACOS

Os radiofármacos PET representam um papel basilar em imagiologia molecular. A interpretação clínica das imagens obtidas em sistemas de tomografia por emissão de positrões baseia-se na visualização de interações entre os radiofármacos PET e determinados alvos biológicos (7). Esta metodologia oferece não só uma elevada sensibilidade de deteção molecular, a um nível de concentração pico molar, mas também a possibilidade de quantificar, *in vivo*, processos biológicos, a um nível molecular. As imagens obtidas refletem, portanto, alterações patológicas que podem ser detetadas antes da ocorrência de manifestações morfológicas (8). A elevada sensibilidade e a precocidade de deteção que os radiofármacos PET proporcionam contribui para o diagnóstico precoce de muitas entidades oncológicas. Ao identificarem características fenotípicas específicas das lesões tumorais, as informações PET apresentam também a potencialidade de facilitar o desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes, especificamente direcionadas aos alvos moleculares responsáveis por essas características fenotípicas (9).

Os radiofármacos PET são constituídos por uma estrutura molecular com determinadas propriedades bioquímicas e um radionuclídeo traçador. A estrutura molecular determina a biodistribuição, a farmacocinética e a farmacodinâmica da substância. Podem ser substratos de enzimas, agonistas ou antagonistas de recetores ou de transportadores, ou participantes em processos metabólicos. O radionuclídeo traçador é um nuclídeo instável, emissor de positrões (β^+); é o responsável pela emissão do sinal detetável pelos equipamentos PET, que permite a aquisição das imagens (10).

Encontram-se disponíveis para utilização médica vários radionuclídeos emissores de positrões, sendo os mais usados na prática clínica atual apresentados na tabela 1.

Tabela 1 | Radionuclídeos emissores de positrões mais usados na prática clínica

Radionuclídeo	Período de semidesintegração
Flúor-18 (^{18}F)	109,8 minutos
Carbono-11 (^{11}C)	20,4 minutos
Azoto-13 (^{13}N)	9,97 minutos
Oxigénio-15 (^{15}O)	122 segundos
Gálio-68 (^{68}Ga)	67,7 minutos
Rubídio-82 (^{82}Rb)	1,26 minutos
Zircónio-89 (^{89}Zr)	78,4 horas
Cobre-64 (^{64}Cu)	12,7 horas
Iodo-124 (^{124}I)	4,18 dias

Os radionuclídeos flúor-18, carbono-11, azoto-13, oxigénio-15, cobre-64, zircónio-89 e iodo-124 são produzidos em ciclotrão. O gálio-68 pode ser produzido em ciclotrão ou obtido a partir de um gerador e o rubídio-82 está apenas disponível através de gerador.

Nos últimos anos tem aumentado, enormemente, o interesse pela imagiologia molecular, principalmente em oncologia, assistindo-se ao desenvolvimento de múltiplos radiofármacos PET (11). Encontram-se registadas na base de dados da NIH (*National Institutes of Health – USA*) cerca de 800 moléculas radio marcadas para fins imagiológicos, referidas como tendo aplicação clínica (ou potencial aplicação), muitas delas correspondendo a radiofármacos PET (12). Alguns são já utilizados por rotina (Tabela 2) e muitos outros estão em processo de desenvolvimento para aplicação clínica.

Tabela 2 | Radiofármacos PET mais usados na prática clínica

Molécula	Radiofármaco PET	Aplicação clínica
Fluoreto de sódio	[¹⁸ F]NaF	Mapeador de atividade osteoblástica
Desoxiglicose	[¹⁸ F]FDG	Mapeadores de utilização de energia
Acetato	[¹¹ C]Acetato	
Dopamina	[¹⁸ F]FDOPA	Mapeadores de síntese proteica
Metionina	[¹¹ C]Metionina	
Misonidazol	[¹⁸ F]FMISO	Marcadores de hipóxia
Azomicina arabinosido	[¹⁸ F]FAZA	
Timidina	[¹⁸ F]FLT	Marcadores de proliferação
Timidina	[¹¹ C]Timidina	
Colina	[¹⁸ F]FCH	
Colina	[¹¹ C]Colina	
Octapeptídeo	[⁶⁸ Ga]DOTA(TOC/NOC/TATE)	Marcadores de alvos tumorais específicos
Estradiol	[¹⁸ F]FES	

Dos vários radiofármacos PET usados em oncologia, o mais utilizado é a [¹⁸F]FDG, correspondendo a cerca de 90% dos estudos PET/CT realizados (13). O metabolismo glicolítico aumentado devido à elevada expressão das enzimas glicolíticas, em particular da hexoquinase, é uma característica frequente em muitas entidades oncológicas. Esta característica foi reconhecida e identificada há mais de oito décadas por Warburg (14). A [¹⁸F]FDG foi o primeiro radiofármaco a ser preparado para a PET (*Brookhaven National Laboratory – USA*). Foi criado por Wolf e colaboradores, em 1976, com o objetivo inicial de estudar o metabolismo glicolítico cerebral.

Posteriormente, em 1978, foi desenvolvido por Ido e colaboradores com a finalidade de ser aplicado no estudo de situações oncológicas (12). No entanto, o verdadeiro impacto prático da sua utilização só se fez sentir em 1986, quando Hamacher e colaboradores conseguiram a sua produção em grandes quantidades (15) e, principalmente, no ano 2000, com a sua aprovação para aplicação clínica pela *Food and Drug Administration* (FDA) (9).

O desenvolvimento de radiofármacos PET implica a seleção do alvo biológico a estudar, a síntese orgânica e a radio marcação da molécula a utilizar e, finalmente, a avaliação *in vitro*, e depois *in vivo*, do radiofármaco em causa (16). Desde a introdução da [¹⁸F]FDG vários outros radiofármacos PET têm sido desenvolvidos. A introdução progressiva de novos radiofármacos PET, permitindo a caracterização molecular da entidade oncológica de cada doente, contribui para o desenvolvimento de uma medicina mais personalizada e com melhores resultados individuais (13).

Avanços recentes na caracterização molecular tumoral têm permitido a identificação de novos alvos moleculares nas células tumorais que são usados como biomarcadores. A identificação destes biomarcadores cada vez mais se tem tornado num pré-requisito das decisões terapêuticas. Uma metodologia emergente é a imuno PET que promete revolucionar a abordagem médica de muitas entidades oncológicas. Neste contexto, anticorpos monoclonais marcados com radionuclídeos representam uma esperança para uma abordagem *theragnostics* dos doentes, ou seja, oferecem uma solução não invasiva para a identificação, *in vivo*, da existência e da distribuição de determinados alvos moleculares possibilitando a realização de terapêuticas personalizadas dirigidas especificamente a esses alvos. É previsível que a imuno PET venha a representar um importante papel no diagnóstico, na estratificação de risco dos doentes, na seleção das terapias direcionadas e na avaliação da resposta à terapêutica e, ainda, na previsão de efeitos secundários e na adaptação individualizada das doses de radioimunoterapia (17).

1.1.1. O RADIONUCLÍDEO ¹⁸F

Vários requisitos têm que ser tidos em consideração no processo de seleção do radionuclídeo para a produção de um radiofármaco PET. Para além de aspetos como o custo e a acessibilidade, a seleção vai depender, essencialmente, das suas características físicas, radioquímicas e radiofarmacológicas. Apesar da disponibilidade crescente de outros radionuclídeos emissores de positrões, o ¹⁸F continua a ser o

mais escolhido para a marcação de radiofármacos PET. Esta preferência deve-se ao facto de o ^{18}F reunir um conjunto de características vantajosas: 1) Apresenta um período de semidesintegração de 109,8 minutos tornando mais fácil a sua manipulação e distribuição comparativamente com radionuclídeos de períodos muito curtos. O ^{11}C , o ^{13}N e o ^{15}O são isótopos orgânicos de elementos naturais e fazem parte da maioria das moléculas orgânicas, o que facilita o processo de marcação molecular; contudo, o período de semidesintegração muito curto destes radionuclídeos dificulta os procedimentos de radio marcação bem como todo o processo de aquisição de imagem, condicionando a sua aplicação clínica a centros próximos dos locais de produção (12); 2) Os processos físicos envolvidos na sua produção são considerados relativamente fáceis e encontram-se bastante otimizados e agilizados; são facilmente produzidas elevadas atividades específicas e é possível produzir, em ciclotrão, grandes atividades de ^{18}F , muitas vezes superiores a 10 curies (9); 3) O ^{18}F é o elemento mais eletronegativo que existe e um poderoso agente oxidante, reagindo facilmente com muitos compostos orgânicos e inorgânicos, eletrofílicos (com carga positiva) ou nucleofílicos (com carga negativa) (9); 4) o flúor (F_2), que pertence ao grupo dos halogéneos, tem um raio de Van der Waals idêntico ao do átomo de hidrogénio, permitindo que, nas moléculas orgânicas, seja possível estabelecer facilmente uma ligação C-F, mimetizando a ligação natural C-H (18); 5) o ^{18}F apresenta uma baixa energia β^+ (0,64 MeV) determinando um curto alcance tecidual, no máximo 2,4 mm; este comportamento contribui para uma resolução espacial particularmente alta pois a energia positrónica do radionuclídeo afeta a resolução intrínseca das imagens (8); 6) os procedimentos químicos envolvidos na marcação de várias moléculas são considerados relativamente fáceis e encontram-se bastante otimizados e agilizados — conseguem-se elevadas percentagens de rentabilidade de marcação na síntese dos vários radiofármacos PET com ^{18}F , rondando em média os 20-40% (9); 7) o ^{18}F apresenta um perfil dosimétrico vantajoso. No seu conjunto estas características são elementos facilitadores do desenvolvimento crescente e preferencial de radiofármacos PET marcados com ^{18}F (19).

A produção do ^{18}F faz-se em ciclotrão. Existem duas formas químicas diferentes de ^{18}F como resultado da utilização de dois tipos diferentes de alvos. Um alvo líquido para a produção de ^{18}F na forma de iões fluoreto nucleofílicos ($^{18}\text{F}^-$) e um alvo gasoso para a produção de ^{18}F na forma de gás eletrofílico ($[^{18}\text{F}]\text{F}_2$). A reação nuclear mais frequentemente usada para produzir os iões ^{18}F consiste num bombardeamento com protões de átomos de oxigénio-18 (^{18}O) utilizando, como material alvo, água altamente enriquecida com ^{18}O . É possível, assim, produzir alguns curies de ^{18}F , em 1-2 horas, usando um feixe de protões de 10 a 19 MeV com uma corrente de

20-35 μA . A reação nuclear mais frequentemente utilizada para produzir ^{18}F na forma de gás consiste no bombardeamento com deuterões de átomos de néon-20 (^{20}Ne). Utiliza-se um alvo de níquel carregado com gás néon com 0,1% de fluoreto. Em cerca de 1-2 horas, com um feixe de deuterões de 8-9 MeV, obtém-se menos de 1 curie de (^{18}F) F_2). Este é, portanto, um processo de produção muito menos rentável que o anterior (9).

1.1.2. RADIOFÁRMACOS PET MARCADOS COM ^{18}F

A estratégia de síntese de um radiofármaco PET marcado com ^{18}F pode implicar que o ^{18}F seja introduzido diretamente na molécula alvo. Noutras situações implica uma síntese em vários passos e a molécula alvo é marcada com ^{18}F através de um processo de fluoração indireta (8). A marcação de péptidos, proteínas, oligonucleótidos e anticorpos implica um processo de marcação indireta porque estas biomoléculas não possuem grupos funcionais que permitam uma reação direta com o ^{18}F . Neste processo é necessário recorrer a grupos prostéticos de marcação que são acoplados aos grupos amino, carboxilato ou sulfidril. Os grupos prostéticos mais frequentemente utilizados são o acetil hipofluoreto (^{18}F - CH_3COOF), os fluoretos metálicos como o K^{18}F e o Cs^{18}F e, ainda, o fluoreto de tetra-n-butil amónio (^{18}F n-Bu $_4$ NF) (20). Mais frequentemente, a marcação dos radiofármacos realiza-se implicando um processo de marcação direta. Este processo pode ser realizado através de uma reação eletrofílica ou de uma reação nucleofílica. Nas reações eletrofílicas usa-se a forma gasosa (^{18}F) F_2 enquanto que nas reações nucleofílicas se usa a forma iónica monovalente negativa ($^{18}\text{F}^-$). A radio marcação direta com ^{18}F por reação nucleofílica é a mais frequentemente utilizada. O recurso a reações eletrofílicas só se utiliza quando não é possível recorrer à reação neutrofílica, de maior rentabilidade. Um exemplo de radiofármaco em que tradicionalmente se usa a reação eletrofílica é a L-3,4-dihidroxi-6- ^{18}F Fluoro-fenilalanina (^{18}F)FDOPA). A maioria dos restantes radiofármacos marcados com ^{18}F obtém-se com recurso à reação nucleofílica. A marcação da molécula não altera a sua forma ou o seu tamanho originais, nem a sua estabilidade química ou a sua atividade biológica, independentemente do processo de marcação utilizado (21).

Os radiofármacos PET, marcados com ^{18}F , mais frequentemente usados são brevemente caracterizados a seguir:

[¹⁸F]FDG

2-[¹⁸F]Fluoro-2-desoxi-D-glicose

A [¹⁸F]FDG é um mapeador do metabolismo glicolítico. A importância enorme que adquiriu faz com que seja já considerada, em medicina nuclear, como “a molécula do século” (9).

A adenosina trifosfato (ATP) é a molécula mais importante para a obtenção da energia celular conseguida através do metabolismo da glicose. A glicose é transportada para o interior das células por difusão facilitada através de transportadores específicos presentes na membrana celular. Uma vez no citosol, a glicose é fosforilada pela enzima hexoquinase, transformando-se em glicose-6-fosfato. Esta substância é posteriormente metabolizada em água e dióxido de carbono para obtenção de ATP. A desoxiglicose é um análogo da glicose em que não está presente o grupo hidroxilo do carbono-2. Não é necessária a presença do grupo hidroxilo no carbono-2 da molécula de glicose para que se processe o seu transporte para o interior da célula e para que a hexoquinase exerça a sua ação enzimática. Uma vez dentro da célula a desoxiglicose é fosforilada transformando-se em desoxiglicose 6-fosfato. Esta, contudo, não apresenta condições químicas quer para progredir na via glicolítica quer para atravessar a membrana celular, ficando assim retida no interior da célula. Na [¹⁸F]FDG o átomo de carbono-2 da desoxiglicose é marcado com ¹⁸F. A ligação C-F é mais estável que a ligação C-H e não é quimicamente distinguível pela hexoquinase. A [¹⁸F]FDG, como análogo sintético da glicose, é interiorizada na célula pelos mesmos transportadores da glicose. Uma vez dentro da célula é fosforilada em [¹⁸F]FDG-6-fosfato que não serve de substrato para as restantes enzimas da via glicolítica, acumulando-se no interior da célula. A intensidade da acumulação intracelular é proporcional à atividade do metabolismo glicolítico presente nas células tumorais (9).

[¹⁸F]NaF

[¹⁸F]Fluoreto de sódio

O [¹⁸F]NaF é um mapeador do metabolismo ósseo. No osso normal existe um processo constante de remodelação verificando-se, no entanto, um equilíbrio entre a atividade osteoblástica e a osteoclástica. Quando ocorre disseminação tumoral para o esqueleto produzem-se alterações ósseas como consequência da reação dos osteoblastos e dos osteoclastos a essa disseminação. O resultado destas alterações é a presença de locais com atividade osteoblástica aumentada (22).

Uma vez administrado na corrente sanguínea o [¹⁸F]NaF não se liga às proteínas plasmáticas, difundindo-se assim dos capilares para a superfície óssea praticamente na sua totalidade. Posteriormente, um processo de troca com os grupos hidroxilo

dos cristais de hidroxiapatite do osso leva à formação de fluoroapatite. A captação aumentada do $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ nas lesões ósseas malignas reflete o aumento regional do fluxo sanguíneo e do *turnover* ósseo que se verifica nos locais de metastização óssea (23).

$[^{18}\text{F}]\text{FLT}$

3-desoxi-3- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-timidina}$

A $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ é um mapeador da proliferação celular. A proliferação aumentada é uma característica fenotípica marcante nas células tumorais (24). O aumento do índice mitótico e da proliferação celular, bem como a falta de diferenciação, são responsáveis pelo crescimento acelerado dos tecidos malignos que crescem, frequentemente, de modo errático. Enquanto o aumento do metabolismo glucídico se encontra presente não só em lesões tumorais mas, também, nas alterações inflamatórias e em outras situações benignas em que há elevado consumo de glicose, o aumento da proliferação celular é uma característica específica dos tumores. A medida da síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) permite medir a proliferação celular. As células tumorais evidenciam necessidades acrescidas de nucleótidos como substratos para a produção de ADN. Dos quatro nucleótidos requeridos para a produção de ADN (citosina, guanina, adenina e timidina), a timidina é o único que é incorporado exclusivamente no ADN e não no ácido ribonucleico (ARN). A timidina radio marcada com ^{18}F , ao possibilitar a avaliação da síntese de ADN, permite medir o aumento da proliferação celular, característica específica das lesões tumorais. A $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ é fosforilada no citoplasma, tal como a timidina, pela enzima timidina quinase-1 e transforma-se em $[^{18}\text{F}]\text{FLT-5-monofosfato}$. Pela ação da timidilato quinase é posteriormente fosforilada em $[^{18}\text{F}]\text{FLT-5-difosfato}$ e $[^{18}\text{F}]\text{FLT-5-trifosfato}$. Os $[^{18}\text{F}]\text{FLT-fosfatos}$ não atravessam a membrana celular e não se degradam, ficando retidos no interior da célula. Contudo, a incorporação de $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ no ADN é insignificante (<1%) (9).

$[^{18}\text{F}]\text{FCH}$

$[^{18}\text{F}]\text{Fluorocolina}$

A $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ é um mapeador da atividade da enzima colina quinase. Todas as células usam colina como precursor para a biossíntese dos fosfolípidos, componentes essenciais das membranas celulares. A colina entra nas células usando transportadores específicos. Uma vez dentro da célula pode ser fosforilada pela enzima colina quinase. A fosforilcolina é posteriormente incorporada na fosfatidilcolina (lecitina) que é um fosfolípido *major* de todas as membranas celulares. As células tumorais apresentam elevada captação de colina devido às grandes necessidades

de produzir fosfolípidos para a constituição de membranas celulares e à elevada atividade da enzima colina quinase. A intensidade de captação celular de [¹⁸F]FCH é proporcional ao nível de expressão destas características tumorais (9).

[¹⁸F]Acetato

O [¹⁸F]Acetato é um mapeador da produção de membranas celulares. O acetato é rapidamente captado pelas células. No citosol e a nível mitocondrial é ativado em acetil-CoA pela enzima acetil-CoA sintetase. A acetil-CoA é utilizada para a produção de fosfatidilcolina que é um constituinte das membranas celulares. É, também, um metabolito intermediário para a síntese de colesterol e de ácidos gordos que posteriormente são incorporados, igualmente, nas membranas celulares. Nas células tumorais há aumento da produção de acetil-CoA. Há, ainda, hiperexpressão da enzima ácido gordo sintetase que converte uma grande quantidade de acetato, diretamente, em ácidos gordos. A captação aumentada de [¹⁸F]Acetato relaciona-se com o aumento da produção de membranas celulares necessárias para o crescimento e metastização tumoral (25).

[¹⁸F]FDOPA

L-3,4-dihidroxi-6-[¹⁸F]Fluoro-fenilalanina

A [¹⁸F]FDOPA é um mapeador da atividade da enzima L-DOPA descarboxilase. O crescimento tumoral acompanha-se de aumento da síntese proteica e, por isso, as células tumorais exibem necessidades acrescidas de aminoácidos para a sua produção. Tipicamente, as células tumorais exibem hiperexpressão dos sistemas de transporte de aminoácidos para o interior da célula e das enzimas de síntese proteica. A dopamina é produzida a partir do aminoácido tirosina. Num primeiro passo, a tirosina é convertida em L-3,4-dihidroxi-fenilalanina (L-DOPA). A L-DOPA, por ação da enzima L-DOPA descarboxilase, é posteriormente convertida em dopamina. Algumas situações oncológicas, como o melanoma, o carcinoma medular da tireoide, o feocromocitoma e, principalmente, os tumores neuroendócrinos, apresentam atividade aumentada da enzima L-DOPA descarboxilase. A intensidade de captação de [¹⁸F]FDOPA é proporcional aos níveis de atividade desta enzima (9).

[¹⁸F]FMISO

[¹⁸F]Fluoromisonidazole

O [¹⁸F]FMISO é um mapeador de hipóxia. O crescimento tumoral acompanha-se de redução da capacidade da vasculatura local para suprir oxigénio suficiente às células tumorais em rápido crescimento. A hipóxia resultante pode inibir o cresci-

mento celular ou mesmo condicionar a sua morte. Por outro lado pode, também, condicionar o aparecimento de uma resposta adaptativa que permite às células tumorais sobreviver neste meio adverso, tornando-se mais resistentes e agressivas. Por esta razão, a presença de hipóxia tumoral relaciona-se com a progressão tumoral e a ausência de resposta às terapêuticas. As células tumorais bem oxigenadas são mais sensíveis aos efeitos citotóxicos e à radiação ionizante em comparação com as células pouco oxigenadas. Assim, a presença de hipóxia nos tecidos tumorais é um importante indicador de mau prognóstico e de má resposta quer à quimioterapia (QT) quer à radioterapia (RT) (26). Tal como todos os elementos da família dos 2-nitroimidazóis, o [^{18}F]FMISO é lipofílico e, após a sua administração endovenosa, difunde-se, livremente, do compartimento vascular para o interior das células, por difusão passiva. Uma vez no meio intracelular sofre um processo de redução mediada pela enzima nitro redutase. Na presença de oxigénio este processo é reversível, podendo o radiofármaco facilmente voltar a sair, de novo por difusão passiva, para o espaço extracelular. Pelo contrário, se estiverem presentes níveis baixos de oxigénio, nomeadamente se a pO_2 tecidual for igual ou inferior a 10 mmHg, a redução do [^{18}F]FMISO continua e, mais ainda, acentua-se com uma segunda redução. Na sua forma reduzida, o [^{18}F]FMISO estabelece ligações covalentes com moléculas intracelulares ficando retido no interior das células hipóxicas (27).

[^{18}F]FES

16 α -[^{18}F]Fluoro-17 β -estradiol

O [^{18}F]FES é um mapeador de recetores específicos para o estrogénio. O estrogénio é uma hormona esteroide responsável por muitos efeitos fisiológicos. Liga-se a recetores específicos para o estrogénio (ER) presentes no núcleo celular de determinados tecidos humanos. Um desses tecidos é o tecido mamário. O estado dos ER é um importante fator prognóstico no carcinoma da mama. Os tumores ER+ apresentam um crescimento mais lento e melhores respostas à hormonoterapia. Contudo, cerca de 30-40% dos tumores mamários não expressam recetores para o estrogénio (ER-) (28). O estradiol é a forma mais potente de estrogénio. Marcado com ^{18}F permite, de modo não invasivo, quantificar a presença e avaliar o tipo de ER no tumor e nas metástases. Ajuda na melhor seleção dos doentes com indicação para hormonoterapia prevendo a resposta à terapêutica (9).

1.2. EQUIPAMENTO

O desenvolvimento da medicina nuclear, e em particular da tomografia por emissão de positrões, tem-se verificado à custa dos progressos alcançados nos radiofármacos bem como da evolução tecnológica dos equipamentos utilizados.

Em 1950, Benedict Cassen apresentou o primeiro sistema de imagem usando radioisótopos, combinando um contador *Geiger* com os então recentemente inventados tubos fotomultiplicadores (29). Pouco tempo depois, em 1956, David Kuhl modificou esse sistema e produziu o *photo scanner*, equipamento que permitia obter imagens em níveis de cinzento. Nos anos seguintes criou sistemas capazes de adquirir imagens em três dimensões e desenvolveu a reconstrução seccional, sendo assim considerado como o *pai da tomografia de emissão*. No entanto, o primeiro equipamento PET com utilização humana terá sido desenvolvido, ainda na década de 50, pelo físico Gordon Brownell e pelo neurocirurgião William Sweet, tendo sido utilizado na deteção de tumores cerebrais (30). Em 1975, Michael Phelps e Edward Hoffman construíram um equipamento PET melhorado, usando detetores hexagonais. Na década de 80, os detetores hexagonais evoluíram para detetores cilíndricos, aumentando assim a sensibilidade de deteção e a resolução espacial dos equipamentos (30).

Os equipamentos médicos de aquisição de imagem, estrutural e molecular, evoluíram de forma independente durante muito tempo. O reconhecimento de que a conjugação das imagens obtidas pelos dois tipos de equipamentos podia oferecer significativas vantagens diagnósticas levou ao desenvolvimento de equipamentos híbridos e de metodologias de correção de imagens, cada vez mais sofisticados e mais eficazes (31).

A proposta para combinar a PET com a CT foi apresentada pela primeira vez no início dos anos 90 por Townsend e Nutt. O primeiro protótipo de PET/CT foi completado em 1998 e instalado na Universidade de Pittsburgh onde foi testada a sua utilidade clínica (32). O doente é estudado de modo sequencial, por CT e por PET, não se alterando a sua posição na mesa de exame durante o seu deslocamento através dos dois sistemas tomográficos (Figura 1). Os excelentes resultados obtidos levaram à comercialização deste novo equipamento, inicialmente apresentado pela *General Electric Healthcare* em 2001.

A imagiologia híbrida PET/CT tem assistido, desde a sua introdução, a uma enorme evolução técnica. Os progressos conseguidos são múltiplos, quer na componente PET (*hardware, software, métodos de reconstrução, tecnologia time of flight – TOF*), quer na componente CT e, também, no desenvolvimento de métodos de

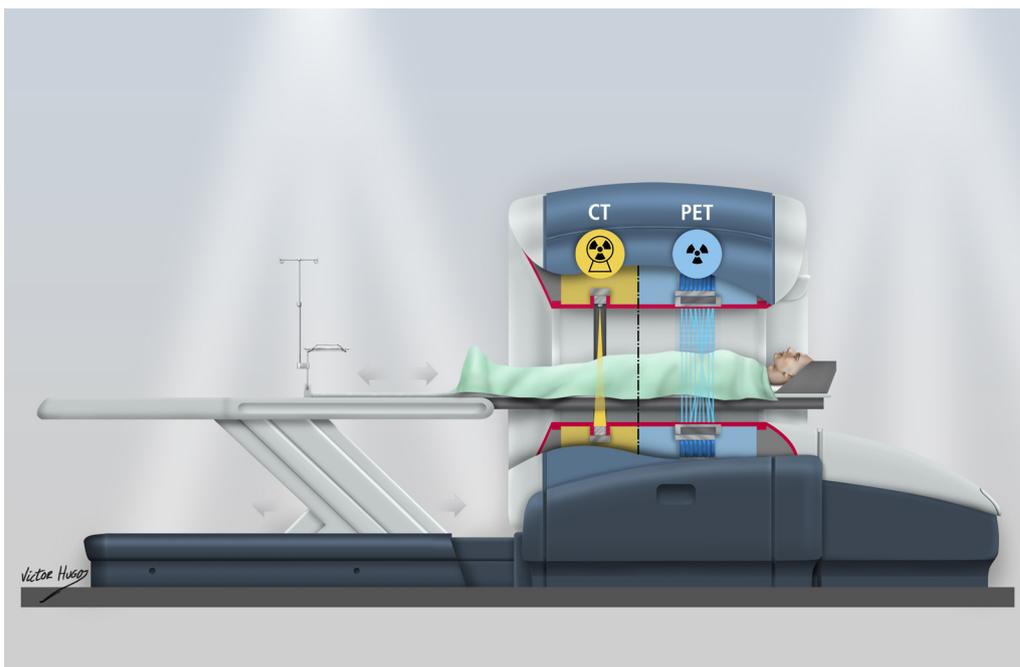


Figura 1 | Esquema do equipamento PET/CT.

compensação e correção de movimentos respiratórios e cardíacos. Estes progressos têm permitido uma significativa melhoria da capacidade de deteção e da qualidade da imagem (6).

Em PET, a colimação é feita de modo eletrónico, o que aumenta a sensibilidade de deteção em comparação com a tomografia por emissão de fotão único (SPET) utilizada em medicina nuclear convencional (1). Os radionuclídeos utilizados na marcação das moléculas para aquisição da imagem PET decaem emitindo positrões. Estes correspondem a eletrões carregados positivamente que acabam por sofrer um processo de aniquilação ao colidirem com eletrões. Desta aniquilação resulta a emissão de dois fotões γ de alta energia (511 KeV) que se deslocam em sentidos diametralmente opostos (Figura 2) (1).

O deslocamento em sentidos opostos dos fotões γ provenientes da aniquilação positrónica permite que, quando estes são detetados, se possa definir uma linha na qual ocorreu a referida aniquilação, chamada linha de resposta (*line of response* – LOR). O equipamento PET está programado para identificar pares de fotões γ detetados (quase) simultaneamente, por detetores diametralmente opostos. Este mecanismo de aquisição (2D) baseado na deteção coincidente assume que os pares de raios γ provêm da mesma aniquilação, pelo que a linha traçada por estes permite localizar as moléculas do radiofármaco no interior do doente (33).



Figura 2 | Esquema da aniquilação positrônica.

A evolução técnica para equipamentos com aquisição de imagem PET a três dimensões (3D) trouxe um incremento na sensibilidade de detecção de cerca de 4 a 6 vezes em relação à da aquisição a duas dimensões (2D) realizada nos equipamentos anteriores. Na aquisição em 2D utilizavam-se septos de tungstênio colocados sob os detetores. Estes septos reduziam o registo de falsos eventos promovendo um melhor contraste das imagens mas diminuía a sensibilidade de detecção. Na aquisição 3D procede-se à remoção dos septos que fisicamente separam os anéis de detetores na aquisição 2D. Este procedimento possibilita uma maior coleção de detecções ao permitir LORs entre vários planos (34).

Assiste-se, atualmente, à evolução para uma aquisição da PET a quatro dimensões (4D). Neste modo de aquisição são tidas em conta as alterações verificadas ao longo do tempo de aquisição do exame provocadas por movimentos, nomeadamente respiratórios. O objetivo é corrigir os artefactos provocados pela incorreta fusão das imagens anátomo-moleculares e pela desadequada correção de atenuação. As imagens de CT e de PET são adquiridas em tempos e a velocidades diferentes.

Enquanto a aquisição da CT demora apenas alguns segundos, a aquisição da PET faz-se de acordo com uma sequência de posições de mesa (*field of view* – FOV) demorando alguns minutos por FOV. Assim, enquanto as imagens de CT podem ser adquiridas durante apenas um ciclo respiratório, as correspondentes imagens de PET representam a avaliação média do verificado ao longo de vários ciclos respiratórios. Esta discrepância temporal provoca dificuldades no correção das imagens CT e PET e na quantificação da intensidade de captação do radiofármaco (35). Os movimentos respiratórios podem ser detetados por uma câmara de infravermelhos que regista o movimento de uma marca refletora localizada no abdómen do doente. Pode, também, ser utilizado um sensor de pressão localizado em torno do tórax do doente. Na reconstrução da imagem PET/CT, estes sinais respiratórios são usados para o registo dos eventos de coincidência na fase respiratória adequada (36).

Os detetores PET são tipicamente cristais. Quando os fotões atingem o cristal são emitidos eletrões que interagem com átomos do cristal produzindo luz, num processo conhecido por cintilação. O material de cintilação dos detetores influencia muito a qualidade da imagem. São desejáveis materiais densos, com átomos com elevado número atómico que, após a absorção dos fotões de 511 KeV, emitam sinais luminosos, rapidamente e de curta duração. Quanto maior a densidade do material, maior é a sua capacidade de parar completamente os fotões de 511 KeV na sua primeira interação. Quanto mais rapidamente ocorrer a emissão dos sinais luminosos após a absorção dos fotões de 511 KeV, menor será o tempo de recuperação do cristal. Deste modo consegue-se um elevado fluxo de sinais luminosos e uma elevada fração fotoelétrica, ou seja, uma elevada quantidade de sinais luminosos convertidos em sinais elétricos. Inicialmente, dois cristais de cintilação assumiram o papel principal nos materiais de deteção PET: o germanato de bismuto ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ – BGO) e o ortossilicato de gadolínio ($\text{Gd}_2\text{SiO}_5:\text{Ce}$ – GSO). Contudo, foram sendo progressivamente substituídos e o mais usado atualmente é o ortossilicato de lutécio dopado com cério ($\text{Lu}_2\text{SiO}_5:\text{Ce}$ – LSO) devido às melhores características que apresenta, como a elevada densidade e o baixo tempo de decaimento, conseguindo-se assim um elevado fluxo elétrico. Uma variante do LSO em que o lutécio foi substituído por ítrio (LYSO:Ce) foi recentemente introduzida. Continua a investigação de novos materiais para os detetores PET com o objetivo de conseguir os que combinem uma elevada densidade e um elevado número atómico, necessários para a eficiente conversão fotoelétrica da aniquilação fotónica, com um tempo de decaimento curto e elevado fluxo luminoso (37, 38).

Os equipamentos tradicionais usam tubos fotomultiplicadores com uma dimensão superior à dos detetores a que estão acoplados, o que limita a resolução espacial conseguida. Pelo contrário, em equipamentos digitais, de desenvolvimento mais recente, são utilizados fotomultiplicadores *silicon digital* (SiPM) de pequenas

dimensões, que permitem uma correspondência exata detetor-fotomultiplicador, melhorando a resolução da imagem. A resolução espacial pode, com esta tecnologia, atingir valores inferiores a 4 mm enquanto a resolução conseguida nos equipamentos tradicionais, mesmo com os cristais mais modernos, ronda os 4-5 mm. Nestes equipamentos digitais, com fotomultiplicadores SiPM, ainda persistem detetores constituídos por cristais de cintilação. É possível que, futuramente, detetores PET completamente digitais, por exemplo de telureto de cádmio e zinco, sem necessidade de conversão fotónica em luz visível, permitam melhorar, ainda mais, a qualidade da imagem (39). Os fotomultiplicadores SiPM não sofrem interferência eletromagnética e, por isso, é provável que a sua utilização venha a ter um interesse particular nos equipamentos híbridos de tomografia por emissão de positrões/ressonância magnética (PET/RM) (40).

Nos equipamentos tradicionais, a aquisição das imagens é feita por posições de mesa sucessivas o que, nos vários sistemas, pode variar entre 16 e 26 cm de cobertura axial. Existe sempre a necessidade de uma sobreposição significativa entre posições de mesa para compensar a perda de sensibilidade verificada do centro para a periferia do detetor. Estão a ser desenvolvidos equipamentos com movimento contínuo de mesa. Este método de aquisição permite uma flexibilização da seleção dos limites do campo de aquisição. Permite, também, definir uma velocidade de deslocação otimizada para cada região corporal (6).

O conceito da tecnologia TOF baseia-se no registo preciso, para cada evento de aniquilação, do momento da deteção de cada um dos dois fótons originados nesse evento e no cálculo da diferença temporal entre esses dois momentos. A diferença entre os tempos de chegada aos detetores dos dois fótons permite uma localização mais precisa do local onde se processou a aniquilação positrónica. A introdução da tecnologia TOF foi tornada possível graças à maior rapidez de resposta dos novos detetores bem como a uma eletrónica mais eficaz. Ao conseguir uma localização muito mais precisa do local da aniquilação, esta tecnologia permite obter imagens de qualidade superior à da aquisição PET convencional. Os equipamentos com tecnologia TOF apresentam assim sensibilidade e resolução espacial muito elevadas e melhor contraste lesão-fundo. Apresentam melhor capacidade de deteção, em menor tempo de aquisição de exame, com menores atividades administradas e, ainda, melhor adequação para estudos de quantificação da captação dos radiofármacos (41). O uso da tecnologia digital SiPM possibilitará, muito provavelmente, a otimização da tecnologia TOF resultando numa melhoria substancial da qualidade das imagens (6).

A interpretação da informação adquirida implica um processo de reconstrução. As técnicas de reconstrução procuram corrigir a radiação dispersa (*scatter*), os acontecimentos aleatórios (*random events*), a resposta espacial e o tempo morto do sistema. Procedem, ainda, à correção de atenuação incorporando mapas de

radiodensidade fornecidos pela CT. A maioria dos equipamentos atuais utiliza um método de reconstrução iterativo 3D *ordered subset expectation maximization* (OSEM). Uma característica recentemente introduzida nestes algoritmos de reconstrução 3D iterativa é o recurso a mapas modeladores de *point spread function* (PSF) que são usados para prever a origem do sinal durante a reconstrução. A introdução desta modulação na reconstrução da imagem pode melhorar a uniformidade da resolução espacial em todo o campo de visão – *field of view* (FOV) (42).

Nos primeiros equipamentos PET, a correção de atenuação realizava-se com base em mapas de atenuação fotónica obtidos recorrendo a fontes radionuclídicas de transmissão, nomeadamente de germanio-68 (^{68}Ge) ou de cézio-137 (^{137}Cs). Com o aparecimento dos equipamentos híbridos de PET/CT tornou-se evidente que a correção de atenuação realizada com base em mapas de atenuação obtidos por CT era vantajosa, por ser mais rápida e não incluir vieses introduzidos pelas imagens de transmissão. As desvantagens desta metodologia de correção de atenuação são a maior dose de radiação para o doente bem como a possibilidade de artefactos devido a objetos metálicos como próteses, implantes e *pacemakers* (43).

Com o objetivo de otimizar a correção de atenuação têm-se desenvolvido métodos automáticos que permitem melhorar o alinhamento e o registo da PET e da CT. Uma opção recente é a introdução da aquisição dos dados da CT em modo *cine* durante um ciclo respiratório, correspondendo aproximadamente a 4-5 segundos. Deste modo é possível fazer corresponder, mais corretamente, as resoluções temporais da PET e da CT (44).

A componente CT da PET/CT acompanhou as evoluções dessa técnica e, atualmente encontram-se disponíveis equipamentos PET/CT com 128 filas de detetores. Para minimizar a exposição à radiação, utilizam-se técnicas de controlo automático de exposição. A cabeça e as pernas são expostas a menor dose de radiação absorvida, comparativamente ao tórax, abdómen e pélvis. Esta metodologia reduz significativamente a exposição global do doente à radiação e uniformiza a qualidade da imagem de corpo inteiro.

Mais recentemente surgiram equipamentos híbridos de PET/RM trazendo novos desafios no campo da imagem anátomo-molecular (45). Com a vantagem de envolver menores doses de radiação ionizante, esta técnica poderá contribuir para o alargamento das aplicações da imagiologia híbrida. É possível que a PET/RM venha a apresentar vantagens, em relação à PET/CT, sobretudo em indicações clínicas em que a RM é superior à CT, bem como nas situações que beneficiam da melhor visualização anatómica dos tecidos moles e das estruturas ósseas (46). Assim sendo, a PET/RM poderá ter um importante papel na imagiologia do cérebro, cabeça e pescoço, órgãos abdominais e pélvicos, coração e sistema músculo-esquelético (47).

1.3. INDICAÇÕES CLÍNICAS

As doenças oncológicas representam um problema de saúde, a nível mundial, de elevada dimensão. Apesar dos enormes avanços verificados quer nas abordagens terapêuticas quer nos meios complementares de diagnóstico, o cancro continua a ser uma das principais causas de morbilidade e de mortalidade. De acordo com dados da *World Health Organization* (WHO) e da *Organization for Economic Co-operation and Development* (OECD) referentes a 2012, estimou-se a existência de cerca de 14,1 milhões de novos casos de cancro e de 8,2 milhões de mortes por cancro, a nível mundial. Calculou-se a existência de 32,6 milhões de pessoas com o diagnóstico de cancro há pelo menos 5 anos, e que, nas duas décadas seguintes, ocorreria um aumento de 70% do número de novos casos (49). As doenças oncológicas envolvem custos muito elevados, devido principalmente às estratégias terapêuticas que requerem, cada vez mais sofisticadas e dispendiosas. Àqueles custos, associam-se, também, os custos decorrentes do elevado número de meios complementares de diagnóstico que estas doenças requerem ao longo da vida destes doentes, nomeadamente no diagnóstico, no estadiamento, na avaliação da resposta às terapêuticas, na deteção de recorrência e no seu seguimento (50). Assim, é neste cenário caracterizado por um enorme número de doenças oncológicas e pelos elevados custos que lhe estão associados que se vem assistindo a um crescimento exponencial da utilização da PET/CT. A razão de ser desse crescimento baseia-se na demonstração clara de que esta técnica permite uma melhoria significativa dos cuidados de saúde prestados aos doentes oncológicos, contribuindo também para a otimização dos recursos disponíveis. Compreende-se, portanto, que se venha verificando, progressivamente, o alargamento das suas indicações e o reconhecimento clínico da sua utilidade.

Encontra-se claramente demonstrado o impacto que a PET/CT com [¹⁸F]FDG apresenta em várias entidades oncológicas, na escolha da mais apropriada abordagem terapêutica e na sobrevivência dos doentes. Embora ainda sem indicações formalmente estabelecidas, a PET/CT com [¹⁸F]FDG é, também, considerada como clinicamente útil, com base na evidência disponível, em várias outras neoplasias malignas que apresentam lesões de elevado grau metabólico (48).

Segundo as mais recentes recomendações relativas a imagiologia tumoral, emitidas pelas principais sociedades científicas mundiais de Medicina Nuclear (*European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* – EANMMI e *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* – SNMMI) (49, 50), a utilidade clínica da PET/CT com [¹⁸F]FDG em oncologia continua em expansão. Sem fazerem uma referência

exaustiva a todas as possibilidades de aplicação, as atuais *recomendações* apontam, de um modo geral e abrangente, quais as indicações mais comuns (49):

- 1) Diferenciação entre lesões benignas e malignas.
- 2) Pesquisa de tumores primários de origem desconhecida em doentes com doença metastática identificada como primeira manifestação ou em doentes com síndrome paraneoplásica.
- 3) Estadiamento de doentes com doenças oncológicas conhecidas.
- 4) Monitorização da resposta às terapêuticas de doenças oncológicas conhecidas.
- 5) Distinção entre tumor viável e alterações residuais (fibrose/necrose) induzidas por terapêuticas.
- 6) Detecção de recorrências tumorais, principalmente na presença de elevação dos marcadores tumorais.
- 7) Seleção, na lesão tumoral, da região que mais provavelmente terá representatividade tumoral para orientação do local a biopsar.
- 8) Planeamento da radioterapia.

Para além da [^{18}F]FDG, outros radiofármacos PET marcados com ^{18}F estão a ter uma utilização crescente em oncologia. Alguns deles começam mesmo a apresentar, tal como a [^{18}F]FDG, indicações claramente estabelecidas ou recomendadas (51). Um desses radiofármacos é o [^{18}F]NaF. A EANMMI publicou em 2015 *recomendações* para a utilização da PET/CT com [^{18}F]NaF em oncologia (52), muito semelhantes a *recomendações* previamente emitidas pela SNMMI (53), nomeadamente:

- 1) Estudo de neoplasias ósseas primárias.
- 2) Pesquisa de metástases ósseas e avaliação da sua resposta à terapêutica.
- 3) Avaliação de alterações radiográficas ou achados laboratoriais que levantam a suspeita de lesões ósseas de natureza maligna.

Destacam, como indicação clínica principal, a identificação de metástases ósseas e a determinação da extensão da doença óssea metastática bem como a sua localização.

Vários grupos têm também publicado trabalhos sobre indicações e recomendações de utilização da PET/CT com [^{18}F]FDG e com outros radiofármacos marcados com ^{18}F . Fazem-no em relação a múltiplas neoplasias e para as várias fases do processo de avaliação dos doentes oncológicos. Essas publicações apresentam-se habitualmente como guias orientadores para a utilização da PET/CT e neles são habitualmente apresentadas as situações em que a PET/CT se encontra indicada, potencialmente indicada ou sem indicação (48, 54-57).

Embora ainda não existam *recomendações* publicadas pela EANMMI e SNMMI para os restantes radiofármacos PET marcados com ^{18}F (^{18}F FCH, ^{18}F FMISO, ^{18}F FLT, ^{18}F FES, ^{18}F FDOPA, etc.) a verdade é que a sua utilização tem tido um crescimento progressivo. Esse crescimento fundamenta-se na sua comprovada utilidade clínica, evidenciada quer na prática diária quer em múltiplos trabalhos científicos publicados. É, assim, previsível que o número de radiofármacos PET marcados com ^{18}F com indicações estabelecidas vá aumentando à medida que a evidência científica sobre a sua utilização se consolide. Para este processo de crescimento poderão contribuir também três aspetos: 1) os enormes desenvolvimentos técnicos verificados na área da saúde; 2) a evolução para uma medicina personalizada baseada no conceito *theragnostics*; 3) o desenvolvimento de novas metodologias de interpretação de imagem molecular fundamentadas na sua abordagem *radiómica*.

É ainda previsível que as indicações da imagiologia molecular aumentem fruto dos desenvolvimentos técnicos não só da PET/CT mas também de outras áreas (58). Equipamentos PET/CT com maior sensibilidade de deteção, com adequados meios de correção de movimento respiratório e cardíaco, apresentam uma melhor capacidade para a identificação e caracterização das lesões tumorais. A introdução de componentes CT mais evoluídos, com possibilidade de aquisição de imagens tomográficas de qualidade diagnóstica, permite, no mesmo exame, incluir a totalidade da informação morfológica oferecida pela CT. No contexto das evoluções técnicas deverá também ser referida a mais recente modalidade imagiológica híbrida, a PET/RM, que poderá apresentar, em determinadas situações clínicas, um valor acrescentado em relação à PET/CT e à RM isoladamente. Esta modalidade poderá trazer, também, novas indicações para a utilização dos radiofármacos PET marcados com ^{18}F (59). Desenvolvimentos técnicos em outras áreas serão, igualmente, responsáveis pelo alargamento das indicações da PET/CT. Um exemplo é o da radioterapia com recurso às novas técnicas de *dose painting*. Estas técnicas, altamente precisas, permitem otimizar os volumes a irradiar e adequar as doses de radiação administradas às características moleculares das lesões tumorais. Simultaneamente, conseguem uma diminuição dos efeitos secundários normalmente associados à radioterapia. A imagiologia molecular é fundamental para a otimização destas técnicas de planeamento em radioterapia, o que contribuirá, certamente, para o alargamento das indicações da PET/CT (60).

Muitos radiofármacos PET irão contribuir para o alargamento das indicações da PET/CT ao apresentarem-se como bastante promissores no contexto de uma medicina mais personalizada, ou seja, baseada em estratégias terapêuticas dirigidas individualmente a cada doente, tendo por base o comportamento molecular da

sua doença (61). Estas terapêuticas dirigidas, seguras e eficazes, são focadas no doente e nas características individuais das lesões. Combinam a informação diagnóstica com uma abordagem terapêutica dirigida a essa informação diagnóstica, obtida a nível molecular. São a base da evolução de uma medicina convencional para uma medicina personalizada, baseada no perfil genético de cada doente. Tendo a imagiologia molecular como orientadora será possível a elaboração de protocolos mais específicos e com elevada relação custo/eficácia, dirigidos a cada doente (62). Na era de uma medicina exercida com base em *theragnostics*, as indicações da PET/CT implicarão (61):

- 1) A escolha do agente terapêutico mais adequado ao perfil molecular da doença (*the right treatment*).
- 2) O estabelecimento da duração correta do tratamento, a identificação da altura mais indicada para a sua introdução, bem como a identificação precoce da necessidade de mudança para uma estratégia mais adequada (*the right time*).
- 3) A adaptação a cada doente da estratégia individual de tratamento, nomeadamente do plano da radioterapia, do tipo e das doses da quimioterapia, da extensão da cirurgia e do tipo e das doses de terapias com radiofármacos (*the right dose*).

É também possível que as indicações clínicas dos radiofármacos PET possam aumentar, fruto de novas abordagens na interpretação da imagem molecular como a abordagem *radiômica* (63). Apesar dos enormes avanços verificados no diagnóstico e na terapêutica do cancro, muitos doentes oncológicos apresentam evoluções e respostas não satisfatórias, desenvolvendo, frequentemente, respostas diferentes às mesmas estratégias terapêuticas. O desenvolvimento recente da avaliação *radiômica* em imagiologia molecular promete acrescentar informações quantitativas, extraíveis das imagens moleculares, que parece apresentarem elevado valor prognóstico, quer na fase de diagnóstico inicial quer na avaliação da resposta à terapêutica, relacionando-se com a sobrevivência dos doentes (64). Na sequência do alargamento das indicações da PET/CT verificado aquando da substituição dos critérios de avaliação da resposta à terapêutica *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) pelos critérios *PET Response Criteria in Solid Tumors* (PERCIST) (65), o desenvolvimento de uma abordagem *radiômica*, baseada na quantificação e obtenção de parâmetros numéricos não identificáveis visualmente, permitirá compreender melhor individualmente a doença e a sua resposta à terapêutica, tendo o potencial de alargar, ainda mais, as indicações da PET/CT (64).

Segundo a opinião futurologista de alguns, a previsão do desenvolvimento da medicina nuclear nas próximas décadas poderia ser resumida da seguinte maneira (63):

- 2010-2020: Evolução da quantificação usando imagens 3D provenientes de equipamentos híbridos (SPET/CT, PET/CT e PET/RM). Generalização da aplicação de terapêuticas-alvo.
- 2020-2030: Expansão de análise multiparamétrica a partir de bancos de dados, em diagnóstico e em terapêutica. Novos critérios de interpretação. Conhecimento da radiobiologia. Terapêuticas individualizadas.
- 2030-2040: Introdução de diagnósticos e de terapêuticas específicas, dirigidas por alvos genômicos, utilizando informação *in vivo*, de corpo inteiro, sobre a morfologia tecidual, a fisiologia e a bioquímica, complementada por marcadores séricos e tecidulares. Terapêuticas superseletivas, para cada indivíduo, e monitorização, por rotina, da resposta ao tratamento.

1.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KAPOOR, V.; MCCOOK, B.M.; TOROK, F.S. – An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics*. 2004;24(2):523-43.
2. LONSDALE, M.N.; BEYER, T. – Dual-modality PET/CT instrumentation-today and tomorrow. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):452-60.
3. LAKKARAJU, A.; PATEL, C.N.; BRADLEY, K.M.; SCARSBROOK, A.F. – PET/CT in primary musculoskeletal tumours: a step forward. *Eur Radiol*. 2010;20(12):2959-72.
4. DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS, A. – PET-based molecular imaging in personalized oncology: potential of the assessment of therapeutic outcome. *Future Oncol*. 2015;11(7):1083-91.
5. HATT, M.; TIXIER, F.; VISVIKIS, D.; CHEZE LE REST, C. – Radiomics in PET/CT: more than meets the eye? *J Nucl Med*. 2016.
6. SLOMKA, P.J.; PAN, T.; GERMANO, G. – Recent Advances and Future Progress in PET Instrumentation. *Semin Nucl Med*. 2016;46(1):5-19.
7. JOSEPHS, D.; SPICER, J.; O'DOHERTY, M. – Molecular imaging in clinical trials. *Target Oncol*. 2009;4(3):151-68.
8. LI, Z; CONTI, P.S. – Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(11):1031-51.
9. VALLABHAJOSULA, S. – ¹⁸F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. *Semin Nucl Med*. 2007;37(6):400-19.
10. WADSAK, W.; MITTERHAUSER, M. – Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):461-9.

11. RICE, S.L.; RONEY, C.A.; DAUMAR, P.; LEWIS, J.S. – The next generation of positron emission tomography radiopharmaceuticals in oncology. *Semin Nucl Med.* 2011;41(4):265-82.
12. VALLABHAJOSULA, S.; SOLNES, L.; VALLABHAJOSULA, B. – A broad overview of positron emission tomography radiopharmaceuticals and clinical applications: what is new? *Semin Nucl Med.* 2011;41(4):246-64.
13. COENEN, H.H.; ELSINGA, P.H.; IWATA, R.; KILBOURN, M.R.; PILLAI, M.R.; RAJAN, M.G.; *et al.* – Fluorine-18 radiopharmaceuticals beyond [¹⁸F]FDG for use in oncology and neurosciences. *Nucl Med Biol.* 2010;37(7):727-40.
14. WARBURG, O. – On the origin of cancer cells. *Science.* 1956;123(3191):309-14.
15. HAMACHER, K.; COENEN, H.H.; STÖCKLIN, G. – Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med.* 1986;27(2):235-8.
16. WEST, C.M.; JONES, T.; PRICE, P. – The potential of positron-emission tomography to study anticancer-drug resistance. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(6):457-69.
17. BAILLY, C.; CLÉRY, P.F.; FAIVRE-CHAUVET, A.; BOURGEOIS, M.; GUÉRARD, F.; HADDAD, F.; *et al.* – Immuno-PET for Clinical Theranostic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2016;18(1).
18. PARK, B.K.; KITTERINGHAM, N.R.; O'NEILL, P.M. – Metabolism of Fluorine-containing drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:443-70.
19. MERCER, J.R. – Molecular imaging agents for clinical positron emission tomography in oncology other than Fluorodeoxyglucose (FDG): applications, limitations and potential. *J Pharm Pharm Sci.* 2007;10(2):180-202.
20. WU, Z.; KANDEEL, F. – ¹⁸F-labeled proteins. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010;11(6):572-80.
21. KROHN, K.A.; MANKOFF, D.A.; MUZI, M.; LINK, J.M.; SPENCE, A.M. – True tracers: comparing FDG with glucose and FLT with thymidine. *Nucl Med Biol.* 2005;32(7):663-71.
22. EVEN-SAPIR, E. – Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J Nucl Med.* 2005;46(8):1356-67.
23. BLAKE, G.M.; PARK-HOLOHAN, S.J.; COOK, G.J.; FOGELMAN, I. – Quantitative studies of bone with the use of ¹⁸F-Fluoride and ^{99m}Tc-methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med.* 2001;31(1):28-49.
24. HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. – The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
25. YOSHIMOTO, M.; WAKI, A.; OBATA, A.; FURUKAWA, T.; YONEKURA, Y.; FUJIBAYASHI, Y. – Radiolabeled choline as a proliferation marker: comparison with radiolabeled acetate. *Nucl Med Biol.* 2004;31(7):859-65.
26. FOO, S.S.; ABBOTT, D.F.; LAWRENTSCHUK, N.; SCOTT, A.M. – Functional imaging of intratumoral hypoxia. *Mol Imaging Biol.* 2004;6(5):291-305.
27. HOIGEBAZAR, L.; JEONG, J.M. – Hypoxia imaging agents labeled with positron emitters. *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:285-99.
28. VAN DE WIELE, C.; DE VOS, F.; SLEGGERS, G.; VAN BELLE, S.; DIERCKX, R.A. – Radiolabeled estradiol derivatives to predict response to hormonal treatment in breast cancer: a review. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(9):1421-33.
29. BLAHD, W.H. – Benedict Cassen: the father of body organ imaging. *Cancer Biother Radiopharm.* 2000;15(5):423-9.
30. PORTNOW, L.H.; VAILLANCOURT D.E.; OKUN M.S. – The history of cerebral PET scanning: from physiology to cutting-edge technology. *Neurology.* 2013;80(10):952-6.
31. TOWNSEND, D.W. – Multimodality imaging of structure and function. *Phys Med Biol.* 2008;53(4):R1-R39.

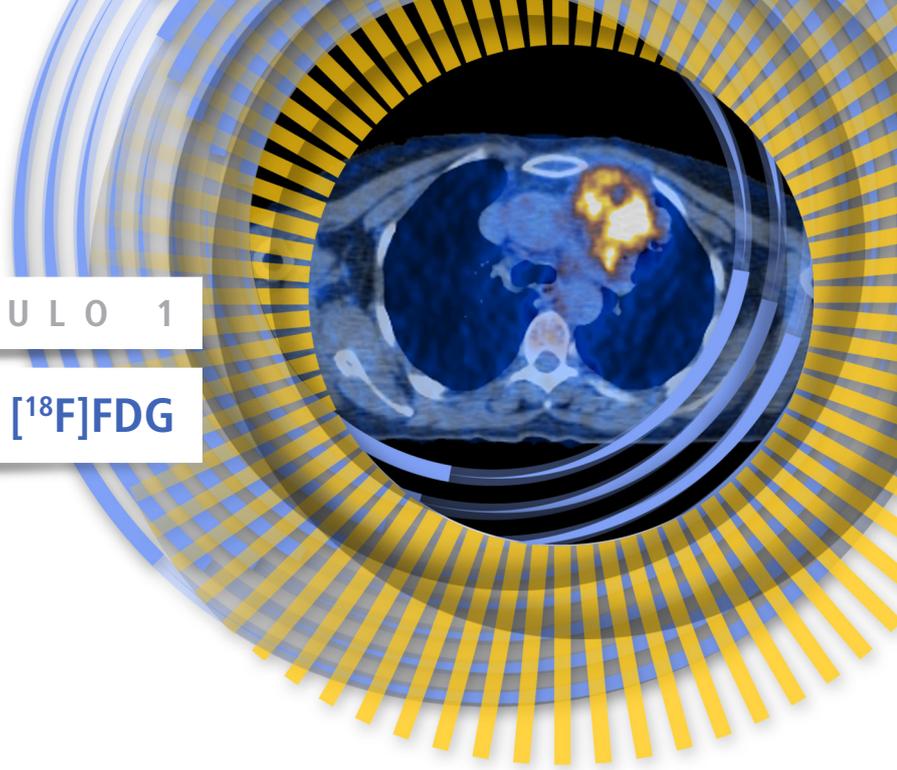
32. TOWNSEND, D.W. – Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008;29(4):232-5.
33. DUET, M.; POUCHOT, J.; LIOTÉ, F.; FARAGGI, M. – Role for positron emission tomography in skeletal diseases. *Joint Bone Spine*. 2007;74(1):14-23.
34. FAHEY, F.H. – Data acquisition in PET imaging. *J Nucl Med Technol*. 2002;30(2):39-49.
35. BÜTHER, F.; DAWOOD, M.; STEGGER, L.; WÜBBELING, F.; SCHÄFERS, M.; SCHOBER, O.; *et al.* – List mode-driven cardiac and respiratory gating in PET. *J Nucl Med*. 2009;50(5):674-81.
36. LI, X.A.; STEPANIAK, C.; GORE, E. – Technical and dosimetric aspects of respiratory gating using a pressure-sensor motion monitoring system. *Med Phys*. 2006;33(1):145-54.
37. LECOMTE, R. – Novel detector technology for clinical PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36 Suppl 1:S69-85.
38. LEWELLEN, T.K. – Recent developments in PET detector technology. *Phys Med Biol*. 2008;53(17):R287-317.
39. GU, Y.; MATTESON, J.L.; SKELTON, R.T.; DEAL, A.C.; STEPHAN, E.A.; DUTTWEILER, F.; *et al.* – Study of a high-resolution, 3D positioning cadmium zinc telluride detector for PET. *Phys Med Biol*. 2011;56(6):1563-84.
40. VAN DAM, H.T.; SEIFERT, S.; SCHAART, D.R. – The statistical distribution of the number of counted scintillation photons in digital silicon photomultipliers: model and validation. *Phys Med Biol*. 2012;57(15):4885-903.
41. SURTI, S. – Update on time-of-flight PET imaging. *J Nucl Med*. 2015;56(1):98-105.
42. JAKOBY, B.W.; BERCIER, Y.; CONTI, M.; CASEY, M.E.; BENDRIEM, B.; TOWNSEND, D.W. – Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner. *Phys Med Biol*. 2011;56(8):2375-89.
43. ZAIDI, H. – Is radionuclide transmission scanning obsolete for dual-modality PET/CT systems? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(6):815-8.
44. GOULD, K.L.; PAN, T.; LOGHIN, C.; JOHNSON, N.P.; GUHA, A.; SDRINGOLA, S. – Frequent diagnostic errors in cardiac PET/CT due to misregistration of CT attenuation and emission PET images: a definitive analysis of causes, consequences, and corrections. *J Nucl Med*. 2007;48(7):1112-21.
45. PAPATHANASSIOU, D.; LIEHN, J.C. – The growing development of multimodality imaging in oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68(1):60-5.
46. YOO, H.J.; LEE, J.S.; LEE, J.M. – Integrated whole body MR/PET: where are we? *Korean J Radiol*. 2015;16(1):32-49.
47. BALYASNIKOVA, S.; LÖFGREN, J.; DE NIJS, R.; ZAMOGILNAYA, Y.; HØJGAARD, L.; FISCHER, B.M. – PET/MR in oncology: an introduction with focus on MR and future perspectives for hybrid imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;2(4):458-74.
48. PETERSEN, H.; HOLDGAARD, P.C.; MADSEN, P.H.; KNUDSEN, L.M.; GAD, D.; GRAVERGAARD, A.E.; *et al.* – FDG PET/CT in cancer: comparison of actual use with literature-based recommendations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(4):695-706.
49. BOELLAARD, R.; DELGADO-BOLTON, R.; OYEN, W.J.; GIAMMARILE, F.; TATSCH, K.; ESCHNER, W.; *et al.* – FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):328-54.
50. DELBEKE, D.; COLEMAN, R.E.; GUIBERTEAU, M.J.; BROWN, M.L.; ROYAL, H.D.; SIEGEL, B.A.; *et al.* – Procedure guideline for tumor imaging with ¹⁸F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2006;47(5):885-95.
51. CAROLI, P.; NANNI, C.; RUBELLO, D.; ALAVI, A.; FANTI, S. – Non-FDG PET in the practice of oncology. *Indian J Cancer*. 2010;47(2):120-5.

52. BEHESHTI, M.; MOTTAGHY, F.M.; PAYCHE, F.; BEHRENDT, F.F.; VAN DEN WYNGAERT, T.; FOGELMAN, I.; *et al.* – ^{18}F -NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(11):1767-77.
53. SEGALL, G.; DELBEKE, D.; STABIN, M.G.; EVEN-SAPIR, E.; FAIR, J.; SAJDAK, R.; *et al.* – SNM practice guideline for sodium ^{18}F -Fluoride PET/CT bone scans 1.0. *J Nucl Med*. 2010;51(11):1813-20.
54. SATHEKGE, M.; WARWICK, J.M.; DORUYTER, A.; VORSTER, M. – Appropriate indications for positron emission tomography/computed tomography: College of Nuclear Physicians of the Colleges of Medicine of South Africa. *S Afr Med J*. 2015;105(11):894-6.
55. HESS, S.; BLOMBERG, B.A.; ZHU, H.J.; HØILUND-CARLSEN, P.F.; ALAVI, A. – The pivotal role of FDG-PET/CT in modern medicine. *Acad Radiol*. 2014;21(2):232-49.
56. AGRAWAL, A.; RANGARAJAN, V. – Appropriateness criteria of FDG PET/CT in oncology. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(2):88-101.
57. SCARSBROOK, A.F.; BARRINGTON, S.F. – PET-CT in the UK: current status and future directions. *Clin Radiol*. 2016;71(7):673-90.
58. FREESE, D.L.; VANDENBROUCKE, A.; INNES, D.; LAU, F.W.; HSU, D.F.; REYNOLDS, P.D.; *et al.* – Thermal regulation of tightly packed solid-state photodetectors in a 1 mm(3) resolution clinical PET system. *Med Phys*. 2015;42(1):305-13.
59. FRAUM, T.J.; FOWLER, K.J.; McCONATHY, J. – PET/MRI: Emerging Clinical Applications in Oncology. *Acad Radiol*. 2016;23(2):220-36.
60. LU, W. – TH-E-202-00: PET for Radiation Therapy. *Med Phys*. 2016;43(6):3900.
61. DHINGRA, V.K.; MAHAJAN, A.; BASU, S. – Emerging clinical applications of PET based molecular imaging in oncology: the promising future potential for evolving personalized cancer care. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25(4):332-41.
62. JEELANI, S.; REDDY, R.C.; MAHESWARAN, T.; ASOKAN, G.S.; DANY, A.; ANAND, B. – Theranostics: A treasured tailor for tomorrow. *J Pharm Bioallied Sci*. 2014;6(Suppl 1):S6-8.
63. BAILEY, D.L. – Thirty years from now: future physics contributions in nuclear medicine. *EJNMMI Phys*. 2014;1(1):4.
64. LU, W.; CHEN, W. – Positron emission tomography/computerized tomography for tumor response assessment-a review of clinical practices and radiomics studies. *Transl Cancer Res*. 2016;5(4):364-70.
65. WAHL, R.L.; JACENE, H.; KASAMON, Y.; LODGE, M.A. – From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:122S-50S.



P A R T E II

CONTRIBUTO
PESSOAL



1. A avaliação da carga tumoral metabolicamente ativa quantificada por PET/CT com [¹⁸F]FDG melhora o estadiamento TNM dos doentes com carcinoma do pulmão

1.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Nos doentes com carcinoma de não pequenas células do pulmão (NSCLC), as decisões terapêuticas, bem como as previsões prognósticas, são baseadas em critérios de estadiamento, como os estabelecidos pela *Union for International Cancer Control* (UICC) e pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), genericamente conhecidos como o sistema de classificação TNM (*tumour, node, metastases*) (1). Embora com importância secundária à do estadiamento TNM clínico (cTNM), também são avaliados, no processo de estadiamento, aspetos clínicos e patológicos que influenciam o prognóstico e podem ser determinantes para a orientação terapêutica. Exemplos desses aspetos são a idade, o género, a histologia e a caracterização molecular do tumor, o *performance status*, a perda de peso e os tratamentos previamente realizados (2, 3).

Existem grandes variações na sobrevivência global nos doentes com NSCLC, mesmo entre aqueles que estão incluídos no mesmo estadiamento cTNM e que apresentam características clínicas e patológicas semelhantes. Esta constatação sugere que o estadiamento cTNM não é um preditor ideal de prognóstico (4, 5). No estadiamento cTNM são medidos os tumores pulmonares primários usando apenas uma

dimensão, e procede-se à identificação e localização de metástases, ganglionares e à distância. Somente a descrição “T”, referente à medida do tumor primário, fornece informação sobre o tamanho do tumor. No entanto, não é uma medida volumétrica, e não tem em consideração o grau de atividade metabólica da lesão. As descrições “N” e “M” indicam a presença de metástases, ganglionares e à distância, respetivamente, mas não consideram o volume metastático metabolicamente ativo (6).

A PET/CT com [¹⁸F]FDG tem indicações bem estabelecidas para o diagnóstico, estadiamento, planeamento do tratamento, avaliação da resposta à terapêutica e seguimento dos doentes com doenças oncológicas, incluindo o NSCLC (7). As informações fornecidas pela PET/CT com [¹⁸F]FDG resultam da interpretação visual das imagens complementada com a avaliação do *standardized uptake value* (SUV). No entanto, há um interesse crescente em outros dados, potencialmente extraíveis dessas mesmas imagens através da sua análise quantitativa. O *whole-body metabolic active tumor volume* (MATV-WB), medido em cm³, representando a carga tumoral individual de cada doente, pode ser obtido usando parâmetros baseados no volume do tumor primário e das lesões metastáticas, e na sua intensidade de captação de [¹⁸F]FDG. Esse tipo de informação parece apresentar elevado valor prognóstico, relacionando-se com a sobrevivência global dos doentes (8). Estudos publicados mostram que o MATV-WB tem, em doentes com NSCLC, um valor prognóstico maior do que o SUV (9-13), do que os fatores de prognóstico secundários e, possivelmente também, do que o sistema de estadiamento cTNM (9, 10, 14, 15). O MATV-WB parece ser capaz de fornecer informações adicionais à habitual interpretação da PET/CT com [¹⁸F]FDG, permitindo uma melhor estratificação de risco dos doentes. Este parâmetro poderá, assim, contribuir para a identificação dos doentes com NSCLC com pior prognóstico e maior risco de recidiva e de morte. Poderá, também, contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais personalizadas, identificando os doentes que podem beneficiar de tratamentos mais agressivos, como terapêuticas complementares à cirurgia, incrementos de dose em radioterapia, quimioterapia de consolidação ou a adição de novas terapêuticas com agentes dirigidos (*targeted*) e imunoterapia (16).

O objetivo deste estudo foi investigar, em doentes com NSCLC, o valor de uma metodologia de estadiamento cTNM-P que combina o estadiamento cTNM com o MATV-WB quantificado na PET/CT com [¹⁸F]FDG de estadiamento inicial, testando o seu poder estratificador e comparando a sua capacidade de previsão de sobrevivência global com a do estadiamento convencional cTNM.

1.2. MATERIAL E MÉTODOS

1.2.1. População estudada

Foram avaliados retrospectivamente 278 doentes com o diagnóstico de NSCLC que realizaram PET/CT com [¹⁸F]FDG para estadiamento inicial entre janeiro de 2010 e abril de 2016. Setenta e quatro (26,6%) eram do género feminino e 204 (73,4%) do género masculino, com idades compreendidas entre os 34 e os 88 anos [média ± desvio padrão (DP): 66 ± 10]. Nenhum dos doentes incluídos no estudo tinha metástases cerebrais (excluídas por ressonância magnética) ou história de outras neoplasias malignas. As tomografias PET/TC com [¹⁸F]FDG foram realizadas dentro de 15 dias após o diagnóstico e antes de qualquer intervenção terapêutica. Os tipos histológicos e os estadios cTNM da população estudada encontram-se apresentados na tabela 3.

Tabela 3 | Caracterização histológica e estadios cTNM da população estudada

	Número de doentes (n)	%
Tipo histológico		
Adenocarcinoma	172	61,9
Carcinoma epidermoide	61	21,9
Carcinoma adenoescamoso	19	6,8
Carcinoma adenomucinoso	11	4,0
Carcinoma pleomórfico	9	3,2
Carcinoma sarcomatoide	6	2,2
Estadio cTNM		
IA	21	7,6
IB	18	6,5
IIA	20	7,2
IIB	11	4,0
IIIA	43	15,5
IIIB	50	18,0
IV	115	41,4

Após a caracterização histológica do tumor pulmonar e o seu estadiamento cTNM, os doentes foram tratados de acordo com as estratégias terapêuticas mais adequadas às suas situações clínicas, conforme as *guidelines* de boas práticas em vigor.

1.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸F]FDG

Este foi um estudo monocêntrico e os exames PET/CT com [¹⁸F]FDG foram realizados segundo o protocolo existente no SMN do CHUC, elaborado de acordo com as recomendações da EANMMI. Os doentes cumpriram um jejum de 6 horas e antes da administração endovenosa de [¹⁸F]FDG os níveis glicémicos eram inferiores a 144 mg/dl. As atividades administradas variaram entre 207 e 573 MBq (média \pm DP: 362,6 \pm 59,2). As imagens foram adquiridas 55 a 110 minutos após a administração (média \pm DP: 61,8 \pm 7,5). As variações observadas nas atividades administradas e nos tempos de biodistribuição relacionaram-se com as condicionantes usuais da prática clínica (17). Os doentes foram posicionados em decúbito dorsal com os braços acima da cabeça e foram adquiridas imagens de corpo inteiro usando um tomógrafo PET/CT *General Electric Discovery ST* (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA). Os parâmetros de aquisição da CT para correção de atenuação e mapeamento anatómico foram os seguintes: 120 kV, *smart* mA (com valores de corrente compreendidos entre 10-200 mA e nível de ruído 35), pitch 1,5:1, rotação 0,5 s e espessura de corte de 3,75 mm. O estudo de emissão de PET foi obtido em modo 3D com 3 minutos de tempo de aquisição por posição de mesa, seguindo as recomendações do fabricante. Os dados recolhidos foram reconstruídos com *field of view* (FOV) de 70 cm de diâmetro e matriz de 256 x 256, usando o algoritmo de reconstrução iterativa 3D VUE Point, com 2 iterações, 35 *subsets* e aplicando um filtro, pós-reconstrução, de 4 mm *full width at half maximum*.

1.2.3. Metodologia

Foi registado o estadió cTNM atribuído a cada doente.

Atendendo ao número limitado de doentes incluídos no estudo, os doentes pertencentes aos sete estadios cTNM, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV, foram agrupados em estadió I (IA e IB) (n = 39), estadió II (IIA e IIB) (n = 31), estadió III (IIIA e IIIB) (n = 93) e estadió IV (n = 115).

Os exames PET/CT com [¹⁸F]FDG foram avaliadas retrospectivamente numa estação de trabalho dedicada ao pós-processamento de imagens (*Advanced Windows 4.4 GE Medical Systems*, Milwaukee, USA). As lesões de cada doente foram delineadas e avaliadas usando o *software Volume Computer Assisted Reading* (PET_VCAR) (*version vx1l_8_3_65*). O *software* PET_VCAR gerou regiões de interesse 3D no corpo inteiro, com base no valor limiar de SUV predefinido de 2,5. Os locais com captação fisiológica e/ou em lesões benignas foram excluídos, manualmente, por consenso entre dois médicos especialistas em medicina nuclear. Após este passo

de processamento inicial, foram obtidas regiões de interesse 3D, correspondentes ao tumor pulmonar primário e a todas as lesões metastáticas. Foi realizada análise quantitativa para cálculo do MATV-WB.

Foi registada a data do óbito dos doentes que morreram. Determinou-se, para cada doente, o tempo de seguimento calculado a partir da data da PET/CT com [¹⁸F]FDG de estadiamento inicial até à data da morte ou até ao final do estudo. O tempo de seguimento dos doentes variou entre 0,7 e 83,6 meses (média ± DP: 25,1 ± 20,3).

1.2.4. Análise estatística

Um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo para todos os testes realizados. Os valores dos dados quantitativos foram apresentados com média ± DP (mínimo-máximo) ou mediana (intervalo interquartil), os valores dos dados qualitativos com n (%) e os tempos de sobrevivência global com a média estimada.

Foram utilizados para a análise estatística dos dados o *software* SPSS (*version 23*, Armonk, NY, USA: *IBM Corp*) e o *software* R (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria).

Foi feita uma regressão multivariada de Cox na população total do estudo para avaliar a influência do MATV-WB, do estadiamento cTNM, da idade, do género e do tipo histológico no tempo de sobrevivência global.

A população total do estudo foi dividida aleatoriamente numa amostra de treino contendo 80% dos 278 casos em estudo e uma amostra de teste, para fins de validação, usando os casos restantes. A partir da amostra de treino, foram geradas 100 amostras aleatórias com reposição (*bootstrapping*) (18).

As capacidades preditivas do tempo de sobrevivência global do estadiamento cTMN e do MATV-WB foram avaliadas nas 100 amostras aleatórias obtidas. Para isso, os respetivos Índices de Concordância de Harrell (*C index*) foram calculados usando a função "*cindex*" da *package* "*dynpred*" do *software* R. A partir dos valores obtidos em cada uma das 100 amostras aleatórias, foi possível determinar um valor médio (e respetivo intervalo de confiança de 95%) para o *C index*, bem como para o valor de p . Posteriormente, as capacidades preditivas de sobrevivência global do estadiamento cTMN e do MATV-WB foram comparadas usando a função "*C*" da mesma *package* do *software* R (19-21).

Foi escolhido para ponto de corte para o MATV-WB o melhor valor de corte obtido de cada uma das 100 amostras aleatórias, usando a função "*cutp*" da *package* "*survMisc*" do *software* R. Este valor de corte foi validado na amostra de teste.

Determinaram-se e compararam-se as capacidades preditivas do tempo de sobrevivência global do MATV-WB e do MATV-WB com o ponto de corte escolhido, utilizando as funções do *software* R anteriormente descritas.

A população total do estudo foi então dividida em dois grupos com base no ponto de corte escolhido para o MATV-WB. A análise de Kaplan-Meier com o teste *Log-Rank* foi utilizada para comparar o tempo médio estimado de sobrevivência global entre os dois grupos. As taxas de sobrevivência aos um e aos cinco anos foram computadas e comparadas entre os indivíduos que estavam acima e abaixo do ponto de corte. O risco de mortalidade também foi avaliado através da determinação do *Hazard Ratio* e respetivo intervalo de confiança (IC) de 95%.

Os mesmos procedimentos descritos acima foram utilizados para escolher o melhor ponto de corte para o MATV-WB em cada subgrupo de doentes definidos pelos estadios cTNM I, II, III e IV e comparar os tempos de sobrevivência globais estimados, bem como as taxas de sobrevivência aos um e cinco anos, entre os doentes que estavam acima e abaixo dos pontos de corte. Nesses subgrupos, o número de vezes que amostras aleatórias com reposição (*bootstrapping*) foram extraídas das amostras de treino foram as seguintes: 13 vezes no estadio I, 10 vezes no estadio II, 33 vezes no estadio III e 41 vezes no estadio IV. O número de amostras obtidas dependeu do tamanho do subgrupo em análise.

Finalmente, usando a população total do estudo, determinou-se a capacidade de previsão do tempo de sobrevivência global de um novo sistema de estadiamento cTNM-P proposto e comparou-se com o sistema de estadiamento cTMN convencional usando as funções do *software* R descritas anteriormente.

1.3. RESULTADOS

1.3.1. O MATV-WB como preditor de sobrevivência global

Os valores de MATV-WB calculados são apresentados na tabela 4.

Na análise multivariada realizada através da regressão de Cox, avaliou-se a influência independente do MATV-WB, ajustada para o estadiamento cTNM e para os fatores de prognóstico secundários, idade, género e tipo histológico. Os valores de *Hazard Ratio* obtidos revelaram que o MATV-WB (bem como o estadiamento cTNM e a idade) foi um preditor independente e estatisticamente significativo do tempo de sobrevivência global (Tabela 5).

Tabela 4 | Valores de MATV-WB, em cm³, medidos na amostra total e nas subamostras divididas pelos estadios cTNM I, II, III e IV

	Número de doentes	Média±DP	Mínimo	Máximo	Mediana	Intervalo interquartil
Total	278	109,3±177,8	0,1	1181	46,5	10-136,4
Estadio I	39	19,8±35,1	0,2	202,6	6,3	2,2-23,7
Estadio II	31	31,7±41,3	0,3	176,3	12,7	5,3-49,5
Estadio III	93	76,7±92,5	0,2	398,1	40,2	11,5-93,5
Estadio IV	115	186,9±240,3	0,1	1181	99,2	33,4-238,1

Legenda: DP – desvio padrão.

Tabela 5 | *Hazard Ratio* ajustado para o MATV-WB, estadiamento cTNM, idade, género e tipo histológico. (Os valores estatisticamente significativos encontram-se destacados)

	<i>Hazard Ratio</i>	IC 95%	<i>p</i>
Idade	1,021	1,004-1,038	0,018
Género	0,765	0,512-1,142	0,190
Tipo histológico			0,439
Adenocarcinoma	referência		
Carcinoma epidermoide	1,288	0,854-1,942	0,227
Carcinoma adenoescamoso	0,891	0,441-1,801	0,748
Carcinoma pleomórfico	0,719	0,307-1,681	0,446
Carcinoma sarcomatoide	1,897	0,741-4,859	0,182
Carcinoma aenomucinoso	1,542	0,619-3,840	0,352
cTNM			<0,001
I	referência		
II	3,086	1,099-8,668	0,032
III	3,790	1,495-9,605	0,005
IV	10,056	4,019-25,161	<0,001
MATV-WB	1,002	1,001-1,003	<0,001

Legenda: IC – intervalo de confiança.

Dado que o MATV-WB e o estadiamento cTNM foram preditores independentes e estatisticamente significativos do tempo de sobrevivência global, as suas respetivas capacidades preditivas foram comparadas. A capacidade preditiva do MATV-WB não foi pior do que a do estadiamento cTNM (Tabela 6).

Tabela 6 | Comparação das capacidades preditivas do tempo de sobrevivência global do MATV-WB e do estadiamento cTNM

<i>C índice</i>				
	Média±DP	IC 95%	<i>p</i> (IC 95%)	<i>Z score</i> (IC 95%)
MATV-WB	0,7071±0,0009	0,7054-0,7089	0,773	-0,143
cTNM	0,7031±0,007	0,7017-0,7044	(0,741-0,806)	(-0,211 a -0,074)

Legenda: DP – desvio-padrão; IC – intervalo de confiança.

1.3.2. O MATV-WB com ponto de corte como preditor de sobrevivência global

Para encontrar uma maneira fácil e prática de usar clinicamente o parâmetro quantitativo MATV-WB foi calculado um ponto de corte. O valor de 49,5 foi identificado como o ponto de corte ideal ($p = 2,8 \times 10^{-12}$). Uma nova variável binária foi criada com base neste valor de ponto de corte: MATV-WB_{49,5} (“MATV-WB < 49,5”; “MATV-WB \geq 49,5”).

As capacidades preditivas do tempo de sobrevivência global do MATV-WB (*C índice* = 0,687) e do MATV-WB_{49,5} (*C índice* = 0,722) foram determinadas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre elas ($Z = -1,260$, $p = 0,209$), e a nova variável binária foi escolhida para aplicação prática.

Os doentes com MATV-WB < 49,5 tiveram um tempo médio estimado de sobrevivência global de $56,31 \pm 3,02$ meses (IC 95%: 50,40-62,23), enquanto aqueles com MATV-WB \geq 49,5 tiveram um tempo médio estimado de sobrevivência global de $21,66 \pm 2,20$ meses (IC 95%: 17,34-25,98). Houve diferença estatisticamente significativa nos tempos médios estimados de sobrevivência global, em meses, ($\text{Log-Rank} = 77,48$; $p < 0,001$) entre os dois grupos de doentes (Figura 3).

Foi determinada a probabilidade de sobrevivência aos um e cinco anos após o diagnóstico, de acordo com o valor do MATV-WB. A taxa de sobrevivência a um ano foi de 86,8% para os doentes com MATV-WB < 49,5 (erro padrão = 0,028) e apenas de 52,8% para os doentes com MATV-WB \geq 49,5 (erro padrão = 0,044). A taxa de sobrevivência aos cinco anos foi de 53,6% para os doentes com MATV-WB < 49,5 (erro padrão = 0,057) e não houve sobreviventes entre os doentes com MATV-WB \geq 49,5. O *Hazard Ratio* determinado foi de 4,12 ($p < 0,001$), estimando, com um intervalo de confiança de 95%, que um doente com um valor de MATV-WB \geq 49,5 tivesse um risco de mortalidade 2,93 a 5,79 vezes maior do que um doente com um valor de MATV-WB < 49,5.

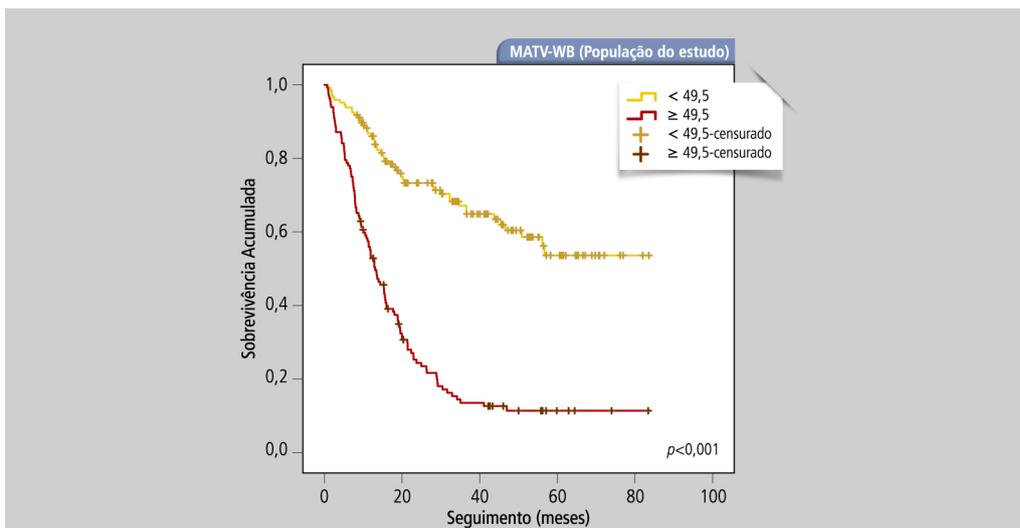


Figura 3 | Curvas de Kaplan-Meier comparando o tempo de sobrevivência global entre os grupos de doentes em função do MATV-WB, na população total estudada.

1.3.3. O MATV-WB com pontos de corte como preditor de sobrevivência global em cada estadio cTNM

Como era esperado houve diferença estatisticamente significativa nos tempos médios estimados de sobrevivência global entre os doentes nos diferentes estadios cTNM ($p < 0,001$). As curvas de sobrevivência para cada estadio cTNM são apresentadas na figura 4.

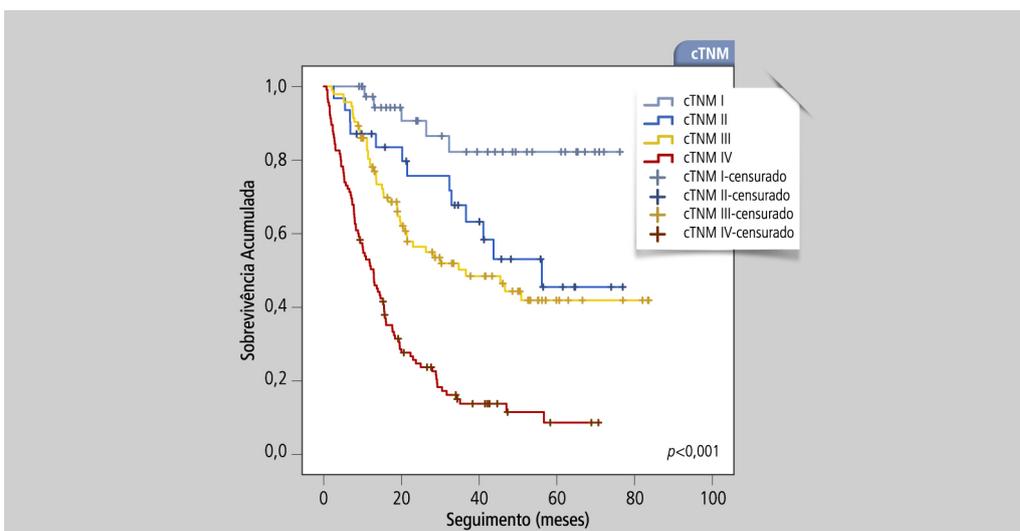


Figura 4 | Curvas de Kaplan-Meier comparando o tempo de sobrevivência global entre os grupos de doentes em função dos estadios cTNM, na população total estudada.

Assim, fazia sentido procurar pontos de corte para o MATV-WB em cada subgrupo de doentes por estadio cTNM. Os pontos de corte ótimos identificados foram: 23,7 para o estadio I, 52 para o estadio III e 48,8 para o estadio IV ($p = 0,029$, $p = 0,025$, $p = 0,001$, respetivamente). Para o estadio II, não se encontrou um ponto de corte capaz de discriminar os doentes ($p = 0,227$), de modo que o ponto de corte global de 49,5 foi usado. Os tempos médios estimados de sobrevivência global dos doentes nos estadios cTNM I, II, III e IV, em função do respetivo MATV-WB, são mostrados na figura 5.

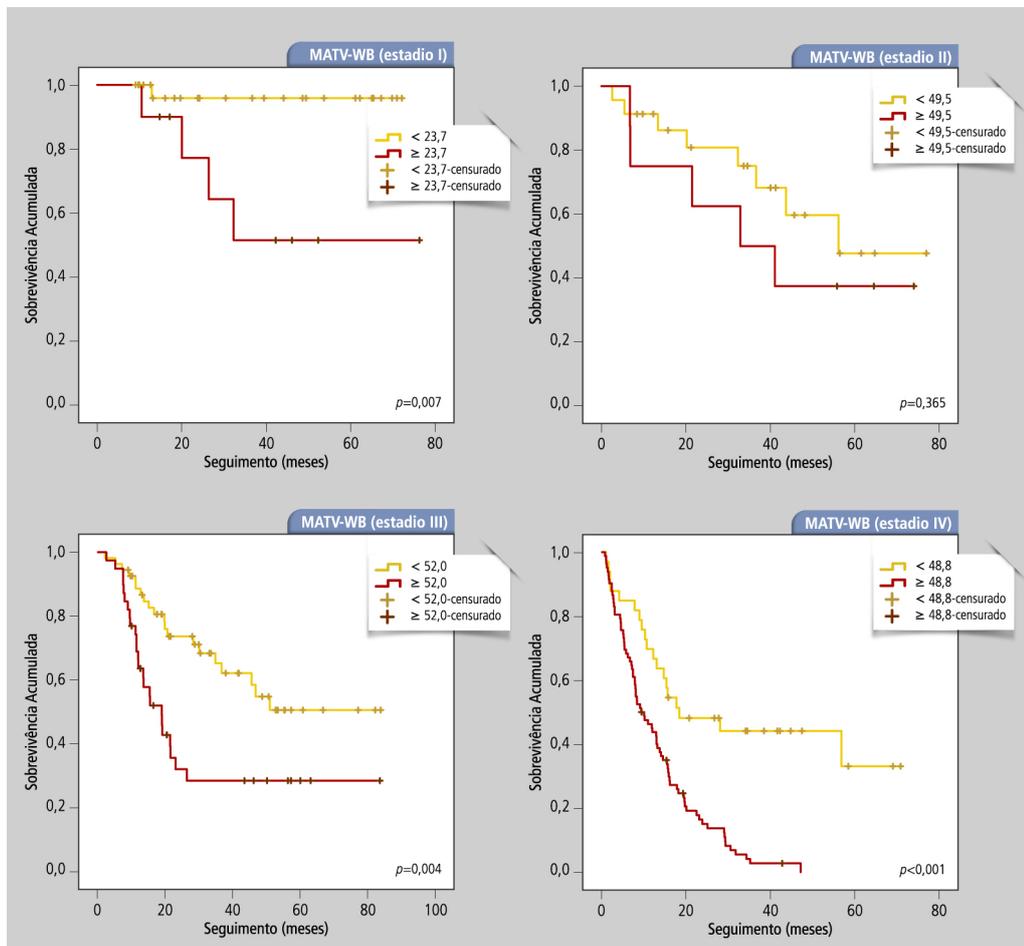


Figura 5 | Curvas de Kaplan-Meier comparando o tempo de sobrevivência global entre os grupos de doentes em função do MATV-WB, nos estadios cTNM I, II, III e IV.

Os doentes com valores de MATV-WB acima do ponto de corte em cada estadio apresentaram um pior prognóstico. Houve diferença estatisticamente significativa nos tempos médios estimados de sobrevivência global, em meses, entre os grupos de doentes definidos de acordo com os pontos de corte do MATV-WB nos esta-

dios cTNM I, III e IV. Em relação ao estadios II, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa, a diferença entre os dois grupos foi clinicamente significativa, uma vez que a diferença nos tempos médios estimados de sobrevivência global, entre os doentes com valores de MATV-WB < 49,5 e os doentes com valores de MATV-WB ≥ 49,5, foi de cerca de 12 meses. O pequeno número de doentes incluídos no estadios cTNM II pode explicar porque é que a diferença entre os grupos acima e abaixo do ponto de corte não foi estatisticamente significativa (Tabela 7).

As taxas de sobrevivência a um ano e aos cinco anos para os grupos de doentes acima e abaixo dos pontos de corte determinados para o MATV-WB em cada estadios cTNM foram, também, determinadas. Os doentes com valores de MATV-WB acima dos pontos de corte apresentaram taxas de sobrevivência mais baixas do que os doentes com valores de MATV-WB abaixo deles (Tabela 8).

Tabela 7 | Tempo médio estimado de sobrevivência global, em meses, de acordo com o ponto de corte definido para o MATV-WB em cada estadios cTNM

cTNM	TMES±EP	IC 95%	MATV-WB	TMES±EP	IC 95%	p*
I	66,54±3,97	58,8-74,3	< 23,7 ≥ 23,7	69,62±2,42 50,36±9,48	64,88-74,35 31,79-68,93	0,007
II	50,61±5,39	40,0-61,2	< 49,5 ≥ 49,5	53,67±6,27 41,36±9,72	41,39-65,95 22,31-60,41	0,365
III	46,35±3,80	39,0-53,8	< 52,0 ≥ 52,0	55,04±4,81 33,79±5,56	45,60-64,47 22,86-44,66	0,004
IV	19,14±1,98	15,3-23,0	< 48,8 ≥ 48,8	35,76±5,20 12,95±1,21	25,57-45,95 10,59-15,32	< 0,001

Legenda: *Teste de *Log-Rank*; TMES – tempo médio estimado de sobrevivência global; EP – erro padrão; IC – intervalo de confiança.

Tabela 8 | Taxa de sobrevivência (%) (média ± erro padrão) de acordo com o ponto de corte definido para o MATV-WB em cada estadios cTNM, aos um e cinco anos após o diagnóstico

	Estadio I		Estadio II		Estadio III		Estadio IV	
1 ano	< 23,7	≥ 23,7	< 49,5	≥ 49,5	< 52	≥ 52	< 48,8	≥ 48,8
	100	90±10	91±6	75±15	89±4	64±8	68±8	44±6
5 anos	< 23,7	≥ 23,7	< 49,5	≥ 49,5	< 52	≥ 52	< 48,8	≥ 48,8
	96±4	51±18	48±15	38±17	51±9	29±8	33±11	0

1.3.4. Estadiamento cTNM-P

Com base nos resultados obtidos foi investigada uma nova metodologia de estadiamento que se denominou como cTNM-PET (cTNM-P). Esta metodologia combina o estadiamento cTNM convencional e a habitual interpretação da PET/CT com [^{18}F]FDG com a informação do MATV-WB quantificado a partir das imagens de PET. Assim, os estadios cTNM foram subdivididos em subgrupos usando os pontos de corte determinados para o MATV-WB. Desta forma, foi obtido um novo sistema de estadiamento com os doentes estratificados por oito estadios, nomeadamente: estadio I (<23,7); estadio I ($\geq 23,7$); estadio II (<49,5); estadio II ($\geq 49,5$); estadio III (<52); estadio III (≥ 52); estadio IV (<48,8); estadio IV ($\geq 48,8$) (Figura 6 e tabela 8).

A capacidade preditiva de sobrevivência global do estadiamento cTNM-P ($C\ index = 0,730$) foi comparada com a do estadiamento cTNM ($C\ index = 0,699$). O estadiamento cTNM-P, em que a informação do MATV-WB estava associada ao estadiamento cTNM, apresentou maior capacidade preditiva relativamente à sobrevivência global dos doentes em comparação com o estadiamento cTNM isolado ($Z = -4,49$; $p < 0,001$).

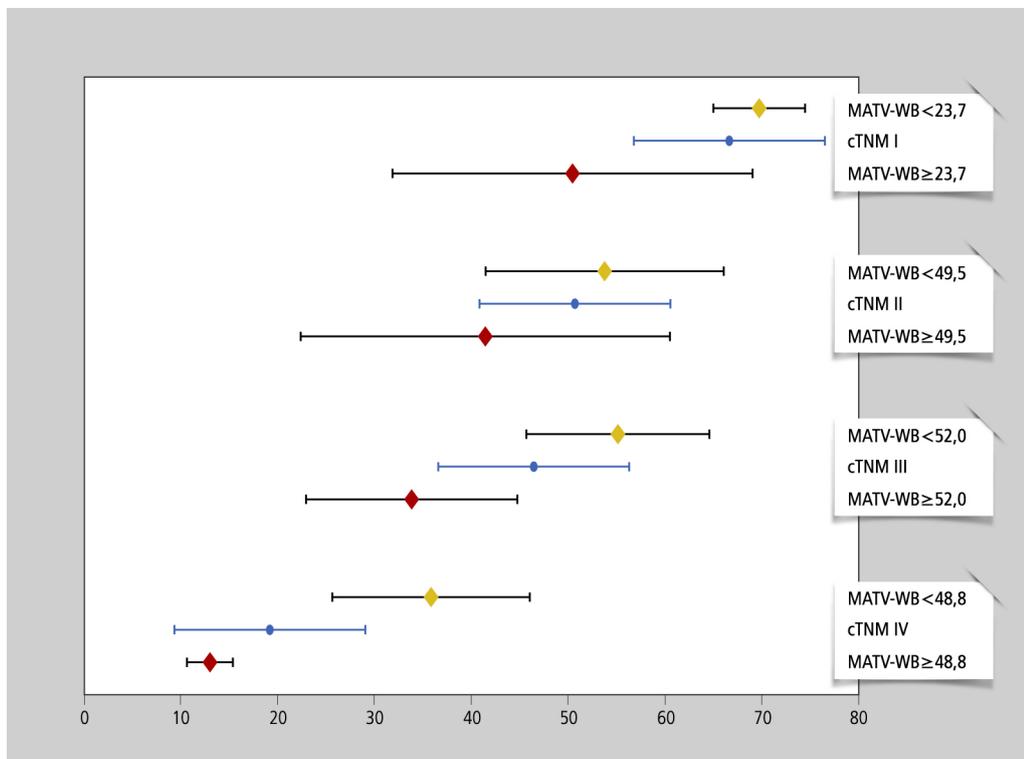


Figura 6 | Tempos médios estimados de sobrevivência global, em meses, (e respetivo intervalo de confiança de 95%) para os estadios cTNM e para os subgrupos de doentes em cada estadio com base no ponto de corte determinado para o MATV-WB.

1.4. DISCUSSÃO

O sistema de estadiamento cTNM utilizado para estabelecer o prognóstico dos doentes com NSCLC, bem como a estratégia terapêutica a que serão submetidos, não tem em consideração a carga tumoral metabolicamente ativa de cada doente. No entanto, esta informação parece ter importância, especialmente pelo seu valor prognóstico e pelo seu poder estratificador, sendo desejável a sua inclusão no estadiamento desses doentes. É importante identificar quais os doentes nos estadios I e II que apresentam pior prognóstico. Apesar de se encontrarem em estadios cTNM iniciais, com indicação cirúrgica, alguns desses doentes apresentam elevadas taxas de mortalidade aos cinco anos. O MATV-WB quantificado na PET/CT com [¹⁸F]FDG pode contribuir para a identificação desses doentes com indicação cirúrgica mas com elevado risco de recorrência e morte e que, deste modo, podem beneficiar de estratégias terapêuticas mais agressivas, complementares à cirurgia (22). O estadio IIIA é um estadio muito heterogêneo que abrange doentes com grandes variações no tamanho do tumor pulmonar primário e com grandes diferenças na localização e na extensão da doença metastática ganglionar. A estratégia terapêutica adotada para os doentes no estadio IIIA é, portanto, controversa, e não existe uma abordagem padronizada. A quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia, isoladas ou em combinação, são as opções terapêuticas usuais, e muitas vezes não há consenso sobre a melhor solução. Também neste grupo de doentes, uma melhor estratificação será claramente importante, permitindo que os doentes com menor risco sejam separados, beneficiando de uma abordagem cirúrgica mais alargada, daqueles que apresentam maior risco e que estão indicados para quimioterapia e radioterapia (23, 24). Entre os doentes no estadio IIIB, sem indicação cirúrgica e que são tratados com quimioterapia e radioterapia, aqueles com valores mais elevados de MATV-WB também têm pior prognóstico. Nestes doentes, doses mais elevadas de radioterapia, bem como regimes de quimioterapia de consolidação, podem melhorar a sobrevivência (16). O estadio IV também consiste num grupo muito heterogêneo de doentes, com prognósticos muito diferentes (12). Winther-Larsen e colaboradores argumentam que uma estimativa precisa do prognóstico dos doentes com NSCLC avançado é essencial antes de iniciar qualquer estratégia terapêutica paliativa, especialmente terapêuticas de segunda e de terceira linhas. Na opinião desse grupo de autores, a carga tumoral de cada doente, devido ao seu elevado valor prognóstico, apresenta-se como uma ferramenta clínica muito promissora que permite uma melhor seleção dos doentes para tratamentos paliativos (25). Assim, é previsível que este grupo de doentes beneficie muito de uma estratificação de acordo com o MATV-WB (26).

Neste trabalho propõe-se uma nova metodologia de estadiamento que se denominou cTNM-P. Combina-se o estadiamento cTNM com o parâmetro MATV-WB quantificado a partir das imagens PET da PET/CT com [¹⁸F]FDG realizada para estadiamento inicial. Esta nova classificação é uma maneira fácil de combinar essas duas informações (cTNM e MATV-WB). O parâmetro MATV-WB pode ser obtido na maioria dos equipamentos de medicina nuclear comercialmente disponíveis. Além disso, na grande maioria dos doentes são dispendidos menos de 5 minutos para realizar todos os procedimentos necessários para o cálculo do MATV-WB. Esta nova metodologia pode facilmente ser aplicada na prática clínica e é um melhor preditor de sobrevivência global, com poder estratificador superior em comparação com o estadiamento convencional cTNM, quando considerado isoladamente. Desta maneira pode contribuir para a otimização das decisões terapêuticas para os doentes com NSCLC. Neste estudo demonstrou-se que o MATV-WB tem valor prognóstico nos doentes com NSCLC, apresentando-se como um preditor de sobrevivência global estatisticamente significativo e independente do estadiamento cTNM, da idade, do gênero e do tipo histológico. Mostrou-se que a sua capacidade preditiva não foi somente independente do estadiamento cTNM, mas também não foi inferior. Os doentes com MATV-WB acima dos pontos de corte apresentaram tempos médios estimados de sobrevivência global e taxas de sobrevivência a um e aos cinco anos menores que aqueles com valores de MATV-WB abaixo dos pontos de corte. O MATV-WB, quantificado em PET/CT com [¹⁸F]FDG, poderá, assim, ser considerado como um parâmetro a valorizar no estadiamento inicial dos doentes com NSCLC. No entanto, estudos adicionais serão necessários para avaliar a melhor maneira de integrar essa informação nos nomogramas clínicos atualmente em uso.

Zhang e colaboradores propuseram também uma metodologia em que os valores prognósticos do estadiamento cTNM e do MATV-WB foram combinados através do cálculo de um índice que denominaram "*PET/CT volumetric prognostic (PVP) index*" (4). A metodologia proposta no trabalho aqui apresentado destina-se a combinar os valores prognósticos do estadiamento cTNM e do MATV-WB de uma forma mais fácil para aplicação clínica prática. Além de sua aplicação em doentes com NSCLC, a inclusão dessa informação quantitativa também pode ser importante para outras neoplasias malignas. Trabalhos publicados mostram que a quantificação da carga tumoral individual de cada doente tem valor prognóstico em tumores como o carcinoma da cabeça e pescoço (27), carcinoma da mama (28), mieloma múltiplo (29), linfoma folicular (30), carcinoma colorretal (31), carcinoma do colo do útero (32) e carcinoma pancreático (33).

A avaliação do valor prognóstico do MATV-WB deverá ser realizada através de estudos prospectivos e multicêntricos, considerando não apenas a sobrevivência global, mas

também a sobrevivência livre de doença ou a sobrevivência sem progressão da doença. Nesta análise retrospectiva, o pequeno número de doentes no estadiamento II (31 doentes) não permitiu tirar conclusões estatisticamente significativas para este estadiamento. Um número maior de doentes poderá permitir uma avaliação para todos os estadiamentos cTNM, nomeadamente IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV. Além disso, neste estudo, utilizou-se um tomógrafo com uma resolução espacial de cerca de 6 mm e uma sensibilidade de deteção de 0,2%. Equipamentos de última geração podem atingir uma resolução espacial de cerca de 4 mm e uma sensibilidade de deteção de 0,9% (34). Esses dispositivos, com valores de sensibilidade e resolução espacial mais favoráveis, permitirão realizar análises quantitativas mais precisas. O uso clínico generalizado do MATV-WB quantificado em PET/CT com [¹⁸F]FDG implica que este parâmetro possa ser comparável entre exames e entre doentes, independentemente do sistema PET/CT usado. Isso exigirá maior atenção em relação a todas as variáveis que podem influenciar a quantificação, como a atividade administrada e o tempo de biodistribuição. Será necessário padronizar protocolos e procedimentos, harmonizar a preparação dos doentes, bem como as condições de aquisição, reconstrução e processamento de imagens. Será fundamental, também, padronizar metodologias para análise e quantificação do MATV-WB (35).

No entanto, apesar de todos os aspetos que têm ainda que ser esclarecidos e otimizados pode-se afirmar, com base nos resultados obtidos, que a carga tumoral metabolicamente ativa de cada doente é um parâmetro quantitativo com elevado valor prognóstico que deve ser tido em consideração no processo de estadiamento inicial dos doentes com NSCLC.

1.5. CONCLUSÕES

Nos doentes com NSCLC, o MATV-WB, quantificado na PET/CT com [¹⁸F]FDG de estadiamento inicial, é um preditor independente e estatisticamente significativo de sobrevivência global. O algoritmo cTNM-P que combina o estadiamento cTNM e o MATV-WB tem um valor prognóstico superior ao do estadiamento convencional cTNM considerado isoladamente, e permite uma melhor estratificação dos doentes.

Os resultados aqui apresentados devem ser validados em populações maiores e através de estudos prospetivos multicêntricos.

1.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UYBICO, S.J.; WU, C.C.; SUH, R.D.; LE, N.H.; BROWN, K.; KRISHNAM, M.S. – Lung cancer staging essentials: the new TNM staging system and potential imaging pitfalls. *Radiographics*. 2010;30(5):1163-81.
2. BRUNDAGE, M.D.; DAVIES, D.; MACKILLOP, W.J. – Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest*. 2002;122(3):1037-57.
3. GRIVAUX, M.; ZUREIK, M.; MARSAL, L.; ASSELAIN, B.; PEUREUX, M.; CHAVAILLON, J.M.; *et al.* – Five year survival for lung cancer patients managed in general hospitals. *Rev Mal Respir*. 2009;26(1):37-44.
4. ZHANG, H.; WROBLEWSKI, K.; JIANG, Y.; PENNEY, B.C.; APPELBAUM, D.; SIMON, C.A.; *et al.* – A new PET/CT volumetric prognostic index for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;89(1):43-9.
5. GOLDSTRAW, P.; CROWLEY, J.; CHANSKY, K.; GIROUX, D.J.; GROOME, P.A.; RAMI-PORTA, R.; *et al.* – The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706-14.
6. BALL, D.L.; FISHER, R.; BURMEISTER, B.; GRAHAM, P.; JOSEPH, D.; PENNIMENT, M.; *et al.* – Stage is not a reliable indicator of tumor volume in non-small cell lung cancer: a preliminary analysis of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 99-05 database. *J Thorac Oncol*. 2006;1(7):667-72.
7. KRAUSE, B.J.; SCHWARZENBÖCK, S.; SOUVATZOGLOU, M. – FDG PET and PET/CT. *Recent Results Cancer Res*. 2013;187:351-69.
8. CASTELLI, J.; DE BARI, B.; DEPEURSINGE, A.; SIMON, A.; DEVILLERS, A.; ROMAN JIMENEZ, G.; *et al.* – Overview of the predictive value of quantitative 18 FDG PET in head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;108:40-51.
9. ZHANG, H.; WROBLEWSKI, K.; APPELBAUM, D.; PU, Y. – Independent prognostic value of whole-body metabolic tumor burden from FDG-PET in non-small cell lung cancer. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2013;8(2):181-91.
10. LEE, P.; BAZAN, J.G.; LAVORI, P.W.; WEERASURIYA, D.K.; QUON, A.; LE, Q.T.; *et al.* – Metabolic tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated definitively for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(1):52-8.
11. LIAO, S.; PENNEY, B.C.; WROBLEWSKI, K.; ZHANG, H.; SIMON, C.A.; KAMPALATH, R.; *et al.* – Prognostic value of metabolic tumor burden on ¹⁸F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(1):27-38.
12. LIAO, S.; PENNEY, B.C.; ZHANG, H.; SUZUKI, K.; Pu, Y. – Prognostic value of the quantitative metabolic volumetric measurement on ¹⁸F-FDG PET/CT in Stage IV nonsurgical small-cell lung cancer. *Acad Radiol*. 2012;19(1):69-77.
13. ZHANG, H.; WROBLEWSKI, K.; LIAO, S.; KAMPALATH, R.; PENNEY, B.C.; ZHANG, Y.; *et al.* – Prognostic value of metabolic tumor burden from ¹⁸F-FDG PET in surgical patients with non-small-cell lung cancer. *Acad Radiol*. 2013;20(1):32-40.
14. CHEN, H.H.; CHIU, N.T.; SU, W.C.; GUO, H.R.; LEE, B.F. – Prognostic value of whole-body total lesion glycolysis at pretreatment FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2012;264(2):559-66.
15. OBARA, P.; PU, Y. – Prognostic value of metabolic tumor burden in lung cancer. *Chin J Cancer Res*. 2013;25(6):615-22.

16. BAZAN, J.G.; DUAN, F.; SNYDER, B.S.; HORNG, D.; GRAVES, E.E.; SIEGEL, B.A.; *et al.* – Metabolic tumor volume predicts overall survival and local control in patients with stage III non-small cell lung cancer treated in ACRIN 6668/RTOG 0235. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(1): 17-24.
17. GRAHAM, M.M.; BADAWI, R.D.; WAHL, R.L. – Variations in PET/CT methodology for oncologic imaging at U.S. academic medical centers: an imaging response assessment team survey. *J Nucl Med*. 2011;52(2):311-7.
18. STEYERBERG, E.W.; HARRELL, F.E.; BORSBOOM, G.J.; EIJKEMANS, M.J.; VERGOUWE, Y.; HABBEMA, J.D. – Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):774-81.
19. HARRELL, F.E.; CALIFF, R.M.; PRYOR, D.B.; LEE, K.L.; ROSATI, R.A. – Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*. 1982;247(18):2543-6.
20. HARRELL, F.E.; LEE, K.L.; CALIFF, R.M.; PRYOR, D.B.; ROSATI, R.A. – Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med*. 1984;3(2):143-52.
21. HARRELL, F.E.; LEE, K.L.; MARK, D.B. – Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15(4):361-87.
22. LIU, J.; DONG, M.; SUN, X.; LI, W.; XING, L.; YU, J. – Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146195.
23. ALBAIN, K.S.; SWANN, R.S.; RUSCH, V.W.; TURRISI, A.T.; SHEPHERD, F.A.; SMITH, C.; *et al.* – Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9687):379-86.
24. VAN MEERBEECK, J.P.; KRAMER, G.W.; VAN SCHIL, P.E.; LEGRAND, C.; SMIT, E.F.; SCHRAMEL, F.; *et al.* – Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):442-50.
25. WINTHER-LARSEN, A.; FLEDELIUS, J.; SORENSEN, B.S.; MELDGAARD, P. – Metabolic tumor burden as marker of outcome in advanced EGFR wild-type NSCLC patients treated with erlotinib. *Lung Cancer*. 2016;94:81-7.
26. LEE, J.W.; LEE, S.M.; YUN, M.; CHO, A. – Prognostic Value of Volumetric Parameters on Staging and Posttreatment FDG PET/CT in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41(5):347-53.
27. PAK, K.; CHEON, G.J.; NAM, H.Y.; KIM, S.J.; KANG, K.W.; CHUNG, J.K.; *et al.* – Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med*. 2014;55(6):884-90.
28. MARINELLI, B.; ESPINET-COL, C.; ULANER, G.A.; McARTHUR, H.L.; GONEN, M.; JOCHELSON, M.; *et al.* – Prognostic value of FDG PET/CT-based metabolic tumor volumes in metastatic triple negative breast cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;6(2):120-7.
29. McDONALD, J.E.; KESSLER, M.M.; GARDNER, M.W.; BUROS, A.F.; NTAMBI, J.A.; WAHEED, S.; *et al.* – Assessment of Total Lesion Glycolysis by ¹⁸F FDG PET/CT Significantly Improves Prognostic Value of GEP and ISS in Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2016.
30. MEIGNAN, M.; COTTEREAU, A.S.; VERSARI, A.; CHARTIER, L.; DUPUIS, J.; BOUSSETTA, S.; *et al.* – Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies. *J Clin Oncol*. 2016.
31. MARCUS, C.; WRAY, R.; TAGHIPOUR, M.; MARASHDEH, W.; AHN, S.J.; MENA, E.; *et al.* – JOURNAL CLUB: Value of Quantitative FDG PET/CT Volumetric Biomarkers in Recurrent Colorectal Cancer Patient Survival. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(2):257-65.

32. HONG, J.H.; JUNG, U.S.; MIN, K.J.; LEE, J.K.; KIM, S.; EO, J.S. – Prognostic value of total lesion glycolysis measured by ^{18}F -FDG PET/CT in patients with locally advanced cervical cancer. *Nucl Med Commun.* 2016;37(8):843-8.
33. KANG, C.M.; LEE, S.H.; HWANG, H.K.; YUN, M.; LEE, W.J. – Preoperative Volume-Based PET Parameter, MTV2.5, as a Potential Surrogate Marker for Tumor Biology and Recurrence in Resected Pancreatic Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(9):e2595.
34. JAKOBY, B.W.; BERCIER, Y.; CONTI, M.; CASEY, M.E.; BENDRIEM, B.; TOWNSEND, D.W. – Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner. *Phys Med Biol.* 2011;56(8):2375-89.
35. LASNON, C.; MAJDOUB, M.; LAVIGNE, B.; DO, P.; MADELAINE, J.; VISVIKIS, D.; *et al.* – ^{18}F -FDG PET/CT heterogeneity quantification through textural features in the era of harmonisation programs: a focus on lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(13):2324-35.

2. A análise quantitativa acresce informação à interpretação da PET/CT com [¹⁸F]FDG nos doentes com carcinoma do pulmão

2.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A PET/CT com [¹⁸F]FDG tem indicações bem estabelecidas nos doentes com doenças oncológicas, incluindo o NSCLC (1). Este papel deve-se às informações fenotípicas que a PET/CT com [¹⁸F]FDG tem a capacidade de fornecer. Uma questão muito atual é se este exame imagiológico pode fornecer informações adicionais, com relevância prognóstica, que possam não ser evidenciadas pela simples interpretação visual. Estudos recentes demonstram que é possível recolher e analisar informações contidas nas imagens médicas relacionáveis com as características genéticas do tumor (2, 3). O conceito *radiomics* sustenta que as imagens médicas contêm, além das informações habituais recolhidas pela análise visual, importantes informações adicionais quantificáveis (4) que podem ser recolhidas a partir do processamento de certas características da imagem (5). Em relação à PET/CT com [¹⁸F]FDG, parâmetros como o *maximum standardized uptake value* (SUVmax), o *metabolic active tumour volume* (MATV) e o *total lesion glycolysis* (TLG) parecem acrescentar informação aos aspetos visualmente detetáveis, apresentando valor prognóstico no NSCLC, quer em doentes com indicação cirúrgica quer em doentes sem essa indicação (6-8). O SUVmax quantifica a intensidade de captação da [¹⁸F]FDG refletindo o grau metabólico e a agressividade tumoral. O MATV quantifica o volume tumoral com captação de [¹⁸F]FDG, espelhando assim a massa tumoral metabolicamente ativa. Por sua vez, o TLG (isto é, o produto do SUVmean x MATV) relaciona a intensidade de captação da [¹⁸F]FDG com o volume do tumor metabolicamente ativo, refletindo a carga tumoral. Mais recentemente, a identificação e quantificação da heterogeneidade da captação intratumoral de [¹⁸F]FDG ganhou um interesse particular em várias neoplasias devido à sua associação com prognósticos piores (9, 10). A identificação da heterogeneidade metabólica (HM) intratumoral pode ser potencialmente realizada através da análise visual das imagens da PET/CT com [¹⁸F]FDG mas várias metodologias alternativas têm sido propostas para tentar melhorar essa capacidade de deteção e permitir a sua quantificação (11).

Os tumores malignos são biologicamente complexos e apresentam frequentemente comportamentos heterogêneos, nomeadamente na expressão genética, bioquímica e histopatológica (12). Esta heterogeneidade tumoral pode estar presente na mesma lesão, resultando na presença de subvolumes tumorais com diferenças regionais, nomeadamente na proliferação e morte celular, estrutura vascular e atividade metabólica (13). A presença de heterogeneidade tumoral tem valor prognóstico, relacionando-se com uma maior probabilidade de metastização e recorrência (14), de progressão da doença e ausência de resposta à terapêutica (15). Apesar da sua alta especificidade, as técnicas de identificação e quantificação de heterogeneidade em tumores sólidos utilizando biomarcadores histológicos, são complexas e envolvem a colheita de amostras. São, portanto, metodologias invasivas com muitos erros de amostragem (16). Pelo contrário, o uso de biomarcadores de imagem permite a identificação não invasiva da presença de heterogeneidade. Além de fornecer informações globais de toda a lesão tumoral, as técnicas de imagem também podem ser facilmente repetidas (17). Assim, a heterogeneidade de uma lesão tumoral pode ser avaliada quantificando as características *radiômicas* da sua imagem médica, por exemplo, quantificando o parâmetro entropia (ET), fazendo-o de um modo potencialmente mais eficaz do que através da avaliação visual (18). No entanto, é ainda necessário realizar uma validação adequada das múltiplas técnicas existentes para identificação e quantificação da heterogeneidade tumoral, de modo a permitir a sua aplicação clínica (19). Fang e colaboradores perceberam o elevado potencial clínico da quantificação da heterogeneidade tumoral em imagiologia molecular, tanto no planeamento da abordagem terapêutica como na estratificação prognóstica dos doentes oncológicos. Assim, com o objetivo de identificar e quantificar essa heterogeneidade tumoral, desenvolveram um *software* que denominaram *Chang-Gung Image Texture Analysis (CGITA) Toolbox* e tornaram-no disponível para uso académico pela comunidade científica (20).

Os objetivos deste trabalho foram: 1) testar a aplicabilidade clínica do *software* CGITA para identificação e quantificação de HM; 2) investigar se a quantificação de HM através do parâmetro ET (Entropia) representa um valor acrescido em relação à identificação visual de HM; 3) investigar se uma análise quantitativa através da obtenção dos parâmetros ET, SUVmax, MATV e TLG adiciona informação à habitual interpretação da PET/CT com [¹⁸F]FDG em doentes com NSCLC, avaliando o seu valor prognóstico através da relação desses parâmetros com a sobrevivência global.

2.2. MATERIAL E MÉTODOS

2.2.1. População estudada

Avaliaram-se retrospectivamente 215 doentes com o diagnóstico de NSCLC que realizaram PET/CT com [¹⁸F]FDG para estadiamento inicial, entre março de 2011 e dezembro de 2015. Dos 215 doentes incluídos no estudo, 57 (26,5%) eram do género feminino e 158 (73,5%) do género masculino e tinham idades compreendidas entre os 34 e os 88 anos (média ± DP: 67,2 ± 10). Os tipos histológicos e os estadios cTNM da população estudada encontram-se apresentados na tabela 9.

Tabela 9 | Caracterização histológica e estadios cTNM da população estudada

	Número de doentes (n)	%
Tipo histológico		
Adenocarcinoma	137	63,7
Carcinoma epidermoide	47	21,8
Carcinoma adenoescamoso	12	5,6
Carcinoma adenomucinoso	7	3,3
Carcinoma pleomórfico	7	3,3
Carcinoma sarcomatoide	5	2,3
Estadio cTNM		
IA	12	5,6
IB	14	6,5
IIA	13	6
IIB	8	3,7
IIIA	35	16,3
IIIB	35	16,3
IV	98	45,6

As tomografias PET/CT foram realizadas no prazo de 15 dias após o diagnóstico e antes de qualquer intervenção terapêutica. Após a caracterização histológica do tumor pulmonar e o seu estadiamento cTNM, os doentes foram tratados de acordo com as estratégias terapêuticas mais adequadas às suas situações clínicas, conforme as *guidelines* de boas práticas em vigor. Dos 215 doentes avaliados, 82 foram classificados como pertencendo a estadios com indicação cirúrgica (estadios I, II e IIIA) e 133 a estadios sem indicação cirúrgica (estadios IIIB e IV).

2.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸F]FDG

O protocolo de aquisição do exame corresponde ao já previamente descrito na página 34.

As atividades administradas variaram entre 207 e 536 MBq (média \pm DP: 358,9 \pm 59,6). As imagens foram adquiridas 55 a 110 minutos após a administração endovenosa do radiofármaco (média \pm DP: 62,8 \pm 7,7).

2.2.3. Metodologia

Os exames PET/CT com [¹⁸F]FDG foram retrospectivamente avaliados numa estação de processamento de imagens (*Advanced Workstation 4.4 GE Medical Systems*, Milwaukee, USA) e o tumor primitivo de cada doente foi delineado e analisado usando o *software Volume Computer Assisted Reading* (PET_VCAR) (*version vxtl_8_3_65*). Apenas foram incluídos doentes com tumores primitivos com eixo axial igual ou superior a 18 mm (previamente medidos utilizando a componente CT da PET/CT) para minimizar o efeito de volume parcial. As medidas do eixo axial, em mm, variaram entre 18 e 137 mm (média \pm DP: 47,7 \pm 23,1). O *software* PET_VCAR possibilitou, com base no valor limiar de SUV pré-definido de 2,5, gerar uma região de interesse 3D no tumor primitivo de cada doente. Permiteu, em seguida, a sua análise quantitativa, obtendo-se os parâmetros quantitativos SUVmax, MATV e TLG para cada tumor. Os volumes tumorais obtidos pelo *software* PET_VCAR foram guardados no formato *Digital Imaging and Communications in Medicine-Radiotherapy* (DICOM-RT) e posteriormente analisados usando o *software* CGITA (*version 1.3, April, 2014*). Este *software*, disponível para uso académico e científico baseia-se em *matrix laboratory* (MATLAB). Permite a análise textural de imagens moleculares, identificando e quantificando diferenças locais nos níveis de intensidade de captação de [¹⁸F]FDG. Dos vários índices de heterogeneidade disponíveis foi selecionado o índice ET para avaliação da HM. A entropia de uma imagem pode ser definida como a quantificação numérica da aleatoriedade dessa imagem. Quanto maior for o índice ET, mais “não normalizada” é a imagem analisada, correspondendo a uma maior heterogeneidade das intensidades de captação, neste caso, de [¹⁸F]FDG.

Os exames PET/CT com [¹⁸F]FDG foram reavaliados por dois médicos especialistas em medicina nuclear com o objetivo de identificar e quantificar visualmente a presença de HM. Para este fim, foi atribuída uma pontuação a cada tumor primitivo, por consenso. À ausência de HM (distribuição homogénea de [¹⁸F]FDG) foi atribuída um valor de 0; à presença de heterogeneidade discreta foi atribuída um valor de 1; foi atribuído

um valor de 2 à heterogeneidade moderada e, a uma distribuição muito heterogênea de [¹⁸F]FDG, sugerindo HM marcada, foi atribuído um valor de 3.

Registou-se, nos doentes que morreram, a data do óbito. Determinou-se, para cada doente, o tempo de seguimento calculado a partir da data de realização da PET/CT com [¹⁸F]FDG de estadiamento inicial até à data da morte ou até ao final do estudo. O tempo de seguimento dos doentes variou entre 0,7 e 67,6 meses (média ± DP: 23,2 ± 17,7).

2.2.4. Análise estatística

Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo para todos os testes realizados. Os valores dos dados quantitativos foram apresentados com média ± DP (mínimo-máximo) ou mediana (intervalo interquartil), dependendo se a sua distribuição era normal ou não normal. Os valores dos dados qualitativos foram apresentados com *n* (%) e os tempos de sobrevivência global com a média estimada.

Para a análise estatística dos dados foram utilizados o *software* SPSS (*version* 23, Armonk, NY, USA: IBM Corp) e o *software* R (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria). O *C index* de Harrell (Índice de concordância de Harrell) e respetivos intervalos de confiança de 95% foram calculados para cada um dos parâmetros quantitativos, utilizando *bootstrapping* para 100 amostras. Para cada parâmetro quantitativo foram testados todos os valores observados e foi escolhido como ponto de corte o ponto com a melhor capacidade discriminativa. Comparou-se o tempo médio estimado de sobrevivência global entre grupos utilizando a análise de Kaplan-Meier com o teste de *Log-Rank*. Avaliou-se a influência dos vários parâmetros no tempo de sobrevivência global, através da regressão multivariada de Cox.

2.3. RESULTADOS

2.3.1. Quantificação e análise visual da heterogeneidade metabólica

Os valores do índice ET calculados pelo *software* CGITA variaram entre 0,69 e 3,94 (média ± DP: 3,4 ± 0,4).

Através da análise visual da heterogeneidade metabólica (AVHM), 47 dos 215 tumores primitivos avaliados foram classificados como não tendo HM atribuindo-se-lhes

o valor 0; 65 foram considerados como tendo HM discreta atribuindo-se-lhes o valor 1; 53 foram considerados como tendo HM moderada atribuindo-se-lhes o valor 2, e 50 foram considerados como tendo marcada HM atribuindo-se-lhes o valor 3.

Encontrou-se uma correlação positiva, fraca mas estatisticamente significativa, entre as duas variáveis (ET e AVHM) ($Rho = 0,204$, $p = 0,003$). Para comparar o tempo de sobrevivência global entre grupos de doentes, foi determinado um ponto de corte para a variável AVHM dividindo a amostra em dois grupos: um composto por doentes com valores de AVHM de 0 e 1, e outro com valores de AVHM de 2 e 3. Foi também determinado um ponto de corte para a variável ET que novamente dividiu a amostra em dois grupos: um com doentes com valores de ET inferiores a 3,29, e outro com doentes com valores de ET acima de 3,29 (Figura 7).

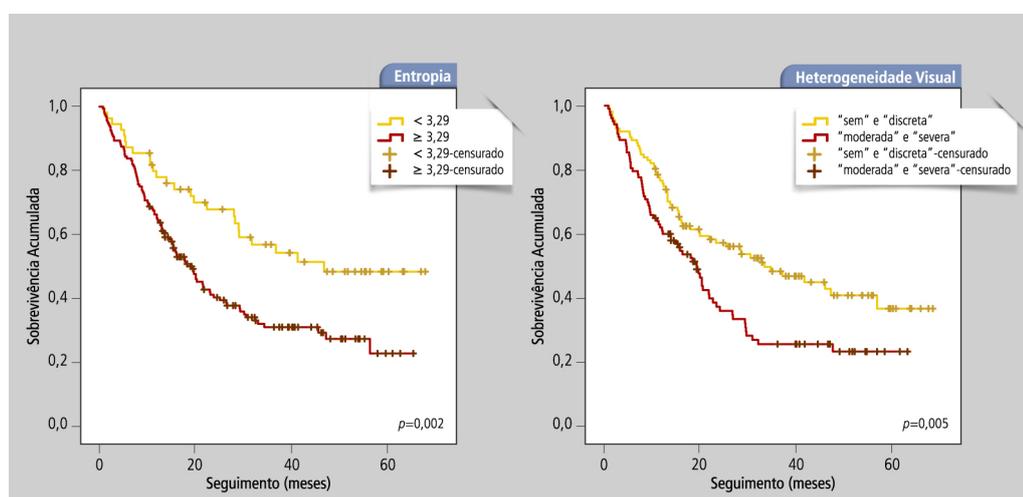


Figura 7 | Curvas de Kaplan-Meier comparando a sobrevivência global entre grupos de doentes em função da heterogeneidade metabólica, avaliada quantitativamente pelo parâmetro entropia (ET) e avaliada por análise visual.

Ambas as variáveis foram preditoras de sobrevivência global, com uma diferença estatisticamente significativa, no tempo médio estimado de sobrevivência global (em meses), entre os subgrupos formados com base no ponto de corte determinado para AVHM e ET (Tabela 10).

Realizou-se análise multivariada para saber qual das variáveis (ET ou AVHM) apresentou maior capacidade preditiva. Foram adicionadas variáveis significativamente relacionadas com a sobrevivência global, tais como idade ($p = 0,038$), género ($p = 0,044$ para o género masculino) e estadiamento cTNM ($p < 0,001$). Não foi incluído o tipo histológico no modelo porque se constatou que não houve relação estatisticamente significativa entre ele e a sobrevivência global ($p = 0,297$).

Tabela 10 | Tempo médio estimado de sobrevivência global com base nos pontos de corte determinados para o parâmetro entropia e para a análise visual da heterogeneidade metabólica

	Ponto de corte	TMES (meses)	<i>p</i> *
ET	< 3,29	42,7	0,002
	≥ 3,29	28,3	
AVHM	"sem" e "discreta"	37,6	0,005
	"moderada" e "severa"	25,7	

Legenda: *Teste de *Log-Rank*; ET – entropia; AVHM – análise visual da heterogeneidade metabólica; TMES – tempo médio estimado de sobrevivência global.

A análise multivariada indicou que o parâmetro ET, bem como o estadiamento cTNM, eram preditores independentes e estatisticamente significativos do tempo de sobrevivência global. Pelo contrário, a AVHM não emergiu como um preditor estatisticamente significativo (Tabela 11).

Tabela 11 | Análise multivariada da capacidade preditiva do tempo de sobrevivência global para entropia, análise visual da heterogeneidade metabólica, idade, gênero masculino e estadiamento cTNM. (Os valores estatisticamente significativos encontram-se destacados)

	<i>Hazard Ratio</i>	IC 95%	<i>p</i>
Idade	1,013	0,995-1,033	0,160
Gênero masculino	1,417	0,922-2,177	0,112
Estadio cTNM			<0,001
I	referência		
II	2,816	0,878-9,037	0,082
IIIA	3,120	1,025-9,493	0,045
IIIB	3,672	1,226-11,001	0,045
IV	10,135	3,674-27,956	<0,001
ET	2,092	1,199-3,650	0,009
AVHM			0,150
"sem"	referência		
"discreta"	1,043	0,597-1,821	0,882
"moderada"	1,018	0,581-1,786	0,949
"severa"	1,625	0,936-2,820	0,085

Legenda: ET – entropia; AVHM – análise visual da heterogeneidade metabólica; IC – intervalo de confiança.

2.3.2. Entropia, SUVmax, MATV e TLG como parâmetros quantitativos preditores de sobrevivência global

Os valores de ET, SUVmax, MATV e TLG foram calculados e registados, separadamente, para a amostra total, para os doentes em estadios com indicação cirúrgica e para os doentes em estadios sem essa indicação. Para cada parâmetro quantitativo, calculou-se o *C index* (IC 95%) e demonstrou-se que todos eles eram preditores estatisticamente significativos de sobrevivência. Para comparar o tempo de sobrevivência global entre grupos, foram determinados, a partir de todos os valores de cada parâmetro quantitativo, pontos de corte. Foi escolhido, para valor de ponto de corte, aquele com melhor capacidade discriminativa. Com base nesses pontos de corte, confirmou-se que todos esses parâmetros quantitativos, nomeadamente ET (Figura 8), SUVmax (Figura 9), MATV (Figura 10) e TLG (Figura 11), foram preditores de sobrevivência global, na população total, nos estadios com indicação cirúrgica e nos estadios sem indicação cirúrgica. Nos três grupos (amostra total, estadios cirúrgicos e estadios não cirúrgicos), os doentes com valores acima dos pontos de corte determinados apresentaram um tempo médio estimado de sobrevivência global significativamente mais curto (Tabela 12).

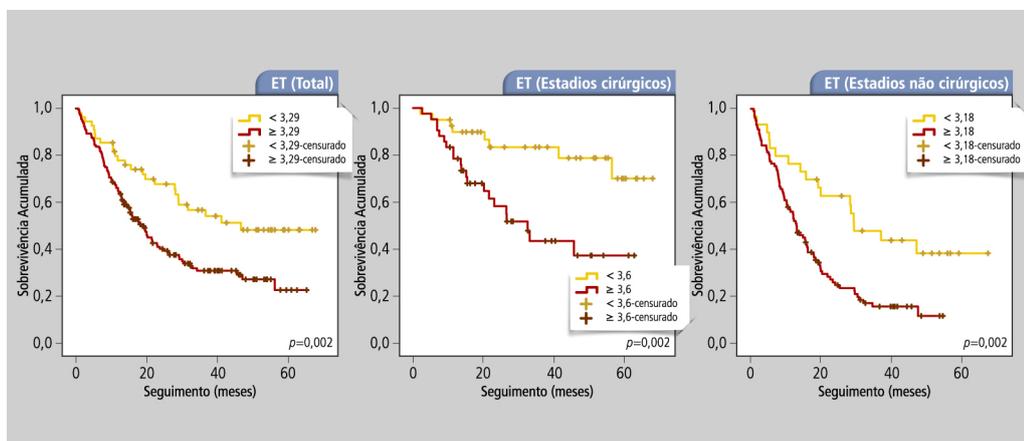


Figura 8 | Curvas de Kaplan-Meier comparando a sobrevivência global entre grupos de doentes em função do parâmetro quantitativo ET, na população total, nos doentes em estadios cirúrgicos e nos doentes em estadios não cirúrgicos.

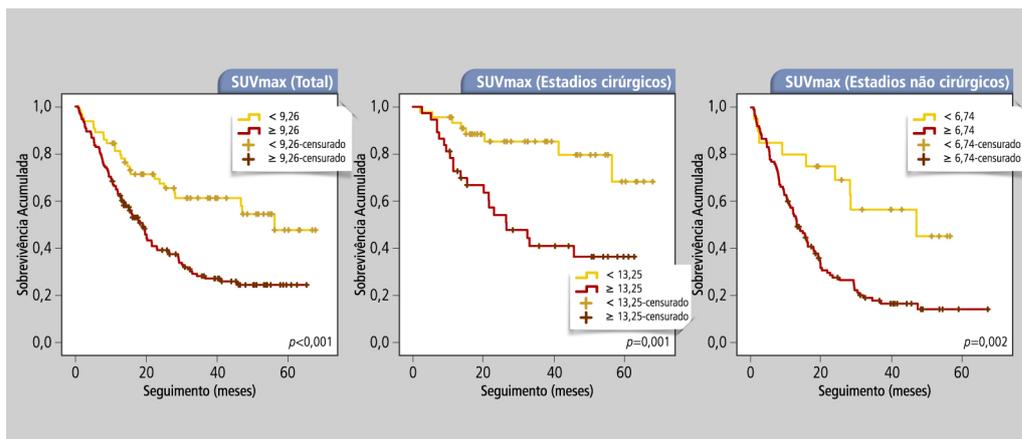


Figura 9 | Curvas de Kaplan-Meier comparando a sobrevivência global entre grupos de doentes em função do parâmetro quantitativo SUVmax, na população total, nos doentes em estádios cirúrgicos e nos doentes em estádios não cirúrgicos.

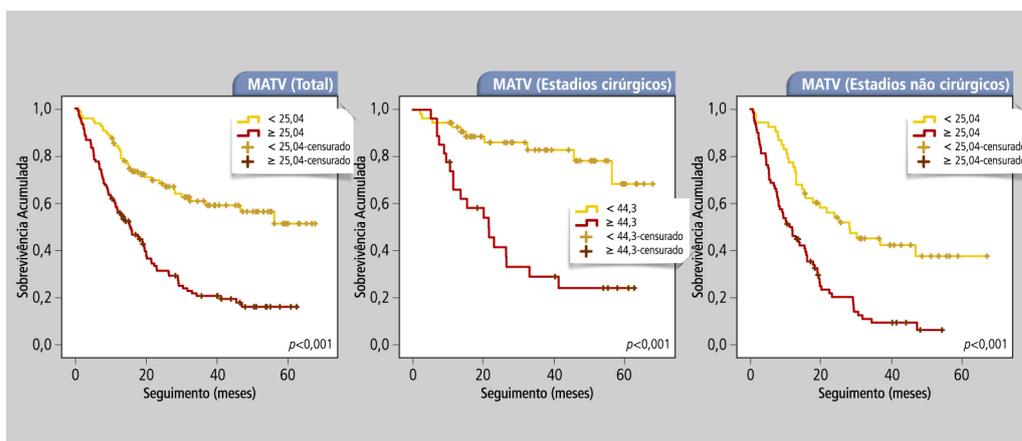


Figura 10 | Curvas de Kaplan-Meier comparando a sobrevivência global entre grupos de doentes em função do parâmetro quantitativo MATV, na população total, nos doentes em estádios cirúrgicos e nos doentes em estádios não cirúrgicos.

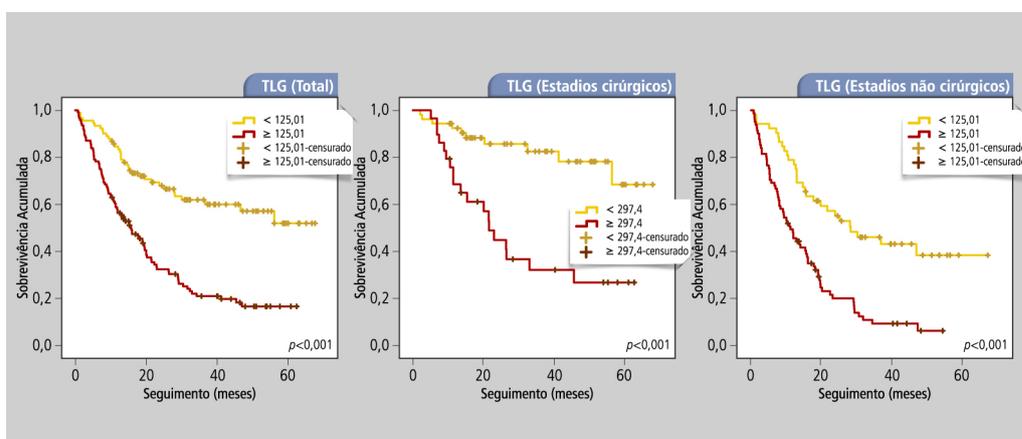


Figura 11 | Curvas de Kaplan-Meier comparando a sobrevivência global entre grupos de doentes em função do parâmetro quantitativo TLG, na população total, nos doentes em estádios cirúrgicos e nos doentes em estádios não cirúrgicos.

Tabela 12 | Tempo médio estimado de sobrevivência global com base nos pontos de corte calculados para os parâmetros quantitativos, ET, SUVmax, MATV e TLG

		Mediana (IIQ)	Min-Max	C index (IC 95%)	PC	TMES (meses)	p*
ET	T	3,5 (3,3-3,7)	0,7-4	0,550 (0,547-0,553)	< 3,29	42,68	0,002
					≥ 3,29	28,28	
	C	3,6 (3,3-3,7)	0,7-3,9	0,664 (0,659-0,670)	< 3,60	56,22	0,002
					≥ 3,60	35,73	
	NC	3,5 (3,3-3,7)	1,6-4	0,550 (0,547-0,554)	< 3,18	37,52	0,002
					≥ 3,18	18,74	
SUVmax	T	12,3 (8,3-16)	2,9-59,6	0,568 (0,565-0,571)	< 9,26	44,18	< 0,001
					≥ 9,26	27,19	
	C	12,5 (7,8-17,2)	2,9-59,6	0,654 (0,648-0,659)	< 13,25	56,59	0,001
					≥ 13,25	34,41	
	NC	12,3 (8,2-16,6)	2,9-41,1	0,550 (0,547-0,554)	< 6,74	37,06	0,002
					≥ 6,74	21,34	
MATV	T	32 (8,3-69,6)	0,2-558,3	0,648 (0,646-0,651)	< 25,04	45,08	< 0,001
					≥ 25,04	22,27	
	C	24,1 (7,3-53,3)	0,2-251,2	0,703 (0,698-0,707)	< 44,30	56,43	< 0,001
					≥ 44,30	28,36	
	NC	37,3 (10-84)	0,4-558,3	0,626 (0,623-0,629)	< 25,04	36,06	< 0,001
					≥ 25,04	15,74	
TLG	T	170,2 (39,0-431,7)	0,5-3130,7	0,636 (0,633-0,638)	< 125,01	45,35	< 0,001
					≥ 125,01	22,76	
	C	151,3 (29,3-405,5)	0,5-2974,4	0,698 (0,693-0,793)	< 297,4	56,04	< 0,001
					≥ 297,4	30,04	
	NC	178,5 (44,2-507,9)	1-3130,7	0,619 (0,616-0,622)	< 125,01	36,54	< 0,001
					≥ 125,01	15,67	

Legenda: *Teste de Log-Rank; ET – entropia; SUVmax – *maximum standardized uptake value*; MATV – *metabolic active tumor volume*; TLG – *total lesion glycolysis*; IIQ – intervalo interquartil; Min – mínimo; Max – máximo; IC – intervalo de confiança; PC – ponto de corte; TMES – tempo médio estimado de sobrevivência global; T – população total; C – estadios cirúrgicos; NC – estadios não cirúrgicos.

2.3.3. Análise multivariada

Realizou-se uma análise multivariada e adicionou-se a idade, o género e o estadio cTNM (variáveis que demonstraram influência significativa na sobrevivência global) aos parâmetros quantitativos ET, SUVmax, MATV e TLG. Na análise da população total (estadios I, II, III e IV), o estadiamento cTNM foi o mais forte preditor de sobrevivência global, mas os parâmetros quantitativos MATV e ET (assim como o género masculino) também foram variáveis preditivas estatisticamente significativas e independentes. Na análise do subgrupo de doentes em estadios sem indicação

cirúrgica (estádios IIIB e IV), o estadiamento cTNM foi novamente o preditor mais forte de sobrevivência global. Porém o parâmetro MATV (assim como o género masculino) também foi preditor independente e estatisticamente significativo de sobrevivência. Quando se realizou a análise multivariada no subgrupo de doentes em estádios com indicação cirúrgica (estádios I, II e IIIA), o parâmetro quantitativo ET foi o único preditor de sobrevivência estatisticamente significativo e independente. Neste caso, nenhuma das outras variáveis, incluindo o estadio cTNM, se encontrava significativamente associada à sobrevivência global (Tabela 13).

Tabela 13 | Análise multivariada da capacidade preditiva do tempo de sobrevivência global para entropia, SUVmax, MATV, TLG, idade, género masculino e estadiamento cTNM. (Os valores estatisticamente significativos encontram-se destacados)

	População Total			Estádios cirúrgicos			Estádios não cirúrgicos		
	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%
Idade	0,055	1,019	1,000-1,039	0,355	1,020	0,978-1,063	0,106	1,019	0,996-1,042
Género masculino	0,048	1,542	1,004-2,368	0,959	1,023	0,433-2,417	0,018	1,860	1,112-3,113
Estadio cTNM	<0,001			0,363			<0,001		
I	referência			referência					
II	0,086	2,772	0,865-8,885	0,154	2,384	0,721-7,880			
IIIA	0,111	2,495	0,811-7,674	0,273	1,945	0,592-6,391			
IIIB	0,042	3,129	1,041-9,404				referência		
IV	<0,001	8,933	3,239-24,638				<0,001	3,000	1,734-5,190
ET	0,024	2,035	1,096-3,777	0,049	8,234	1,008-67,250	0,128	1,685	0,860-3,302
SUVmax	0,163	1,030	0,988-1,075	0,116	1,052	0,988-1,121	0,417	1,025	0,966-1,088
MATV	0,003	1,009	1,003-1,014	0,141	1,012	0,996-1,028	0,021	1,009	1,001-1,017
TLG	0,058	0,999	0,998-1,000	0,121	0,998	0,996-1,000	0,164	0,999	0,997-1,000

Legenda: ET – entropia; SUVmax – *maximum standardized uptake value*; MATV – *metabolic active tumor volume*; TLG – *total lesion glycolysis*; HR – *hazard ratio*; IC – intervalo de confiança.

2.4. DISCUSSÃO

O termo *radiomics* reflete o conceito de que importantes informações quantitativas, tradutoras de características genómicas, não identificáveis por meio de simples interpretação visual, podem ser obtidas a partir de imagens médicas. Em oncologia, estas informações podem ter valor prognóstico e serem preditoras de resposta à terapêutica, contribuindo assim para uma medicina mais personalizada (5). Alguns grupos têm investigado a importância das características *radiómicas* em PET.

Um exemplo de tais características é a heterogeneidade metabólica observada nos exames PET/CT com [¹⁸F]FDG (19). Há trabalhos publicados sobre a importância da sua identificação e quantificação no NSCLC (10), no carcinoma nasofaríngeo (21), no carcinoma do colo do útero (22), nos tumores do estroma gastrointestinal (23) e no carcinoma adenoescamoso do esôfago (24). A presença de HM pode ser identificada através da análise visual das imagens, mas esta metodologia apresenta limitações relacionadas com a subjetividade da interpretação e a variabilidade entre observadores. Assim, considera-se menos eficaz do que a avaliação radiômica quantitativa (25). Tixier e colaboradores demonstraram o poder preditivo superior da análise quantitativa da HM em comparação com a análise visual, avaliando 108 doentes com NSCLC, todos M0 (26). No nosso trabalho, verificou-se que a análise quantitativa apresenta maior poder preditivo do tempo de sobrevivência global do que a análise visual, independentemente do estadió cTNM.

O conceito de *radiomics* implica o desenvolvimento e validação de métodos de análise eficazes que maximizem a quantidade de informação extraída das imagens médicas. Muitas questões e problemas práticos ainda precisam de ser tratados, destacando a necessidade de trabalhos de investigação para integrar adequadamente essa informação nas abordagens clínicas dos doentes. No entanto, acredita-se, com base em estudos iniciais, que a quantificação em PET/CT com [¹⁸F]FDG tem o potencial de contribuir para uma abordagem terapêutica do NSCLC mais orientada para o seu perfil genético e, portanto, mais eficaz (18). Fang e colaboradores reconhecem que as suas conclusões sobre a aplicabilidade clínica do *software* CGITA foram baseadas num pequeno número de doentes (18 doentes com carcinoma da cavidade oral) e sugerem a validação dos seus resultados em amostras de maior dimensão (20). No nosso trabalho, verificou-se a aplicabilidade deste *software* numa amostra de 215 doentes com NSCLC.

Um fator que deve ser tido em conta na análise quantitativa da PET/CT são as características técnicas do tomógrafo PET. A resolução espacial, a relação sinal-ruído e a sensibilidade do equipamento influenciam a quantificação. Neste estudo utilizou-se um tomógrafo com resolução espacial de cerca de 6 mm e sensibilidade de deteção de 0,2%. O equipamento utilizado por Fang e colaboradores, para testar e validar o *software* CGITA, também tinha uma resolução espacial de cerca de 6 mm, mas tinha uma sensibilidade de deteção superior, de 0,7% (20). Equipamentos mais modernos podem atingir uma resolução espacial de cerca de 4 mm e uma sensibilidade de deteção de 0,9% (27) exibindo assim maior capacidade de deteção e de quantificação.

Outro aspeto importante é a segmentação do volume tumoral, uma determinante fundamental para que a análise e a quantificação sejam precisas. A delimitação

manual é demorada e é invariavelmente acompanhada de significativa variabilidade entre observadores. Portanto, os grupos de investigadores que se dedicaram à quantificação de características radiométricas recomendam o uso de métodos automáticos ou semiautomáticos para delinear o volume tumoral em vez de procedimentos manuais (25, 28). Neste trabalho utilizou-se o *software* comercial (PET_VCAR) que permitiu obter automaticamente os volumes tumorais a serem analisados.

Apesar de ainda existirem limitações na sua aplicabilidade clínica, a abordagem radiômica das imagens médicas, incluindo da PET/CT com [¹⁸F]FDG, tem potencial para permitir a avaliação tumoral fenotípica e genómica conjunta, *in vivo* e longitudinalmente. Este tipo de abordagem pode contribuir para uma nova visão do cancro, multidisciplinar e personalizada, permitindo escolhas terapêuticas mais adaptadas ao perfil de cada tumor, melhorando os resultados terapêuticos e a sobrevivência dos doentes (18). A análise radiométrica realizada nesta amostra de doentes com NSCLC demonstrou o potencial dos parâmetros quantitativos analisados na previsão do tempo de sobrevivência global, corroborando a convicção de que a quantificação acrescenta informação à análise visual da PET/CT com [¹⁸F]FDG. Parâmetros como ET, SUVmax, MATV e TLG demonstraram ter valor prognóstico relativamente ao tempo de sobrevivência global. Os parâmetros MATV e ET quantificados na PET/CT com [¹⁸F]FDG de estadiamento inicial apresentaram-se como preditores estatisticamente significativos e independentes do tempo de sobrevivência global, com valores apenas ligeiramente inferiores ao estadiamento cTNM. Em doentes com estadios não cirúrgicos, o MATV foi um preditor estatisticamente significativo e independente do tempo de sobrevivência global com valor apenas um pouco inferior ao estadiamento cTNM. Entretanto, para doentes em estadios com indicação cirúrgica, o parâmetro quantitativo ET foi o único preditor estatisticamente significativo e independente do tempo de sobrevivência global, deixando o estadiamento cTNM de ser um preditor significativo do tempo da sobrevivência global dos doentes.

Se estes resultados forem confirmados, a quantificação em PET/CT com [¹⁸F]FDG no estadiamento inicial dos doentes com NSCLC pode ter um poder de estratificação superior ao do estadiamento cTNM isolado. Assim, tal como Desserot e colaboradores defendem, é provável que, no futuro, valha a pena considerar a integração da quantificação, em particular da heterogeneidade intratumoral, nos nomogramas clínicos (29).

A quantificação em PET/CT com [¹⁸F]FDG implica que os parâmetros quantificáveis coletados sejam comparáveis entre doentes, independentemente do sistema PET/CT utilizado. Para limitar as fontes de erro, será necessário harmonizar a preparação dos doentes, as condições de aquisição, reconstrução e processamento das imagens, bem como as metodologias de análise e obtenção dos parâmetros quantitativos (30).

Este trabalho apresenta algumas limitações: a) a sua natureza retrospectiva e o número limitado de doentes; b) as características do equipamento utilizado; c) as variações nas atividades administradas e nos tempos de biodistribuição. Idealmente, uma avaliação prognóstica dos vários parâmetros quantitativos deve ser realizada em estudos prospetivos multicêntricos, avaliando não só a sobrevivência global, mas também a sobrevivência livre de doença ou a sobrevivência sem progressão da doença. Nesta amostra, o número de doentes nos estadios IIIA, IIIB e IV já foi significativo (35, 35 e 98 doentes, respetivamente), mas o número de doentes nos estadios IA, IB, IIA e IIB foi mais limitado (12, 14, 13 e 8 doentes, respetivamente). Um número maior de doentes poderá permitir a avaliação prognóstica por estadios. Equipamentos mais modernos, com resolução espacial e valores de sensibilidade de deteção superiores, permitirão uma análise quantitativa mais precisa, bem como a avaliação de tumores com volumes menores. A introdução da avaliação quantitativa da PET/CT com [¹⁸F]FDG na prática clínica exigirá maior atenção a todas as variáveis que possam influenciar a quantificação, como a atividade administrada e o tempo de biodistribuição.

2.5. CONCLUSÕES

A quantificação acrescentou informação prognóstica à análise visual da PET/CT com [¹⁸F]FDG. Os parâmetros ET, SUVmax, MATV e TLG, quantificados na PET/CT com [¹⁸F]FDG de estadiamento inicial de doentes com NSCLC relacionaram-se com o tempo de sobrevivência global. O estadiamento cTNM foi o melhor preditor de sobrevivência na população total e nos estadios não cirúrgicos. Os parâmetros MATV e ET foram preditores estatisticamente significativos e independentes na população total, e o MATV foi preditor do tempo de sobrevivência estatisticamente significativo e independente nos estadios não cirúrgicos. Nos estadios cirúrgicos, o parâmetro ET foi o único preditor estatisticamente significativo e independente do tempo de sobrevivência global.

2.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KRAUSE, B.J.; SCHWARZENBÖCK, S.; SOUVATZOGLOU, M. – FDG PET and PET/CT. *Recent Results Cancer Res.* 2013;187:351-69.
2. GEVAERT, O.; XU, J.; HOANG, C.D.; LEUNG, A.N.; XU, Y.; QUON, A.; *et al.* – Non-small cell lung cancer: identifying prognostic imaging biomarkers by leveraging public gene expression microarray data-methods and preliminary results. *Radiology.* 2012;264:387-96.

3. LEE, H.Y.; JEONG, J.Y.; LEE, K.S.; YI, C.A.; KIM, B.T.; KANG, H.; *et al.* – Histopathology of lung adenocarcinoma based on new IASLC/ATS/ERS classification: prognostic stratification with functional and metabolic imaging biomarkers. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38:905-13.
4. GILLIES, R.J.; KINAHAN, P.E.; HRICAK, H. – Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278:563-77.
5. LAMBIN, P.; RIOS-VELAZQUEZ, E.; LEIJENAAR, R.; CARVALHO, S.; VAN STIPHOUT, R.G.; GRANTON, P.; *et al.* – Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48:441-6.
6. CHEN, H.H.; CHIU, N.T.; SU, W.C.; GUO, H.R.; LEE, B.F. – Prognostic value of whole-body total lesion glycolysis at pretreatment FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2012;264:559-66.
7. KIM, K.; KIM, S.J.; KIM, I.J.; KIM, Y.S.; PAK, K.; KIM, H. – Prognostic value of volumetric parameters measured by F-18 FDG PET/CT in surgically resected non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun*. 2012;33:613-20.
8. LIAO, S.; PENNEY, B.C.; WROBLEWSKI, K.; ZHANG, H.; SIMON, C.A.; KAMPALATH, R.; *et al.* – Prognostic value of metabolic tumor burden on ¹⁸F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:27-38.
9. HATT, M.; MAJDOUB, M.; VALLIÈRES, M.; TIXIER, F.; LE REST, C.C.; GROHEUX, D.; *et al.* – ¹⁸F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *J Nucl Med*. 2015;56:38-44.
10. COOK, G.J.; YIP, C.; SIDDIQUE, M.; GOH, V.; CHICKLORE, S.; ROY, A.; *et al.* – Are pretreatment ¹⁸F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med*. 2013;54:19-26.
11. MILLER, T.R.; PINKUS, E.; DEHDASHTI, F.; GRIGSBY, P.W. – Improved prognostic value of ¹⁸F-FDG PET using a simple visual analysis of tumor characteristics in patients with cervical cancer. *J Nucl Med*. 2003;44:192-7.
12. O'CONNOR, J.P.; ROSE, C.J.; WATERTON, J.C.; CARANO, R.A.; PARKER, G.J.; JACKSON, A. – Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin Cancer Res*. 2015;21:249-57.
13. ASSELIN, M.C.; O'CONNOR, J.P.; BOELLAARD, R.; THACKER, N.A.; JACKSON, A. – Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET. *Eur J Cancer*. 2012;48:447-55.
14. CHUTHAPISITH, S.; EREMIN, J.; EL-SHEEMEY, M.; EREMIN, O. – Breast cancer chemoresistance: emerging importance of cancer stem cells. *Surg Oncol*. 2010;19:27-32.
15. AGRAWAL, G.; SU, M.Y.; NALCIOGLU, O.; FEIG, S.A.; CHEN, J.H. – Significance of breast lesion descriptors in the ACR BI-RADS MRI lexicon. *Cancer*. 2009;115:1363-80.
16. DIWAKAR, N.; SPERANDIO, M.; SHERRIFF, M.; BROWN, A.; ODELL, E.W. – Heterogeneity, histological features and DNA ploidy in oral carcinoma by image-based analysis. *Oral Oncol*. 2005;41:416-22.
17. TESCH, G.; AMUR, S.; SCHOUSBOE, J.T.; SIEGEL, J.N.; LESKO, L.J.; BAI, J.P. – Successes achieved and challenges ahead in translating biomarkers into clinical applications. *AAPS J*. 2010;12:243-53.
18. LEE, G.; LEE, H.Y.; PARK, H.; SCHIEBLER, M.L.; VAN BEEK, E.J.; OHNO, Y.; *et al.* – Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: State of the art. *Eur J Radiol*. 2017; 86:297-307.
19. CHICKLORE, S.; GOH, V.; SIDDIQUE, M.; ROY, A.; MARSDEN, P.K.; COOK, G.J. – Quantifying tumour heterogeneity in ¹⁸F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:133-40.

20. FANG, Y.H.; LIN, C.Y.; SHIH, M.J.; WANG, H.M.; HO, T.Y.; LIAO, C.T.; *et al.* – Development and evaluation of an open-source software package “CGITA” for quantifying tumor heterogeneity with molecular images. *Biomed Res Int.* 2014;2014:248505.
21. HUANG, B.; CHAN, T.; KWONG, D.L.; CHAN, W.K.; KHONG, P.L. – Nasopharyngeal carcinoma: investigation of intratumoral heterogeneity with FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199: 169-74.
22. KIDD, E.A.; GRIGSBY, P.W. – Intratumoral metabolic heterogeneity of cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5236-41.
23. WATABE, T.; TATSUMI, M.; WATABE, H.; ISOHASHI, K.; KATO, H.; YANAGAWA, M.; *et al.* – Intratumoral heterogeneity of F-18 FDG uptake differentiates between gastrointestinal stromal tumors and abdominal malignant lymphomas on PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2012;26:222-7.
24. DONG, X.; XING, L.; WU, P.; FU, Z.; WAN, H.; LI, D.; *et al.* – Three-dimensional positron emission tomography image texture analysis of esophageal squamous cell carcinoma: relationship between tumor ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose uptake heterogeneity, maximum standardized uptake value, and tumor stage. *Nucl Med Commun.* 2013;34:40-6.
25. YIP, S.S.; AERTS, H.J. – Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol.* 2016;61:R150-66.
26. TIXIER, F.; HATT, M.; VALLA, C.; FLEURY, V.; LAMOUR, C.; EZZOUHRI, S.; *et al.* – Visual versus quantitative assessment of intratumor ¹⁸F-FDG PET uptake heterogeneity: prognostic value in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2014;55:1235-41.
27. JAKOBY, B.W.; BERCIER, Y.; CONTI, M.; CASEY, M.E.; BENDRIEM, B.; TOWNSEND, D.W. – Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner. *Phys Med Biol.* 2011;56:2375-89.
28. PARMAR, C.; RIOS VELAZQUEZ, E.; LEIJENAAR, R.; JERMOUMI, M.; CARVALHO, S.; MAK, R.H.; *et al.* – Robust Radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. *PLoS One.* 2014;9:e102107.
29. DESSEROIT, M.C.; VISVIKIS, D.; TIXIER, F.; MAJDOUB, M.; PERDRISOT, R.; GUILLEVIN, R.; *et al.* – Development of a nomogram combining clinical staging with ¹⁸F-FDG PET/CT image features in non-small-cell lung cancer stage I-III. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:1477-85.
30. LASNON, C.; MAJDOUB, M.; LAVIGNE, B.; DO, P.; MADELAINE, J.; VISVIKIS, D.; *et al.* – ¹⁸F-FDG PET/CT heterogeneity quantification through textural features in the era of harmonisation programs: a focus on lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:2324-35.

3. PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF na avaliação de doenças malignas

3.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A PET/CT com [¹⁸F]FDG é utilizada na avaliação de várias neoplasias malignas contribuindo significativamente para a sua abordagem oncológica (1). Devido à existência de diferentes níveis de intensidade no metabolismo glucídico nos diversos tumores, nem todas as lesões malignas podem ser, deste modo, adequadamente identificadas, o que constitui uma limitação da técnica (2). Assim, o estadiamento inicial de doentes diagnosticados com certos tipos de neoplasias inclui a realização, separadamente, de uma PET/CT com [¹⁸F]FDG e de uma cintigrafia óssea com metilenodifosfonato-^{99m}Tc ([^{99m}Tc]MDP) (3, 4). Esta cintigrafia tem sido o método de escolha para a identificação da metastização óssea, uma vez que permite a avaliação de todo o esqueleto num exame de relativamente baixo custo. No entanto, a PET/CT com [¹⁸F]NaF permite a aquisição de imagens do esqueleto de melhor qualidade do que a cintigrafia óssea, com sensibilidade e especificidade mais elevadas, e num tempo mais curto de exame (5, 6). A possibilidade de uma utilização combinada de [¹⁸F]FDG e [¹⁸F]NaF num mesmo exame PET/CT poderia assim permitir a obtenção, no mesmo momento de estudo, de uma mais completa avaliação da extensão tumoral em alguns tipos de neoplasias, tais como o carcinoma da próstata, da mama e do pulmão.

Com o objetivo de avaliar a sua aplicabilidade prática, bem como as potenciais vantagens na avaliação da extensão de doenças oncológicas, de estudos PET/CT efetuados com administração combinada (sequencial) de [¹⁸F]FDG e [¹⁸F]NaF, foi realizado um estudo prospetivo, multicêntrico, coordenado pelo *Stanford University Medical Center* (Stanford, USA). Os Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) foram convidados a integrar esse estudo, conjuntamente com o *Pretoria University Hospital* (Pretória, África do Sul) e o *Aalborg University Hospital* (Aalborg, Dinamarca). Como responsável pela Área Técnica de PET/CT (Oncologia/Infeção) do Serviço de Medicina Nuclear coordenei, nos HUC, a respetiva colaboração. Os resultados desse estudo multicêntrico encontram-se publicados no *Journal of Nuclear Medicine* (*J Nucl Med* 2013;54:176-183). O presente capítulo constitui assim uma tradução resumida e adaptada desse artigo em que se particulariza o contributo pessoal.

3.2. MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1. População estudada

O trabalho foi aprovado pelas Comissões de Ética das quatro Instituições envolvidas. Foram incluídos 115 doentes, estudados entre novembro de 2007 e julho de 2012, correspondendo a 63 doentes do género masculino e 52 do género feminino, com idades compreendidas entre os 18 e os 94 anos (média \pm DP: 58,5 \pm 14,3). Todos os doentes concordaram em participar no estudo e assinaram um termo de consentimento informado. Foram incluídos no estudo vários tipos de neoplasias malignas, de acordo com a experiência clínica atual. Dezassete por cento dos doentes foram referenciados para estadiamento inicial e 83% para avaliação de resposta à terapêutica, restadiamento ou investigação por suspeita de recidiva. Os diagnósticos incluíram carcinoma da próstata (41 doentes), carcinoma da mama (39 doentes), sarcoma (22 doentes) e outras neoplasias malignas (13 doentes). Os dados clínicos dos doentes do estudo multicêntrico são apresentados na tabela 14. Na tabela 15 encontram-se sumarizados os dados clínicos dos 16 doentes estudados nos HUC.

Tabela 14 | Dados clínicos dos doentes incluídos no estudo multicêntrico

	Género Masculino	Género Feminino
Número de doentes	63	52
Média de idades \pm DP	60,2 \pm 15,4	55,7 \pm 13,6
Estadio		
I	2	1
II	21	20
III	21	5
IV	19	26
Estadiamento inicial	10	9
Seguimento	53	43
Tumor primário		
Próstata	41	0
Mama	0	39
Sarcoma	13	9
Pulmão	2	1
Bexiga	2	0
Colon/Reto	2	0
Colo do útero	0	1
Rim	1	1
Linfoma não Hodgkin	1	0
Laringe	0	1
Paraganglioma	1	0

Legenda: DP – desvio padrão.

Tabela 15 | Dados clínicos dos doentes estudados no SMN dos HUC

	Género Masculino	Género Feminino
Número de doentes	1	15
Média de idades ± DP	54	65,3±9,8
Estadio		
IV	1	15
Estadiamento inicial	0	4
Seguimento	1	11
Tumor primário		
Mama	0	14
Pulmão	1	1

Legenda: DP – desvio padrão.

3.2.2. Metodologia

Todos os doentes realizaram 3 exames PET/CT: 1) com [¹⁸F]FDG, 2) com [¹⁸F]NaF, e 3) com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF. O intervalo de tempo entre o primeiro e o terceiro exame variou entre os 3 e os 28 dias (média ± DP: 6,7 ± 4,9).

3.2.3. Protocolos de aquisição e de reconstrução de imagem

As imagens PET/CT foram adquiridas usando os seguintes equipamentos: *Discovery ST (GE Healthcare)* em Coimbra; *Discovery VCT (GE Healthcare)* em Aalborg; *Biograph 40 (Siemens)* em Pretória e *Discovery LS 600 e 690 (GE Healthcare)* em Stanford. Os doentes respeitaram um jejum de pelo menos 6 horas antes da realização da PET/CT com [¹⁸F]FDG, bem como antes da PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF, e os níveis de glicémia, na altura da administração endovenosa dos radiofármacos para a realização destes exames, eram inferiores a 150 mg/dl. As imagens PET/CT foram adquiridas cerca de 60 minutos após a administração dos radiofármacos. Obteve-se uma aquisição CT de corpo inteiro, multicorte, helicoidal, sem recurso a contraste endovenoso. Esta aquisição CT serviu para correção de atenuação e mapeamento anatómico da aquisição PET obtida imediatamente a seguir. As imagens PET, após correção segmentada usando os dados da CT, foram reconstruídas usando um algoritmo iterativo *standard*. Cada doente realizou os três exames no mesmo equipamento PET/CT. As atividades prescritas foram 370-555 MBq para a realização da PET/CT com [¹⁸F]FDG, 185-370 MBq para a realização da PET/CT com [¹⁸F]NaF e 555 MBq + 185 MBq para a realização da PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF.

No estudo combinado, os dois radiofármacos foram administrados sequencialmente, sem ordem definida, em seringas separadas, com um intervalo de tempo, entre as duas administrações, inferior a um minuto.

3.2.4. Análise das imagens

Os três exames de cada doente foram revistos centralmente no Centro coordenador do estudo (Stanford). As imagens foram interpretadas por dois médicos especialistas em medicina nuclear usando *software Xeleris* fornecido pelo fabricante *GE Healthcare*. Os especialistas em medicina nuclear não tinham acesso ao diagnóstico do doente nem aos resultados de outros estudos imagiológicos. Para cada doente, a interpretação de cada um dos três exames foi feita isoladamente sem acesso aos resultados dos outros dois exames. A interpretação das imagens foi feita com base numa análise visual, sem recurso a quantificação. Os casos de discrepâncias foram resolvidos através de uma interpretação conjunta consensual. Não foram realizados estudos com fantasmas para calibrar os equipamentos usados nos quatro centros participantes. Contudo, como não se procedeu a uma análise quantitativa ou semiquantitativa, a falta de calibração não interferiu com os resultados do estudo. Na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, as áreas de captação aumentada de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ no esqueleto foram consideradas como malignas, a não ser que uma etiologia benigna para essa captação fosse identificada, na mesma localização, nas imagens CT correspondentes. Na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, as áreas de captação de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ com intensidade inferior à captação observada nas estruturas vasculares mediastínicas foram consideradas benignas. As áreas de captação com intensidade superior foram consideradas malignas. Aquelas com intensidade equivalente foram consideradas de natureza incerta. Esta metodologia fundamentou-se em outros trabalhos prévios que demonstraram a validade da avaliação qualitativa na interpretação da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ em várias entidades oncológicas (7-11). Na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG} + [^{18}\text{F}]\text{NaF}$ utilizaram-se os critérios combinados da interpretação dos dois exames em separado para classificar as áreas de captação como benignas, malignas ou incertas. No subgrupo de doentes em que foram encontradas mais lesões ósseas detetadas na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ ou na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG} + [^{18}\text{F}]\text{NaF}$ do que na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, as imagens CT foram, também, avaliadas por dois médicos especialistas em radiologia, sem conhecimento do diagnóstico dos doentes nem do resultado das imagens PET. As discrepâncias na interpretação foram solucionadas por consenso.

3.3. RESULTADOS

As atividades de [^{18}F]FDG administradas variaram entre 358 e 648 MBq (média \pm DP: 503,2 \pm 92,5) no estudo isolado e entre 162 e 662 MBq (média \pm DP: 444,0 \pm 88,8) no estudo combinado. As atividades de [^{18}F]NaF administradas variaram entre 144 e 503 MBq (média \pm DP: 251,6 \pm 96,2) no estudo isolado e entre 136 e 518 MBq (média \pm DP = 196,1 \pm 51,8) no estudo combinado. O tempo entre a administração endovenosa dos radiofármacos e a aquisição das imagens variou entre 43 e 157 minutos (média \pm DP: 81,1 \pm 20,2) para o [^{18}F]FDG; entre 39 e 154 minutos (média \pm DP: 84,5 \pm 23,7) para o [^{18}F]NaF e entre 52 e 213 minutos (média \pm DP: 86,0 \pm 26,5) para o [^{18}F]FDG + [^{18}F]NaF. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas. As variações nas atividades administradas e nos tempos entre as administrações e a aquisição das imagens fazem parte da prática clínica diária mesmo nos grandes centros acadêmicos (12).

No grupo de 96 doentes referenciados para a avaliação imagiológica por PET/CT de seguimento, o tempo entre a última terapêutica realizada e o primeiro dos três exames do protocolo de investigação variou entre 1,5 e 204 meses (média = 44,4 meses).

Considerando separadamente os doentes avaliados nos HUC, em todos eles a informação imagiológica obtida com a PET/CT com [^{18}F]FDG + [^{18}F]NaF correspondeu ao somatório das informações provenientes dos dois estudos ([^{18}F]FDG e [^{18}F]NaF) em separado. Em dois doentes o estudo combinado foi sobreponível à PET/CT com [^{18}F]NaF e à PET/CT com [^{18}F]FDG. Tratava-se de doentes com metastização óssea de natureza lítica, identificada quer pela PET/CT com [^{18}F]FDG quer pela PET/CT com [^{18}F]NaF, e sem doença extraóssea. Em 6 doentes o estudo combinado foi superior à PET/CT com [^{18}F]FDG e sobreponível à PET/CT com [^{18}F]NaF. Eram doentes que não tinham doença extraóssea e apresentavam metástases ósseas identificadas pela PET/CT com [^{18}F]NaF. Em 4 doentes o estudo combinado foi superior à PET/CT com [^{18}F]NaF e sobreponível à PET/CT com [^{18}F]FDG. Estes doentes não evidenciavam metastização óssea e tinham, apenas, doença extraóssea identificada pela PET/CT com [^{18}F]FDG. Em 4 doentes o estudo combinado foi superior quer à PET/CT com [^{18}F]FDG quer à PET/CT com [^{18}F]NaF. Estes doentes apresentavam doença extraóssea, metastização óssea de natureza lítica identificada pela PET/CT com [^{18}F]FDG e pela PET/CT com [^{18}F]NaF, e metástases ósseas de natureza blástica identificadas pela PET/CT com [^{18}F]NaF. Na figura 12 apresenta-se o caso de um doente estudado nos HUC, com o diagnóstico de carcinoma da mama, com doença extraóssea identificada pela PET/CT com [^{18}F]FDG e metástases ósseas identificadas na PET/CT com [^{18}F]NaF. A informação imagiológica da PET/CT com [^{18}F]FDG + [^{18}F]NaF correspondeu ao somatório das informações obtidas nos dois estudos em separado.

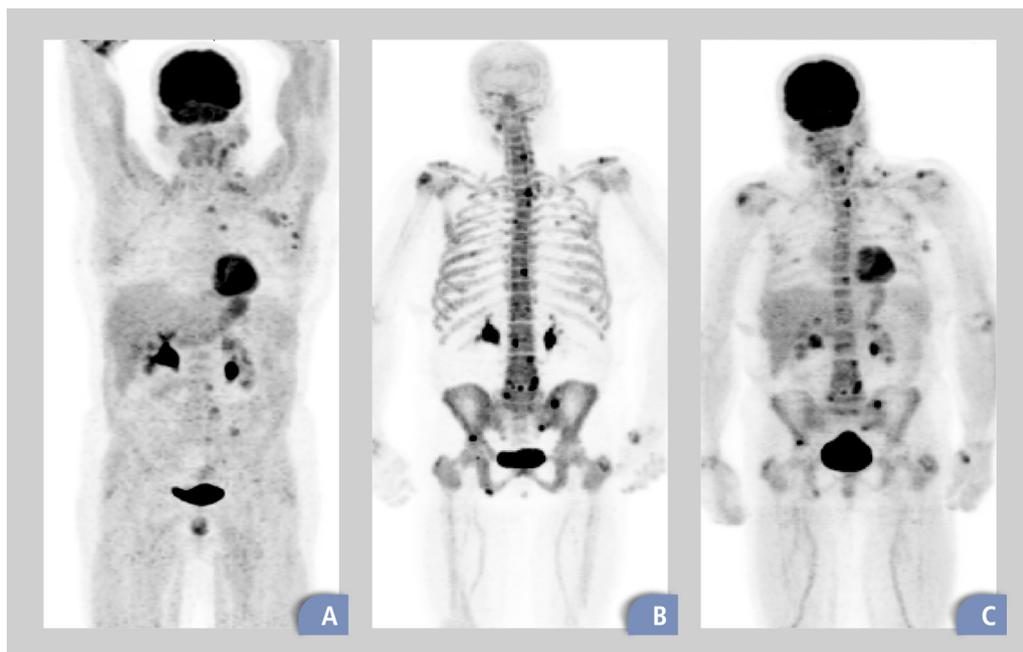


Figura 12 | **A** – PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ onde se identifica a neoplasia da mama esquerda, metastização ganglionar axilar, supra e infraclavicular, laterocervical e mediastínica homolateral ao tumor e metástases ósseas de natureza lítica na coluna dorso-lombar e na asa do ílaco esquerdo; **B** – PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ que revela a presença de metástases ósseas na coluna cervico-dorso-lombo-sagrada, na grelha costal esquerda e nos ossos da bacia; **C** – PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG} + [^{18}\text{F}]\text{NaF}$ correspondendo ao somatório da informação dos exames em separado.

Na análise da população total, referente aos quatro centros envolvidos, considerando-se os resultados da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ e da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, realizadas em separado, identificou-se a presença de lesões malignas em 82 dos 115 doentes. Um doente com o diagnóstico de carcinoma da próstata apresentava uma metástase óssea pélvica identificada na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ e não visualizada na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$. A PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ identificou metástases ósseas em 67 dos 115 doentes enquanto que a PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ identificou metástases ósseas em 38 dos 115 doentes. Contudo, a PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ detetou lesões malignas extraósseas em 48 dos 115 doentes. As localizações metastáticas extraósseas mais frequentes foram gânglios linfáticos (em 28 dos 115 doentes), pulmões (em 14 dos 115 doentes) e fígado (em 8 dos 115 doentes). A PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG} + [^{18}\text{F}]\text{NaF}$ não identificou, em dois doentes, um total de três lesões pulmonares detetadas na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ isolada. Também não identificou, em outros dois doentes, duas metástases ósseas cranianas que tinham sido visualizadas na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ isolada. Estes quatro doentes tinham outros locais de doença, claramente identificados quer nos estudos individuais quer no estudo combinado, pelo que as lesões não detetadas no estudo combinado não afetaram o estadiamento global.

3.3.1. Avaliação da PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF *versus* PET/CT com [¹⁸F]NaF

Duas lesões ósseas cranianas identificadas na PET/CT com [¹⁸F]NaF isolada não foram detetadas na PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF. Estes dois doentes tinham outros locais de metastização óssea pelo que a sua não deteção no estudo combinado não alterou a abordagem do doente.

As restantes localizações ósseas secundárias identificadas na PET com [¹⁸F]NaF foram também detetadas na PET com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF.

3.3.2. Avaliação da PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF *versus* PET/CT com [¹⁸F]FDG

A análise visual das imagens da PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF permitiu uma correta avaliação global das áreas de captação a nível dos tecidos moles. Em apenas dois doentes falhou a deteção de três pequenos nódulos pulmonares.

3.3.3. Avaliação da PET/CT com [¹⁸F]FDG *versus* PET/CT com [¹⁸F]NaF

Em 19 doentes, a metastização óssea era mais extensa na PET/CT com [¹⁸F]NaF e na PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF do que na PET/CT com [¹⁸F]FDG. Nestes casos, a análise isolada das imagens CT revelou a presença de metástases ósseas em 17 doentes (um doente com menor número de lesões do que o detetado na PET e um doente sem lesões ósseas identificáveis morfológicamente apesar de detetadas na PET). Em 29 doentes a PET/CT com [¹⁸F]NaF mostrou metástases ósseas não detetadas na PET/CT com [¹⁸F]FDG. Neste subgrupo de doentes, a CT isolada identificou metástases ósseas em 15 doentes (um menor número de lesões ósseas em 8 doentes, e foi negativa em 6 doentes apesar da presença de metástases ósseas na PET). Em outros 18 doentes verificou-se que a extensão da metastização óssea foi semelhante nos três exames. Em 1 doente, a PET/CT com [¹⁸F]FDG mostrou captação focal do radiofármaco numa metástase lítica não identificada na PET/CT com [¹⁸F]NaF (posteriormente, em análise retrospectiva, foi admitido que existia uma captação discreta à periferia da lesão). Os restantes 47 dos 115 doentes não apresentaram metastização óssea em qualquer dos três exames.

Na tabela 16 resumem-se as situações em que a PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF apresentou mais lesões do que a PET/CT com [¹⁸F]NaF, e em que a PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF apresentou mais lesões do que a PET/CT com [¹⁸F]FDG.

Tabela 16 | Doentes em quem a PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF mostrou mais lesões do que a PET/CT com [¹⁸F]NaF, e em quem a PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF apresentou mais lesões do que a PET/CT com [¹⁸F]FDG

	[¹⁸ F]FDG + [¹⁸ F]NaF > [¹⁸ F]NaF	[¹⁸ F]FDG + [¹⁸ F]NaF > [¹⁸ F]FDG
Género masculino	9	21
Género feminino	10	8
Tumor primário		
Próstata	5	18
Mama	8	5
Sarcoma	4	1
Cólon	1	0
Pulmão	1	0
Bexiga	0	1
Rim	0	2
Laringe	0	1
Colo do útero	0	1
Estadio		
I	0	1
II	1	10
III	4	12
IV	14	6
Estadiamento inicial	4	4
Seguimento	15	25
Tratamento prévio		
Cirurgia	1	4
Quimioterapia	1	1
Radioterapia	0	4
Cirurgia/Quimioterapia	4	4
Cirurgia/Radioterapia	0	5
Quimioterapia/Radioterapia	4	5
Cirurgia/Quimioterapia/Radioterapia	5	2
Nenhum	4	4

3.4. DISCUSSÃO

Em diversas situações oncológicas verifica-se uma comprovada necessidade de recorrer à cintigrafia óssea com [^{99m}Tc]MDP (ou à PET/CT com [¹⁸F]NaF) associadamente à realização de PET/CT com [¹⁸F]FDG. O objetivo é uma adequada avaliação do envolvimento ósseo, uma vez que podem coexistir, na mesma situação onco-

lógica, metástases ósseas líticas e blásticas, apresentando cada um destes tipos diferentes mecanismos de captação dos radiofármacos. A menor resolução espacial da cintigrafia óssea com [^{99m}Tc]MDP, mesmo com recurso a SPET, prejudica a capacidade de deteção de metástases ósseas. A transição para a PET/CT, com melhor resolução espacial e em que o [¹⁸F]NaF seria o radiofármaco de escolha, parece ser, portanto, uma alternativa atraente para a deteção de metastização óssea. A PET/CT com [¹⁸F]NaF é superior à cintigrafia óssea com [^{99m}Tc]MDP na deteção de lesões ósseas, quer usando uma técnica planar quer tomográfica (SPET) (13-16). A avaliação semiquantitativa da resposta da doença óssea à terapêutica instituída é, também, mais precisa na PET/CT com [¹⁸F]NaF do que quando realizada por SPET com [^{99m}Tc]MDP (17).

A PET/CT com [¹⁸F]FDG fornece informações únicas sobre o metabolismo glicolítico das lesões ósseas (18). A intensidade de captação de [¹⁸F]FDG reflete a sua agressividade bem como a resposta metabólica à terapêutica (19). No carcinoma da próstata, estudos publicados sugerem que a PET/CT com [¹⁸F]FDG é menos sensível do que a cintigrafia óssea na deteção de lesões ósseas metastáticas. Contudo, pode ser útil para a deteção de metástases ganglionares e de outros locais de doença extraóssea (20, 21). Considera-se também que os níveis de captação de [¹⁸F]FDG nas lesões do carcinoma da próstata são um fator prognóstico independente e que fornecem informação complementar à da cintigrafia óssea com [^{99m}Tc]MDP (22).

A realização de dois exames PET/CT, um com [¹⁸F]FDG e outro com [¹⁸F]NaF, pode ser necessária em determinadas situações oncológicas. Neste estudo combinaram-se estes dois exames em apenas um procedimento de aquisição de imagem. Antes do advento da imagiologia híbrida PET/CT, já Hoegerle e colaboradores tinham abordado o uso combinado de [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF em PET (23). Estes autores tentaram usar a captação óssea de [¹⁸F]NaF para o mapeamento anatómico das captações anómalas de [¹⁸F]FDG. Nos resultados obtidos nesse trabalho, em todos os doentes analisados, as imagens obtidas combinando os dois radiofármacos não foram comparadas com as imagens obtidas quando os radiofármacos eram administrados em separado. A introdução de equipamentos híbridos PET/CT veio possibilitar uma abordagem completamente nova a esta estratégia.

Neste estudo multicêntrico foram observadas, em quatro doentes, lesões cranianas (na PET/CT com [¹⁸F]NaF), e nódulos pulmonares infracentimétricos (na PET/CT com [¹⁸F]FDG) que não foram identificados na PET/CT com [¹⁸F]FDG + [¹⁸F]NaF. Uma daquelas lesões cranianas foi identificada num exame com imagens adquiridas 213 minutos após a administração de 170,2 MBq de [¹⁸F]NaF e de 488,4 MBq de [¹⁸F]FDG. É possível que o tempo demasiado longo entre a administração dos

radiofármacos e a aquisição das imagens possa ter contribuído para a não deteção desta lesão. Por outro lado, a proximidade dos nódulos pulmonares com a grelha costal pode justificar a sua mais difícil deteção no estudo combinado (em relação ao estudo efetuado apenas com [^{18}F]FDG), devido à captação óssea do [^{18}F]NaF. Salienta-se, no entanto, que a não deteção daquelas lesões não alteraria a abordagem diagnóstica e terapêutica de qualquer dos doentes estudados, uma vez que todos eles apresentavam outras lesões claramente identificadas pela PET/CT com [^{18}F]FDG + [^{18}F]NaF. Deverá ser melhor avaliada a relação ideal entre as atividades de [^{18}F]FDG e de [^{18}F]NaF a serem administradas no estudo combinado. A otimização dessa relação poderá resolver os raros casos de menor capacidade de identificação no estudo combinado relativamente aos estudos realizados em separado. No entender de Hoegerle e colaboradores uma relação de 1:5 poderá ser a mais apropriada quando [^{18}F]NaF e [^{18}F]FDG são administrados em conjunto (23). Para se minimizarem as hipóteses de não identificação de lesões nos estudos combinados importa também otimizar as estratégias de reconstrução da imagem.

A população estudada incluiu alguns doentes submetidos a terapêuticas. Nestes doentes, devido à biodistribuição própria do [^{18}F]NaF, algumas das lesões ósseas identificadas nos estudos combinados podem representar alterações relacionadas não com metástases ativas mas sim com processos de reparação óssea motivados pelas terapêuticas efetuadas. Embora este aspeto possa representar uma limitação do estudo, o objetivo principal foi demonstrar que a PET/CT com [^{18}F]FDG + [^{18}F]NaF é exequível e aplicável na prática clínica. Não foi um objetivo do estudo documentar a acuidade para a deteção de lesões malignas verdadeiras positivas. As alterações observadas não foram avaliadas como verdadeiras positivas, verdadeiras negativas, falsas positivas ou falsas negativas. Esta importante questão poderá vir a ser objeto de estudo em trabalho futuro.

Entre as limitações deste trabalho inclui-se a heterogeneidade dos tipos de neoplasias malignas bem como do estadio dos doentes incluídos. Para obter resultados com significado estatístico e poder tirar conclusões em relação às indicações da PET/CT com [^{18}F]FDG + [^{18}F]NaF terão que ser realizados estudos em grupos homogêneos de doentes com o mesmo tipo de neoplasia. Também a estimulação da medula óssea em resposta a várias estratégias terapêuticas pode induzir captação aumentada de [^{18}F]FDG no esqueleto (24) prejudicando a avaliação das estruturas ósseas na PET/CT com [^{18}F]FDG + [^{18}F]NaF. A situação mais particular da avaliação da resposta à terapêutica por PET/CT com [^{18}F]FDG + [^{18}F]NaF necessita, também, de ser especificamente avaliada em trabalhos futuros. Uma outra limitação do trabalho prende-se com o facto de não se ter procedido a uma análise semiquantitativa da captação dos radiofármacos, nomeadamente através

do SUV. A análise semiquantitativa em PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ é um processo que está em desenvolvimento mas que não se encontra, ainda, nem *standardizada* nem validada (25). Por não serem objetivos do estudo, não foram investigados aspetos como a influência da captação de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ no cálculo do SUV de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ no esqueleto e tecidos moles, quando os dois radiofármacos são administrados em simultâneo. Apesar de todos estes aspetos merecerem investigação adicional, permanecem válidas as conclusões sobre a exequibilidade da realização de PET/CT com combinação dos dois radiofármacos. Na tabela 17, resumem-se as limitações e questões identificadas neste estudo, bem como as potenciais soluções para as investigar e corrigir.

Tabela 17 | Limitações e questões identificadas neste estudo e potenciais soluções para a sua investigação e resolução

Limitação/Questão	Potencial Solução
Relação entre as atividades de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ e de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$	Proceder a estudos com doses controladas ou estudos em fantasmas para determinar a relação ideal entre os dois radiofármacos para o estudo combinado
Sensibilidade e especificidade da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG} + [^{18}\text{F}]\text{NaF}$	Proceder a estudos prospetivos com caracterização histopatológica ou com seguimento das lesões detetadas
Quantificação da captação dos radiofármacos	Proceder a trabalho experimental que determine a influência da captação de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ no SUV da $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ e <i>vice versa</i>
Interpretação dos estudos de seguimento	Proceder a estudos prospetivos para avaliar a aplicabilidade e a utilidade da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG} + [^{18}\text{F}]\text{NaF}$ após a terapêutica
Captações não específicas de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$	Analisar os dados da CT para aumentar a especificidade

Em relação à questão da exposição à radiação, o facto de nos equipamentos PET/CT mais recentes se verificar um aumento da sensibilidade de deteção vai permitir diminuir as atividades administradas o que terá como consequência uma menor exposição à radiação, principalmente no estudo combinado (26). A situação atualmente verificada na rotina clínica, em que se recorre, habitualmente, a dois exames (cintigrafia óssea e PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) implica a respetiva realização em dias separados. Um exame PET/CT combinado permite que os doentes possam realizar um estudo único, potencialmente mais eficaz, com aceitáveis níveis de exposição à radiação, com maior comodidade e, potencialmente, com menores custos associados (27).

A introdução na prática clínica de equipamentos híbridos de PET/RM (28-30) pode vir, também, a permitir uma abordagem combinada, em determinadas indicações, resultando numa ainda menor exposição à radiação.

3.5. CONCLUSÕES

Este estudo mostrou resultados promissores para uma utilização combinada de [¹⁸F]FDG e [¹⁸F]NaF num único exame PET/CT, no processo de avaliação de doentes com neoplasias malignas. Esta abordagem é exequível e abre a possibilidade de poderem vir a ser melhorados os cuidados de saúde destes doentes. No entanto, é ainda necessária mais investigação para que sejam identificadas quais as situações com indicação para a sua utilização na rotina clínica.

3.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HILLNER, B.E.; SIEGEL, B.A.; LIU, D.; SHIELDS, A.F.; GAREEN, I.F.; HANNA, L.; *et al.* – Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2155-61.
2. KAPOOR, V.; MCCOOK, B.M.; TOROK, F.S. – An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics.* 2004;24(2):523-43.
3. PODOLOFF, D.A.; BALL, D.W.; BEN-JOSEF, E.; BENSON, A.B.; COHEN, S.J.; COLEMAN, R.E.; *et al.* – NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7 Suppl 2:S1-26.
4. SAVELLI, G.; MAFFIOLI, L.; MACCAURO, M.; DE DECKERE, E.; BOMBARDIERI, E. – Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med.* 2001;45(1):27-37.
5. EVEN-SAPIR, E.; METSER, U.; FLUSSER, G.; ZURIEL, L.; KOLLENDER, Y.; LERMAN, H.; *et al.* – Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with ¹⁸F-Fluoride PET/CT and comparison between ¹⁸F-Fluoride PET and ¹⁸F-Fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45(2):272-8.
6. GRANT, F.D.; FAHEY, F.H.; PACKARD, A.B.; DAVIS, R.T.; ALAVI, A.; TREVES, S.T. – Skeletal PET with ¹⁸F-Fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med.* 2008;49(1):68-78.
7. SHAMIM, S.A.; KUMAR, R.; SHANDAL, V.; HALANAİK, D.; KUMAR, G.; BAL, C.S.; *et al.* – FDG PET/CT evaluation of treatment response in patients with recurrent colorectal cancer. *Clin Nucl Med.* 2011;36(1):11-6.
8. ONISHI, Y.; OHNO, Y.; KOYAMA, H.; NOGAMI, M.; TAKENAKA, D.; MATSUMOTO, K.; *et al.* – Non-small cell carcinoma: comparison of postoperative intra- and extrathoracic recurrence assessment capability of qualitatively and/or quantitatively assessed FDG-PET/CT and standard radiological examinations. *Eur J Radiol.* 2011;79(3):473-9.
9. SCHMIDT, M.; SCHMALENBACH, M.; JUNGEHÜLSING, M.; THEISSEN, P.; DIETLEIN, M.; SCHRÖDER, U.; *et al.* – ¹⁸F-FDG PET for detecting recurrent head and neck cancer, local lymph node involvement and distant metastases. Comparison of qualitative visual and semiquantitative analysis. *Nuklearmedizin.* 2004;43(3):91-101;quiz 2-4.
10. GALLOWITSCH, H.J.; KRESNIK, E.; GASSER, J.; KUMNIG, G.; IGERC, I.; MIKOSCH, P.; *et al.* – F-18 Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging. *Invest Radiol.* 2003;38(5):250-6.

11. JUWEID, M.E.; STROOBANTS, S.; HOEKSTRA, O.S.; MOTTAGHY, F.M.; DIETLEIN, M.; GUERMAZI, A.; *et al.* – Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):571-8.
12. GRAHAM, M.M.; BADAWI, R.D.; WAHL, R.L. – Variations in PET/CT methodology for oncologic imaging at U.S. academic medical centers: an imaging response assessment team survey. *J Nucl Med.* 2011;52(2):311-7.
13. EVEN-SAPIR, E.; METSER, U.; MISHANI, E.; LIEVSHITZ, G.; LERMAN, H.; LEIBOVITCH, I. – The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: ^{99m}Tc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, ¹⁸F-Fluoride PET, and ¹⁸F-Fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47(2):287-97.
14. BEN-HAIM, S.; ISRAEL, O. – Breast cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med.* 2009;39(6):408-15.
15. IAGARU, A.; MITTRA, E.; DICK, D.W.; GAMBHIR, S.S. – Prospective evaluation of (99m)Tc MDP scintigraphy, ¹⁸F NaF PET/CT, and ¹⁸F FDG PET/CT for detection of skeletal metastases. *Mol Imaging Biol.* 2012;14(2):252-9.
16. WITHOFS, N.; GRAYET, B.; TANCREDI, T.; RORIVE, A.; MELLA, C.; GIACOMELLI, F.; *et al.* – ¹⁸F-Fluoride PET/CT for assessing bone involvement in prostate and breast cancers. *Nucl Med Commun.* 2011;32(3):168-76.
17. COOK, G.; PARKER, C.; CHUA, S.; JOHNSON, B.; AKSNES, A.K.; LEWINGTON, V.J. – ¹⁸F-Fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castrate-resistant prostate cancer patients treated with 223Ra-chloride (Alpharadin). *EJNMMI Res.* 2011;1(1):4.
18. FELDMAN, F.; VAN HEERTUM, R.; MANOS, C. – ¹⁸F-FDG PET scanning of benign and malignant musculoskeletal lesions. *Skeletal Radiol.* 2003;32(4):201-8.
19. FOGELMAN, I.; COOK, G.; ISRAEL, O.; VAN DER WALL, H. – Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med.* 2005;35(2):135-42.
20. JADVAR, H.; PINSKI, J.K.; CONTI, P.S. – FDG PET in suspected recurrent and metastatic prostate cancer. *Oncol Rep.* 2003;10(5):1485-8.
21. SHIIBA, M.; ISHIHARA, K.; KIMURA, G.; KUWAKO, T.; YOSHIHARA, H.; YOSHIHARA, N.; *et al.* – Evaluation of primary prostate cancer using ¹¹C-methionine-PET/CT and ¹⁸F-FDG-PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2012;26(2):138-45.
22. MEIRELLES, G.S.; SCHÖDER, H.; RAVIZZINI, G.C.; GÖNEN, M.; FOX, J.J.; HUMM, J.; *et al.* – Prognostic value of baseline [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and ^{99m}Tc-MDP bone scan in progressing metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(24):6093-9.
23. HOEGERLE, S.; JUENGLING, F.; OTTE, A.; ALTEHOEFER, C.; MOSER, E.A.; NITZSCHE, E.U. – Combined FDG and [¹⁸F]Fluoride whole-body PET: a feasible two-in-one approach to cancer imaging? *Radiology.* 1998;209(1):253-8.
24. KAZAMA, T.; SWANSTON, N.; PODOLOFF, D.A.; MACAPINLAC, H.A. – Effect of colony-stimulating factor and conventional- or high-dose chemotherapy on FDG uptake in bone marrow. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(12):1406-11.
25. SEGALL, G.; DELBEKE, D.; STABIN, M.G.; EVEN-SAPIR, E.; FAIR, J.; SAJDAK, R.; *et al.* – SNM practice guideline for sodium ¹⁸F-Fluoride PET/CT bone scans 1.0. *J Nucl Med.* 2010;51(11):1813-20.
26. SURTI, S.; SCHEUERMANN, J.; EL FAKHRI, G.; DAUBE-WITHERSPOON, M.E.; LIM, R.; ABI-HATEM, N.; *et al.* – Impact of time-of-flight PET on whole-body oncologic studies: a human observer lesion detection and localization study. *J Nucl Med.* 2011;52(5):712-9.
27. IAGARU, A.; MITTRA, E.; MOSCI, C.; DICK, D.W.; SATHEKGE, M.; PRAKASH, V.; *et al.* – Combined ¹⁸F-Fluoride and ¹⁸F-FDG PET/CT scanning for evaluation of malignancy: results of an international multicenter trial. *J Nucl Med.* 2013;54(2):176-83.

28. PICHLER, B.J.; JUDENHOFER, M.S.; WEHRL, H.F. – PET/MRI hybrid imaging: devices and initial results. *Eur Radiol.* 2008;18(6):1077-86.
29. ZAIDI, H.; OJHA, N.; MORICH, M.; GRIESMER, J.; HU, Z.; MANIAWSKI, P.; *et al.* – Design and performance evaluation of a whole-body Ingenuity TF PET-MRI system. *Phys Med Biol.* 2011;56(10):3091-106.
30. BOSS, A.; BISDAS, S.; KOLB, A.; HOFMANN, M.; ERNEMANN, U.; CLAUSSEN, C.D.; *et al.* – Hybrid PET/MRI of intracranial masses: initial experiences and comparison to PET/CT. *J Nucl Med.* 2010;51(8):1198-205.

1. Superioridade da PET/CT com [^{18}F]NaF na detecção de metástases ósseas quando comparada com outros métodos de diagnóstico por imagem

1.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A metastização para o esqueleto ocorre em 30% a 70% dos doentes com neoplasias malignas, sendo o carcinoma da mama o principal responsável nas mulheres, o carcinoma da próstata nos homens, seguindo-se, para ambos, o carcinoma do pulmão (1, 2). As metástases ósseas podem ser líticas, exibindo comportamento agressivo e crescimento rápido, ou blásticas, mais indolentes, tendo, cada tumor, tendência para um determinado tipo de lesões. O seu diagnóstico precoce é fundamental porque são causa de importantes sintomas e complicações e a sua presença tem enorme impacto no estadiamento, na abordagem terapêutica, no prognóstico e na qualidade de vida dos doentes (1).

As modalidades imagiológicas com capacidade para detetar metástases ósseas são a radiografia convencional (RX), a CT, a RM, a cintigrafia óssea com difosfonatos marcados com tecnécio-99m (CO) e a PET/CT (2, 3). A RX não é recomendada, desde há muito, devido à sua assumida baixa sensibilidade. Para que uma metástase óssea seja detetável em RX é necessária uma alteração considerável da densidade óssea, estimada entre 30% a 75%. A CT apresenta sensibilidade superior à RX mas mantém-se a necessidade da lesão ter que condicionar uma alteração significativa da densidade óssea para permitir a sua deteção. Não é, por isso, eficaz para

a detecção precoce das metástases ósseas e é, também, considerada pouco sensível para a identificação de metástases intramedulares. A RM tem a capacidade de detetar precocemente lesões intramedulares, mas apresenta sensibilidade limitada, inferior à CT, para a detecção das metástases corticais (3). A CO tem sido a técnica imagiológica indicada como o método a utilizar para a pesquisa de metástases ósseas, estimando-se que seja capaz de as identificar cerca de 2 a 18 meses antes da CT. Contudo, a captação do radiofármaco utilizado em CO ocorre nos locais de aumento da atividade osteoblástica, identificando as metástases dessa natureza, sendo as metástases de natureza lítica uma causa importante de falsos negativos. Por outro lado, condições benignas que cursem com aumento do *turnover* ósseo tais como fraturas, ou alterações ósseas degenerativas e inflamatórias, são uma importante causa de falsos positivos (2). Para a detecção de metástases osteoblásticas, a CO tem sensibilidade elevada no esqueleto periférico mas inferior na coluna vertebral e na bacia e tem uma especificidade assumidamente baixa (4). A introdução da SPET e, principalmente, da SPET/CT, aumentou a sensibilidade e a especificidade para valores ligeiramente superiores a 90%. No entanto, a SPET/CT, ao contrário da PET/CT, não é um estudo de corpo inteiro, conseguindo-se aqueles valores, mais favoráveis, apenas na secção corporal em estudo (5).

Assiste-se, atualmente, à utilização crescente da PET/CT para a pesquisa de metástases ósseas, recorrendo a vários radiofármacos, biomarcadores de diferentes comportamentos moleculares dessas metástases. São exemplos desses biomarcadores, a [¹⁸F]FDG que identifica atividade glicolítica aumentada, os mapeadores de características específicas de um tumor, como a [¹⁸F]FCH que identifica a maior captação de colina pelas células tumorais do carcinoma da próstata, os análogos da somatostatina para os tumores neuroendócrinos (6) e, ainda, o [¹⁸F]NaF que identifica o aumento da atividade osteoblástica (7).

Foi objetivo deste trabalho demonstrar a maior capacidade de detecção da PET/CT com [¹⁸F]NaF de alterações esqueléticas compatíveis com metástases ósseas em relação à CO, à PET/CT com [¹⁸F]FDG e à PET/CT com [¹⁸F]FCH.

Procurou-se, ainda, demonstrar que a superior capacidade de detecção da PET/CT com [¹⁸F]NaF leva a uma menor necessidade de realização de estudos adicionais para esclarecimentos complementares, quando comparada com a CO.

Pretendeu-se, também, comprovar a superior capacidade de detecção da componente molecular PET em relação à componente CT *smart dose* (CTsd) da técnica híbrida PET/CT com [¹⁸F]NaF.

1.2. MATERIAL E MÉTODOS

1.2.1. População estudada

Foram revistos os processos clínicos de 114 doentes, 65 do género feminino e 49 do género masculino, média de idades 62 ± 10 anos (16-82), que realizaram PET/CT com [^{18}F]NaF para pesquisa de metástases ósseas, entre março de 2009 e março de 2016. Do total dos doentes incluídos no estudo, 58 (51%) tinham carcinoma da mama, 41 (36%) carcinoma da próstata, 8 (7%) carcinoma pulmonar e 7 (6%) outras condições clínicas (2 doentes com imagens suspeitas, em CT, de metástases ósseas de tumor de origem desconhecida, 1 com síndrome paraneoplásica, 1 com carcinoma do cólon, 1 com carcinoma da bexiga, 1 com carcinoma do seio piri-forme e 1 com o diagnóstico de sarcoma).

1.2.2. Metodologia

No grupo de 114 doentes avaliados foi identificada a realização, num intervalo de tempo até 6 meses, de outros exames de medicina nuclear também considerados com capacidade de deteção de metástases ósseas (CO, PET/CT com [^{18}F]FDG e PET/CT com [^{18}F]FCH) e indicados nas respetivas situações clínicas daqueles doentes. Garantiu-se que, nesse intervalo de tempo, não se registou nenhuma alteração significativa no quadro clínico/laboratorial dos doentes, nem ocorreu qualquer modificação na sua abordagem terapêutica. Os exames PET/CT com [^{18}F]NaF foram comparados com os resultados de cada uma daquelas modalidades imagiológicas. Foram registados os exames considerados positivos para pesquisa de lesões ósseas secundárias e foi comparada a percentagem de positividade. Foi também avaliado o desempenho das técnicas imagiológicas através da identificação daquela que detetou maior número de lesões por doente.

Dos 114 doentes que realizaram PET/CT com [^{18}F]NaF, 49 também realizaram CO. A média \pm DP, em dias, entre a realização da PET/CT com [^{18}F]NaF e a CO foi de 68 ± 62 (2-176). Neste subgrupo de 49 doentes, 32 (65,3%) tinham carcinoma da mama, 10 (20,5%) carcinoma da próstata, 6 (12,2%) carcinoma do pulmão e 1 (2%) tinha imagens suspeitas, em CT, de metástases ósseas de tumor de origem desconhecida.

Dos 114 doentes que realizaram PET/CT com [^{18}F]NaF, 61 também realizaram PET/CT com [^{18}F]FDG. A média \pm DP, em dias, entre a realização da PET/CT com [^{18}F]NaF e a PET/CT com [^{18}F]FDG foi de 35 ± 50 (1-181). Neste subgrupo de 61 doentes, 49 (80,4%) tinham carcinoma da mama, 6 (10%) carcinoma do pulmão, 1 (1,6%)

carcinoma do cólon, 1 (1,6%) imagens suspeitas, em CT, de metástases ósseas de tumor de origem desconhecida, 1 (1,6%) tinha síndrome paraneoplásica, 1 (1,6%) carcinoma do seio piriforme, 1 (1,6%) carcinoma da bexiga e 1 (1,6%) tinha o diagnóstico de sarcoma.

Dos 114 doentes que realizaram PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, 10 doentes, com carcinoma da próstata, também realizaram PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$. A média \pm DP, em dias, entre a realização da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ e a PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ foi de 44 ± 70 (3-181).

Nos 114 doentes que realizaram PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, os achados da PET foram comparados com a CTsd e identificou-se qual a componente da técnica híbrida, molecular *versus* morfológica, que apresentou maior capacidade de deteção de alterações compatíveis com metástases ósseas.

Nos 49 doentes que realizaram CO e nos 114 doentes que realizaram PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ registaram-se as situações em que foram sugeridos exames complementares adicionais para esclarecimento das alterações observadas.

1.2.3. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$

Este foi um estudo monocêntrico e os exames PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ foram realizados de acordo com o protocolo existente na Instituição. A aquisição do exame implicou a administração endovenosa de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$. As atividades administradas variaram entre 185 e 577 MBq (média \pm DP: $367,3 \pm 54,6$). Os exames foram adquiridos 44 a 112 minutos após a injeção (média \pm DP: $61,7 \pm 7,7$). As variações observadas nas atividades administradas e nos tempos entre a injeção e a aquisição dos exames relacionaram-se com as habituais condicionantes da prática clínica diária.

Os doentes foram posicionados em decúbito dorsal com os braços ao longo do corpo e foram adquiridas imagens de todo o esqueleto num tomógrafo PET/CT *GE Discovery ST* (*GE Healthcare, Waukesha, WI, USA*).

Os parâmetros de aquisição das imagens de CT e de PET encontram-se já descritos na página 34.

1.2.4. Interpretação das imagens do exame PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$

As imagens de PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ foram interpretadas por dois especialistas em medicina nuclear, por consenso, havendo conhecimento da história clínica do doente e acesso aos estudos analíticos e imagiológicos disponíveis.

Foi realizada análise semiquantitativa calculando, para cada lesão, o valor de SUVmax. A determinação do SUVmax baseou-se na criação de um *volume of interest* (VOI) que envolvia completamente e apenas a lesão, e serviu como indicador da intensidade de captação do radiofármaco pelas lesões detetadas.

O diagnóstico de metástases ósseas baseou-se na intensidade de captação de [¹⁸F]NaF e nas características tomodensitométricas na CT da PET/CT.

A captação de [¹⁸F]NaF foi considerada anómala e sugestiva da presença de metástases ósseas quando a sua intensidade foi superior à atividade registada no esqueleto normal. A caracterização estrutural e a localização anatómica destas alterações, facultada pelo componente CT da técnica, permitiu excluir patologia óssea benigna, tal como compromisso articular inflamatório/degenerativo e outras situações benignas que também cursam com aumento da atividade osteoblástica.

1.2.5. Análise estatística

Para análise estatística dos dados foi usado o *software* SPSS (*version* 23). Um *p* inferior a 0,05 foi considerado significativo para todos os testes realizados. Os valores dos dados quantitativos foram apresentados com média \pm DP e os qualitativos com *n* (%). Para comparar a positividade entre exames foi usado o teste de McNemar. Para avaliação do desempenho das técnicas foi usado o teste da Binomial. Para comparar, entre a PET/CT com [¹⁸F]NaF e a CO, a necessidade de realização de estudos para esclarecimentos complementares, foi usado o teste de Qui-quadrado.

1.3. RESULTADOS

Registou-se, em cada subgrupo de doentes, a frequência de exames considerados positivos para pesquisa de metástases ósseas e procedeu-se à avaliação comparativa dos resultados. Registou-se, ainda, a técnica que, para cada doente, revelou desempenho superior ao identificar maior número de lesões compatíveis com metástases ósseas.

1.3.1. PET/CT com [¹⁸F]NaF *versus* cintigrafia óssea

No subgrupo de 49 doentes que realizaram PET/CT com [¹⁸F]NaF e CO, a PET/CT com [¹⁸F]NaF foi positiva para pesquisa de lesões compatíveis com metástases ósseas

em 33 (67%) doentes e negativa em 16 (33%). A CO foi positiva para pesquisa de lesões compatíveis com metástases ósseas em 28 (57%) doentes, negativa em 16 (33%) e duvidosa em 5 (10%). Embora a positividade de PET/CT com [¹⁸F]NaF seja maior que a de CO, a diferença encontrada não foi significativa ($p = 0,063$).

A PET/CT com [¹⁸F]NaF apresentou um desempenho sobreponível à CO em 25 (51%) dos doentes mas foi-lhe superior em 24 (49%) em que detetou um maior número de lesões. Em comparação com a CO, a proporção de doentes em que a PET/CT com [¹⁸F]NaF detetou maior número de lesões compatíveis com metástases ósseas foi significativamente maior ($p < 0,001$).

Estes resultados são apresentados na tabela 18.

Tabela 18 | PET/CT com [¹⁸F]NaF versus cintigrafia óssea (49 doentes)

Técnica imagiológica	Positiva n (%)	Negativa n (%)	Duvidosa n (%)	Desempenho sobreponível	Desempenho superior
PET/CT com [¹⁸ F]NaF	33 (67%)	16 (33%)	0 (0%)	25 (51%)	24 (49%)
Cintigrafia óssea	28 (57%)	16 (33%)	5 (10%)		0 (0%)

1.3.2. PET/CT com [¹⁸F]NaF versus PET/CT com [¹⁸F]FDG

No subgrupo de 61 doentes que realizaram PET/CT com [¹⁸F]NaF e PET/CT com [¹⁸F]FDG, a PET/CT com [¹⁸F]NaF foi positiva para pesquisa de lesões compatíveis com metástases ósseas em 41 (67%) doentes e negativa em 20 (33%). A PET/CT com [¹⁸F]FDG foi positiva para pesquisa de lesões compatíveis com metástases ósseas em 27 (44%) doentes, negativa em 33 (54%) e duvidosa em 1 (2%) doente. A positividade apresentada pela PET/CT com [¹⁸F]NaF foi significativamente maior do que a da PET/CT com [¹⁸F]FDG ($p < 0,001$).

A PET/CT com [¹⁸F]NaF apresentou um desempenho sobreponível à PET/CT com [¹⁸F]FDG em 25 (41%) doentes tendo sido superior em 36 (59%). A proporção de doentes em que a PET/CT com [¹⁸F]NaF detetou maior número de lesões compatíveis com metástases ósseas foi significativamente maior em comparação com a PET/CT com [¹⁸F]FDG ($p < 0,001$).

Estes resultados são apresentados na tabela 19.

Tabela 19 | PET/CT com [¹⁸F]NaF versus PET/CT com [¹⁸F]FDG (61 doentes)

Técnica imagiológica	Positiva n (%)	Negativa n (%)	Duvidosa n (%)	Desempenho sobreponível	Desempenho superior
PET/CT com [¹⁸ F]NaF	41 (67%)	20 (33%)	0 (0%)	25 (41%)	36 (59%)
PET/CT com [¹⁸ F]FDG	27 (44%)	33 (54%)	1 (2%)		0 (0%)

1.3.3. PET/CT com [¹⁸F]NaF *versus* PET/CT com [¹⁸F]FCH

No subgrupo de 10 doentes que realizaram PET/CT com [¹⁸F]NaF e PET/CT com [¹⁸F]FCH, a PET/CT com [¹⁸F]NaF foi positiva para pesquisa de lesões compatíveis com metástases ósseas em 5 (50%) doentes e negativa em 5 (50%). A PET/CT com [¹⁸F]FCH foi positiva em 2 (20%) doentes, negativa em 7 (70%) e duvidosa em 1 (10%). A positividade apresentada pela PET/CT com [¹⁸F]NaF foi maior que a conseguida com a PET/CT com [¹⁸F]FCH. A diferença não foi significativa ($p < 0,250$) mas trata-se de uma amostra de apenas 10 doentes.

A PET/CT com [¹⁸F]NaF apresentou um desempenho sobreponível à PET/CT com [¹⁸F]FCH em 6 (60%) doentes e foi superior em 4 (40%) dos casos. A proporção de doentes em que a PET/CT com [¹⁸F]NaF detectou maior número de lesões compatíveis com metástases ósseas foi significativamente maior em comparação com a PET/CT com [¹⁸F]FCH ($p < 0,001$).

Estes resultados são apresentados na tabela 20.

Tabela 20 | PET/CT com [¹⁸F]NaF *versus* PET/CT com [¹⁸F]FCH (10 doentes)

Técnica imagiológica	Positiva n (%)	Negativa n (%)	Duvidosa n (%)	Desempenho sobreponível	Desempenho superior
PET/CT com [¹⁸ F]NaF	5 (50%)	5 (50%)	0 (0%)	6 (60%)	4 (40%)
PET/CT com [¹⁸ F]FCH	2 (20%)	7 (70%)	1 (10%)		0 (0%)

1.3.4. Componente molecular PET *versus* componente morfológico CT

A componente molecular da PET/CT com [¹⁸F]NaF foi positiva para pesquisa de lesões compatíveis com metástases ósseas em 64/114 (56%) doentes, negativa em 49/114 (43%) e duvidosa em 1/114 (1%). A CTsd foi positiva para pesquisa de lesões compatíveis com metástases ósseas em 48/114 (42%) doentes e negativa em 66/114 (58%). A positividade apresentada pela PET com [¹⁸F]NaF foi significativamente maior do que a positividade apresentada pela CTsd ($p < 0,001$).

A PET apresentou um desempenho sobreponível à CTsd em 74/114 (65%) dos exames mas foi superior em 40/114 (35%). A proporção de doentes em que a PET detetou maior número de lesões compatíveis com metástases ósseas foi significativamente maior em comparação com a CTsd ($p < 0,001$).

Verificou-se que, na população estudada, nenhuma das técnicas imagiológicas de comparação conseguiu ser superior à PET/CT com [¹⁸F]NaF, quer em relação à positividade por exame, quer em relação ao número de lesões detetadas por doente.

Nas figuras 13, 14 e 15 apresentam-se exemplos de situações clínicas ilustrativas da superior capacidade de deteção da PET/CT com [¹⁸F]NaF, em relação à CO e à CTsd, à PET/CT com [¹⁸F]FDG, e à PET/CT com [¹⁸F]FCH, respetivamente.

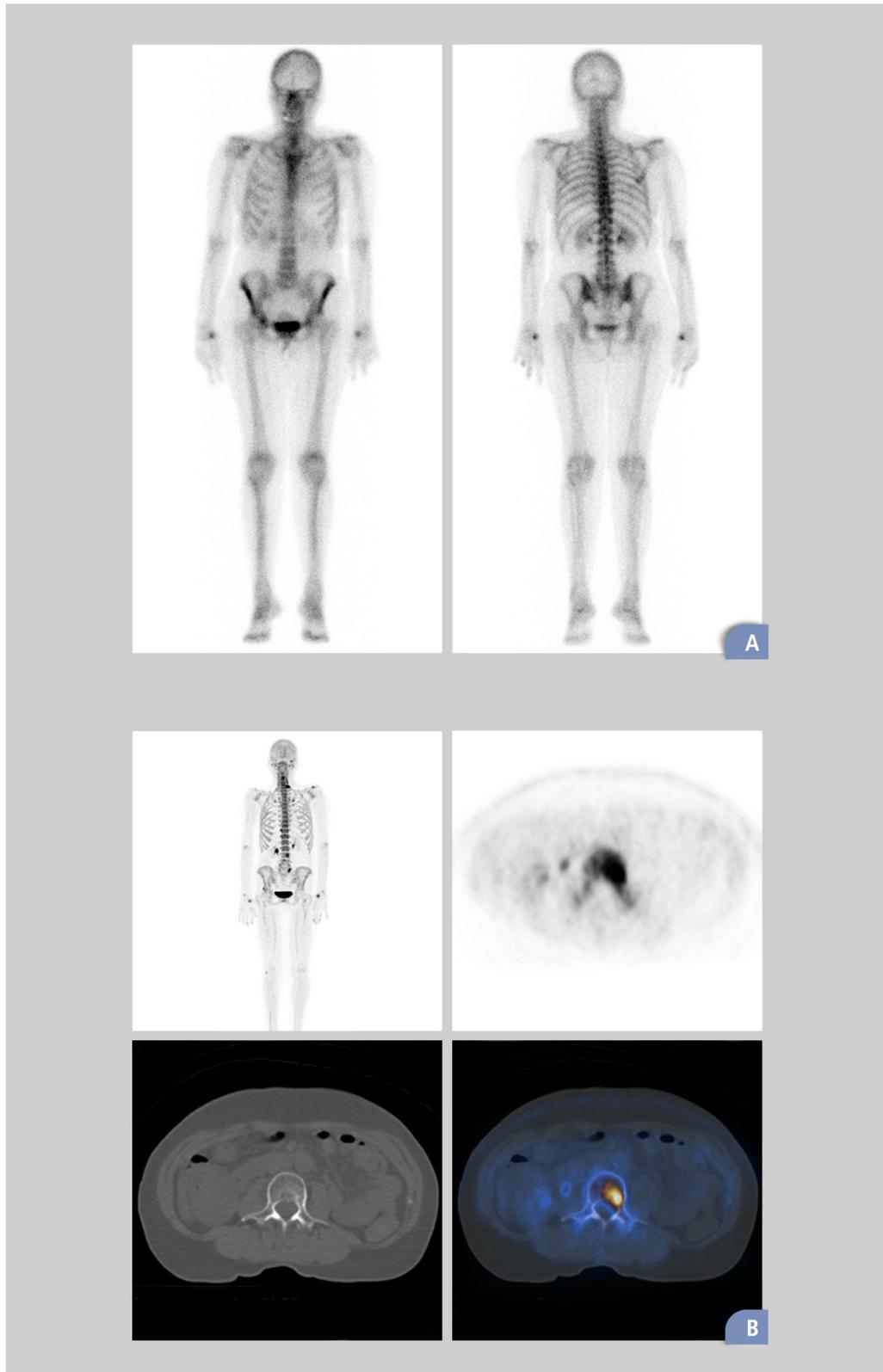


Figura 13 | Doente com carcinoma da mama tratado há cerca de 10 anos. Apresentava elevação do marcador tumoral e PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ sem evidência de doença. A cintigrafia óssea (A) não mostrou alterações mas a PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ (B) revelou alterações sugestivas de metastização óssea na coluna vertebral e na grelha costal, sem alterações no componente CT.

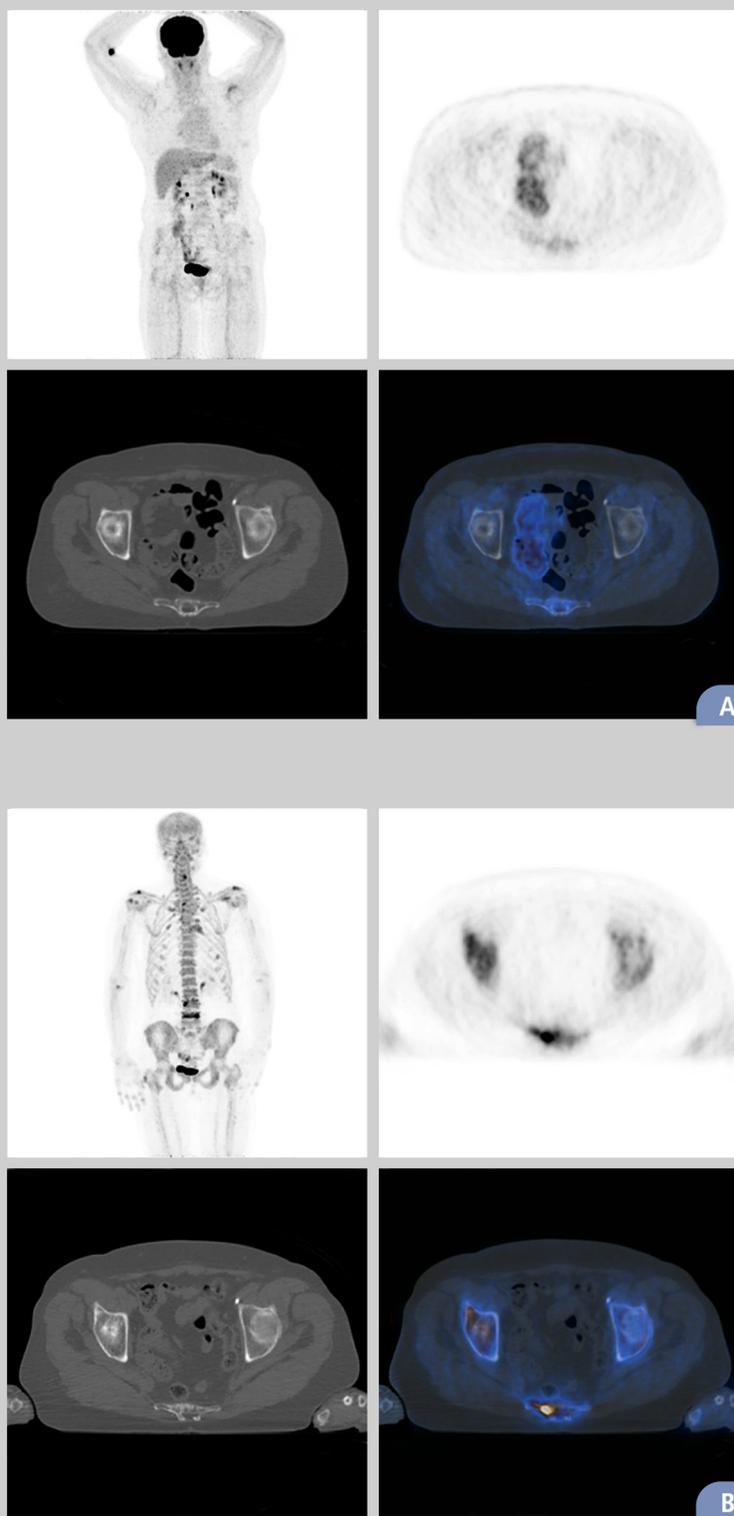


Figura 14 | Doente com carcinoma da mama tratado há cerca de 6 anos apresentando elevação do marcador tumoral. PET/CT com [^{18}F]FDG sem alterações suspeitas (**A**) e PET/CT com [^{18}F]NaF sugestiva de metastização óssea múltipla (**B**).

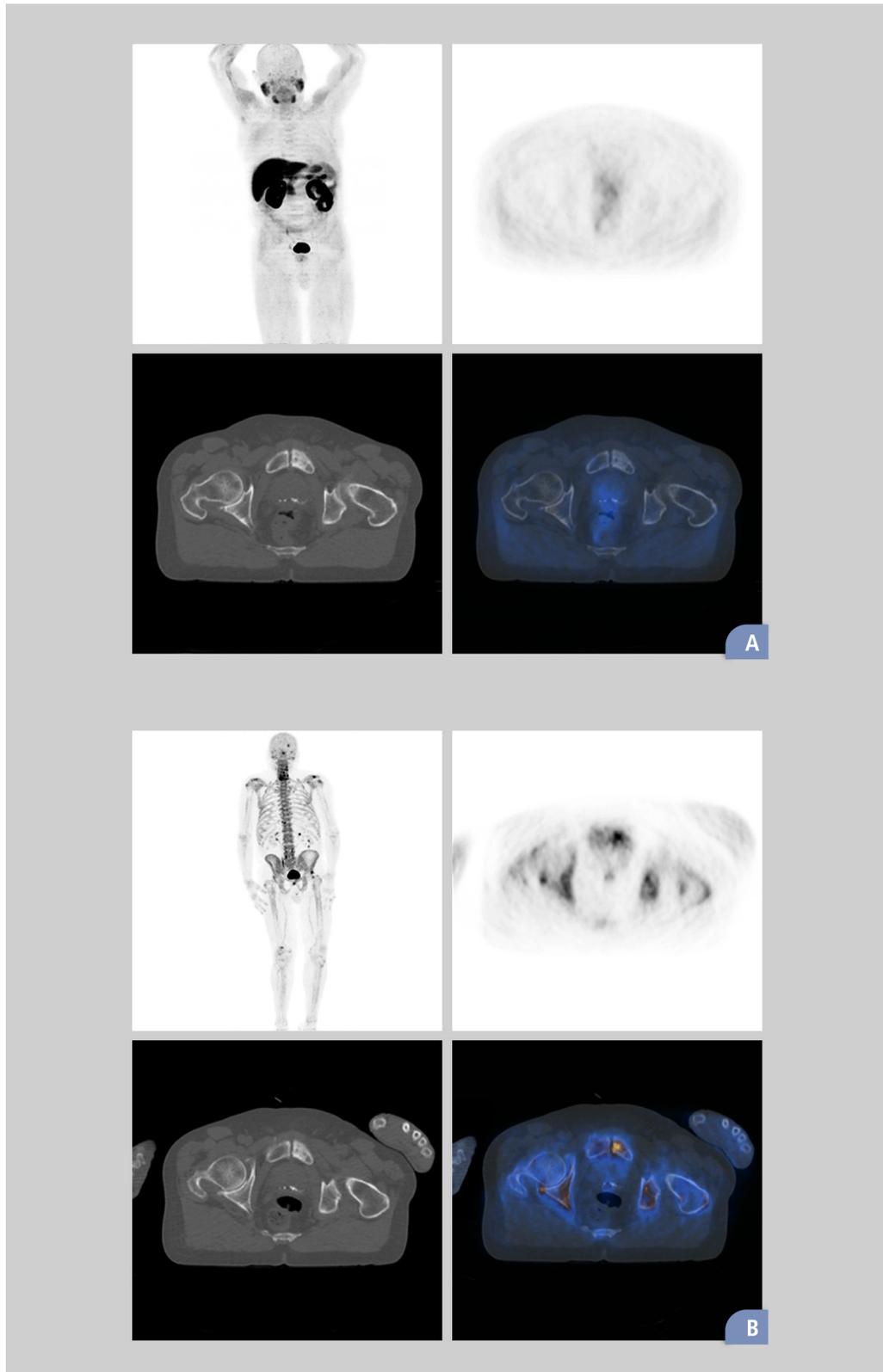


Figura 15 | Doente com carcinoma da próstata em recidiva bioquímica. PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ sem alterações suspeitas (A) e PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ sugestiva de metastização óssea na bacia e no crânio (B).

Da identificação dos doentes que necessitaram de outros exames complementares para melhor esclarecimento diagnóstico, após realização de PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ e após CO, constatou-se que a necessidade de esclarecimento complementar foi referida em relação a 22/49 (45%) dos doentes que realizaram CO e apenas em 4/114 (3,5%) dos doentes que realizaram PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$. Esta diferença foi significativa ($p < 0,001$).

1.4. DISCUSSÃO

O $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ é um radiofármaco PET disponível para estudo imagiológico do esqueleto. Foi usado pela primeira vez em 1962 mas, nessa altura, a sua utilização foi limitada pelas características técnicas dos equipamentos de deteção então disponíveis. Com o aparecimento dos equipamentos PET, o $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ foi reintroduzido na prática clínica encontrando-se em avaliação a sua utilização para a deteção de lesões ósseas (8). O mecanismo de captação do $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ é semelhante ao dos agentes utilizados na CO. Após a sua difusão dos capilares para o tecido ósseo, os iões fluoreto substituem os grupos hidroxilo dos cristais de hidroxiapatite formando fluorapatite que se deposita nos locais de *turnover* e remodelação óssea aumentados (9). As vantagens da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ em relação à CO resultam das melhores características quer da técnica quer do radiofármaco. A PET/CT é tecnicamente vantajosa porque é uma modalidade imagiológica tomográfica e híbrida, com sensibilidade e resolução espacial superiores à CO, mesmo quando a CO planar é complementada com imagens seccionais de SPET ou SPET/CT. O $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ tem características farmacocinéticas vantajosas porque, ao contrário dos difosfonatos, praticamente não tem ligação às proteínas plasmáticas sendo a sua *clearance* sanguínea mais rápida e praticamente completa. Além disso, a sua captação óssea é, duas a três vezes, superior à dos difosfonatos. Estas características traduzem-se por imagens de melhor qualidade, com superiores relações lesão/fundo e lesão/tecido ósseo normal (10). A dosimetria do $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ e dos difosfonatos é semelhante, considerando-se que o acréscimo da dose absorvida devido à CT não é significativo. As novas tecnologias associadas ao PET, como o TOF, permitem administrar atividades bastante inferiores, cerca de metade das vulgarmente utilizadas, correspondendo a doses absorvidas semelhantes, ou mesmo inferiores, às envolvidas na CO (11). O tempo total de aquisição da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ é inferior ao da CO resultando num exame mais cómodo de realizar (12). Estudos comparativos com a CO demonstram que a PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ consegue detetar as metástases ósseas mais precocemente (13), apresenta sensibilidade e acuidade superiores e é mais fiável para excluir a

existência de metástases ósseas (14-16). Alguns trabalhos publicados atribuem à PET/CT com [¹⁸F]NaF valores de sensibilidade e especificidade próximos dos 100% e consideram esta modalidade imagiológica como o exame de primeira linha para a pesquisa de metástases ósseas (16, 17). Apresenta elevada especificidade porque a CT da PET/CT, ao caracterizar morfológicamente as alterações moleculares, contribui para a diferenciação entre lesões benignas e metástases ósseas (10). Permite, assim, comparativamente com a CO, otimizar o estadiamento, selecionar a melhor estratégia terapêutica na altura mais adequada (18) e ser mais eficaz na avaliação da resposta ao tratamento instituído (19), tendo superior impacto na abordagem dos doentes oncológicos com metástases ósseas (20, 21).

Neste trabalho, a PET/CT com [¹⁸F]NaF também apresentou maior capacidade de deteção que a CO (em 49% dos casos) e fê-lo de um modo mais assertivo, necessitando, num número muito menor de doentes, de exames complementares para melhor esclarecimento (3,5% *versus* 45%). Para justificar a utilização clínica da PET/CT com [¹⁸F]NaF será muito importante proceder a uma análise de custo-benefício comparando as duas técnicas mas certamente que a menor necessidade de realização de estudos adicionais para esclarecimentos complementares será uma clara vantagem da PET/CT com [¹⁸F]NaF.

Atualmente é consensual que a PET/CT com [¹⁸F]FDG apresenta sensibilidade significativamente superior à CO para a deteção de metástases ósseas de natureza lítica e de metástases intramedulares (22). Vários estudos que comparam a PET/CT com [¹⁸F]FDG, a CT, a RM e a CO concluem que a PET/CT com [¹⁸F]FDG e a RM de corpo inteiro têm acuidades semelhantes entre si e significativamente superiores às da CT e da CO (2, 23). Contudo, a PET/CT com [¹⁸F]FDG, sendo sensível para a deteção de metástases osteolíticas, apresenta sensibilidade inferior para a deteção de metástases osteoblásticas (24) e tem, ainda, menor sensibilidade para a deteção das lesões a nível dos ossos do crânio devido à atividade fisiológica cerebral (25). Uma técnica imagiológica como a PET/CT com [¹⁸F]NaF, capaz de identificar os dois tipos de metástases ósseas é, por isso, vantajosa (26). A PET/CT com [¹⁸F]NaF permite a identificação das metástases osteoblásticas e, indiretamente, das metástases osteolíticas por identificar a reação osteoblástica que estas provocam no osso são adjacente, mesmo que essa reação seja mínima. Reconhece-se, contudo, que a PET/CT com [¹⁸F]FDG tem impacto prognóstico superior ao identificar as metástases osteolíticas, de maior atividade glicolítica e mais agressivas, associadas a piores prognósticos, com sobrevivências médias, global e livre de doença, inferiores (27). Igaru e colaboradores realizaram um estudo piloto, prospetivo, em que compararam a capacidade de avaliação da extensão da doença óssea com PET/CT com [¹⁸F]NaF, com a CO, a PET/CT com [¹⁸F]FDG e, ainda, com a RM de corpo inteiro. Concluíram que a PET/CT com [¹⁸F]NaF foi superior a qualquer uma das outras técnicas (28).

Numa meta-análise que comparou a acuidade diagnóstica da PET/CT com [¹⁸F]NaF com a CO e a PET/CT com [¹⁸F]FDG, avaliando 20 artigos publicados, contendo um total de 1170 doentes, concluiu-se, também, que a PET/CT com [¹⁸F]NaF tem uma excelente capacidade diagnóstica para a deteção de metástases ósseas e revela-se vantajosa quando comparada com a CO e a PET/CT com [¹⁸F]FDG (29). Neste estudo comprovámos, também, a superior capacidade de deteção da PET/CT com [¹⁸F]NaF em relação à PET/CT com [¹⁸F]FDG (em 59% dos casos).

No grupo de doentes com carcinoma da próstata, embora de pequena dimensão, a PET/CT com [¹⁸F]NaF também apresentou maior capacidade de deteção comparativamente à PET/CT com [¹⁸F]FCH (em 40% dos casos). Estes resultados apontam no sentido da PET/CT com [¹⁸F]FCH apesar de poder apresentar valores de especificidade mais elevados para a deteção das metástases ósseas do carcinoma da próstata, ter sensibilidade inferior à PET/CT com [¹⁸F]NaF (30).

Nesta amostra de doentes demonstrou-se, ainda, que num número elevado de doentes foi possível identificar, na componente PET, alterações sem tradução no componente CT (em 35% dos casos), demonstrando a reconhecida maior precocidade de deteção da PET em relação à CT (3).

Este trabalho pretende ser um contributo para uma reflexão sobre a melhor metodologia a adotar na pesquisa de metástases ósseas. As *guidelines* atuais continuam a incluir a CO como o método imagiológico a utilizar mas, cada vez mais, a literatura disponível enfatiza a superior capacidade de deteção da PET/CT com [¹⁸F]NaF (20, 31). Com a difusão dos equipamentos de PET/CT e a otimização da logística de distribuição do [¹⁸F]NaF, é previsível que este exame venha a substituir a CO, na prática clínica, não só nos doentes oncológicos (18), mas também nas patologias esqueléticas benignas (25, 32).

O trabalho desenvolvido apresenta várias limitações: a) trata-se de um estudo retrospectivo; b) o intervalo de tempo entre a realização das modalidades imagiológicas – embora num grande número dos casos seja aceitável, e tenha sido afastada a possibilidade de alterações significativas no quadro clínico – em alguns doentes é superior ao desejado; c) apesar dos achados imagiológicos terem sido valorizados de acordo com o contexto clínico, laboratorial e evolutivo de cada doente, não se procedeu à confirmação histológica das lesões compatíveis com metástases ósseas identificadas pela técnica – a confirmação histológica de todas as lesões identificadas não era nem viável nem ética; d) o subgrupo de doentes em que se comparou a PET/CT com [¹⁸F]NaF e a PET/CT com [¹⁸F]FCH corresponde a um pequeno número de doentes; e) por último, deverá ser ressaltado que a CT foi realizada sem recurso à administração de contraste endovenoso, com parâmetros de aquisição otimizados para a PET/CT (*smart dose*) mas que não são os habitualmente usados na CT convencional.

1.5. CONCLUSÕES

Na população estudada, a PET/CT com [¹⁸F]NaF identificou um número elevado de alterações ainda sem tradução na componente CT da técnica. Mostrou ser superior à CO, com maior capacidade de detecção de lesões compatíveis com metástases ósseas e com menor necessidade de realização de outros estudos adicionais para esclarecimento complementar. Apresentou, ainda, uma superior capacidade de detecção em relação à PET/CT com [¹⁸F]FDG e à PET/CT com [¹⁸F]FCH.

1.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EVEN-SAPIR, E. – Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J Nucl Med.* 2005;46(8):1356-67.
2. YANG, H.L.; LIU, T.; WANG, X.M.; XU, Y.; DENG, S.M. – Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol.* 2011;21(12):2604-17.
3. RYBAK, L.D.; ROSENTHAL, D.I. – Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. *Q J Nucl Med.* 2001;45(1):53-64.
4. SCHIRRMEISTER, H.; GUHLMANN, A.; ELSNER, K.; KOTZERKE, J.; GLATTING, G.; RENTSCHLER, M.; *et al.* – Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus ¹⁸F PET. *J Nucl Med.* 1999;40(10):1623-9.
5. KOSUDA, S.; KAJI, T.; YOKOYAMA, H.; YOKOKAWA, T.; KATAYAMA, M.; IRIYE, T.; *et al.* – Does bone SPECT actually have lower sensitivity for detecting vertebral metastasis than MRI? *J Nucl Med.* 1996;37(6):975-8.
6. CHUA, S.; GNANASEGARAN, G.; COOK, G.J. – Miscellaneous cancers (lung, thyroid, renal cancer, myeloma, and neuroendocrine tumors): role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med.* 2009;39(6):416-30.
7. OUVRIER, M.J.; VIGNOT, S.; THARIAT, J. – [State of the art in nuclear imaging for the diagnosis of bone metastases]. *Bull Cancer.* 2013;100(11):1115-24.
8. BLAU, M.; NAGLER, W.; BENDER, M.A. – Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med.* 1962;3:332-4.
9. COOK, G.J.; FOGELMAN, I. – The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. *Cancer.* 2000;88(12 Suppl):2927-33.
10. SEGALL, G.; DELBEKE, D.; STABIN, M.G.; EVEN-SAPIR, E.; FAIR, J.; SAJDAK, R.; *et al.* – SNM practice guideline for sodium ¹⁸F-Fluoride PET/CT bone scans 1.0. *J Nucl Med.* 2010;51(11):1813-20.
11. OHNONA, J.; MICHAUD, L.; BALOGOVA, S.; PAYCHA, F.; NATAF, V.; CHAUCHAT, P.; *et al.* – Can we achieve a radionuclide radiation dose equal to or less than that of ^{99m}Tc-hydroxymethane diphosphonate bone scintigraphy with a low-dose ¹⁸F-sodium Fluoride time-of-flight PET of diagnostic quality? *Nucl Med Commun.* 2013;34(5):417-25.
12. GRANT, F.D.; FAHEY, F.H.; PACKARD, A.B.; DAVIS, R.T.; ALAVI, A.; TREVES, S.T. – Skeletal PET with ¹⁸F-Fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med.* 2008;49(1):68-78.

13. EVEN-SAPIR, E.; MISHANI, E.; FLUSSER, G.; METSER, U. – ¹⁸F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2007;37(6): 462-9.
14. DAMLE, N.A.; BAL, C.; BANDOPADHYAYA, G.P.; KUMAR, L.; KUMAR, P.; MALHOTRA, A., *et al.* – The role of ¹⁸F-Fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: a comparison with FDG PET/CT and ^{99m}Tc-MDP bone scan. *Jpn J Radiol.* 2013;31(4):262-9.
15. BASTAWROUS, S.; BHARGAVA, P.; BEHNIA, F.; DJANG, D.S.; HASELEY, D.R. – Newer PET application with an old tracer: role of ¹⁸F-NaF skeletal PET/CT in oncologic practice. *Radiographics.* 2014;34(5):1295-316.
16. LI, Y.; SCHIEPERS, C.; LAKE, R.; DADPARVAR, S.; BERENJI, G.R. – Clinical utility of ¹⁸F-Fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases. *Bone.* 2012;50(1):128-39.
17. BORTOT, D.C.; AMORIM, B.J.; OKI, G.C.; GAPSKI, S.B.; SANTOS, A.O.; LIMA, M.C.; *et al.* – ¹⁸F-Fluoride PET/CT is highly effective for excluding bone metastases even in patients with equivocal bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(11):1730-6.
18. POULSEN, M.H.; PETERSEN, H.; HØILUND-CARLSEN, P.F.; JAKOBSEN, J.S.; GERKE, O.; KARSTOFT, J.; *et al.* – Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [¹⁸F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [¹⁸F]NaF PET/CT. *BJU Int.* 2014;114(6):818-23.
19. HUGHES, C.T.; NIX, J.W. – Role of sodium Fluoride PET imaging for identification of bony metastases in prostate cancer patients. *Curr Urol Rep.* 2015;16(5):31.
20. HILLNER, B.E.; SIEGEL, B.A.; HANNA, L.; DUAN, F.; QUINN, B.; SHIELDS, A.F. – ¹⁸F-Fluoride PET used for treatment monitoring of systemic cancer therapy: results from the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med.* 2015;56(2):222-8.
21. EVEN-SAPIR, E.; METSER, U.; MISHANI, E.; LIEVSHITZ, G.; LERMAN, H.; LEIBOVITCH, I. – The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: ^{99m}Tc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, ¹⁸F-Fluoride PET, and ¹⁸F-Fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47(2):287-97.
22. FOGELMAN, I.; COOK, G.; ISRAEL, O.; VAN DER WALL, H. – Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med.* 2005;35(2):135-42.
23. HEUSNER, T.; GÖLITZ, P.; HAMAMI, M.; EBERHARDT, W.; ESSER, S.; FORSTING, M.; *et al.* – “One-stop-shop” staging: should we prefer FDG-PET/CT or MRI for the detection of bone metastases? *Eur J Radiol.* 2011;78(3):430-5.
24. COOK, G.J.; HOUSTON, S.; RUBENS, R.; MAISEY, M.N.; FOGELMAN, I. – Detection of bone metastases in breast cancer by ¹⁸FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol.* 1998;16(10):3375-9.
25. ARAZ, M.; ARAS, G.; KÜÇÜK, Ö. – The role of ¹⁸F-NaF PET/CT in metastatic bone disease. *J Bone Oncol.* 2015;4(3):92-7.
26. YOON, S.H.; KIM, K.S.; KANG, S.Y.; SONG, H.S.; JO, K.S.; CHOI, B.H.; *et al.* – Usefulness of ¹⁸F-Fluoride PET/CT in Breast Cancer Patients with Osteosclerotic Bone Metastases. *Nucl Med Mol Imaging.* 2013;47(1):27-35.
27. PICCARDO, A.; PUNTONI, M.; MORBELLI, S.; MASSOLLO, M.; BONGIOANNI, F.; PAPARO, F.; *et al.* – ¹⁸F-FDG PET/CT is a prognostic biomarker in patients affected by bone metastases from breast cancer in comparison with ¹⁸F-NaF PET/CT. *Nuklearmedizin.* 2015;54(4).
28. IAGARU, A.; YOUNG, P.; MITTRA, E.; DICK, D.W.; HERFKENS, R.; GAMBHIR, S.S. – Pilot prospective evaluation of ^{99m}Tc-MDP scintigraphy, ¹⁸F NaF PET/CT, ¹⁸F FDG PET/CT and whole-body MRI for detection of skeletal metastases. *Clin Nucl Med.* 2013;38(7):e290-6.

29. SHEN, C.T.; QIU, Z.L.; HAN, T.T.; LUO, Q.Y. – Performance of ¹⁸F-Fluoride PET or PET/CT for the detection of bone metastases: a meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2015;40(2):103-10.
30. VALI, R.; LOIDL, W.; PIRICH, C.; LANGESTEGGER, W.; BEHESHTI, M. – Imaging of prostate cancer with PET/CT using ¹⁸F-Fluorocholine. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;5(2):96-108.
31. WONDERGEM, M.; VAN DER ZANT, F.M.; VAN DER PLOEG, T.; KNOL, R.J. – A literature review of ¹⁸F-Fluoride PET/CT and ¹⁸F-choline or ¹¹C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2013;34(10):935-45.
32. EVEN-SAPIR, E. – ¹⁸F-Fluoride PET/computed tomography imaging. *PET Clin*. 2014;9(3): 277-85.

2. Valor da quantificação em PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$

2.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A disseminação para o esqueleto ocorre em 30% a 70% dos doentes com neoplasias malignas. A detecção precoce desta situação é importante porque a presença de metástases ósseas (MO) tem elevado impacto no estadiamento, tratamento, prognóstico e na qualidade de vida (1). Estas metástases podem ser blásticas ou líticas, apresentando valores prognósticos diferentes. As metástases ósseas líticas (MOL) são mais agressivas, estando associadas a piores prognósticos e a sobrevivências globais inferiores. Cada tumor tende a favorecer um dos tipos de MO. Contudo, as metástases blásticas e líticas podem coexistir no mesmo doente (2).

O $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ tem um uso crescente na detecção de MO, com base na sua maior sensibilidade e especificidade em relação à cintigrafia óssea (CO), à PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ e à RM (3-5). A PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ permite não apenas a identificação de metástases ósseas blásticas (MOB), mas também, indiretamente, de MOL, detetando a reação osteoblástica do osso normal adjacente às metástases. A componente CT da técnica permite a localização e a caracterização morfológica das alterações moleculares do osso, contribuindo para a diferenciação entre MO e lesões benignas que tenham aumento do *turnover* ósseo. É o caso das lesões degenerativas (LD) frequentemente encontradas em doentes que realizam PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ para pesquisa de MO. Contudo, a identificação de lesões ósseas pela CT implica a existência de uma alteração significativa na densidade óssea. Portanto, à PET tem sido atribuída uma maior capacidade de detecção em comparação com a CT (6). A quantificação da intensidade de captação do radiofármaco pode ter um valor acrescido na avaliação das imagens PET/CT, contribuindo para a caracterização das alterações identificadas pela análise visual da PET mas, ainda, sem tradução tomodensitométrica. O SUVmax pode ser utilizado na avaliação dos estudos de PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ como uma medida relativa da intensidade de captação de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ (7). O conceito e a metodologia são semelhantes aos geralmente usados em PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. Os valores de SUVmax são diferentes no osso normal e nas MO. Alguns autores também apontam para a existência de diferentes valores de SUVmax para MO e para lesões benignas, incluindo LD (8). Parece que os valores de SUVmax podem ser utilizados para realizar análise quantitativa em PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ e que estes valores podem ser usados para caracterizar lesões ósseas (9). No entanto, o número de publicações sobre a utilização de valores de SUVmax para a avaliação do meta-

bolismo ósseo em PET/CT com [^{18}F]NaF é ainda muito limitado. Da mesma forma, há pouca informação sobre a existência de valores limiares para distinguir entre um aumento da captação óssea por lesões malignas e um aumento da captação óssea por doença degenerativa. Há também especulação sobre a possibilidade de estabelecer um valor limiar de SUVmax que permita a separação de MOB e MOL. Estes dois tipos de metástases podem ter diferentes intensidades de captação de [^{18}F]NaF devido às suas diferentes características metabólicas (10).

O objetivo deste trabalho foi investigar o valor do SUVmax em PET/CT com [^{18}F]NaF. Avaliou-se a capacidade deste parâmetro para distinguir entre MO e LD e também entre MOB e MOL. Um objetivo secundário foi investigar a correlação entre os valores de SUVmax das MO, quantificados em PET/CT com [^{18}F]NaF e em PET/CT com [^{18}F]FDG.

2.2. MATERIAL E MÉTODOS

2.2.1. População estudada

Foram revistos os processos clínicos de 115 doentes submetidos a PET/CT com [^{18}F]NaF para pesquisa de MO entre março de 2009 e abril de 2016. Incluíam 66 doentes do género feminino e 49 do género masculino, com idades compreendidas entre os 16 e os 83 anos (média \pm DP: 61,4 \pm 10,5). Dos 115 doentes estudados, 59 (51,3%) tinham carcinoma da mama, 41 (35,7%) carcinoma da próstata, 8 (6,9%) carcinoma do pulmão e 7 (6,1%) outras condições clínicas (2 doentes com suspeita de MO de tumor de origem desconhecido, 1 com síndrome paraneoplásica, 1 com carcinoma do cólon, 1 com carcinoma da bexiga, 1 com carcinoma do seio piriforme e 1 com sarcoma).

2.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [^{18}F]NaF

Os exames PET/CT com [^{18}F]NaF foram adquiridos de acordo o protocolo já descrito na página 82.

As atividades administradas variaram entre 185 e 577 MBq (média \pm DP: 381,1 \pm 62,9). A aquisição das imagens realizou-se 44 a 113 minutos após a injeção (média \pm DP: 61,8 \pm 10,3).

2.2.3. Interpretação das imagens

As imagens da PET/CT com [¹⁸F]NaF foram interpretadas por dois especialistas seniores em medicina nuclear, por consenso, com conhecimento da história clínica dos doentes e com acesso aos estudos analíticos e de imagem, disponíveis.

O diagnóstico de MO e LD foi baseado na intensidade de captação de [¹⁸F]NaF e nas características tomodensitométricas das lesões observadas na componente CT da PET/CT.

Os especialistas em medicina nuclear realizaram uma análise qualitativa das imagens e consideraram áreas com maior intensidade de captação de [¹⁸F]NaF do que a atividade no esqueleto normal como anormais e sugestivas da presença de lesões ósseas. Com base na sua caracterização morfológica e localização anatômica fornecida pela CT da técnica, essas lesões foram classificadas como MO ou LD. As lesões foram consideradas LD quando o aumento da captação do radiofármaco foi observado nas facetas articulares ou foi associado à presença de osteófitos. As áreas de aumento de captação, associadas a alterações tomodensitométricas na componente CT da técnica, sugestivas de lesões metastáticas, foram consideradas MO. De acordo com seu aspeto tomodensitométrico, as MO foram classificadas como blásticas ou líticas. As áreas de aumento de captação sem alterações na CT que pudessem justificá-la (como fraturas, próteses, LD, etc.) foram consideradas MO sem caracterização tomodensitométrica. Estes critérios diagnósticos foram baseados em trabalhos publicados referindo a PET/CT com [¹⁸F]NaF como tendo valores muito elevados de sensibilidade e especificidade para a deteção de metástases ósseas (4).

Foi realizada uma avaliação quantitativa de cada lesão óssea calculando o seu valor de SUVmax. A determinação do SUVmax baseou-se na criação de um *volume of interest* (VOI) envolvendo completa e exclusivamente cada lesão. Estes valores funcionaram como indicadores da intensidade de captação do radiofármaco pelas lesões detetadas.

2.2.4. Metodologia

Todos os 115 estudos PET/CT com [¹⁸F]NaF foram revistos e avaliados. Do total dos 115 exames, 64 (55,7%) tinham alterações consistentes com MO e 51 (44,3%) foram negativos para a deteção de MO. Dos 64 doentes que apresentaram alterações compatíveis com MO, foram selecionados 49 que também apresentaram alterações tomodensitométricas, nos mesmos locais, na componente CT da PET/CT,

apoiando o diagnóstico de MO. O aspeto tomodensitométrico das MO foi registado, sendo as MO classificadas como blásticas ou líticas. As características dessa população estão resumidas na tabela 21.

Tabela 21 | População analisada: doentes com [¹⁸F]NaF positivo para metástases ósseas e caracterizadas em blásticas ou líticas pelo componente CT da PET/CT

Número de doentes	49
Idade	anos
Média ± desvio padrão	61 ± 12
Intervalo	16-81
Género	n (%)
Feminino	39 (80%)
Masculino	10 (20%)
Diagnóstico	n (%)
Carcinoma da mama	38 (78%)
Carcinoma da próstata	6 (12%)
Carcinoma do pulmão	3 (6%)
Carcinoma da bexiga	1 (2%)
Sarcoma	1 (2%)

Os locais com captação de [¹⁸F]NaF sugestiva de MO mas sem alterações tomodensitométricas associadas não foram considerados para esta análise. Para cada MO detetada, foi registado o respetivo SUVmax. Nos doentes com metastização óssea múltipla, as lesões com maior intensidade de captação de [¹⁸F]NaF foram identificadas e selecionadas (no máximo de dez lesões por doente). Identificaram-se e selecionaram-se, em cada doente, as quatro LD com maior intensidade de captação de [¹⁸F]NaF e registou-se o SUVmax respetivo (exceto em dois doentes que não tinham patologia degenerativa). Apenas foram consideradas para análise as lesões em que havia concordância entre observadores quanto à sua interpretação. Nos raros casos de discordância entre observadores sobre a natureza das lesões (degenerativa ou metastática, blástica ou lítica), estas lesões não foram consideradas. Compararam-se os valores de SUVmax, entre MO e LD, e entre MOB e MOL. Compararam-se, também, os valores médios de SUVmax, entre MO e LD, em cada doente. Apenas 47 doentes foram incluídos nesta subanálise (2 dos 49 doentes não foram considerados porque não tinham lesões degenerativas).

Dos 49 doentes analisados, 43 também realizaram PET/CT com [¹⁸F]FDG (38 doentes com carcinoma da mama, 3 com carcinoma do pulmão, 1 com carcinoma da bexiga e 1 com sarcoma). A média, em dias, entre a realização dos dois estudos

foi de $34,2 \pm 51,5$ (1-221). Durante este intervalo de tempo não houve alteração significativa no estado clínico dos doentes, nem nenhuma alteração na sua abordagem terapêutica. Nestes 43 doentes, registaram-se os valores de SUVmax para [^{18}F]FDG calculados nas localizações correspondentes às MOB e MOL observadas na PET/CT com [^{18}F]NaF. Compararam-se os valores de SUVmax das MOB e MOL com [^{18}F]NaF e [^{18}F]FDG.

2.2.5. Análise estatística

Utilizou-se o *software* SPSS (*version* 23) para a análise estatística dos dados. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo para os testes realizados. Os dados quantitativos foram apresentados como média \pm DP (mínimo-máximo) e os dados qualitativos como n (%). Foi utilizado o teste *t-Student* para grupos independentes para comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos diferentes. Para comparações emparelhadas de variáveis quantitativas, utilizou-se o teste *t-Student* emparelhado. Para avaliar a capacidade preditiva da variável quantitativa SUVmax em relação à ocorrência de MO foi calculada a *area under the curve* (AUC) da *receiver operating characteristic curve* (ROC), com um intervalo de confiança de 95%.

2.3. RESULTADOS

Um total de 172 MO e 188 LD foi identificado a partir dos estudos PET/CT com [^{18}F]NaF realizados nos 49 doentes considerados para análise. Foram registados os valores de SUVmax das lesões. Com base nas suas características tomodensitométricas, 141 das 172 MO foram consideradas de natureza blástica e 31 de natureza lítica.

2.3.1. Comparação dos valores de SUVmax na PET/CT com [^{18}F]NaF entre metástases ósseas e lesões degenerativas

Foram comparados os valores médios de SUVmax das 172 MO e das 188 LD selecionadas. A média dos valores de SUVmax foi significativamente mais elevada nas MO em relação às LD ($p < 0,001$). Estes resultados são apresentados na tabela 22 e na figura 16.

Tabela 22 | Comparação entre os valores de SUVmax com [¹⁸F]NaF das metástases ósseas e das lesões degenerativas, entre os valores médios de SUVmax das metástases ósseas e das lesões degenerativas por doente, e entre os valores de SUVmax das metástases ósseas blásticas e das metástases ósseas líticas

	SUVmax			p
	Média±DP	Mínimo	Máximo	
Total de metástases ósseas (n=172)	26,8±17,3	4,4	102,9	<0,001*
Total de lesões degenerativas (n=188)	15,3±6,3	4,5	41,2	
SUVmax médio das metástases ósseas (n=47 doentes)	26,1±14,7	7,5	63,7	<0,001**
SUVmax médio das lesões degenerativas (n=47 doentes)	15,3±5,1	7,2	32,5	
Metástases ósseas blásticas (n=141)	27,9±18,3	6,0	102,9	=0,03*
Metástases ósseas líticas (n=31)	22,1±11,3	4,4	48,6	

Legenda: *teste *t-Student* para grupos independentes; **teste *t-Student* emparelhado; DP – desvio padrão.

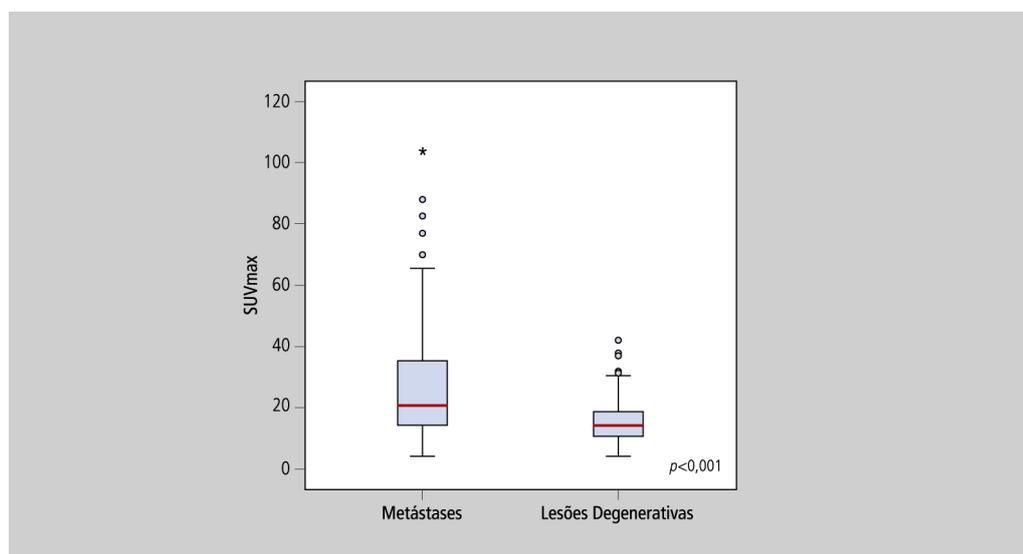


Figura 16 | Gráfico *Box Plot* mostrando os valores de SUVmax de 172 metástases ósseas e 188 lesões degenerativas em PET/CT com [¹⁸F]NaF.

Utilizando os valores de SUVmax foi possível prever a ocorrência de MO (AUC = 0,723; $p < 0,001$; IC 95% = 0,671-0,776) (Figura 17).

Um SUVmax acima de 42 representou sempre MO.

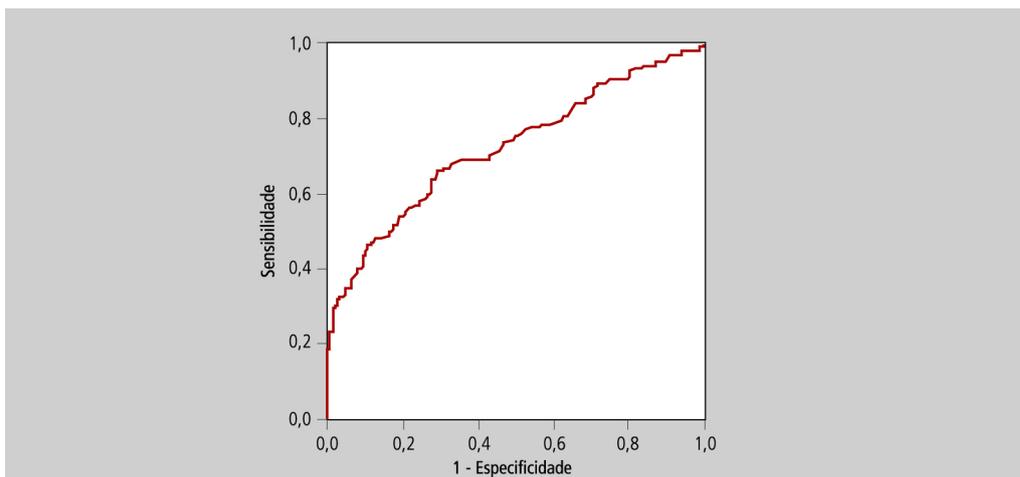


Figura 17 | *Receiver operating characteristic curve (ROC)* para discriminar metástases ósseas de lesões degenerativas com base nos valores de SUVmax em PET/CT com [^{18}F]NaF.

2.3.2. Comparação dos valores médios de SUVmax na PET/CT com [^{18}F]NaF entre metástases ósseas e lesões degenerativas em cada doente

Para cada um dos 47 doentes (2 dos 49 doentes não foram considerados por não apresentarem lesões degenerativas), calculou-se a média dos valores de SUVmax das suas MO e das suas LD. Na maioria dos doentes (86%) o valor médio de SUVmax foi mais elevado para as MO do que para as LD. Quando os 47 doentes analisados foram agrupados, a média dos valores médios de SUVmax para as MO foi significativamente mais elevada do que a média dos valores médios de SUVmax para as LD ($p < 0,001$). Estes resultados são apresentados na tabela 22 e na figura 18.

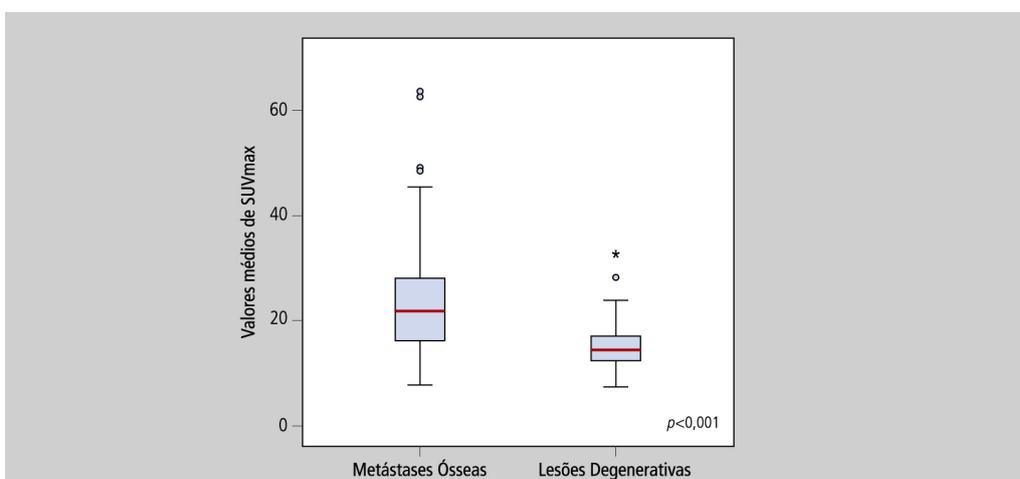


Figura 18 | Gráfico *Box Plot* mostrando os valores médios de SUVmax das metástases ósseas e das lesões degenerativas por doente (47 doentes), em PET/CT com [^{18}F]NaF.

2.3.3. Comparação dos valores de SUVmax na PET/CT com [¹⁸F]NaF entre metástases ósseas blásticas e metástases ósseas líticas

Compararam-se os valores de SUVmax entre as 141 MOB e as 31 MOL também identificadas e caracterizadas pela componente CT da PET/CT. A média dos valores de SUVmax foi significativamente mais elevada para as MOB em relação às MOL ($p = 0,03$). Estes resultados são apresentados na tabela 22 e na figura 19.

Um SUVmax acima de 49 representou sempre MOB.

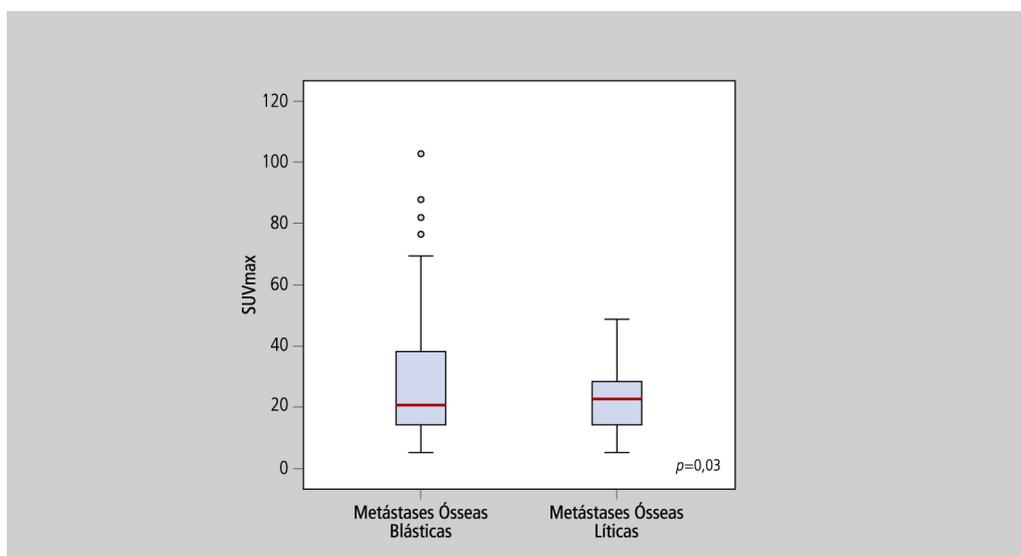


Figura 19 | Gráfico *Box Plot* mostrando os valores de SUVmax das 141 metástases ósseas blásticas e das 31 metástases ósseas líticas em PET/CT com [¹⁸F]NaF.

O caso de um doente com carcinoma do pulmão com LD, MOL e MOB detetadas na PET/CT com [¹⁸F]NaF de estadiamento inicial encontra-se ilustrado na figura 20.

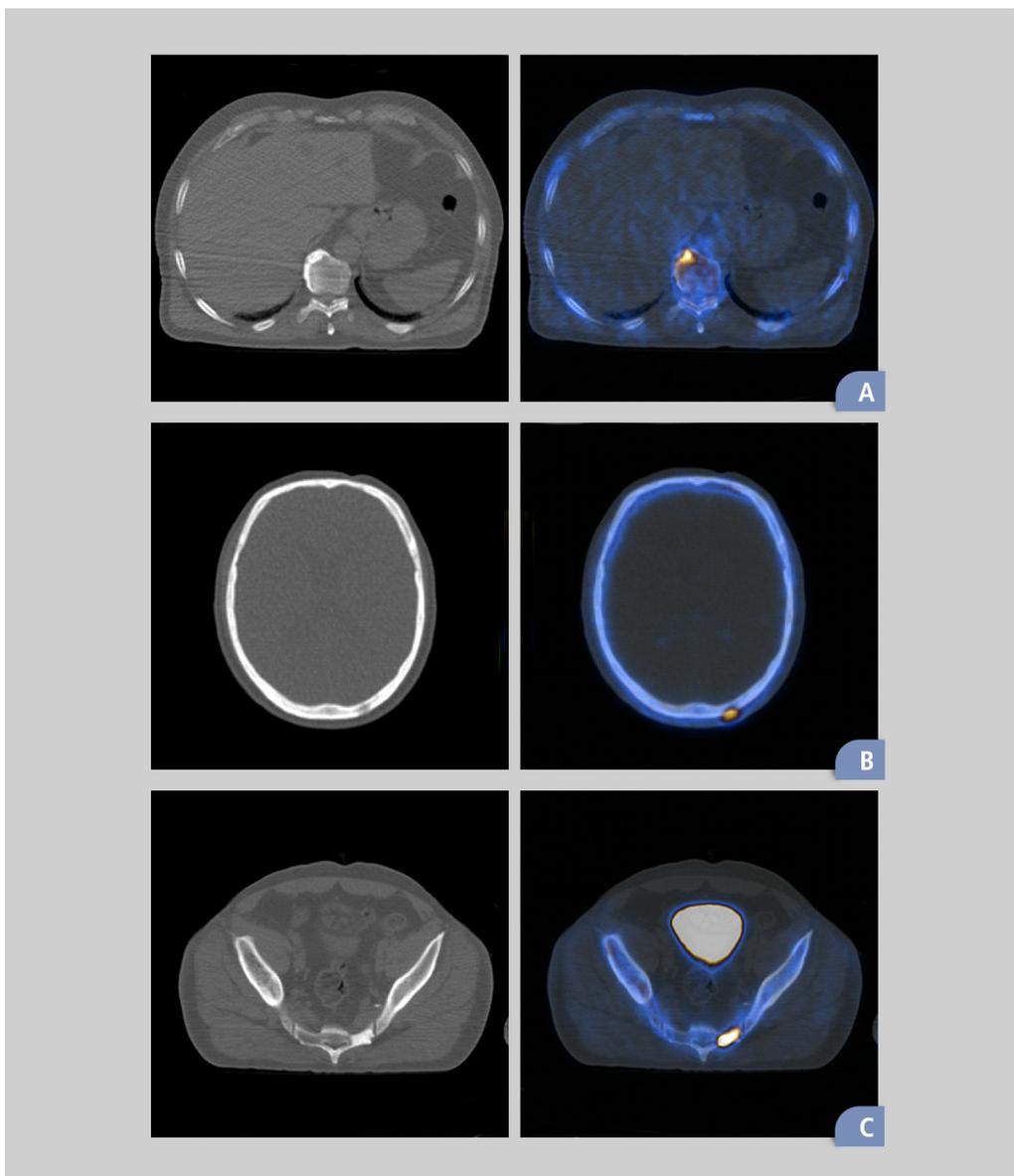


Figura 20 | PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ de um doente de 62 anos com carcinoma do pulmão, apresentando lesão degenerativa com SUVmax de 15 em D9 (A), metástase óssea lítica com SUVmax de 22 no osso occipital (B) e metástase óssea blástica com SUVmax de 45 na asa esquerda do sacro (C).

2.3.4. Comparação dos valores de SUVmax das metástases ósseas em PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ e em PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$.

Nos 43 doentes que também realizaram PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, os valores de SUVmax foram calculados num total de 128 MO correspondendo a 106 MOB e 22 MOL. A média dos valores de SUVmax para MOB e MOL foi de $3,9 \pm 3,4$ (0,9-25) e $9,6 \pm 3,3$ (1,5-15,2), respetivamente.

Os valores obtidos para MOB e MOL em PET/CT com [¹⁸F]NaF ($27,9 \pm 18,3$ versus $22,1 \pm 11,3$; $p = 0,03$) e em PET/CT com [¹⁸F]FDG ($3,9 \pm 3,4$ versus $9,6 \pm 3,3$; $p < 0,01$) indicam que enquanto com [¹⁸F]NaF a média dos valores de SUVmax foi significativamente mais elevada nas MOB, com [¹⁸F]FDG a média dos valores de SUVmax foi significativamente mais elevada nas MOL.

2.4. DISCUSSÃO

O diagnóstico ou a exclusão de MO é de elevada importância clínica em oncologia (1). A PET/CT com [¹⁸F]NaF é uma técnica de imagem fácil de executar e que pode detetar precocemente MO (11). Alguns autores consideram-na o exame de primeira linha para a deteção de MO (12, 13). Esta técnica apresenta elevados valores de sensibilidade e acuidade diagnóstica (12-15), superiores aos da CO (16), apresentando elevado impacto na abordagem dos doentes com neoplasias malignas com MO, contribuindo assim para a melhoria da qualidade de vida e para o aumento da sobrevivência (17). Trabalhos publicados enfatizam a maior capacidade de deteção da PET/CT com [¹⁸F]NaF, demonstrando que é capaz de identificar os dois tipos de MO, MOB e MOL (18). A distinção entre os dois tipos de metástases é importante porque as MOL estão associadas a prognósticos piores (19).

O SUVmax, que quantifica a captação do radiofármaco em relação à atividade administrada e ao peso corporal do doente, é o “índice” PET mais utilizado na prática clínica para estimar a intensidade de captação. A sua determinação não implica qualquer amostragem de sangue, e é obtida utilizando uma simples aquisição de dados estáticos da PET (20). Este índice evita a variabilidade causada por diferentes tamanhos de doentes e diferentes atividades administradas, permitindo uma comparação entre os doentes (21). O SUVmax é habitualmente utilizado para quantificação em exames PET/CT com [¹⁸F]FDG, mas os valores de SUVmax também são eficazes na deteção de alterações metabólicas em PET/CT com [¹⁸F]NaF, complementando a sua avaliação visual qualitativa (22). Existem vários métodos para a quantificação da cinética do [¹⁸F]NaF. O método mais preciso e, portanto, considerado como *gold standard*, utiliza um modelo de dois compartimentos e calcula 4 parâmetros cinéticos. É um método complicado e não é facilmente praticável na rotina clínica. Contudo, foi demonstrado que os valores de SUVmax, calculados por métodos convencionais, 50-60 minutos após a administração do radiofármaco, estão altamente correlacionados com os obtidos pelo método *gold standard* (23).

Em doentes oncológicos, MO e LD frequentemente coexistem, podendo afetar a especificidade da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ na pesquisa de MO. Embora os tumores tendam a ter um certo tipo de metástases (blásticas ou líticas), os dois tipos de metástases coexistem frequentemente no mesmo doente. A componente CT da PET/CT pode ajudar a distinguir entre MO e LD e entre MOB e MOL. Ao contrário de Valadares e colaboradores que argumentam que os valores de SUVmax devem ser usados apenas para o seguimento das lesões e não para distinguir lesões benignas de malignas (10), os resultados do nosso trabalho, também apoiados por outros (8, 24), apontam em sentido diferente. Os dados obtidos sugerem que uma avaliação quantitativa da intensidade de captação de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ pode ajudar nessa diferenciação, e os valores de SUVmax têm potencial para serem usados na distinção entre MO e LD e entre MOB e MOL. Este pode ser um complemento útil à avaliação qualitativa proporcionada pela componente CT da técnica ou, numa fase ainda mais precoce, quando não há ainda alterações tomografométricas evidentes (6, 25). Correlacionando a média dos valores de SUVmax das MOB e das MOL em PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ e em PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, é evidente que com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, as MOB tendem a ter valores de SUVmax mais elevados do que as MOL. Pelo contrário, com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, as MOB apresentam valores de SUVmax inferiores às MOL. Os parâmetros SUVmax obtidos em ambas as técnicas refletem os diferentes comportamentos moleculares e metabólicos dos dois tipos de metástases.

Estes resultados são semelhantes aos obtidos por Saima Muzahir e colaboradores que avaliaram a utilidade clínica do $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ na diferenciação da doença articular degenerativa da doença metastática esquelética utilizando o SUVmax (24). Este grupo estudou uma população de 17 doentes com carcinoma da próstata resistente à castração, com um total de 65 localizações metastáticas e 56 degenerativas. Concluíram que as metástases ósseas apresentaram valores de SUVmax mais elevados, e com diferença estatisticamente significativa, do que as lesões degenerativas, tal como foi observado na população por nós estudada, maior e mais heterogénea. Nos resultados de Saima Muzahir e colaboradores, um SUVmax igual ou superior a 50 representou sempre metástases ósseas (no nosso estudo este valor foi 42). Outro trabalho, realizado por Sabbah e colaboradores, avaliou a quantificação da captação de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ em osso normal e em lesões ósseas benignas e malignas. Estes autores estudaram retrospectivamente 129 doentes com diferentes patologias oncológicas que realizaram PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$. Foram analisadas 91 lesões benignas e 145 metástases ósseas. Os autores concluíram que o seu " $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ atlas" pode melhorar a acuidade da interpretação e permitir comparações mais precisas de valores SUV entre exames, de modo complementar à experiência médica e às informações fornecidas pela componente CT do exame (8). Tanto quanto sabemos

não se encontra disponível qualquer outro estudo em que se utilize o SUVmax em PET/CT com [¹⁸F]NaF para diferenciar as metástases blásticas das líticas.

Este trabalho tem algumas limitações: a) trata-se de um estudo retrospectivo; b) apesar da validação dos achados imagiológicos de acordo com o contexto clínico de cada doente, a confirmação histológica das lesões identificadas como MO não foi realizada – a confirmação histológica de todas as lesões identificadas não era viável nem eticamente defensável; c) apesar das diferenças estatisticamente significativas, há uma sobreposição dos valores de SUVmax entre MO e LD, bem como entre a MOB e MOL; d) encontraram-se muito menos MOL do que MOB (31 *versus* 141, respetivamente); e) no subgrupo de doentes em que foram comparados os valores de SUVmax das lesões em PET/CT com [¹⁸F]NaF e em PET/CT com [¹⁸F]FDG, o intervalo de tempo entre as duas técnicas – embora em muitos casos aceitável e sem alterações significativas nas condições clínicas – em alguns doentes foi maior do que o desejado; f) finalmente, a CT foi realizada sem administração endovenosa de contraste e utilizando parâmetros de aquisição (*smart dose*) otimizados para PET/CT, o que pode comprometer a identificação e caracterização das lesões.

No entanto, os resultados obtidos sustentam a convicção de que os valores de SUVmax, juntamente com a avaliação das características da CT, podem contribuir para uma maior eficácia diagnóstica da PET/CT com [¹⁸F]NaF, reforçando o seu papel como uma técnica de primeira linha para a imagem esquelética.

2.5. CONCLUSÕES

A análise quantitativa da PET/CT com [¹⁸F]NaF, utilizando o parâmetro SUVmax, pode ser um complemento útil à avaliação qualitativa do exame. O SUVmax pode contribuir para a distinção entre MO e LD e pode ajudar na distinção entre MOB e MOL. Com base nos dados obtidos, um SUVmax limiar de 42 pode ajudar a distinguir entre MO e LD. Um SUVmax limiar de 49 pode ajudar a distinguir entre MOB e MOL. Com [¹⁸F]NaF, a média dos valores de SUVmax é significativamente maior nas MOB, mas com [¹⁸F]FDG a média dos valores de SUVmax é significativamente maior nas MOL, refletindo os diferentes comportamentos moleculares e metabólicos desses dois tipos de MO.

2.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EVEN-SAPIR, E. – Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J Nucl Med.* 2005;46:1356-67.
2. PICCARDO, A.; PUNTONI, M.; MORBELLI, S.; MASSOLLO, M.; BONGIOANNI, F.; PAPARO, F.; *et al.* – ^{18}F -FDG PET/CT is a prognostic biomarker in patients affected by bone metastases from breast cancer in comparison with ^{18}F -NaF PET/CT. *Nuklearmedizin.* 2015;54:163-72.
3. IAGARU, A.; YOUNG, P.; MITTRA, E.; DICK, D.W.; HERFKENS, R.; GAMBHIR, S.S. – Pilot prospective evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP scintigraphy, ^{18}F NaF PET/CT, ^{18}F FDG PET/CT and whole-body MRI for detection of skeletal metastases. *Clin Nucl Med.* 2013;38:e290-6.
4. SHEN, C.T.; QIU, Z.L.; HAN, T.T.; LUO, Q.Y. – Performance of ^{18}F -Fluoride PET or PET/CT for the detection of bone metastases: a meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2015;40:103-10.
5. SCHIRRMEISTER, H.; GLATTING, G.; HETZEL, J.; NÜSSLE, K.; ARSLANDEMIR, C.; BUCK, A.K.; *et al.* – Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and ^{18}F -labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med.* 2001;42:1800-4.
6. RYBAK, L.D.; ROSENTHAL, D.I. – Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. *Q J Nucl Med.* 2001;45:53-64.
7. THIE, J.A. – Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med.* 2004;45:1431-4.
8. SABBAH, N.; JACKSON, T.; MOSCI, C.; JAMALI, M.; MINAMIMOTO, R.; QUON, A.; *et al.* – ^{18}F -sodium Fluoride PET/CT in oncology: an atlas of SUVs. *Clin Nucl Med.* 2015;40:e228-31.
9. WIN, A.Z.; APARICI, C.M. – Normal SUV values measured from NaF18- PET/CT bone scan studies. *PLoS One.* 2014;9:e108429.
10. VALADARES, A.A.; DUARTE, P.S.; CARVALHO, G.; ONO, C.R.; COURA-FILHO, G.B.; SADO, H.N.; *et al.* – Receiver operating characteristic (ROC) curve for classification of ^{18}F -NaF uptake on PET/CT. *Radiol Bras.* 2016;49:12-6.
11. EVEN-SAPIR, E.; MISHANI, E.; FLUSSER, G.; METSER, U. – ^{18}F -Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2007;37:462-9.
12. LI, Y.; SCHIEPERS, C.; LAKE, R.; DADPARVAR, S.; BERENJI, G.R. – Clinical utility of ^{18}F -Fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases. *Bone.* 2012;50:128-39.
13. BORTOT, D.C.; AMORIM, B.J.; OKI, G.C.; GAPSKI, S.B.; SANTOS, A.O.; LIMA, M.C.; *et al.* – ^{18}F -Fluoride PET/CT is highly effective for excluding bone metastases even in patients with equivocal bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1730-6.
14. DAMLE, N.A.; BAL, C.; BANDOPADHYAYA, G.P.; KUMAR, L.; KUMAR, P.; MALHOTRA, A.; *et al.* – The role of ^{18}F -Fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: a comparison with FDG PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scan. *Jpn J Radiol.* 2013;31:262-9.
15. BASTAWROUS, S.; BHARGAVA, P.; BEHNIA, F.; DJANG, D.S.; HASELEY, D.R. – Newer PET application with an old tracer: role of ^{18}F -NaF skeletal PET/CT in oncologic practice. *Radiographics.* 2014;34:1295-316.
16. FOGELMAN, I.; COOK, G.; ISRAEL, O.; VAN DER WALL, H. – Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med.* 2005;35:135-42.
17. EVEN-SAPIR, E.; METSER, U.; MISHANI, E.; LIEVSHITZ, G.; LERMAN, H.; LEIBOVITCH, I. – The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, ^{18}F -Fluoride PET, and ^{18}F -Fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47:287-97.

18. YOON, S.H.; KIM, K.S.; KANG, S.Y.; SONG, H.S.; JO, K.S.; CHOI, B.H.; *et al.* – Usefulness of ¹⁸F-Fluoride PET/CT in breast cancer patients with osteosclerotic bone metastases. *Nucl Med Mol Imaging*. 2013;47:27-35.
19. COOK, G.J.; HOUSTON, S.; RUBENS, R.; MAISEY, M.N.; FOGELMAN, I. – Detection of bone metastases in breast cancer by ¹⁸FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol*. 1998;16:3375-9.
20. PURI, T.; BLAKE, G.M.; FROST, M.L.; SIDDIQUE, M.; MOORE, A.E.; MARSDEN, P.K.; *et al.* – Comparison of six quantitative methods for the measurement of bone turnover at the hip and lumbar spine using ¹⁸F-Fluoride PET-CT. *Nucl Med Commun*. 2012;33:597-606.
21. KINAHAN, P.E.; FLETCHER, J.W. – Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010;31:496-505.
22. COOK, G.; PARKER, C.; CHUA, S.; JOHNSON, B.; AKSNES, A.K.; LEWINGTON, V.J. – ¹⁸F-Fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castrate-resistant prostate cancer patients treated with ²²³Ra-chloride (Alpharadin). *EJNMMI Res*. 2011;1:4.
23. RAIJMAKERS, P.; TEMMERMAN, O.P.; SARIDIN, C.P.; HEYLIGERS, I.C.; BECKING, A.G.; VAN LINGEN, A.; *et al.* – Quantification of ¹⁸F-Fluoride kinetics: evaluation of simplified methods. *J Nucl Med*. 2014;55:1122-7.
24. MUZAHIR, S.; JERAJ, R.; LIU, G.; HALL, L.T.; RIO, A.M.; PERK, T.; *et al.* – Differentiation of metastatic vs degenerative joint disease using semi-quantitative analysis with ¹⁸F-NaF PET/CT in castrate resistant prostate cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;5:162-8.
25. EVEN-SAPIR, E. – ¹⁸F-Fluoride PET/computed tomography imaging. *PET Clin*. 2014;9:277-85.

3. PET/CT com [¹⁸F]NaF na avaliação da carga tumoral óssea usando um novo método de quantificação

3.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A metastização para o esqueleto ocorre em 30% a 70% dos doentes com neoplasias malignas (1, 2). O [¹⁸F]NaF é um radiofármaco que permite identificar, com elevada sensibilidade, locais com aumento da atividade osteoblástica (3), sendo eficaz na deteção de metástases ósseas (4). A PET/CT com [¹⁸F]NaF é uma técnica imagiológica de fácil realização (5) que consegue detetar metástases ósseas precocemente (6), e que apresenta uma dosimetria favorável (7). A utilização cada vez mais frequente desta técnica para a pesquisa de MO fundamenta-se também na sua maior sensibilidade e especificidade (8-10) relativamente à cintigrafia óssea, ainda o exame mais frequentemente realizado para a pesquisa de MO (11), e também em relação à PET/CT com [¹⁸F]FDG e à RM (12-15). Alguns autores já a consideram como sendo o exame de primeira linha para a pesquisa de MO (10, 16). A PET/CT com [¹⁸F]NaF permite otimizar o estadiamento, selecionar a melhor estratégia terapêutica na altura mais adequada (17), bem como avaliar eficazmente a resposta ao tratamento instituído (18). Apresenta, por isso, um elevado impacto na abordagem dos doentes oncológicos com MO (19), contribuindo para a melhoria da sua qualidade de vida e para o aumento da sobrevivência (20). Com a crescente difusão dos equipamentos de PET/CT e com a otimização da logística de distribuição do [¹⁸F]NaF, é previsível que este exame venha a substituir a CO na prática clínica, não só em doenças oncológicas (17) como também nas patologias esqueléticas benignas (21, 22). Contudo, os custos envolvidos podem atrasar este processo.

No processo de avaliação dos doentes oncológicos torna-se importante não só identificar a presença de MO mas também avaliar a extensão e o grau de atividade da doença tumoral óssea. A carga tumoral óssea (CTO) relaciona-se com o aparecimento de complicações esqueléticas, com a sobrevivência e com a resposta às terapêuticas instituídas, apresentando um elevado valor prognóstico (23-25).

O SUV poderá vir a ser utilizado na interpretação dos estudos PET/CT com [¹⁸F]NaF como uma medida relativa da intensidade de captação do [¹⁸F]NaF, à semelhança do que acontece na interpretação da PET/CT com [¹⁸F]FDG (26). Sobretudo usado

como um “índice” para quantificação em PET/CT com [^{18}F]FDG, investigação realizada em doentes com carcinoma da próstata submetidos a tratamento com rádio-223 (^{223}Ra) demonstra que os valores de SUV são igualmente eficazes na avaliação das alterações metabólicas em PET/CT com [^{18}F]NaF (27). Para além da possibilidade de calcular os valores de SUV em lesões ósseas, a PET/CT com [^{18}F]NaF permite fazer determinações volumétricas. Relacionando o volume tumoral (VT) com a intensidade de captação do radiofármaco, torna-se possível determinar a CTO. A obtenção deste parâmetro possibilita, ainda, a quantificação da resposta à terapêutica em termos de percentagem da sua redução ou, pelo contrário, do seu incremento. A possibilidade de quantificação da CTO é mais uma vantagem da PET/CT com [^{18}F]NaF em relação à CO planar. Na realidade, na prática clínica, a valorização das alterações observadas em CO e a avaliação comparativa entre estudos, antes e após terapêutica, é geralmente visual e subjetiva (28).

A interpretação da PET/CT com [^{18}F]NaF beneficiará, portanto, com o desenvolvimento de metodologias, eficazes e reproduzíveis, que possibilitem a determinação da CTO, bem como a quantificação da sua variação durante o processo de avaliação de resposta à terapêutica da doença tumoral óssea. Num recente trabalho publicado no *Journal of Nuclear Medicine*, Eric Rohren e colaboradores apresentam um novo método para quantificação da carga tumoral em PET/CT com [^{18}F]NaF (28) e apresentam resultados obtidos na avaliação da resposta à terapêutica em doentes com carcinoma da próstata, tratados com ^{223}Ra . Estes autores salientam as grandes potencialidades do método na valorização da carga tumoral óssea e na avaliação da resposta à terapêutica, e encorajam a extensão da investigação a outros tipos de neoplasias. Para além da sólida comprovação do seu interesse clínico, outros fatores favorecerão a adoção generalizada desta nova metodologia, nomeadamente: a) a possibilidade da sua utilização nos equipamentos habitualmente disponíveis nos serviços de medicina nuclear; b) a sua simplicidade e rapidez de execução; e c) uma boa reprodutibilidade intra e interobservador dos valores calculados.

Com este trabalho pretendeu-se testar a aplicabilidade prática, bem como a reprodutibilidade intra e interobservador, da determinação de CTO em estudos de PET/CT com [^{18}F]NaF. Utilizou-se uma nova metodologia, baseada na proposta de Eric Rohren e colaboradores (28), adaptando-a às características específicas dos equipamentos disponíveis no SMN do CHUC. Procurou-se, também, quantificar a resposta da doença óssea à terapêutica instituída, e relacionar os resultados obtidos com o quadro clínico e laboratorial, num subgrupo de doentes com carcinoma da mama.

3.2. MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1. População estudada

Foram analisados 117 exames PET/CT com [¹⁸F]NaF, realizados entre março de 2009 e maio de 2016 para pesquisa de MO, correspondendo a 68 doentes do género feminino e 49 doentes do género masculino, com média de idades: 62,9 ± 10,7 anos (16-82). Os diagnósticos dos doentes encontram-se listados na tabela 23.

Tabela 23 | Diagnósticos da população estudada

Diagnósticos	n (%)
Carcinoma da mama	61 (52%)
Carcinoma da próstata	41 (35%)
Carcinoma do pulmão	8 (7%)
Outros (2 doentes com alterações suspeitas de metástases ósseas em CT; 1 síndrome paraneoplásica; 1 carcinoma do cólon; 1 carcinoma do seio piriforme; 1 carcinoma da bexiga; 1 sarcoma)	7 (6%)

3.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸F]NaF

Os exames PET/CT com [¹⁸F]NaF foram adquiridos de acordo o protocolo já descrito na página 82.

As atividades administradas variaram entre 185 e 578 MBq (média ± DP: 366,3 ± 55,5). Os exames foram adquiridos 44 a 113 minutos após a injeção (média ± DP: 61,9 ± 8,6).

3.2.3. Determinação do SUVmean ósseo normal

Analisaram-se os exames PET/CT com [¹⁸F]NaF dos 117 doentes incluídos no estudo. Com base na metodologia proposta por Eric Rohren e colaboradores (28), registou-se o SUVmean num *volume of interest* (VOI), esférico, com 2 cm de diâmetro, colocado, no exame de cada doente, nas seguintes localizações anatómicas: D12, L5, região média do sacro, corpo do ílaco direito e região intertrocantérica direita. Não foram incluídos, para esta determinação, 35 dos 117 doentes, por apresentarem alterações ósseas como MO, lesões degenerativas ou outro tipo de alterações, em pelo menos uma daquelas localizações. Registaram-se os SUVmean e a média dos

SUVmean nas localizações referidas, em 82 doentes, num total de 410 VOI, com o objetivo de calcular um valor limiar determinante da atividade do osso normal. Foi investigada a influência do género (feminino/masculino) e da idade nos valores de SUVmean no osso normal.

3.2.4. Determinação da carga tumoral óssea

Dos 117 exames PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ analisados, 69 (59%) foram positivos para pesquisa de MO e 48 (41%) foram negativos. Nos 69 exames positivos para pesquisa de MO, a CTO foi determinada através dos dados volumétricos obtidos com recurso à utilização do *software* disponível na estação de trabalho *Advantage Workstation 4.4 (GE Healthcare)*. Recorreu-se a um VOI do corpo inteiro, estabelecido automaticamente, à qual foi de seguida aplicado o limiar de 10, definido após a determinação do SUVmean ósseo normal. A caracterização estrutural e a localização anatómica das alterações identificadas na PET, facultada pelo componente CT da técnica, permitiu excluir patologia óssea benigna, como o compromisso articular inflamatório/degenerativo e outras situações benignas que também cursam com aumento da atividade osteoblástica (fraturas, próteses, etc.). Todas as localizações de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ não atribuíveis à presença de MO, assim como toda a atividade urinária relacionada com a normal eliminação do radiofármaco, nomeadamente a nível renal, uretérico e vesical, foram identificadas, selecionadas manualmente, e excluídas do volume final a analisar (Figura 21). Deste processo resulta o volume da atividade tumoral total de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ (Figura 22). Foi então calculado o SUVmean nesse volume. O produto destes dois valores (VT x SUVmean) corresponde à CTO.

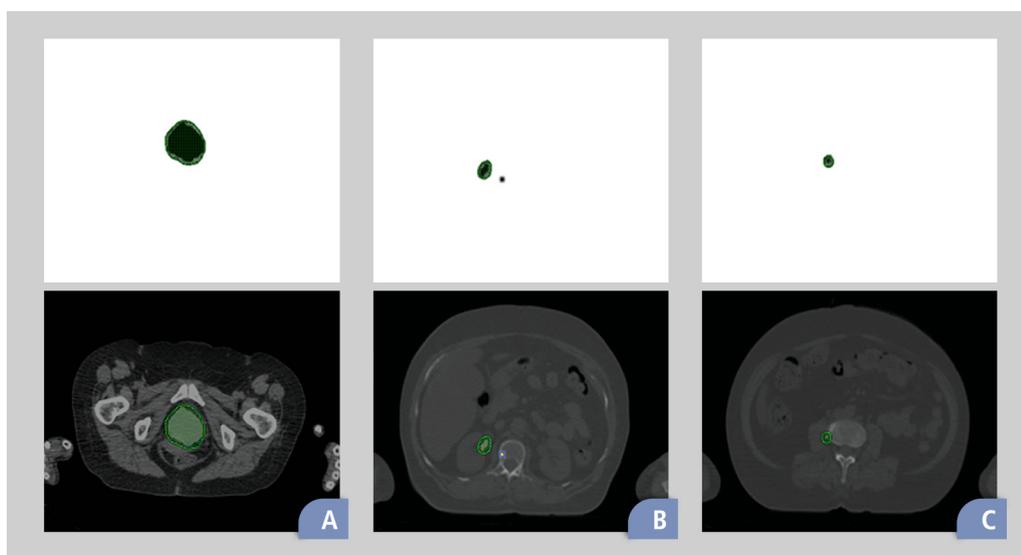


Figura 21 | Exatão manual da bexiga (A), ureter (B) e lesão degenerativa óssea (C).

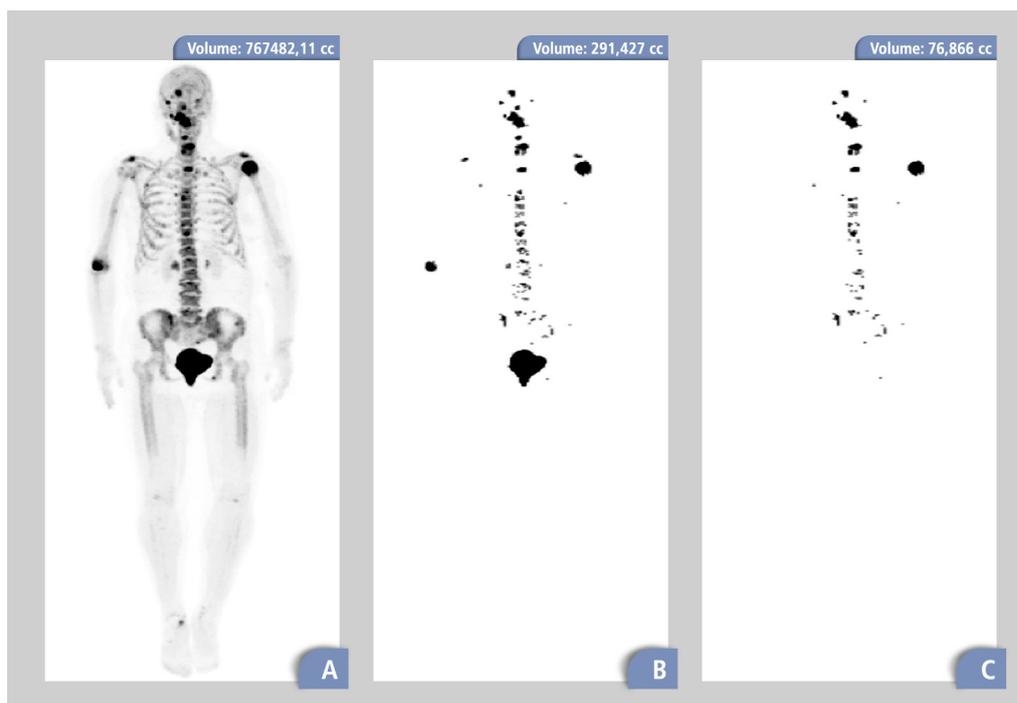


Figura 22 | Volumes de distribuição de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, inicial (A), após aplicação do limiar de 10 de SUV (B), e após exclusão manual de atividade não relacionável com metástases ósseas (C).

3.2.5. Reprodutibilidade intra e interobservador

A reprodutibilidade, intra e interobservador, da metodologia utilizada, foi avaliada através da comparação das determinações da CTO nos 69 exames positivos para MO, efetuadas pelo mesmo especialista em medicina nuclear com um intervalo de uma semana, e por dois especialistas em medicina nuclear.

3.2.6. Quantificação da resposta da doença óssea à terapêutica

Foram revistos os processos clínicos de 10 mulheres com carcinoma da mama, média de idades $63,9 \pm 7,7$ anos (53-72), que realizaram uma primeira PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ para pesquisa de MO e, posteriormente, uma segunda PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ para avaliação da resposta óssea à terapêutica instituída. Com base nos valores determinados de CTO antes e após a terapêutica, quantificou-se, em termos percentuais, a variação da CTO. Relacionou-se a variação percentual da CTO com a variação percentual do marcador tumoral tendo ainda em conta a evolução da doença extraóssea de cada doente.

3.2.7. Análise estatística

Para análise estatística dos dados foi usado o *software* SPSS (*version* 23). Um *p* inferior a 0,05 foi considerado significativo para todos os testes realizados. Os valores dos dados quantitativos foram apresentados com média \pm DP e os qualitativos com *n* (%). Para comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos foi usado o teste *t-Student* para grupos independentes. Para verificar a relação entre variáveis quantitativas recorreu-se à correlação de Pearson. Para avaliar a reprodutibilidade intra e interobservador calculou-se o ICC (*Intra Class Correlation*).

3.3. RESULTADOS

3.3.1. Determinação do SUVmean ósseo normal

Os valores de SUVmean no osso normal, respetivamente, em D12, em L5, na região média do sacro, no íliaco direito, na região intertrocantérica direita e, globalmente, para o total dos 410 VOI analisados, são apresentados na tabela 24.

Com base nestes valores selecionou-se o valor limiar de 10 para se excluir a captação de [¹⁸F]NaF correspondente ao osso normal. Adotando um valor limiar inferior, por exemplo 5, ainda 31,2% (128/410) dos VOI correspondentes a captação óssea normal seriam incluídos na análise volumétrica realizada para determinação da CTO. Mas adotando o valor de limiar de 10, apenas 0,73% (3/410) desses VOI foram incluídos. Pelo contrário, a escolha de um valor superior a 10 iria favorecer a subtração de atividade óssea tumoral e, conseqüentemente, a subvalorização da CTO.

Investigou-se se existia alguma relação entre os valores de SUVmean obtidos para o osso normal e o género (feminino/masculino) e não foi encontrada diferença significativa. Investigou-se, também, se existia alguma relação entre os valores de SUVmean obtidos para o osso normal e a idade e, nesta população, constatou-se que existia uma associação inversa, embora baixa ($r = -0,237$; $p = 0,032$).

Tabela 24 | Valores de SUVmean ósseo normal

	Média \pm Desvio padrão	Mínimo	Máximo
D12	5,9 \pm 1,9	3	11,4
L5	5,4 \pm 1,7	2,1	11,1
Sacro	3,8 \pm 1,2	1,5	7,4
Íliaco direito	4,7 \pm 1,5	1,9	8,4
Fémur direito	2,2 \pm 0,9	1,1	5,2
Global	4,4 \pm 1,5	2,2	5,9

3.3.2. Determinação da carga tumoral óssea

Os valores determinados para a CTO nos 69 exames positivos para MO foram: média \pm DP: 803,78 \pm 1843,47 (11,19-14325,52) na primeira avaliação do primeiro observador; média \pm DP: 828,70 \pm 1884,22 (11,52-14454,88) na segunda avaliação do primeiro observador e média \pm DP: 799,96 \pm 1864,96 (11,19-14606,95) na avaliação do segundo observador.

3.3.3. Reprodutibilidade intra e interobservador

Os resultados obtidos mostram a existência de uma elevada reprodutibilidade quer intraobservador quer interobservador. Obteve-se um valor de concordância excelente entre as determinações da CTO do mesmo observador (ICC = 0,995) e entre as determinações da CTO de dois diferentes observadores (ICC = 0,997).

3.3.4. Quantificação da resposta da doença óssea à terapêutica

Apresentam-se, na tabela 25, os resultados da quantificação da variação percentual da CTO como resposta à terapêutica instituída, em 10 doentes com carcinoma da mama. Estes valores foram comparados com a variação percentual do marcador tumoral (*cancer antigen 125* – CA125) e constatou-se uma correlação moderada, quase alta, no sentido direto, entre as duas variações ($r = 0,668$; $p = 0,035$). Esta comparação foi também valorizada tendo em conta a evolução da doença extraóssea observada em cada um dos doentes estudados.

Tabela 25 | Variação percentual da carga tumoral óssea e do marcador tumoral e variação da doença extraóssea, após terapêutica, em 10 doentes com carcinoma da mama metastizado

	Idade (anos)	CTO AT	Terapêutica	CTO DT	V. da CTO (%)	V. do MT (%)	V. da doença extraóssea
1	53	1481,8	F+Z	1126,2	-24	-10,6	G (-); H (-)
2	54	1126,2	F+Z	1206,8	+7,2	+22,6	H (+)
3	72	90,4	D+Z	52,6	-41,8	-40,6	Ø
4	67	1322,9	A+Z	271,8	-79,5	-88,4	G (-); H (-)
5	72	52,6	A+Z	30,3	-42,4	-10,5	G (-); P (-)
6	68	224,5	A+Z	42,6	-81	-46	G (-)
7	68	42,6	FEC+D+Z	61,8	+45	+159,2	G (+); H (+); P (+)
8	56	362,7	FEC+D+Z	670,2	+84,8	+45,2	G (-); P (-)
9	71	60,2	FEC+D+Z	135,9	+125,7	+29,6	G (-); H (-); P (-)
10	58	62,7	DN+T	112,8	+79,9	+25	G (=); H (-)

Legenda: CTO – carga tumoral óssea; MT – marcador tumoral; AT – antes da terapêutica; DT – depois da terapêutica; V – variação; F – fulvestrant; D – docetaxel; A – anastrozole; Z – ácido zoledrónico; FEC – fluorouracilo+epirrubicina+ciclofosfamida; T – trastuzumab; DN – denosumab; G – doença ganglionar; H – doença hepática; P – doença pulmonar; (-) – regressão da doença; (+) – progressão da doença; (=) – doença estabilizada; Ø – sem doença extraóssea.

Na figura 23 mostra-se um exemplo representativo de diminuição da CTO em resposta à terapêutica instituída (anastrozole e ácido zoledrónico).

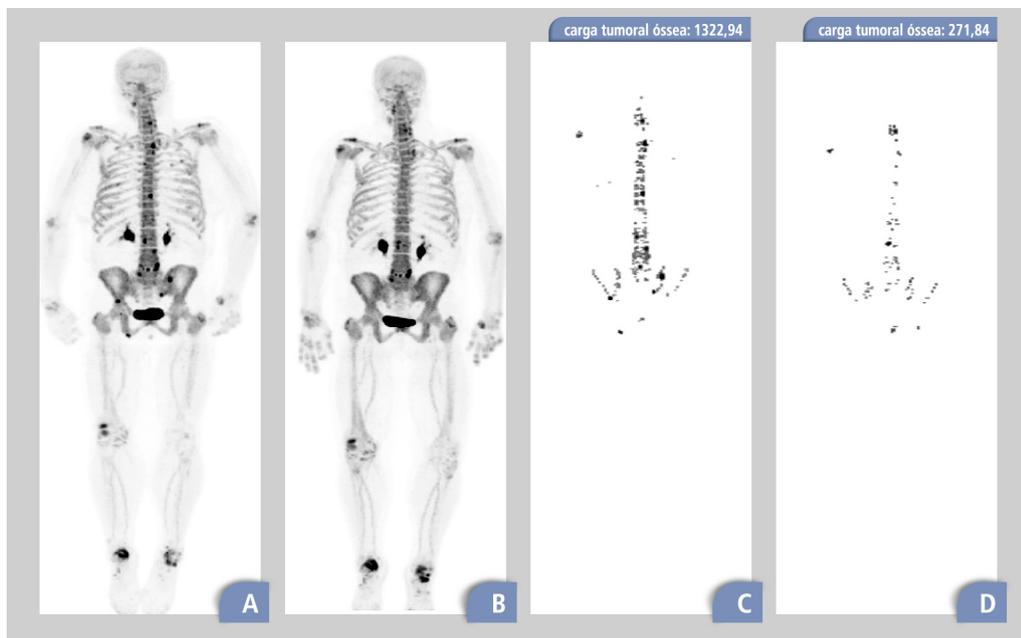


Figura 23 | Volume de distribuição de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, antes (A) e após terapêutica (B) e volume tumoral ósseo antes (C) e após terapêutica (D), numa doente com carcinoma da mama (doente número 4) em que se verificou redução da carga tumoral óssea.

3.4. DISCUSSÃO

A presença de metástases ósseas tem grande impacto na avaliação e terapêutica das doenças neoplásicas malignas, uma vez que a sua presença está associada a piores prognósticos. Ferramentas eficazes para a deteção de metástases esqueléticas são, por isso, necessárias. A cintigrafia óssea continua a ser o estudo de imagem mais utilizado para detetar metástases ósseas devido ao seu baixo custo e alta disponibilidade. No entanto, o desempenho superior da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ é cada vez mais reconhecido sendo cada vez mais utilizada na prática clínica (15). O desenvolvimento mais recente de equipamentos de imagem híbridos que combinam a tecnologia PET com a ressonância magnética (PET/RM) poderá melhorar ainda mais a deteção de metástases ósseas e da medula óssea com a vantagem de envolver menores níveis de radiação ionizante (29). Além da deteção de metástases ósseas,

é clinicamente importante conhecer a extensão da doença esquelética e o grau de atividade óssea tumoral, correspondendo à carga tumoral esquelética. O elevado valor prognóstico da carga tumoral metabolicamente ativa tem sido reconhecido em PET/CT com [^{18}F]FDG (30). Da mesma forma, valores mais elevados de CTO em PET/CT com [^{18}F]NaF também estão associados a piores prognósticos (23-25). Este facto estimulou o desenvolvimento de metodologias que permitam a quantificação da CTO. Quando aplicadas à cintigrafia óssea, os métodos quantitativos propostos são complexos e pouco práticos para uso clínico. Na cintigrafia óssea a interpretação do exame é mais frequentemente subjetiva e baseada na análise visual (31).

Uma nova metodologia para a quantificação de CTO em PET/CT com [^{18}F]NaF foi proposta por Rohren e colaboradores (28), sendo fácil de executar e altamente reprodutível. Isto acrescenta, à alta eficácia da PET/CT com [^{18}F]NaF para a deteção de metástases ósseas, a possibilidade de calcular a CTO utilizando parâmetros volumétricos semiquantitativos. Os mesmos autores aplicaram este método de quantificação em doentes com carcinoma da próstata que foram submetidos a terapêutica com ^{223}Ra , comparando a PET/CT com [^{18}F]NaF antes e após o tratamento. Concluíram que a CTO antes da terapêutica é um preditor de prognóstico, está relacionada com sobrevivência e com o risco de complicações esqueléticas, e parece ser capaz de separar, de forma objetiva e reprodutível, os doentes que respondem dos que não respondem à terapêutica com ^{223}Ra . Assim, o [^{18}F]NaF pode funcionar como um robusto biomarcador imagiológico, permitindo a determinação de CTO (24). Após a adaptação da metodologia proposta por Rohren e colaboradores às características específicas dos nossos equipamentos, chegou-se a resultados semelhantes relativamente à viabilidade e reprodutibilidade da metodologia. Este método revelou-se simples e rápido de executar, foi facilmente adaptado às características de equipamentos comercialmente disponíveis e, muito provavelmente, seria fácil de aplicar em estudos multicêntricos. No entanto, ainda serão necessários estudos mais alargados, idealmente prospetivos e multicêntricos, para validar a sua eficácia. Outro aspeto importante que deve ser enfatizado é que a introdução da avaliação quantitativa da PET/CT com [^{18}F]NaF na prática clínica exigirá uma apropriada padronização em relação às variáveis que podem influenciar a quantificação, tais como a atividade administrada e o tempo de biodistribuição, entre outros fatores.

Sabbah e colaboradores apresentaram dados extensivos sobre os padrões de captação de [^{18}F]NaF em osso normal, metástases ósseas, alterações degenerativas e nos tecidos extraesqueléticos (32). Os valores de SUV para o esqueleto normal obtidos no nosso trabalho podem ser considerados semelhantes aos determinados por aqueles autores e também por Rohren e colaboradores, embora ligeiramente

inferiores. Uma explicação possível é que a normal captação de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ pode ser diferente em diferentes grupos étnicos e em distintas nacionalidades. Nenhuma relação foi encontrada por nós entre a captação no osso normal e o género. Pelo contrário, encontramos uma correlação inversa, embora fraca, entre a captação no osso normal e a idade. Esta constatação é diferente dos resultados obtidos por Rohren e colaboradores. Trabalhos futuros devem investigar a necessidade de considerar diferentes valores limiares para diferentes segmentos etários.

A quantificação da CTO também tem grande importância no seguimento dos doentes com metástases ósseas. A PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ permite uma avaliação objetiva da resposta à terapêutica, com base em parâmetros semiquantitativos. Esta é uma vantagem sobre a interpretação visual e subjetiva tradicional da cintigrafia óssea (33). Até agora, apenas alguns doentes com carcinoma da próstata foram estudados com esta metodologia de quantificação para avaliar a resposta das metástases ósseas ao tratamento com ^{223}Ra . No nosso estudo testámos esta metodologia num grupo de doentes com carcinoma da mama. São necessários mais estudos para estabelecer firmemente a utilidade da quantificação da CTO em diferentes tipos de tumores antes, durante, e após a terapia. Esta metodologia de quantificação é geralmente fácil de aplicar. No entanto, a definição correta dos VOI e a seleção dos locais a excluir da análise, correspondentes a áreas de radioatividade não relacionadas com metástases ósseas, necessitam de ser feitas por médicos experientes em medicina nuclear, treinados em interpretação de PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$. Outras dificuldades podem ocorrer, como por exemplo, no processo de avaliação de resposta à terapêutica, o efeito de *flare*, bem conhecido na cintigrafia óssea. Este efeito pode, tal como na cintigrafia óssea, ser um fator de confusão na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ e fornecer informação errada sobre a avaliação da CTO. Isto ocorre porque, nesta situação, um aumento da captação de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ pode não estar relacionado com o agravamento da doença óssea metastática.

Este trabalho tem algumas limitações: a) trata-se de um estudo retrospectivo; b) a confirmação histológica das lesões identificadas como metástases ósseas não foi realizada – a confirmação histológica de todas as lesões identificadas não era viável nem eticamente defensável; c) o mesmo valor de 10 foi considerado como o limiar para a média de SUV normal para todo o espectro de idades dos doentes. Contudo, a constatação da existência de uma correlação inversa (embora fraca) entre o SUV ósseo normal e a idade poderá implicar a adoção de valores de limiar diferentes por grupos etários; d) o valor escolhido de 10 para o limiar pode excluir algumas metástases ósseas com baixa captação de $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ – a seleção do melhor valor para o limiar pode exigir investigação adicional; e) apenas um pequeno número de doentes com carcinoma da mama foi considerado para estudar a variação percentual da CTO como resposta ao tratamento – amostras maiores são

necessárias para aumentar a confiança nos resultados; f) apenas uma correlação moderada entre a variação percentual da CTO e a variação percentual do marcador tumoral foi encontrada porque o marcador tumoral também é influenciado pela doença extraesquelética – as alterações na doença extraesquelética foram qualitativamente investigadas, mas nenhum valor quantitativo foi obtido. No entanto, num doente sem qualquer doença extraesquelética conhecida (doente número 3) a variação percentual da CTO correspondeu à variação percentual do marcador tumoral.

Embora se reconheça que alguns aspetos técnicos do estudo poderão ser melhorados, os resultados obtidos sustentam a nossa convicção de que esta metodologia para a quantificação da CTO tem um potencial benefício clínico, apresentando um valor acrescido para a interpretação da PET/CT com [^{18}F]NaF. A quantificação da CTO em PET/CT [^{18}F]NaF poderá contribuir para consolidar o papel desta técnica como estudo de primeira linha na avaliação imagiológica de doentes oncológicos com metastização óssea.

3.5. CONCLUSÕES

A metodologia proposta por Rohren e colaboradores para quantificar a carga tumoral esquelética em PET/CT com [^{18}F]NaF foi facilmente adaptável aos equipamentos disponíveis na nossa Instituição, é simples de executar e é altamente reprodutível. Além disso, permitiu a avaliação da resposta da doença metastática óssea à terapêutica num subgrupo de doentes com carcinoma da mama.

A possibilidade de quantificar a carga tumoral óssea é uma vantagem da PET/CT com [^{18}F]NaF em relação à habitual interpretação visual e subjetiva da cintigrafia óssea.

3.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EVEN-SAPIR, E. – Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J Nucl Med.* 2005;46(8):1356-67.
2. YANG, H.L.; LIU, T.; WANG, X.M.; XU, Y.; DENG, S.M. – Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ^{18}F FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol.* 2011;21(12): 2604-17.
3. OUVRIER, M.J.; VIGNOT, S.; THARIAT, J. – [State of the art in nuclear imaging for the diagnosis of bone metastases]. *Bull Cancer.* 2013;100(11):1115-24.

4. BLAU, M.; NAGLER, W.; BENDER, M.A. – Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med.* 1962;3:332-4.
5. GRANT, F.D.; FAHEY, F.H.; PACKARD, A.B.; DAVIS, R.T.; ALAVI, A.; TREVES, S.T. – Skeletal PET with ¹⁸F-Fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med.* 2008;49(1):68-78.
6. EVEN-SAPIR, E.; MISHANI, E.; FLUSSER, G.; METSER, U. – ¹⁸F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2007;37(6):462-9.
7. OHNONA, J.; MICHAUD, L.; BALOGOVA, S.; PAYCHA, F.; NATAF, V.; CHAUCHAT, P.; *et al.* – Can we achieve a radionuclide radiation dose equal to or less than that of ^{99m}Tc-hydroxymethane diphosphonate bone scintigraphy with a low-dose ¹⁸F-sodium Fluoride time-of-flight PET of diagnostic quality? *Nucl Med Commun.* 2013;34(5):417-25.
8. DAMLE, N.A.; BAL, C.; BANDOPADHYAYA, G.P.; KUMAR, L.; KUMAR, P.; MALHOTRA, A.; *et al.* – The role of ¹⁸F-Fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: a comparison with FDG PET/CT and ^{99m}Tc-MDP bone scan. *Jpn J Radiol.* 2013;31(4):262-9.
9. BASTAWROUS, S.; BHARGAVA, P.; BEHNIA, F.; DJANG, D.S.; HASELEY, D.R. – Newer PET application with an old tracer: role of ¹⁸F-NaF skeletal PET/CT in oncologic practice. *Radiographics.* 2014;34(5):1295-316.
10. LI, Y.; SCHIEPERS, C.; LAKE, R.; DADPARVAR, S.; BERENJI, G.R. – Clinical utility of ¹⁸F-Fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases. *Bone.* 2012;50(1):128-39.
11. FOGELMAN, I.; COOK, G.; ISRAEL, O.; VAN DER WALL, H. – Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med.* 2005;35(2):135-42.
12. IAGARU, A.; YOUNG, P.; MITTRA, E.; DICK, D.W.; HERFKENS, R.; GAMBHIR, S.S. – Pilot prospective evaluation of ^{99m}Tc-MDP scintigraphy, ¹⁸F NaF PET/CT, ¹⁸F FDG PET/CT and whole-body MRI for detection of skeletal metastases. *Clin Nucl Med.* 2013;38(7):e290-6.
13. SHEN, C.T.; QIU, Z.L.; HAN, T.T.; LUO, Q.Y. – Performance of ¹⁸F-Fluoride PET or PET/CT for the detection of bone metastases: a meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2015;40(2):103-10.
14. SCHIRRMEISTER, H.; GLATTING, G.; HETZEL, J.; NÜSSLE, K.; ARSLANDEMIR, C.; BUCK, A.K.; *et al.* – Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and ¹⁸F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med.* 2001;42(12):1800-4.
15. WONDERGEM, M.; VAN DER ZANT, F.M.; VAN DER PLOEG, T.; KNOL, R.J. – A literature review of ¹⁸F-Fluoride PET/CT and ¹⁸F-choline or ¹¹C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2013;34(10):935-45.
16. BORTOT, D.C.; AMORIM, B.J.; OKI, G.C.; GAPSKI, S.B.; SANTOS, A.O.; LIMA, M.C.; *et al.* – ¹⁸F-Fluoride PET/CT is highly effective for excluding bone metastases even in patients with equivocal bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(11):1730-6.
17. POULSEN, M.H.; PETERSEN, H.; HØILUND-CARLSEN, P.F.; JAKOBSEN, J.S.; GERKE, O.; KARSTOFT, J.; *et al.* – Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [¹⁸F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [¹⁸F]NaF PET/CT. *BJU Int.* 2014;114(6):818-23.
18. HUGHES, C.T.; NIX, J.W. – Role of sodium Fluoride PET imaging for identification of bony metastases in prostate cancer patients. *Curr Urol Rep.* 2015;16(5):31.
19. HILLNER, B.E.; SIEGEL, B.A.; HANNA, L.; DUAN, F.; QUINN, B.; SHIELDS, A.F. – ¹⁸F-Fluoride PET used for treatment monitoring of systemic cancer therapy: results from the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med.* 2015;56(2):222-8.
20. EVEN-SAPIR, E.; METSER, U.; MISHANI, E.; LIEVSHITZ, G.; LERMAN, H.; LEIBOVITCH, I. – The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: ^{99m}Tc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, ¹⁸F-Fluoride PET, and ¹⁸F-Fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47(2):287-97.

21. EVEN-SAPIR, E. – ¹⁸F-Fluoride PET/computed tomography imaging. *PET Clin.* 2014;9(3): 277-85.
22. ARAZ, M.; ARAS, G.; KÜÇÜK, Ö. – The role of ¹⁸F-NaF PET/CT in metastatic bone disease. *J Bone Oncol.* 2015;4(3):92-7.
23. ETCHEBEHERE, E.C.; ARAUJO, J.C.; MILTON, D.R.; ERWIN, W.D.; WENDT, R.E.; SWANSTON, N.M.; *et al.* – Skeletal Tumor Burden on Baseline ¹⁸F-Fluoride PET/CT Predicts Bone Marrow Failure After ²²³Ra Therapy. *Clin Nucl Med.* 2016;41(4):268-73.
24. ETCHEBEHERE, E.C.; ARAUJO, J.C.; FOX, P.S.; SWANSTON, N.M.; MACAPINLAC, H.A.; ROHREN, E.M. – Prognostic Factors in Patients Treated with ²²³Ra: The Role of Skeletal Tumor Burden on Baseline ¹⁸F-Fluoride PET/CT in Predicting Overall Survival. *J Nucl Med.* 2015;56(8):1177-84.
25. FIZAZI, K.; MASSARD, C.; SMITH, M.; RADER, M.; BROWN, J.; MILECKI, P.; *et al.* – Bone-related Parameters are the Main Prognostic Factors for Overall Survival in Men with Bone Metastases from Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;68(1):42-50.
26. THIE, J.A. – Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med.* 2004;45(9):1431-4.
27. COOK, G.; PARKER, C.; CHUA, S.; JOHNSON, B.; AKSNES, A.K.; LEWINGTON, V.J. – ¹⁸F-Fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castrate-resistant prostate cancer patients treated with ²²³Ra-chloride (Alpharadin). *EJNMMI Res.* 2011;1(1):4.
28. ROHREN, E.M.; ETCHEBEHERE, E.C.; ARAUJO, J.C.; HOBBS, B.P.; SWANSTON, N.M.; EVERDING, M.; *et al.* – Determination of Skeletal Tumor Burden on ¹⁸F-Fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2015;56(10):1507-12.
29. ZHANG, H.; WROBLEWSKI, K.; JIANG, Y.; PENNEY, B.C.; APPELBAUM, D.; SIMON, C.A.; *et al.* – A new PET/CT volumetric prognostic index for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;89(1):43-9.
30. SOLOWAY, M.S.; HARDEMAN, S.W.; HICKEY, D.; RAYMOND, J.; TODD, B.; SOLOWAY, S.; *et al.* – Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer.* 1988;61(1):195-202.
31. KAIREMO, K.; JOENSUU, T. – Radium-223-Dichloride in Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer-Preliminary Results of the Response Evaluation Using F-18-Fluoride PET/CT. *Diagnostics (Basel).* 2015;5(4):413-27.
32. SABBAH, N.; JACKSON, T.; MOSCI, C.; JAMALI, M.; MINAMIMOTO, R.; QUON, A.; *et al.* – ¹⁸F-sodium Fluoride PET/CT in oncology: an atlas of SUVs. *Clin Nucl Med.* 2015;40:e228-31.
33. KAIREMO, K.; JOENSUU, T. – Radium-223-Dichloride in Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer-Preliminary Results of the Response Evaluation Using F-18-Fluoride PET/CT. *Diagnostics (Basel).* 2015;5:413-27.

1. PET/CT com [¹⁸F]FCH em doentes com carcinoma da próstata em recidiva bioquímica

1.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O carcinoma da próstata (CaP) é, na Europa, a neoplasia maligna mais comum no género masculino e a segunda causa de morte por cancro, tendo-se assistido a um aumento significativo da sua incidência nas últimas décadas (1). Uma vez que a idade é um fator de risco bem estabelecido no CaP, prevê-se que, com o aumento da esperança média de vida, esta doença se torne num problema de saúde pública cada vez mais relevante (2).

Após a terapêutica com intuito curativo, a recidiva bioquímica é um acontecimento relativamente frequente, sendo o seguimento destes doentes baseado, sobretudo, no doseamento sérico do *prostate specif antigen* (PSA) (3).

Terapêuticas de salvação são reservadas para doentes com recidiva locorregional. Nos doentes com metastização à distância, o tratamento paliativo mais comum é a terapêutica de supressão hormonal (TSH) (4). Contudo, tem-se assistido a uma evolução nas terapêuticas disponíveis, com introdução de terapias individualizadas. A maior oferta de opções terapêuticas obriga a uma otimização de recursos, implicando a identificação, correta e precoce, dos locais de doença.

A imagiologia médica tem assumido um importante papel no estadiamento/restadiamento e na decisão terapêutica destes doentes. Também na imagiologia médica

têm ocorrido importantes avanços que possibilitam uma melhor avaliação de cada doente com CaP, contribuindo para uma melhor definição da estratégia terapêutica. A PET/CT com [^{18}F]FCH tem vindo a assumir um papel relevante na avaliação do CaP e a demonstrar resultados promissores, nomeadamente no contexto de recidiva bioquímica (5-16). É uma modalidade imagiológica anátomo-funcional, tomográfica, não invasiva, que fornece informação de corpo inteiro e multiorgão. Apresenta elevada capacidade de deteção de doença, local, ganglionar locorreional e, ainda, à distância, incluindo a metastização óssea. Comparativamente com outras modalidades imagiológicas, como a CT e a RM, a PET/CT com [^{18}F]FCH emerge como uma técnica capaz de identificar lesões, independentemente de critérios dimensionais, traduzindo-se em maior precocidade e sensibilidade na sua deteção (17, 18).

A colina é um precursor na biossíntese dos fosfolípidos da membrana celular. É incorporada no meio intracelular através de um transportador específico e utilizada na síntese de fosfatidilcolina. O primeiro passo desta síntese consiste na fosforilação da colina em fosfocolina, catalisado pela enzima colina quinase. No CaP há sobre expressão desta enzima condicionando incremento da produção endógena e da captação extracelular de colina (19). A colina marcada com ^{11}C ou com ^{18}F é, assim, considerada como um biomarcador das células deste carcinoma. Ambos os radiofármacos ([^{11}C]Colina e [^{18}F]FCH) fornecem informações semelhantes. No entanto, a [^{18}F]FCH apresenta como vantagem o maior tempo de semivida físico do ^{18}F (109,8 minutos *versus* 20,4 minutos para o ^{11}C) o que possibilita o seu uso mais generalizado e em centros afastados dos locais de produção (ciclotrões) (20).

Nos trabalhos publicados sobre o assunto são referidos valores variáveis de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, e acuidade diagnóstica. Apesar da disparidade dos números, a PET/CT com [^{18}F]FCH é, provavelmente, a técnica imagiológica com melhores resultados no estadiamento/restadiamento do CaP, quer na identificação de metástases ganglionares (21), quer na deteção de metástases esqueléticas intramedulares (22). Apresenta, ainda, bons resultados na deteção de doença oculta, com uma taxa de sucesso de 74%, e na distinção entre doença localizada e sistémica (23). Contudo, algumas questões tais como o impacto que tem na abordagem do doente com CaP e qual a influência do PSA e da TSH na informação fornecida pelo exame, necessitam de melhor esclarecimento. A existência de um valor limiar de PSA indicativo para a realização da técnica é, também, uma questão controversa (7, 12-14, 24, 25).

Há publicações que apontam para uma forte correlação positiva entre a sensibilidade da PET/CT com [^{18}F]FCH e o valor do PSA na recidiva. Outras variáveis foram, também, sugeridas como fatores preditores positivos, nomeadamente a idade,

o estadió da doença, o *score* de *Gleason* e a presença de recidivas bioquímicas anteriores (26, 27).

A influência da terapêutica de supressão hormonal na intensidade de captação de [¹⁸F]FCH foi avaliada em poucos estudos e num número limitado de doentes. No entanto, a evidência científica atual parece indicar que a captação de [¹⁸F]FCH não é significativamente influenciada pela TSH em doentes com doença resistente à castração, podendo estar, no entanto, significativamente atenuada nos doentes hormonossensíveis (28, 29).

Neste trabalho pretendeu-se avaliar o impacto da PET/CT com [¹⁸F]FCH no restadiamento e orientação terapêutica de doentes com CaP em recidiva bioquímica.

Procurou-se, ainda, avaliar a influência de vários fatores na sensibilidade da PET/CT com [¹⁸F]FCH, nomeadamente a estratificação de risco, os valores do PSA e a TSH.

1.2. MATERIAL E MÉTODOS

1.2.1. População estudada

Foram revistos os processos clínicos de 107 doentes com CaP, com idades compreendidas entre os 45 e os 84 anos (média ± DP: 67,6 ± 7,6) que realizaram PET/CT com [¹⁸F]FCH no CHUC, entre dezembro de 2009 e maio de 2014, em contexto de recidiva bioquímica após terapêutica com intuito curativo.

A terapêutica curativa inicial consistiu em prostatectomia ou RT em 75,7% (81/107) e 33,6% (36/107) dos doentes, respetivamente (10 doentes realizaram prostatectomia e RT de consolidação).

Considerou-se haver recidiva bioquímica quando foram registados dois valores consecutivos do PSA superiores a 0,2 ng/ml após prostatectomia ou um aumento superior a 2 ng/ml em relação ao *nadir* após RT (1, 30, 31).

Na altura da realização da PET/CT com [¹⁸F]FCH, 36% (31/86) dos doentes estavam sob TSH (não foi possível obter esta informação em 21 doentes). Doentes sob TSH, com valores do PSA em progressão, foram considerados resistentes à castração.

A caracterização da população estudada encontra-se resumida na tabela 26.

Tabela 26 | Caracterização da população estudada

Parâmetro	Dados
Número total de doentes	107
Média de idades (anos)	67,6±7,6 (45-84)
Média de PSA no diagnóstico (ng/ml)	21,7±40,3 (3,1-316,0)
Mediana do score de Gleason	7/1°Q: 6/3°Q: 7 (5-9)
Estadiamento TNM	
I	5,7%
IIa	7,1%
IIb	30,0%
III	45,7%
IV	11,4%
Tratamento inicial efetuado	
Prostatectomia	67,6%
Radioterapia	22,9%
Prostatectomia e Radioterapia	9,5%
Intervalo entre o tratamento inicial e a PET/CT em contexto de recidiva	
> 6 meses	11,2%
6-24 meses	18,0%
> 24 meses	70,8%
Média de PSA na recidiva (ng/ml)	8,5±28,8 (0,2-280,1)
% de doentes sob TSH na altura de realização da PET/CT com [¹⁸ F]FCH	36% (sem informação em 21 doentes)

1.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸F]FCH

Este foi um estudo monocêntrico e os exames PET/CT com [¹⁸F]FCH foram realizados de acordo com o protocolo existente na Instituição. O protocolo de realização do exame implicou a administração endovenosa de 3 MBq/kg de [¹⁸F]FCH, com obtenção imediata de um estudo dinâmico da pélvis durante 5 minutos. Esta aquisição inicial teve por objetivo permitir o estudo pélvico antes da chegada do radiofármaco à bexiga, resultante da sua normal eliminação urinária, o que dificultaria, pela sua proximidade, a avaliação da região prostática e periprostática. Posteriormente, 30 minutos após a administração do radiofármaco, procedeu-se à aquisição do estudo de corpo inteiro para pesquisa de metástases à distância. Os doentes foram posicionados em decúbito dorsal com os braços acima da cabeça, num tomógrafo PET/CT *GE Discovery ST*. Os parâmetros de aquisição das imagens de CT e de PET encontram-se descritos na página 34.

1.2.3. Interpretação das imagens

As imagens foram interpretadas por dois especialistas em medicina nuclear, por consenso, havendo conhecimento da história clínica do doente e acesso aos estudos analíticos e imagiológicos disponíveis.

Foi realizada análise semiquantitativa calculando, para cada lesão, o valor do SUVmax. A determinação do SUVmax baseou-se na criação de um *volume of interest* (VOI) envolvendo completamente, e apenas, a lesão. O SUVmax serviu como indicador da intensidade de captação do radiofármaco pelas lesões detetadas.

A captação de [¹⁸F]FCH na próstata/loca prostática foi considerada anómala quando a sua intensidade foi superior à atividade de fundo.

Gânglios com captação aumentada de [¹⁸F]FCH foram considerados como metástases ganglionares, mesmo quando não apresentavam critérios anatómicos de adenopatias. Gânglios com critérios anatómicos de adenopatias mas sem captação de [¹⁸F]FCH não foram considerados como metástases. Formações ganglionares inguinais com discreta captação de [¹⁸F]FCH, sem critérios morfológicos suspeitos, foram consideradas de natureza reativa ou inflamatória. Esta interpretação foi realizada de acordo com critérios descritos em trabalhos publicados (7, 10, 15).

Locais de captação aumentada de [¹⁸F]FCH no esqueleto foram considerados como malignos de acordo com a sua intensidade de captação, localização anatómica e características morfológicas (tomodensitométricas). Estes achados foram, ainda, correlacionados com as informações de estudos adicionais, como a PET/CT óssea com [¹⁸F]NaF, a cintigrafia óssea ou a RM, sempre que disponíveis. Discrepâncias na PET/CT, entre a captação de [¹⁸F]FCH e o aspeto morfológico na CT, mereceram investigação adicional através do seguimento clínico e, em 16 doentes, através da realização de PET/CT com [¹⁸F]FCH de controlo. Nestes casos, as lesões com captação persistente de [¹⁸F]FCH ou com evidência clínica/laboratorial de progressão de doença foram consideradas como malignas.

Em 7,5% (8/107) dos doentes, o diagnóstico de recorrência foi confirmado histopatologicamente. Estes doentes foram submetidos a prostatectomia por recorrência prostática após terapêutica inicial por RT. Três doentes realizaram, também, linfadenectomia pélvica, tendo-se removido um total de 19 gânglios. Nos restantes 92,5% (99/107) dos doentes não se procedeu à confirmação histopatológica. Nestes, as lesões com captação aumentada de [¹⁸F]FCH foram consideradas como malignas de acordo com os critérios acima descritos. Contribuiu, também, para a atribuição de significado patológico, o seguimento clínico e laboratorial, bem como os resultados de diversos estudos imagiológicos de controlo.

O tempo de seguimento dos doentes estudados variou entre 1 e 40 meses (média \pm DP: 18,7 \pm 13,3 meses).

1.2.4. Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o *software* SPSS (*version* 23). Um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo para todos os testes realizados. Os valores dos dados quantitativos foram apresentados com média \pm DP (mínimo-máximo) e os valores dos dados qualitativos com n (%). Foram realizados estudos univariáveis para análise descritiva e de frequência. O teste de Mann Whitney U e o teste do Qui-quadrado foram usados para comparação de variáveis quantitativas e qualitativas entre grupos, respetivamente. A correlação entre variáveis quantitativas foi avaliada utilizando o coeficiente de Spearman. O teste de regressão logística foi realizado para avaliar a influência de diversas variáveis na sensibilidade do PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$.

1.3. RESULTADOS

Nas figuras 24 e 25, e na figura 26, são mostradas as PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ de dois doentes em recidiva bioquímica após RT e prostatectomia, respetivamente.

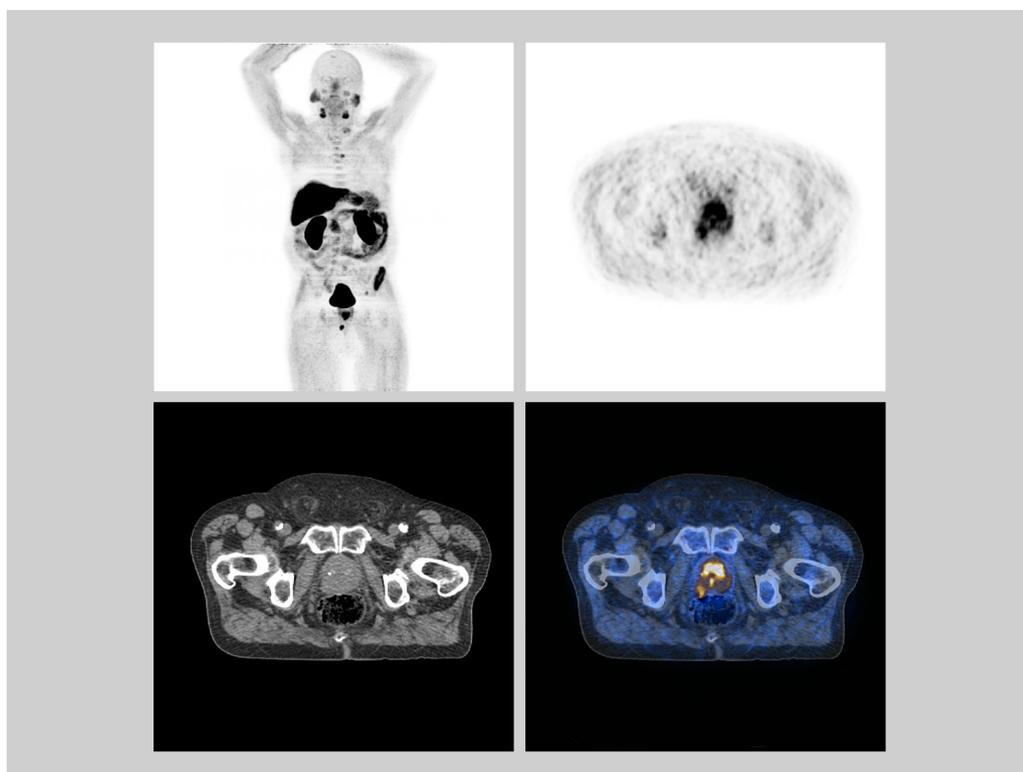


Figura 24 | Doente com carcinoma da próstata submetido a radioterapia, atualmente com PSA de 81 ng/ml. A imagem demonstra intensa hipercaptação anómala de $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ na próstata sugerindo doença prostática em atividade. O estudo de corpo inteiro identifica, também, metastização locorregional e à distância (mostrada na figura 25).

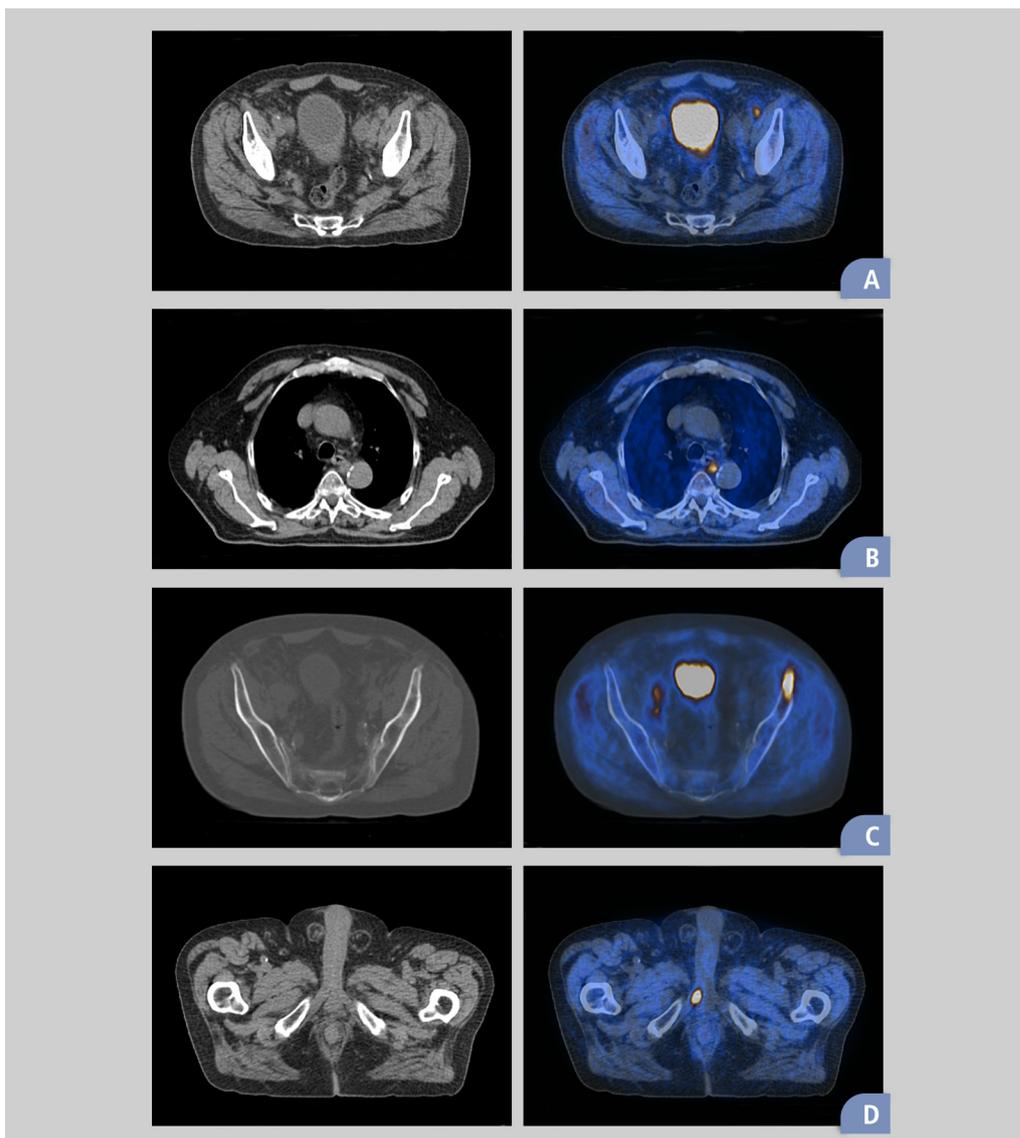


Figura 25 | Imagens do mesmo doente com carcinoma da próstata submetido a radioterapia, atualmente com PSA de 81 ng/ml, demonstrando adenopatias com intensa hipercaptação anômala de $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ sugerindo doença metastática ganglionar em atividade, locorregional (A) e à distância (B) e, ainda, metastização óssea (C) e no corpo cavernoso direito (D).

A PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ foi positiva em 63,6% (68/107) dos doentes e negativa em 36,4% (39/107). Dos doentes com PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ positiva registou-se, em 38,2% (26/68) recidiva prostática/loca prostática sem doença noutras localizações, em 20,6% (14/68) metastização ganglionar apenas, e em 8,8% (6/68) metastização óssea apenas. Independentemente da presença de outros locais de doença, 60,3% (41/68) dos doentes apresentavam recidiva prostática, 51,5% (35/68) metastização ganglionar e 26,5% (18/68) metástases ósseas.

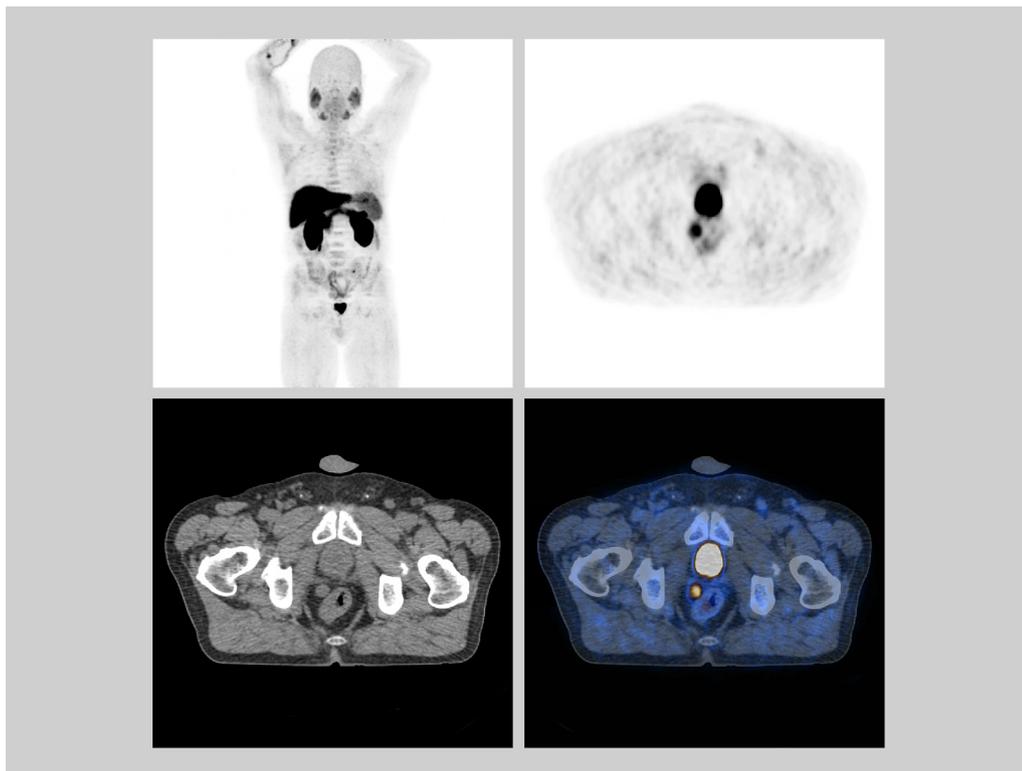


Figura 26 | Doente com carcinoma da próstata submetido a prostatectomia, atualmente com PSA de 8 ng/mL. A PET/CT com [¹⁸F]FCH identifica uma adenopatia para retal direita com intensa hiper captação anómala do radiofármaco, sugestiva de metástase ganglionar. Sem alterações suspeitas de doença em atividade na loca prostática ou a outros níveis.

Em 55,9% (38/68) dos doentes registou-se doença locorregional correspondendo a recidiva prostática/loca prostática e/ou metastização ganglionar pélvica e 44,1% (30/68) apresentavam doença à distância correspondendo a metastização ganglionar extrapélvica e/ou óssea.

Dos 8 doentes em que houve acesso aos resultados histológicos, registou-se um falso positivo correspondendo a prostatite. Nos restantes 7 doentes confirmou-se doença na peça de prostatectomia correspondendo a verdadeiros positivos. Nos 3 doentes submetidos a linfadenectomia pélvica, num total de 19 gânglios, não foi encontrada metastização ganglionar. Todos estes gânglios tinham sido interpretados como negativos na PET/CT com [¹⁸F]FCH, pelo que foram considerados verdadeiros negativos.

Em 54,4% (37/68) dos doentes foi detetada apenas uma lesão na PET/CT com [¹⁸F]FCH (70,3% com recidiva local, 21,6% com metástase ganglionar única e 8,1% com metástase óssea única).

1.3.1. Positividade da PET/CT com [¹⁸F]FCH e valores do PSA

Globalmente, a média do PSA foi de $8,2 \pm 29,1$ ng/ml (0,2-280,1). Nos doentes com PET/CT com [¹⁸F]FCH negativa a média do PSA foi de $2,0 \pm 3,5$ ng/ml (0,2-20), comparado com $11,8 \pm 36,2$ ng/ml (0,3-280,1) nos doentes com PET/CT com [¹⁸F]FCH positiva ($p < 0,05$). A média do PSA nos doentes apenas com recidiva local e sem doença em outras localizações foi de $5,6 \pm 6,7$ ng/ml (0,4-29,1), nos doentes apenas com metastização ganglionar foi de $4,5 \pm 3,3$ ng/ml (0,7-14) e nos doentes apenas com metastização óssea foi de $7,3 \pm 12,9$ ng/ml (1,2-33,5) ($p > 0,05$). Nos doentes com doença locorregional a média do PSA foi de $7,6 \pm 33,9$ ng/ml (0,3-280,1), enquanto que nos doentes com lesões à distância a média do PSA foi de $9,4 \pm 12,4$ ng/ml (0,4-50) ($p < 0,05$). Nos doentes com recidiva local e metastização ganglionar a média do PSA foi de $36,8 \pm 86,4$ ng/ml (1,1-280,1), com recidiva local e metastização óssea foi de 0,3 ng/ml (apenas um doente), e com recidiva local e metastização ganglionar e óssea foi de $12,7 \pm 3,1$ ng/ml (9,0-16,5). Estes dados encontram-se resumidos nas tabelas 27, 28 e 29.

Tabela 27 | Média do PSA (ng/ml) e positividade do exame

	Global	PET negativo	PET positivo	<i>p</i>
PSA (Média±DP)	8,2±29,1	2,0±3,5	11,8±36,2	< 0,05

Tabela 28 | Média do PSA (ng/ml) e locais da doença

	Recidiva local	Metástases ganglionares	Metástases ósseas	<i>p</i>
PSA (Média±DP)	5,6±6,7	4,5±3,3	7,3±12,9	> 0,05

Tabela 29 | Média do PSA (ng/ml) e doença locorregional versus doença à distância

	Doença locorregional	Doença à distância	<i>p</i>
PSA (Média±DP)	7,6±33,9	9,4±12,4	< 0,05

A sensibilidade da PET/CT com [¹⁸F]FCH foi de 40,5% [$17/(17+25)$] para doentes com PSA ≤ 2 ng/ml e de 80% [$48/(48+12)$] para doentes com PSA > 2 ng/ml ($p < 0,05$). Não tivemos acesso ao valor do PSA na recidiva em 5 doentes (Figura 27).

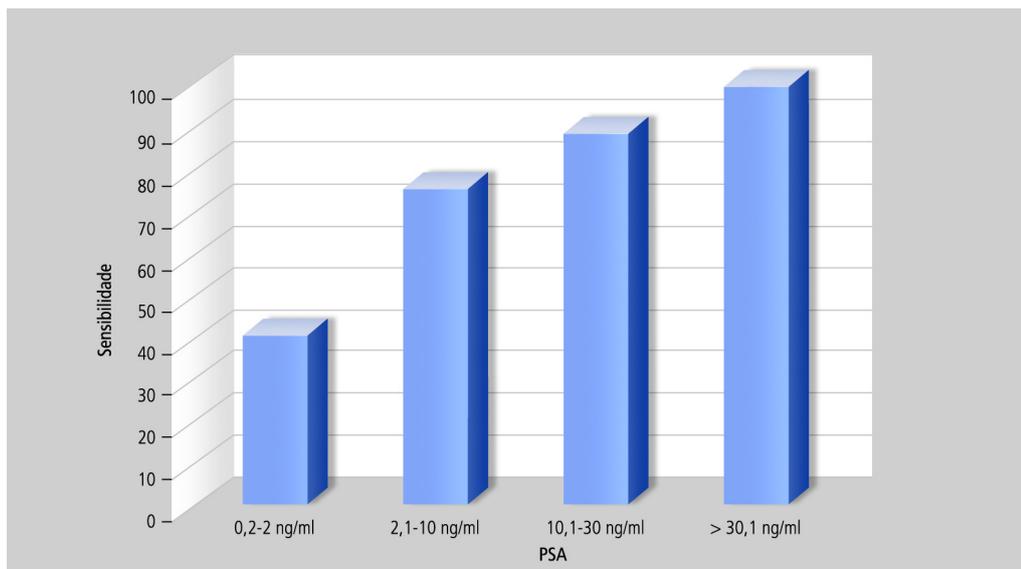


Figura 27 | Variação da sensibilidade da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ em função dos valores do PSA.

A média do PSA na altura do diagnóstico inicial foi de $13,9 \pm 15,8$ ng/ml (3,1-87,0) para os doentes com PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ negativa e $27,1 \pm 50,2$ ng/ml (4,0-316,0) ($p < 0,05$) para os doentes com PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ positiva.

1.3.2. Positividade da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ e valores de SUVmax

O SUVmax médio foi de $3,3 \pm 2,1$ (0,6-8,5), $4,0 \pm 3,8$ (1,1-13,5) e $7,0 \pm 4,7$ (2,2-15,2), nas recorrências locais, nas metástases ganglionares e nas metástases ósseas, respetivamente ($p > 0,05$).

Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre o SUVmax das lesões dos doentes com valores do PSA ≤ 2 ng/ml e dos doentes com PSA > 2 ng/ml ($p > 0,05$), nem uma correlação estatisticamente significativa entre os valores do PSA na altura da recidiva e o SUVmax médio ($p > 0,05$).

1.3.3. Positividade da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ e terapêutica de supressão hormonal

Quando realizaram PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$, 29,0% (31/86) dos doentes estavam sob TSH (sem informação disponível em 21 doentes). A média do PSA nos doentes

que não se encontravam sob TSH foi de $3,2 \pm 3,3$ ng/ml (0,2-14,0) enquanto que nos doentes que se encontravam sob TSH foi de $18,3 \pm 51,5$ ng/ml (0,2-280,1) ($p < 0,05$).

Na tabela 30, apresentam-se os valores médios de SUVmax das lesões dos dois grupos de doentes que se encontravam sem e sob TSH.

Tabela 30 | Comparação entre os valores de SUVmax nas diferentes lesões malignas, sem e sob TSH

Parâmetro	Global	sem TSH	sob TSH	<i>p</i>
Recorrência local	3,3±2,1	4,0±2,6	5,1±2,7	> 0,05
Metástases ganglionares	4,0±3,8	3,7±3,2	4,4±3,5	> 0,05
Metástases ósseas	7,0±4,7	9,6±3,8	6,7±3,3	> 0,05

Legenda: TSH – terapêutica de supressão hormonal.

O SUVmax médio das lesões foi ligeiramente mais elevado nos doentes sob TSH do que nos doentes sem TSH. Contudo, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa ($4,7 \pm 2,4$ versus $4,2 \pm 3,4$; $p > 0,05$).

No grupo de 55 doentes que não se encontravam a realizar TSH, a sensibilidade da PET/CT com [¹⁸F]FCH foi de 61,1% [33/(33+21)] enquanto que no grupo de doentes que se encontravam sob TSH, a sensibilidade foi de 67,7% [21/(21+10)] ($p > 0,05$) (Tabela 31).

Tabela 31 | Correlação do PSA (ng/ml), do SUVmax e da sensibilidade da PET/CT com [¹⁸F]FCH nos doentes sem e sob TSH

Parâmetro	sem TSH	sob TSH	<i>p</i>
PSA	3,2±3,3	18,3±51,5	< 0,05
SUVmax	4,7±2,2	4,2±3,4	> 0,05
Sensibilidade	61,1%	67,7%	> 0,05

Legenda: TSH – terapêutica de supressão hormonal.

1.3.4. Estratificação de risco

A sensibilidade da PET/CT com [¹⁸F]FCH aumentou de 33,3% [3/(3+6)] em doentes de risco baixo e intermédio de recidiva e progressão de doença (segundo classificação de D'Amico) para 55,2% [37/(37+30)] em doentes de alto risco (por falta de informação não foi possível classificar, quanto ao risco, 30 doentes) ($p > 0,05$).

Nos doentes de alto risco sem TSH a sensibilidade foi de 52,6% [20/(20+18)] enquanto que nos doentes de alto risco sob TSH, a sensibilidade foi de 75% [12/(12+4)] ($p > 0,05$). Não foi possível realizar esta análise nos doentes de risco baixo e intermédio devido ao reduzido número de doentes destes grupos.

O SUVmax médio das lesões foi ligeiramente mais elevado nos doentes de alto risco relativamente aos de risco baixo e intermédio, contudo, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa ($4,4 \pm 3,4$ versus $5,0 \pm 3,3$) ($p > 0,05$).

1.3.5. Fatores preditivos e sensibilidade da PET/CT com [¹⁸F]FCH

Foi realizada uma análise de regressão logística para a avaliação do impacto de vários fatores na positividade da PET-CT com [¹⁸F]FCH. As variáveis incluídas no modelo foram a idade, valor do PSA na recidiva, valor do PSA no diagnóstico, *score* de *Gleason*, estadio da doença, TSH e tempo entre o tratamento inicial e a PET/CT com [¹⁸F]FCH. Nesta análise, as únicas variáveis estatisticamente significativas foram o *score* de *Gleason* ($B = 1,138$ e $p = 0,019$) e o valor de PSA na recidiva ($B = 1,42$ e $p = 0,037$).

1.4. DISCUSSÃO

No CaP, após tratamento com intenção curativa por prostatectomia radical ou por RT, a recidiva é um acontecimento comum (32).

O PSA é importante no seguimento destes doentes, detetando precocemente a recidiva bioquímica. Não permite, contudo, a identificação dos locais de doença, nomeadamente a distinção entre recidiva locorregional ou à distância ou entre lesão única ou doença disseminada (33), informações fundamentais para a individualização da estratégia terapêutica (34).

A biópsia apresenta limitações devido à sua natureza invasiva e à possibilidade de erros de amostragem. As técnicas imagiológicas convencionais, apesar de bem estabelecidas na prática clínica, apresentam limitações na deteção de locais de doença, especialmente a nível ósseo (35). Cerca de 70% das adenopatias apresentam dimensões reduzidas (eixo axial < 8mm) (36). Este facto limita a sensibilidade de técnicas imagiológicas que se baseiem em critérios morfológicos, como a CT ou a RM.

A correta identificação de metastização ganglionar é particularmente importante, uma vez que influencia a sobrevivência livre de doença aos 5 anos, sendo 20-30% se existir metastização ganglionar múltipla *versus* 75-80% perante metastização ganglionar única (37).

A cintigrafia óssea tem sido utilizada para a pesquisa de metastização óssea. Apresenta, no entanto, sensibilidade limitada e, sobretudo, baixa especificidade, sendo frequentemente necessário recorrer a outras técnicas imagiológicas para esclarecer as alterações cintigráficas encontradas.

A PET/CT com [¹⁸F]FCH é um estudo não invasivo, de corpo inteiro e multiorgão, que combina informação anatômica e molecular, e que é, cada vez mais, usada na avaliação imagiológica do CaP (38). Embora também pareça ter utilidade clínica no estadiamento inicial, apresenta-se como particularmente útil no restadiamento de doentes com recidiva bioquímica (39). Revela-se principalmente vantajosa numa fase precoce da recidiva bioquímica, permitindo selecionar os doentes que podem beneficiar de terapêutica de salvação. Revela-se, ainda, muito útil na avaliação de doentes em recidiva bioquímica sob TSH, devido à elevada probabilidade de apresentarem doença extrapélvica (39).

Vários estudos têm avaliado a acuidade diagnóstica desta técnica no contexto de recidiva bioquímica de CaP, apresentando valores de sensibilidade muito variáveis, entre 43 e 95% (5, 7, 10, 12, 14, 24, 40-43). Um estudo recente demonstrou a elevada sensibilidade e o elevado valor preditivo negativo da PET/CT com [¹⁸F]FCH. Nesse estudo, um grupo de doentes em recidiva bioquímica permaneceu em remissão completa durante 6,5 anos de seguimento, após a excisão de metástase ganglionar única identificada em PET/CT com [¹⁸F]FCH (44). Estes resultados são promissores, mas mais estudos de longa duração são necessários para os confirmar.

Outros trabalhos avaliaram a influência de vários fatores como o estadio da doença, o *score* de *Gleason*, a TSH, o PSA e o tempo de duplicação do PSA (13, 25-28, 45). A acuidade da PET/CT com [¹⁸F]FCH na recidiva bioquímica revela-se assumidamente alta (46) mas alguns estudos apontam para que a sensibilidade seja influenciada pela TSH e dependa, ainda, dos valores do PSA (47). Esta relação lança o debate sobre a existência de um possível limiar do PSA, a partir do qual esta técnica esteja indicada. Os valores do PSA referidos na literatura, a partir dos quais a utilidade do exame é considerada significativa, variam, constatando-se a sua diminuição à medida que a técnica ganha força na prática clínica. Em 2006, questionava-se a utilidade da técnica para valores do PSA inferiores a 5 ng/ml (48). Na atualidade, embora o valor mais frequentemente aceite como limiar seja o de 2 ng/ml (e, por isso, adotado, também, neste trabalho) reconhece-se que pode ser útil a realização da PET/CT com [¹⁸F]FCH a partir de um valor do PSA de 1 ng/ml. Pode-se mesmo

considerar a realização do exame para valores inferiores do PSA, perante velocidades ou tempos de duplicação elevados (22).

Neste trabalho, a PET/CT com [¹⁸F]FCH apresentou bons resultados no restadiamento de doentes com CaP em recidiva bioquímica, permitindo a identificação de doença à distância, bem como a sua localização, (metástases ganglionares e ósseas) numa percentagem significativa de casos, em 28% dos doentes e em 44% dos exames positivos. A sensibilidade global foi de 63,2%, aumentando para 80% se forem considerados apenas os doentes com PSA>2 ng/ml. Detetou 38 (35,5%) doentes com lesão única, 26 (68,4%) com recidiva local, 8 (21,1%) com metastização ganglionar e 4 (10,5%) com metastização óssea, informações com claro impacto na estratégia terapêutica.

Das variáveis incluídas na análise de regressão logística (idade, PSA na recidiva, PSA no diagnóstico, *score* de *Gleason*, estadio da doença, TSH e tempo entre o tratamento inicial e a realização do exame), as únicas com significado estatístico foram o *score* de *Gleason* ($B = 1,138$ e $p = 0,019$) e o valor do PSA na recidiva ($B = 1,42$ e $p = 0,037$).

Estudos pré-clínicos demonstraram menor acumulação de colina em células hormonosensíveis após TSH, efeito que não foi observado em células hormonorresistentes (49). Vários mecanismos foram postulados como causadores da diminuição do SUVmax após TSH: 1) redução do volume da lesão (com redução do sinal por efeito de volume parcial); 2) diminuição dos níveis de proliferação celular e, 3) subregulação da expressão dos genes que regulam o metabolismo lipídico, incluindo menor atividade do transportador de colina ou da enzima colina quinase (50-55). Contudo, em doentes resistentes à castração, a TSH parece não apresentar os mesmos efeitos.

Neste estudo, a sensibilidade da PET/CT com [¹⁸F]FCH, bem como os valores de SUVmax, foram ligeiramente superiores no grupo de doentes sob TSH, embora não se tenha registado uma diferença estatisticamente significativa em ambos os parâmetros ($p > 0,05$). De igual modo, na análise de regressão logística, a TSH não foi identificada como variável preditiva positiva da PET/CT com [¹⁸F]FCH. Refira-se, contudo, que esta análise foi limitada pelo reduzido número de doentes em quem a administração de TSH se encontrava documentada.

Apesar destas limitações, estes resultados sugerem que a TSH não afeta significativamente a captação de [¹⁸F]FCH em doentes resistentes à castração. Assim, a interrupção da TSH em doentes em recidiva bioquímica, antes da realização da PET/CT com [¹⁸F]FCH, parece ser desnecessária. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos responsáveis pela inibição da captação de [¹⁸F]FCH provocada pela TSH.

As principais limitações deste estudo prendem-se com a sua natureza retrospectiva e com a não confirmação histológica da grande maioria das lesões descritas. A desejada confirmação histológica de todas as lesões não é exequível por questões práticas e éticas. As lesões foram consideradas como malignas tendo por base o seu seguimento clínico/laboratorial e imagiológico. Contudo, lesões diferentes poderão responder de modo distinto à terapêutica instituída o que pode provocar algum enviesamento dos resultados.

Novos avanços na imagiologia do CaP estão constantemente a emergir. Uma modalidade imagiológica muito promissora é a PET/CT com *prostate specific membrane antigen* (PSMA) marcado com ^{68}Ga que parece combinar uma elevada sensibilidade, mesmo em doentes com PSA baixo, a uma elevada especificidade. Adicionalmente, a introdução de moléculas PSMA marcadas com emissores beta, como o lutécio-177 (^{177}Lu), abre a possibilidade a uma abordagem diagnóstica/terapêutica molecular dirigida (*theragnostics*), que pode vir a revolucionar o tratamento do CaP metastizado (56).

1.5. CONCLUSÕES

Neste estudo, a PET/CT com [^{18}F]FCH apresentou bons resultados no restadiamento de doentes com CaP em recidiva bioquímica. A técnica foi capaz de distinguir entre doença locorregional e sistémica, informação com importantes consequências na definição da estratégia terapêutica.

Verificou-se uma forte correlação positiva entre a sensibilidade da técnica e o valor do PSA na recidiva. A PET/CT com [^{18}F]FCH forneceu importantes informações diagnósticas em doentes com baixos valores do PSA, tendo-se registado um incremento significativo da sensibilidade para valores do PSA > 2 ng/ml.

A sensibilidade da PET/CT com [^{18}F]FCH revelou-se ligeiramente superior nos doentes de alto risco em relação aos doentes de risco baixo e intermédio (segundo a classificação de D'Amico), mas sem atingir uma diferença estatisticamente significativa.

Os valores de sensibilidade e de SUVmax foram ligeiramente superiores no grupo de doentes sob TSH, embora sem uma diferença estatisticamente significativa. Estes resultados sugerem que a informação diagnóstica não é negativamente influenciada pela TSH em doentes resistentes à castração, parecendo ser desnecessária a suspensão desta terapêutica previamente à realização do exame, neste subgrupo de doentes.

1.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOCCON-GIBOD, L.; DJAVAN, W.; HAMMERER, P.; HOELTL, W.; KATTAN, M.; PRAYER-GALETTI, T. – Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract.* 2004;58(4):382-90.
2. PLATZ, E.; GIAVANNUCCI, E. – Prostate cancer. *Cancer epidemiology and prevention* 3rd ed. New York: Oxford University Press. 2006:1151-65.
3. DILLIOGLUGIL, O.; LEIBMAN, B.; KATTAN, M.; SEALE-HAWKINS, C.; WHEELER, T.; SCARDINO, P. – Hazard rates for progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Urology.* 1997;50:93-9.
4. CHONDROGIANNIS, S.; MARZOLA, M.; FERRETI, A.; GRASSETO, G.; MAFFIONE, A.; RAMPIN, L.; *et al.* – Is the detection rate of ¹⁸F-choline PET/CT influenced by androgen deprivation therapy? *Eur J Nucl Mol Imaging.* 2014;41:1293-300.
5. M., P.; MESSA, C.; LANDONI, C.; *et al.* – Value of ¹¹C-choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol.* 2003;169:1337-40.
6. LANGSTEGER, W.; HEINISCH, M.; FOGELMAN, I. – The role of Fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-dihydro-xiphenylalanine, ¹⁸F-choline and ¹⁸F-Fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. *Semin Nucl Med.* 2006;36:73-92.
7. CIMITAN, M.; BORTOLUS, R.; MORASSUT, S.; *et al.* – [¹⁸F]Fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:1387-98.
8. RESKE, S.; BLUMSTEIN, N.; NEUMAIER, B.; *et al.* – Imaging prostate cancer with [¹¹C]choline PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47:1249-54.
9. KWEE, S.; WEI, H.; SESTERHENN, I.; YUN, D.; COEL, M. – Localization of primary prostate cancer with dual-phase [¹⁸F]Fluorocholine PET. *J Nucl Med.* 2006;47:262-9.
10. SCHMID, D.; JOHN, H.; ZWEIFEL, R.; *et al.* – Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology.* 2005;235:623-8.
11. SCHIAVINA, R.; SCATTONI, V.; CASTELLUCI, P.; *et al.* – [¹¹C]Choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging normograms. *Eur Urol.* 2008;54:392-401.
12. DE JONG, I.; PRUIM, J.; ELSINGA, P.; VAALBURG, W.; MENSINK, H. – [¹¹C]choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2003;44:32-8.
13. HEINISCH, M.; DIRISAMER, A.; LOIDL, W.; *et al.* – Positron emission tomography/computed tomography with [¹⁸F]Fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful PSA <5 ng/ml? *Mol Imaging Biol.* 2006;8:43-8.
14. HUSARIK, D.; MIRABELL, R.; DUBS, M.; *et al.* – Evaluation of [¹⁸F]choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:423-9.
15. BEHESHTI, M.; IMAMOVIC, L.; BROINGER, G.; *et al.* – [¹⁸F]choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology.* 2010;254:925-33.
16. SCATTONI, V.; PICCHIO, M.; SUARDI, N.; *et al.* – Detection of lymph-node metastases with integrated [¹¹C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retro-pubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2007;52:423-9.
17. ABUZALLOUF, S.; DAYES, I.; LUKKA, H. – Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2014;171:2122-7.

18. HRICAK, H.; CHOYKE, P.; EBERHARDT, S.; LEIBEL, S.; SCARDINO, P. – Imaging prostate cancer: a multidisciplinary prespective. *Radiology*. 2007;243:28-53.
19. KENT, C. – Regulation of phosphatidylcholine biosynthesis. *Prog Lipid Res*. 1990;29(2):87-105.
20. FOX, J.J.; SCHÖDER, H.; LARSON, S.M. – Molecular imaging of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2012;22(4):320-7.
21. KITAJIMA, K.; MURPHY, R.C.; NATHAN, M.A.; FROEMMING, A.T.; HAGEN, C.E.; TAKAHASHI, N.; *et al.* – Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of ¹¹C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med*. 2014;55(2):223-32.
22. BRENOT-ROSSI, I. – [Focus: Prostate cancer and PET-choline]. *Prog Urol*. 2014;24(1):3-8.
23. BEHESHTI, M.; HAIM, S.; ZAKAVI, R.; STEINMAIR, M.; WALDENBERGER, P.; KUNIT, T.; *et al.* – Impact of ¹⁸F-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. *J Nucl Med*. 2013;54(6):833-40.
24. VEES, H.; BUCHEGGER, F.; ALBRECHT, S.; *et al.* – [¹⁸F]choline and/or [¹¹C]acetate positron emission tomography: detection of residual or progression subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/ml) after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2007;99:1415-20.
25. KRAUSE, B.; SOUVATZOGLOU, M.; TUNCEL, M.; *et al.* – The detection rate of [¹¹C]choline PET/CT depends on the serum PSA value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:18-23.
26. GIOVACCHINI, G.; PICCHIO, M.; CORADESCHI, E.; *et al.* – Predictive factors of [¹¹C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:301-9.
27. GIOVACCHINI, G.; PICCHIO, M.; SCATTONI, V.; *et al.* – PSA doubling time for prediction of [¹¹C]choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1106-16.
28. GIOVACCHINI, G.; PICCHIO, M.; CORADESCHI, E.; *et al.* – [¹¹C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1065-73.
29. FUCCIO, C.; SCHIAVINA, R.; CASTELLUCCI, P.; *et al.* – Androgen deprivation therapy influences the uptake of [¹¹C]choline in patients with recurrent prostate cancer: the preliminary results of a sequential PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1985-9.
30. MOUL, J. – Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol*. 2000;163(6):1632-42.
31. ROACH III, M.; HANKS, G.; THAMES JR, H.; SCHELLHAMMER, P.; SHIPLEY, W.; SOKOL, G. – Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):965-74.
32. FREEDLAND, S.J.; PRESTI, J.C.; AMLING, C.L.; KANE, C.J.; ARONSON, W.J.; DOREY, F.; *et al.* – Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology*. 2003;61(4):736-41.
33. EVANGELISTA, L.; ZATTONI, F.; GUTTILLA, A.; SALADINI, G.; COLLETTI, P.M.; RUBELLO, D. – Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2013;38(5):305-14.
34. APOLO, A.B.; PANDIT-TASKAR, N.; MORRIS, M.J. – Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*. 2008;49(12):2031-41.
35. DE JONG, I.J.; PRUIM, J.; ELSINGA, P.H.; VAALBURG, W.; MENSINK, H.J. – Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ¹¹C-choline PET. *J Nucl Med*. 2003;44(3):331-5.

36. MURPHY, G.; HAIDER, M.; GHAI, S.; SREEHARSHA, B. – The expanding role of MRI in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(6):1229-38.
37. PAÑO, B.; SEBASTIÀ, C.; BUÑESCH, L.; MESTRES, J.; SALVADOR, R.; MACÍAS, N.G.; *et al.* – Pathways of lymphatic spread in male urogenital pelvic malignancies. *Radiographics.* 2011;31(1): 135-60.
38. KRAUSE, B.J.; SOUVATZOGLOU, M.; TREIBER, U. – Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. *Urol Oncol.* 2013;31(4):427-35.
39. CASTELLUCCI, P.; CECI, F.; GRAZIANI, T.; SCHIAVINA, R.; BRUNOCILLA, E.; MAZZAROTTO, R.; *et al.* – Early Biochemical Relapse After Radical Prostatectomy: Which Prostate Cancer Patient May Benefit from a Restaging ¹¹C-Choline PET/CT Scan Before Salvage Radiation Therapy? *J Nucl Med.* 2014.
40. RINNAB, L.; BLUMSTEIN, N.; MOTTAGHY, F.; *et al.* – [¹¹C]choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *BJU Int.* 2007;99:1421-6.
41. CHITI, A.; PICCHIO, M. – The rising PET: the increasing use of choline PET/CT in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:53-4.
42. RINNAB, L.; MOTTAGHY, F.; BLUMSTEIN, N.; *et al.* – Evaluation of [¹¹C]choline positron emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. *BJU int.* 2007;100:786-93.
43. PELOSI, E.; ARENA, V.; SKANJETI, A.; *et al.* – Role of whole-body [¹⁸F]choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. 2008;113:895-904.
44. WINTER, A.; HENKE, R.P.; WAWROSCHEK, F. – Targeted salvage lymphadenectomy in patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence: complete biochemical response without adjuvant therapy in patients with low volume lymph node recurrence over a long-term follow-up. *BMC Urol.* 2015;15(1):4.
45. SCHILLACI, O.; CALABRIA, F.; TAVOLOZZA, M.; *et al.* – Influence of PSA, PSA velocity and PSA doubling time on contrast-enhanced [¹⁸F]choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:589-96.
46. CECI, F.; CASTELLUCCI, P.; GRAZIANI, T.; SCHIAVINA, R.; BRUNOCILLA, E.; MAZZAROTTO, R.; *et al.* – ¹¹C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(5):878-86.
47. GIOVACCHINI, G.; PICCHIO, M.; SCATTONI, V.; GARCIA PARRA, R.; BRIGANTI, A.; GIANOLLI, L.; *et al.* – PSA doubling time for prediction of [¹¹C]choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(6):1106-16.
48. HEINISCH, M.; DIRISAMER, A.; LOIDL, W.; STOIBER, F.; GRUY, B.; HAIM, S.; *et al.* – Positron emission tomography/computed tomography with F-18-Fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol.* 2006;8(1):43-8.
49. HARA, T.; BANSAL, A.; DEGRADO, T. – Effect on hypoxia on the uptake of [methyl-³H]choline, [¹⁻¹⁴C]acetate and [¹⁸F]FDG in cultured prostate cancer cells. *Nucl Med Biol.* 2006;99: 977-84.
50. GIOVACCHINI, G.; PICCHIO, M.; CORADESCHI, E.; SCATTONI, V.; BETTINARDI, V.; COZZARINI, C.; *et al.* – [¹¹C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(6):1065-73.
51. NAKASHIMA, J.; IMAI, Y.; TACHIBANA, M.; BABA, S.; HIRAMATSU, K.; MURAI, M. – Effects of endocrine therapy on the primary lesion in patients with prostate carcinoma as evaluated by endorectal magnetic resonance imaging. *Cancer.* 1997;80(2):237-41.

52. SWINNEN, J.V.; VERHOEVEN, G. – Androgens and the control of lipid metabolism in human prostate cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1998;65(1-6):191-8.
53. MUELLER-LISSE, U.G.; SWANSON, M.G.; VIGNERON, D.B.; HRICAK, H.; BESSETTE, A.; MALES, R.G.; *et al.* – Time-dependent effects of hormone-deprivation therapy on prostate metabolism as detected by combined magnetic resonance imaging and 3D magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med.* 2001;46(1):49-57.
54. YOSHIMOTO, M.; WAKI, A.; OBATA, A.; FURUKAWA, T.; YONEKURA, Y.; FUJIBAYASHI, Y. – Radiolabeled choline as a proliferation marker: comparison with radiolabeled acetate. *Nucl Med Biol.* 2004;31(7):859-65.
55. BREEUWSMA, A.J.; PRUIM, J.; JONGEN, M.M.; SUURMEIJER, A.J.; VAALBURG, W.; NIJMAN, R.J.; *et al.* – In vivo uptake of [¹¹C]choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(6):668-73.
56. EIBER, M.; MAURER, T.; SOUVATZOGLOU, M.; BEER, A.J.; RUFFANI, A.; HALLER, B.; *et al.* – Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA-ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015.

2. PET/CT com [¹⁸F]FCH em doentes com carcinoma da próstata em estadiamento inicial

2.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

No carcinoma da próstata (CaP), embora se utilizem nomogramas clínicos, baseados no valor do PSA, *Score de Gleason* e outras variáveis, para prever a probabilidade de disseminação linfática e de metastização extraganglionar, a imagiologia médica pode ser uma mais-valia. Valores aumentados do PSA podem sugerir a presença e a extensão do carcinoma mas não permitem, de forma inequívoca, afirmar se existe apenas doença locorregional ou, também, metastização à distância. A PET/CT com [¹⁸F]FCH é uma técnica de imagiologia anátomo-funcional, de corpo inteiro e multiorgão, com capacidade para fazer esta distinção, contribuindo, assim, para a otimização de estratégias terapêuticas individualizadas (1).

Atualmente é reconhecido o valor da PET/CT com [¹⁸F]FCH na recidiva bioquímica do CaP (2). Há evidência científica crescente a justificar a utilização desta técnica, também, no estadiamento inicial bem como na avaliação da resposta à terapêutica e avaliação prognóstica, em doentes com CaP (1).

O papel da PET/CT com [¹⁸F]FCH na deteção do tumor primário é limitado, apresentando especificidade reduzida, não sendo o método ideal para distinguir doença tumoral de hiperplasia prostática ou mesmo de tecido prostático normal (3). Contudo, em doentes de alto risco, com elevado grau de suspeição de CaP e com biópsias prostáticas repetidamente negativas, esta técnica pode ter, ainda assim, utilidade na identificação do local a biopsar, ao detetar a área com maior intensidade de captação do radiofármaco que teoricamente corresponderá ao local com maior probabilidade de doença (4). É, ainda, previsível que a utilização conjunta deste radiofármaco PET com a ressonância magnética, em imagiologia híbrida de PET/RM, possa permitir, a nível prostático, a identificação e localização de lesões malignas de um modo mais preciso e numa fase muito precoce da doença. A RM permite acrescentar um excelente contraste e uma melhor resolução espacial (5).

Após o diagnóstico, a PET/CT com [¹⁸F]FCH pode ser útil na estratificação dos doentes, podendo ser usada como método imagiológico eficaz para o seu estadiamento, nomeadamente para a avaliação da extensão da doença, identificando os doentes que têm apenas doença prostática, os que têm doença ganglionar locorregional, e os que apresentam metastização à distância (4). Estas informações são importantes

para estabelecer a correta estratégia terapêutica, diferenciando os doentes que podem beneficiar de uma abordagem com fins curativos, nomeadamente cirurgia ou RT, daqueles que, desde o início, devem ser submetidos a terapêuticas sistêmicas (6). Estas informações têm, também, elevado valor prognóstico, relacionando-se com a probabilidade de recidiva bioquímica e com a mortalidade (7).

O correto estadiamento ganglionar pré-operatório é importante para a orientação da decisão cirúrgica no que diz respeito à realização da linfadenectomia, confirmando a sua indicação e orientando a sua extensão, permitindo fazê-lo de modo individualizado para cada doente (8).

Comparativamente com outras modalidades imagiológicas, como a CT e a RM, a PET/CT com [¹⁸F]FCH apresenta-se como uma técnica capaz de identificar lesões ativas, independentemente de critérios dimensionais, o que, na prática clínica, se traduz em maiores precocidade e sensibilidade na deteção de lesões (9, 10). Estima-se que, no CaP, a grande maioria das metástases ganglionares (cerca de 70 a 80%) seja de pequenas dimensões, apresentando um eixo axial curto < 8 mm, e por isso, sem critérios dimensionais de adenopatias (11, 12). Para além de ser considerada a técnica imagiológica com melhores resultados na identificação de metástases ganglionares (13), a PET/CT com [¹⁸F]FCH é apontada, também, como o melhor método para a deteção de metástases esqueléticas intramedulares (14).

O CaP metastiza frequentemente para o esqueleto (15), aspeto que influencia muito a abordagem terapêutica destes doentes. Uma elevada percentagem de doentes desenvolve metástases ósseas ensombrando o seu prognóstico. A deteção precoce destas metástases é fundamental para a otimização do tratamento e para a prevenção de complicações, como fraturas e compressões medulares (16). Um número crescente de trabalhos salienta o grande impacto que a PET/CT, com [¹⁸F]NaF ou com [¹⁸F]FCH, tem na abordagem destes doentes, atendendo às suas elevadas sensibilidade e especificidade, significativamente superiores às da cintigrafia óssea (CO) (17). As *guidelines* atuais continuam a indicar a CO como o método imagiológico a utilizar para a deteção de metastização óssea no CaP, mas a literatura mais recente enfatiza a superior capacidade de deteção da PET/CT, sugerindo a sua inclusão em *guidelines* futuras como alternativa à CO (18). Embora a PET/CT com [¹⁸F]FCH pareça ter sensibilidade ligeiramente inferior à PET/CT óssea com [¹⁸F]NaF, apresenta valores de especificidade mais elevados. Além disso, tem a capacidade de detetar, num único exame, não só metástases ósseas, mas também, localizações extraósseas (19).

Pretendeu-se com este trabalho avaliar a utilidade e o impacto que a PET/CT com [¹⁸F]FCH teve na orientação dos primeiros doentes do CHUC que foram estadiados por esta técnica após o diagnóstico inicial de CaP. Procurou-se determinar a sua capacidade para o correto estadiamento desta neoplasia, através da distinção entre

doença local, locorregional, e à distância, bem como avaliar o impacto que estas informações tiveram na otimização da abordagem terapêutica destes doentes.

2.2. MATERIAL E MÉTODOS

2.2.1. População estudada

Foram revistos os processos clínicos de 39 doentes com CaP, confirmado histologicamente, que realizaram PET/CT com [¹⁸F]FCH para estadiamento inicial, entre novembro de 2010 e abril de 2015. Verificou-se que 20 doentes se encontravam sob tratamento hormonal à data da realização do exame. Embora esta terapêutica tivesse sido muito recentemente iniciada decidiu-se pela não inclusão destes doentes neste estudo. Para cada um dos 19 doentes restantes foi registado o grau, o *Score de Gleason* e o valor do PSA no estadiamento. Os doentes foram classificados, segundo os critérios da *European Association of Urology* (EAU), como de risco baixo, intermédio, ou alto, para metastização à distância. A caracterização demográfica e tumoral da população incluída no estudo encontra-se resumida na tabela 32.

Tabela 32 | Características demográficas e tumorais da população estudada

Parâmetro	Dados
Número de doentes	19
Idade	anos
Média±desvio padrão	65,1±8,0
Intervalo	46-77
PSA no estadiamento	ng/ml
Média±desvio padrão	36,1±39,3
Intervalo	5,7-164
<i>Gleason</i> (soma)	n (%)
5	1 (5,6%)
6	1 (5,6%)
7	10 (55,6%)
8	5 (27,8%)
9	1 (5,6%)
Categoria de risco EAU – <i>European Association of Urology</i>	n (%)
Risco baixo	9 (0%)
Risco intermédio	6 (31,6%)
Risco elevado	12 (63,1%)
Desconhecido	1 (5,3%)

O tempo de seguimento dos doentes variou de 1 a 54 meses (média \pm DP: 23,2 \pm 13,3) e incluiu a realização de consultas de rotina, doseamentos do PSA e estudos de imagem.

2.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸F]FCH

Os exames PET/CT com [¹⁸F]FCH foram adquiridos de acordo o protocolo já descrito na página 126.

2.2.3. Interpretação das imagens

As imagens da PET/CT com [¹⁸F]FCH foram interpretadas, à data de realização do exame, por dois especialistas em medicina nuclear, por consenso, havendo conhecimento da história clínica do doente e acesso aos estudos analíticos e imagiológicos disponíveis.

Foi realizada análise semiquantitativa calculando, para cada lesão, o valor de SUVmax. A determinação do SUVmax baseou-se na criação de um *volume of interest* (VOI) que envolvia completamente, e apenas, a lesão, e serviu como indicador da intensidade de captação do radiofármaco pelas lesões detetadas.

A presença de captação, na próstata, de [¹⁸F]FCH, de intensidade superior ao fundo, foi relacionada com a informação clínica de doença prostática.

O diagnóstico de metástases ganglionares baseou-se na intensidade de captação de [¹⁸F]FCH, em conformidade com o publicado por outros autores (20-22). Gânglios linfáticos com captação aumentada de [¹⁸F]FCH, superior à atividade de fundo, foram considerados como positivos, mesmo que não respeitassem os critérios anatómicos de adenopatias. Gânglios com critérios anatómicos de adenopatias mas sem captação de [¹⁸F]FCH não foram considerados metástases ganglionares. Formações ganglionares inguinais com captação discreta de [¹⁸F]FCH, sem critérios morfológicos suspeitos, foram consideradas de natureza reativa ou inflamatória.

Locais de captação aumentada de [¹⁸F]FCH em estruturas ósseas foram considerados como metástases de acordo com a sua intensidade de captação, localização anatómica e características morfológicas (tomodensitométricas). Estes achados foram, ainda, correlacionados com as informações dos estudos imagiológicos adicionais disponíveis, como a PET/CT óssea com [¹⁸F]NaF, a CO ou a RM.

2.2.4. Padrão de Referência

Seis doentes, 31,6% (6/19), foram submetidos a linfadenectomia. Destes, cinco foram submetidos a linfadenectomia pélvica bilateral alargada, abrangendo as cadeias obturadoras, ilíacas externas, ilíacas internas, ilíacas comuns e pré-sagrada. Um doente foi submetido a linfadenectomia pélvica bilateral alargada e, ainda, linfadenectomia inguinal bilateral.

Nos restantes 68,4% dos doentes (13/19), os achados da PET/CT com [¹⁸F]FCH foram valorizados por correlação com os valores do PSA e com os achados de várias modalidades imagiológicas, como CT, CO, RM, PET/CT com [¹⁸F]NaF e PET/CT com [¹⁸F]FCH de controlo, realizadas durante o seguimento, de modo a aferir a acuidade diagnóstica da técnica.

2.2.5. Avaliação do teste diagnóstico

Com base na comparação com os padrões de referência, os achados da PET/CT com [¹⁸F]FCH foram classificados em verdadeiros positivos (VP), verdadeiros negativos (VN), falsos positivos (FP) e falsos negativos (FN). Estes valores foram utilizados para o cálculo da sensibilidade (SEN), especificidade (ESP), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acuidade diagnóstica (ACD), de acordo com as seguintes fórmulas: $SEN=VP/VP+FN$; $ESP=VN/VN+FP$; $VPP=VP/VP+FP$; $VPN=VN/VN+FN$; $ACD=VP+VN/VP+VN+FP+FN$.

2.3. RESULTADOS

Registou-se, em todos os doentes, captação de [¹⁸F]FCH na próstata, quer no estudo dinâmico inicial, quer no estudo adquirido aos 30 minutos, compatível com doença prostática em atividade ($SUV_{max} = 7,0 \pm 3,8$; 2,3-17,6).

Onze doentes, 57,9% (11/19), apresentavam apenas captação prostática de [¹⁸F]FCH sem alterações suspeitas de metastização ganglionar ou extralinfática.

Sete doentes, 36,8% (7/19), apresentavam captação de [¹⁸F]FCH sugestiva de metastização ganglionar, 5 metastização ganglionar pélvica [26,3% (5/19)] e 2 metastização ganglionar pélvica e extrapélvica [10,5% (2/19)].

Três doentes, 15,8% (3/19) apresentavam captação de [¹⁸F]FCH sugestiva de metastização óssea, em 2 associada a metastização ganglionar pélvica [10,5% (2/19)] e 1 com metastização óssea apenas [5,3% (1/19)].

O PSA de estadiamento dos doentes apenas com doença prostática (n=11), doença prostática e ganglionar pélvica (n=3), doença prostática e ganglionar pélvica e extrapélvica (n=2) e com doença prostática, ganglionar e óssea (n=2) foi de, $42,0 \pm 48,2$ ng/ml, $36,0 \pm 20,0$ ng/ml, $44,0 \pm 5,6$ ng/ml e $11,1 \pm 1,3$ ng/ml, respetivamente. O PSA de estadiamento do doente com doença prostática e metastização óssea foi de $6,4$ ng/ml. O PSA de estadiamento dos doentes com doença óssea (n=3) foi de $9,5 \pm 2,9$ ng/ml (Tabela 33).

Tabela 33 | Valores do PSA no estadiamento da população estudada

Padrão da doença na PET/CT com [¹⁸ F]FCH	PSA no estadiamento (ng/ml)
Prostática apenas (n=11)	
Média±desvio padrão	42,0±48,2
Intervalo	5,7-164,0
Prostática+Ganglionar pélvica apenas (n=3)	
Média±desvio padrão	36,0±20,0
Intervalo	22,0-50,0
Prostática+Ganglionar pélvica e extrapélvica (n=2)	
Média±desvio padrão	44,0±5,6
Intervalo	40,0-48,0
Prostática+Ganglionar e óssea (n=2)	
Média±desvio padrão	11,1±1,3
Intervalo	10,2-12,0
Prostática+Óssea (n=1)	
	6,4

Legenda: PSA – *prostate specific antigen*.

Nos doentes submetidos a linfadenectomia foi removido um total de 69 gânglios. Cinco casos, num total de 56 gânglios, corresponderam a doentes em quem a PET/CT com [¹⁸F]FCH não mostrou metastização ganglionar ou de outra natureza. Da análise histológica destes gânglios, 55 foram negativos para metastização, pelo que foram considerados VN e 1 foi positivo pelo que foi considerado FN. O sexto caso, num total de 13 gânglios, correspondeu a um doente em quem a PET/CT com [¹⁸F]FCH sugeriu metastização ganglionar pélvica e inguinal. Na análise histológica, os 13 gânglios foram negativos para metastização, pelo que foram considerados FP. A PET/CT com [¹⁸F]FCH detetou, em 7 doentes, um total de 47 gânglios com critérios de metástases ganglionares. Destes, 6 doentes não foram submetidos a esvaziamento ganglionar pelo que não se dispõe de confirmação histológica. Num doente, com extensa metastização ganglionar pélvica e extrapélvica, num total de 25 adenopatias, registou-se boa resposta do PSA e desaparecimento da

metastização ganglionar em PET/CT com [¹⁸F]FCH após iniciar hormonoterapia. Estas 25 adenopatias foram consideradas como VP. Outro doente realizou RM, dias antes da PET/CT com [¹⁸F]FCH, que corroborou a presença de 1 metástase ganglionar obturadora esquerda (VP=1). Finalmente, um doente realizou CT e PET/CT com [¹⁸F]FCH de estadiamento, tendo ambos os exames mostrado 4 metástases ganglionares pélvicas (VP=4). Nos restantes 3 doentes, correspondendo a um total de 4 adenopatias identificadas na PET/CT com [¹⁸F]FCH, não foi possível afirmar a sua natureza maligna. No total considerou-se existirem 30 VP.

Assim, a ACD da PET/CT com [¹⁸F]FCH na deteção de metastização ganglionar foi de 85,8% (30+55/30+55+13+1), com SEN = 96,8% (30/30+1); ESP = 80,9% (55/55+13); VPP = 69,8% (30/30+13) e VPN = 98,2% (55/55+1).

A PET/CT com [¹⁸F]FCH mostrou captação de [¹⁸F]FCH sugestiva de metastização óssea em 15,8% dos doentes (3/19). Em dois doentes a metastização óssea foi também afirmada recorrendo a outros estudos realizados durante o estadiamento (CT e CO em um deles, RM e PET/CT com [¹⁸F]NaF noutro). O terceiro doente repetiu PET/CT com [¹⁸F]FCH nove meses depois, após o início de hormonoterapia, mostrando persistência de elevação do PSA e manutenção da captação aumentada de [¹⁸F]FCH na mesma localização, sugerindo persistência da lesão óssea secundária.

Segundo os critérios da EAU, 6 doentes foram classificados como de risco intermédio e 12 como de alto risco, não existindo doentes de baixo risco (não foi possível, por falta de informação, classificar um doente quanto ao risco). A intensidade de captação prostática de [¹⁸F]FCH, quando avaliada pelo SUVmax, foi de $4,2 \pm 1,4$ nos doentes de risco intermédio e de $8,8 \pm 3,8$ nos doentes de alto risco. A frequência de metastização ganglionar nos doentes de risco intermédio foi de 16,7% (1/6) e nos doentes de alto risco foi de 41,7% (5/12). Finalmente registou-se metastização óssea em 33,3% (2/6) doentes de risco intermédio e em 8,3% (1/12) doentes de alto risco.

Como opção terapêutica após a realização da PET/CT com [¹⁸F]FCH, 31,6% (5/19) doentes foram submetidos a prostatectomia, 31,6% (5/19) foram orientados para realização de RT externa, 10,5% (2/19) foram submetidos a prostatectomia e hormonoterapia, 5,2% (1/19) realizaram RT externa e hormonoterapia e 26,3% (4/19) realizaram hormonoterapia. Em 2 doentes não foi possível obter informação quanto à terapêutica realizada.

No seguimento clínico destes doentes, constatou-se, em todos eles, com exceção de um em que se manteve doença óssea, boa resposta bioquímica, com normalização dos valores do PSA após a terapêutica selecionada de acordo com o estadiamento efetuado por PET/CT com [¹⁸F]FCH.

Nas figuras 28 a 31 apresentam-se 4 exames PET/CT com [^{18}F]FCH realizados em contexto de estadiamento inicial de CaP. Na figura 28 encontra-se um doente apenas com doença prostática com PSA de estadiamento de 48 ng/ml. Na figura 29 apresenta-se um doente com doença prostática e metastização ganglionar pélvica com PSA de estadiamento de 40 ng/ml. A figura 30 diz respeito a um doente que apresentava doença prostática e metastização ganglionar à distância e tinha um PSA de estadiamento de 43 ng/ml. Na figura 31 o doente apresentava doença prostática e metastização óssea e tinha um PSA de 11 ng/ml.

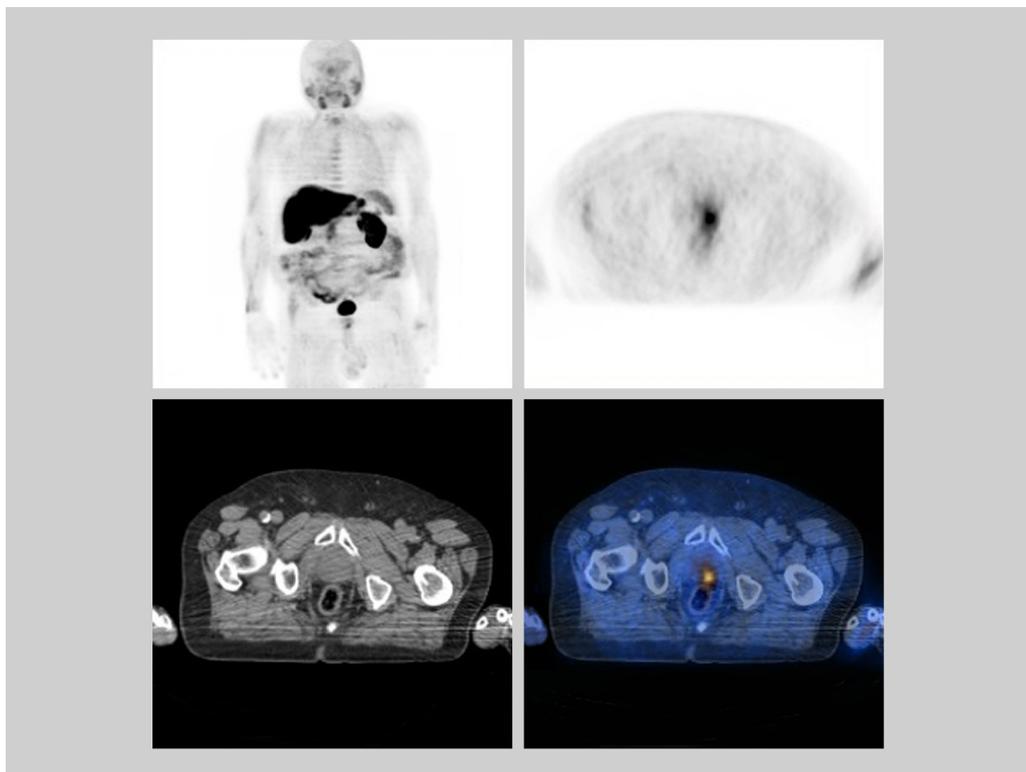


Figura 28 | Doente com CaP com PSA de 48 ng/ml, com doença prostática. Sem alterações suspeitas de metastização locorregional ou à distância.

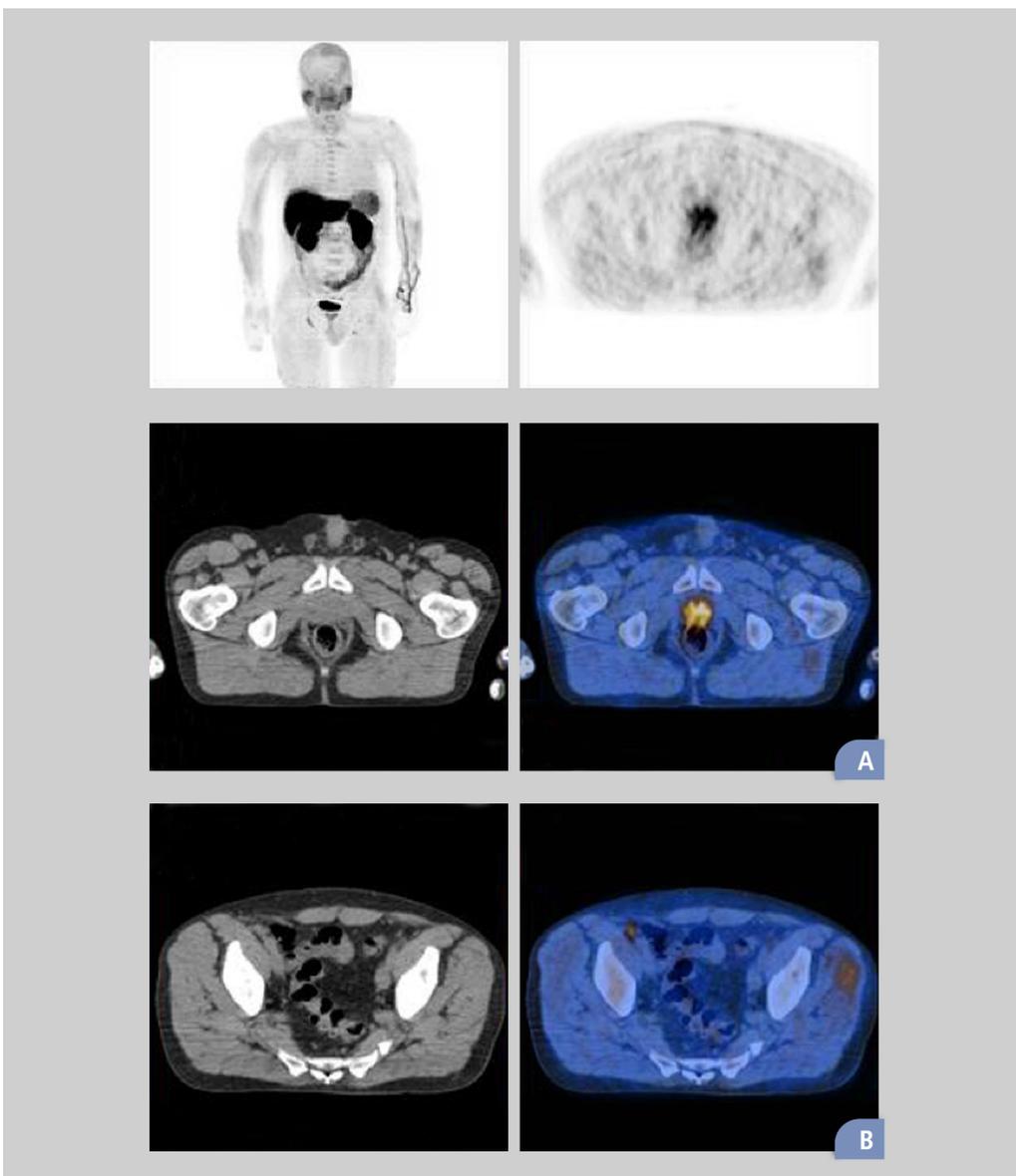


Figura 29 | Doente com CaP com PSA de 40 ng/ml, com a doença prostática (A) e metástase ganglionar íliaca externa direita (B).

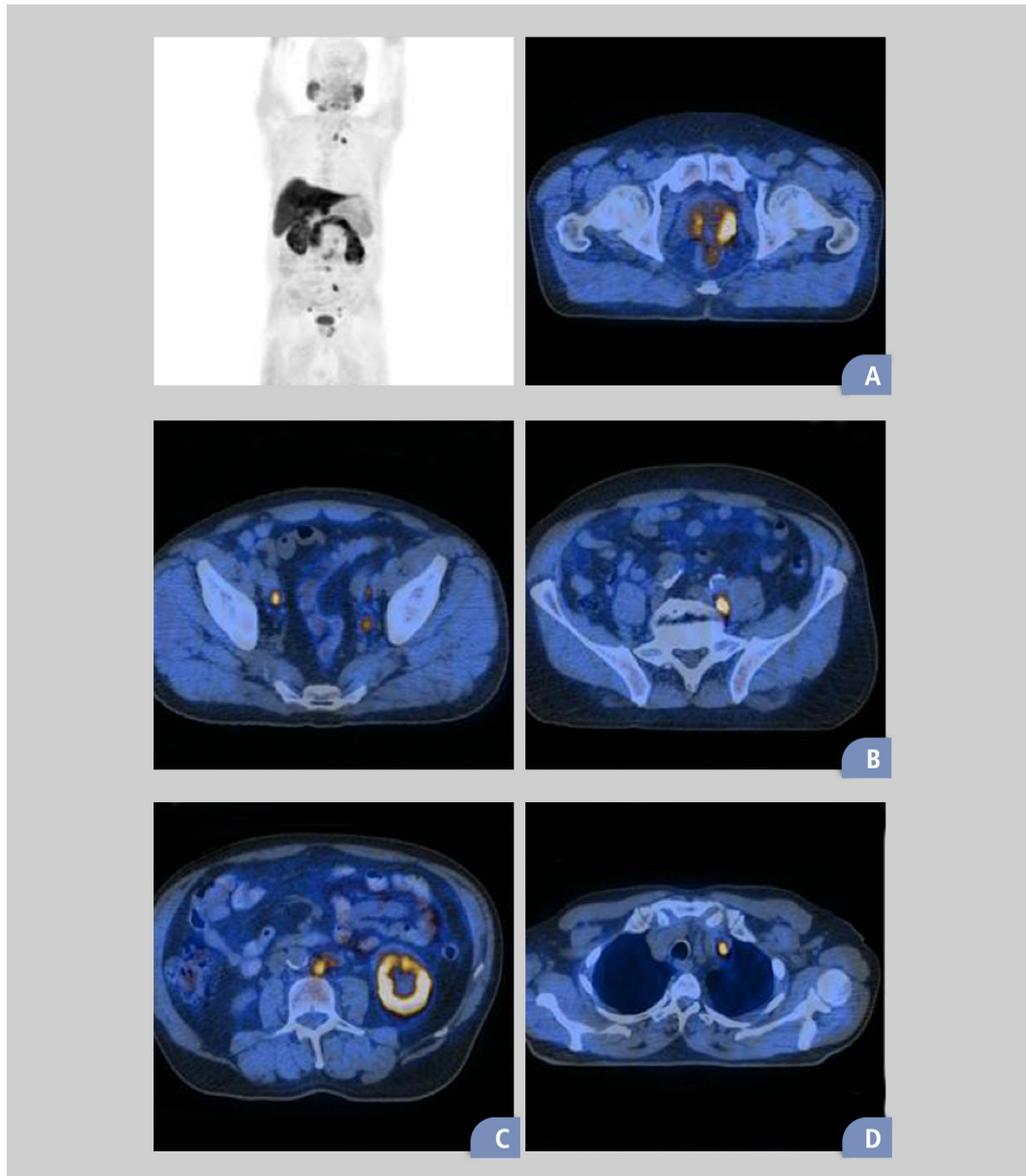


Figura 30 | Doente com CaP com PSA de 43 ng/ml, com doença prostática (A) e metástase ganglionar, pélvica (B) abdominal (C) e mediastínica (D).

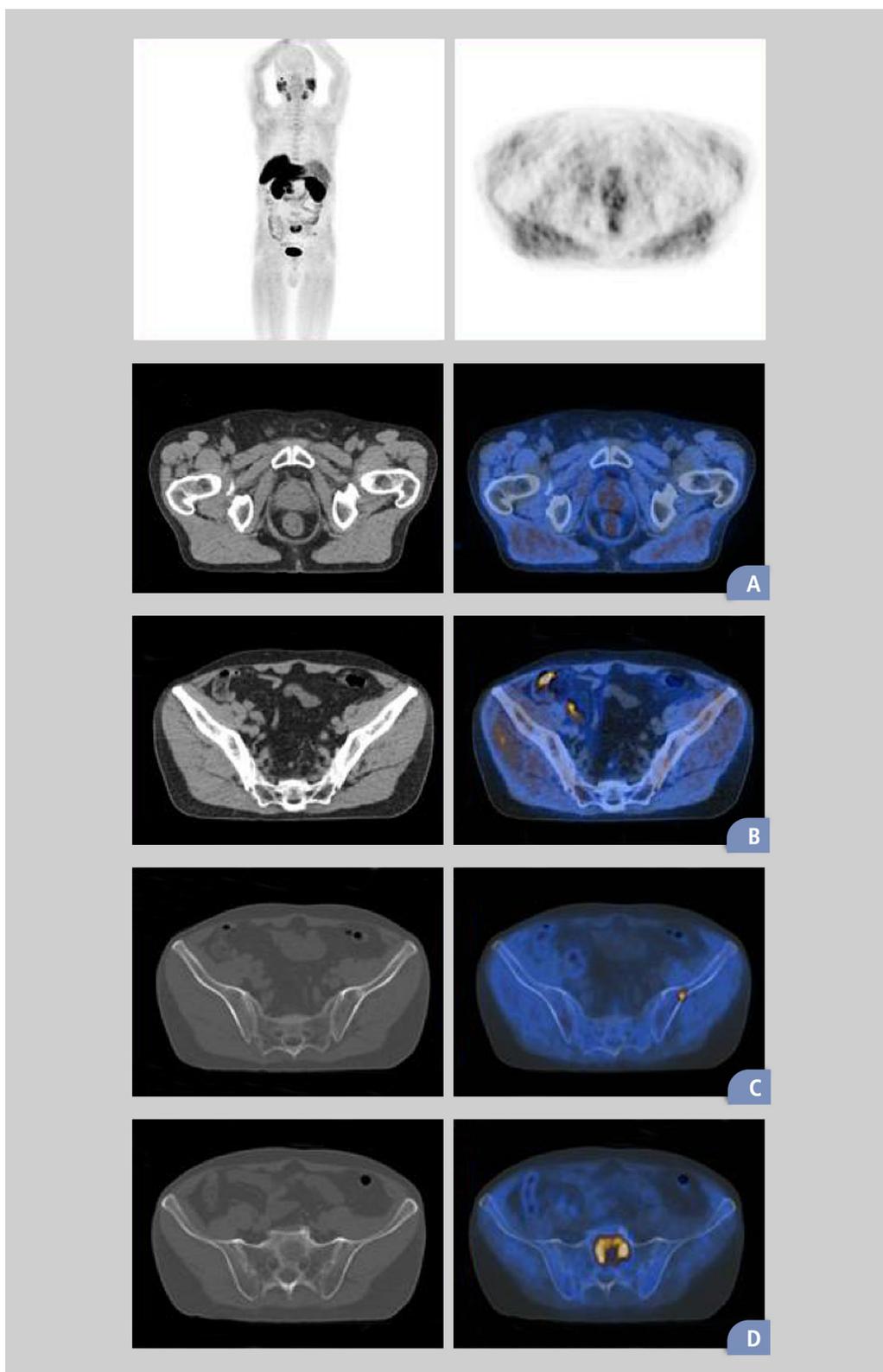


Figura 31 | Doente com CaP com PSA de 11 ng/ml, com doença prostática (A), metástase ganglionar pré-sagrada com 4 mm (B) e metástases ósseas, no ílaco esquerdo (C) e em S1 (D).

2.4. DISCUSSÃO

A maioria dos casos de CaP é detetada, atualmente, numa fase precoce da doença em que pode ainda ser considerada curável, e as técnicas imagiológicas podem contribuir para a otimização da sua abordagem terapêutica (23).

Desenvolvimentos promissores na imagiologia deste tumor estão constantemente a surgir e espera-se que a imagiologia funcional e molecular assumam um papel importante na estratificação dos doentes e permita estabelecer estratégias terapêuticas personalizadas como esta neoplasia exige (24). A PET/CT com [¹⁸F]FCH tem sido utilizada principalmente no restadiamento em contexto de recidiva bioquímica mas começa também a ser utilizada no estadiamento inicial, momento em que pode acrescentar informações adicionais valiosas (19).

Para a deteção da doença prostática, a PET/CT com [¹⁸F]FCH tem um papel limitado e não substitui a RM que se mantém como a melhor técnica de imagem para a avaliação das características do tumor primitivo, como a presença de invasão das vesículas seminais (5). É previsível que a PET/RM com [¹⁸F]FCH possa vir a representar, a este nível, um papel importante (25).

O estadiamento ganglionar do CaP é fundamental para estabelecer a estratégia terapêutica. O *gold standard* para o diagnóstico de envolvimento metastático ganglionar é a histologia após linfadenectomia, técnica invasiva e com morbilidade associada. A PET/CT com [¹⁸F]FCH apresenta-se como uma técnica não invasiva capaz de contribuir para a identificação da doença ganglionar (26).

Na identificação da metastização óssea, a PET/CT com [¹⁸F]FCH é considerada, atualmente, mais sensível e específica do que a CO (27). Está demonstrado que a PET/CT com [¹⁸F]FCH suplanta quer a CO quer a CT na deteção da disseminação óssea nos doentes de alto risco com CaP (28).

Num trabalho recente, Evangelista e colaboradores compararam a PET/CT com [¹⁸F]FCH com técnicas imagiológicas convencionais como a CT abdominopélvica e a CO, no estadiamento de doentes com CaP de intermédio e alto risco. Os autores concluíram que a PET/CT com [¹⁸F]FCH é superior para a deteção da metastização, quer ganglionar quer óssea, no estadiamento inicial do CaP (29).

Habitualmente é assumido que os valores do PSA se correlacionam com o risco de extensão extraprostática da doença. Contudo, estes não conseguem afirmar, de forma inequívoca, o padrão individual de doença. Na nossa amostra, os valores do PSA no grupo de doentes apenas com doença prostática, doença ganglionar locorregional e doença ganglionar locorregional e à distância, são bastante sobreponíveis. Não é recomendado, por rotina, a investigação de metastização óssea no

estadiamento dos doentes com CaP, sem queixas ósseas e com valores do PSA iguais ou inferiores a 20 ng/ml. Contudo, trabalhos publicados, como o de Abuzallouf e colaboradores, reportam a deteção de metástases ósseas em doentes com valores do PSA inferiores a 20 ng/ml (30). No nosso trabalho verificou-se esta situação em três doentes com doença óssea e com valores do PSA de $9,5 \pm 2,9$ ng/ml.

Nesta amostra de doentes, correspondendo aos primeiros doentes estadiados no CHUC por PET/CT com [^{18}F]FCH, esta técnica apresentou resultados favoráveis. A sensibilidade na deteção de doença prostática foi de 100%, registando-se, na próstata, captação significativa de [^{18}F]FCH em todos os doentes (SUVmax: $7,0 \pm 3,8$).

Utilizando como padrões de referência os resultados histológicos e o seguimento clínico, incluindo doseamentos do PSA e vários estudos de imagem, a ACD (por lesão ganglionar) foi de 85,8% (SEN: 96,8%; ESP: 80,9%; VPP: 69,8%; VPN: 98,2%). Estes resultados estão de acordo com os de outros trabalhos publicados (31,32). Poulsen e colaboradores levaram a cabo um estudo prospetivo onde avaliaram a PET/CT com [^{18}F]FCH na identificação de metástases ganglionares no estadiamento do CaP e obtiveram valores de SEN, ESP, VPP e VPN de 100%, 95%, 75% e 100%, respetivamente (33).

No nosso estudo, a PET/CT com [^{18}F]FCH detetou, ainda, metastização óssea em 15,8% doentes (3/19), identificada, também, por outros exames imagiológicos complementares e pelo seguimento. Outros trabalhos também apresentam, para a PET/CT com [^{18}F]FCH, valores elevados de SEN, ESP, VPP e VPN para a identificação de metástases ósseas (22, 34). McCarthy e colaboradores obtiveram, num estudo prospetivo, em que compararam a PET/CT com [^{18}F]FCH com a imagiologia *standard* para a pesquisa de metástases ósseas, valores de 96%, 96%, 99% e 81%, respetivamente (35).

Quando agrupados segundo o risco de doença sistémica registou-se, nos doentes de alto risco relativamente aos doentes de risco intermédio, um SUVmax superior na próstata (SUVmax: $8,8 \pm 3,8$ versus $4,2 \pm 1,4$) e uma percentagem de metastização ganglionar mais elevada (41,7% versus 16,7%). A percentagem de metastização óssea foi mais alta nos doentes de risco intermédio relativamente aos de alto risco (33,3% versus 8,3%) mas este resultado está comprometido pelo reduzido número de doentes da amostra que apresentaram metastização óssea (apenas 3).

A PET/CT com [^{18}F]FCH contribuiu para o estadiamento, com impacto na definição da abordagem terapêutica, ao identificar doença locorregional em 73,7% dos doentes (14/19) e doença à distância, com metástases ganglionares extrapélvicas e/ou ósseas, em 26,3% dos doentes (5/19).

As principais limitações deste trabalho prendem-se com a sua natureza retrospectiva, o número reduzido de doentes e a não confirmação histológica de todas as lesões, ganglionares e ósseas, identificadas na PET/CT com [^{18}F]FCH.

Outros radiofármacos PET têm sido desenvolvidos no contexto do CaP. Um destes biomarcadores que tem revelado resultados promissores é o PSMA marcado com ^{68}Ga . Este parece combinar uma elevada sensibilidade, mesmo em doentes com valores reduzidos do PSA, a uma elevada especificidade. Adicionalmente, a introdução de moléculas PSMA marcadas com emissores beta, como o ^{177}Lu , abre a possibilidade a uma abordagem diagnóstica/terapêutica molecular dirigida (*theragnostics*), que pode vir a revolucionar o tratamento do CaP metastizado (36).

Os últimos desenvolvimentos em imagiologia híbrida, com a introdução na prática clínica da PET/RM parecem ser, também, muito promissores. Esta técnica imagiológica foi já avaliada em alguns estudos clínicos onde se provou ser útil neste contexto clínico e aplicável por rotina. Combina a elevada capacidade de deteção de detalhes anatómicos e a informação funcional multiparamétrica da RM com a informação molecular da PET. A PET/RM com [^{18}F]FCH apresenta um valor diagnóstico superior ao das duas técnicas individualmente consideradas ou mesmo quando somadas (37). Embora sejam necessários mais estudos que a validem, esta modalidade promete ser superior às atualmente disponíveis (38).

2.5. CONCLUSÕES

Este estudo pretendeu ser mais um contributo para uma reflexão sobre a melhor abordagem a adotar no estadiamento inicial do CaP.

Neste trabalho, a PET/CT com [^{18}F]FCH apresentou valores elevados de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, e de acuidade diagnóstica, no estadiamento do CaP. Realça-se a capacidade de detetar, num único exame, doença à distância, ganglionar e principalmente óssea, em doentes com valores de PSA relativamente baixos (< 20 ng/ml). As informações obtidas pela PET/CT com [^{18}F]FCH influenciaram o estadiamento de um número significativo de doentes com CaP, e tiveram impacto na estratégia terapêutica adotada. Os resultados obtidos estão de acordo com os publicados por outros autores.

2.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PICCHIO, M.; MAPELLI, P.; PANEBIANCO, V.; CASTELLUCCI, P.; INCERTI, E.; BRIGANTI, A.; *et al.* – Imaging biomarkers in prostate cancer: role of PET/CT and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(4):644-55. *Opin Urol*. 2012;22(4):320-7.
2. CECI, F.; CASTELLUCCI, P.; GRAZIANI, T.; SCHIAVINA, R.; BRUNOCILLA, E.; MAZZAROTTO, R.; *et al.* – ¹¹C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):878-86.
3. KWEE, S.A.; COEL, M.N.; LIM, J.; KO, J.P. – Prostate cancer localization with ¹⁸Fluorine Fluoro-choline positron emission tomography. *J Urol*. 2005;173(1):252-5.
4. FARSAAD, M.; SCHWARZENBÖCK, S.; KRAUSE, B.J. – PET/CT and choline: diagnosis and staging. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56(4):343-53.
5. XIE, W.; TAN, A.E.; CHENG, C.; WHATT, A.G. – Occult Prostate Cancer Detected with ¹⁸F-Fluorocho-line Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *World J Nucl Med*. 2014;13(3):205-8.
6. HEIDENREICH, A.; BASTIAN, P.J.; BELLMUNT, J.; BOLLA, M.; JONIAU, S.; VAN DER KWAST, T.; *et al.* – EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-37.
7. ABERN, M.R.; TERRIS, M.K.; ARONSON, W.J.; KANE, C.J.; AMLING, C.L.; COOPERBERG, M.R.; *et al.* – The impact of pathologic staging on the long-term oncologic outcomes of patients with clinically high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2014;120(11):1656-62.
8. BRIGANTI, A.; LARCHER, A.; ABDOLLAH, F.; CAPITANIO, U.; GALLINA, A.; SUARDI, N.; *et al.* – Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012;61(3):480-7.
9. ABUZALLOUF, S.; DAYES, I.; LUKKA, H. – Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2014;171:2122-7.
10. HRICAK, H.; CHOYKE, P.; EBERHARDT, S.; LEIBEL, S.; SCARDINO, P. – Imaging prostate cancer: a multidisciplinary prespective. *Radiology*. 2007;243:28-53.
11. MURPHY, G.; HAIDER, M.; GHAI, S.; SREEHARSHA, B. – The expanding role of MRI in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(6):1229-38.
12. HEESAKKERS, R.A.; HÖVELS, A.M.; JAGER, G.J.; VAN DEN BOSCH, H.C.; WITJES, J.A.; RAAT, H.P.; *et al.* – MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(9):850-6.
13. KITAJIMA, K.; MURPHY, R.C.; NATHAN, M.A.; FROEMMING, A.T.; HAGEN, C.E.; TAKAHASHI, N.; *et al.* – Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of ¹¹C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med*. 2014;55(2):223-32.
14. BRENOT-ROSSI, I. – [Focus: Prostate cancer and PET-choline]. *Prog Urol*. 2014;24(1):3-8.
15. GANDAGLIA, G.; ABDOLLAH, F.; SCHIFFMANN, J.; TRUDEAU, V.; SHARIAT, S.F.; KIM, S.P.; *et al.* – Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate*. 2014;74(2):210-6.
16. MCMURTRY, C.T.; MCMURTRY, J.M. – Metastatic prostate cancer: complications and treatment. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(8):1136-42.
17. POULSEN, M.H.; PETERSEN, H.; HØILUND-CARLSEN, P.F.; JAKOBSEN, J.S.; GERKE, O.; KARSTOFT, J.; *et al.* – Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [¹⁸F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [¹⁸F]NaF PET/CT. *BJU Int*. 2014;114(6):818-23.

18. WONDERGEM, M.; VAN DER ZANT, F.M.; VAN DER PLOEG, T.; KNOL, R.J. – A literature review of ¹⁸F-Fluoride PET/CT and ¹⁸F-choline or ¹¹C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2013;34(10):935-45.
19. VALI, R.; LOIDL, W.; PIRICH, C.; LANGESTEGER, W.; BEHESHTI, M. – Imaging of prostate cancer with PET/CT using ¹⁸F-Fluorocholine. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;5(2):96-108.
20. CIMITAN, M.; BORTOLUS, R.; MORASSUT, S.; *et al.* – [¹⁸F]Fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:1387-98.
21. SCHMID, D.; JOHN, H.; ZWEIFEL, R.; *et al.* – Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology.* 2005;235:623-8.
22. BEHESHTI, M.; IMAMOVIC, L.; BROINGER, G.; *et al.* – [¹⁸F]choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology.* 2010;254:925-33.
23. VARGAS, H.A.; GRIMM, J.; DONATI, O.F.; SALA, E.; HRICAK, H. – Molecular imaging of prostate cancer: translating molecular biology approaches into the clinical realm. *Eur Radiol.* 2015;25(5):1294-302.
24. JADVAR, H.; DESAI, B.; JI, L.; CONTI, P.S.; DORFF, T.B.; GROSHEN, S.G.; *et al.* – Baseline ¹⁸F-FDG PET/CT parameters as imaging biomarkers of overall survival in castrate-resistant metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2013;54(8):1195-201.
25. BOUCHELOUCHE, K.; TURKBAY, B.; CHOYKE, P.L. – Advances in imaging modalities in prostate cancer. *Curr Opin Oncol.* 2015;27(3):224-31.
26. SANKINENI, S.; BROWN, A.M.; FASCELLI, M.; LAW, Y.M.; PINTO, P.A.; CHOYKE, P.L.; *et al.* – Lymph node staging in prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2015;16(5):30.
27. SHARMA, S. – Imaging and intervention in prostate cancer: Current perspectives and future trends. *Indian J Radiol Imaging.* 2014;24(2):139-48.
28. LECOUVET, F.E.; LHOMMEL, R.; PASOGLU, V.; LARBI, A.; JAMAR, F.; TOMBAL, B. – Novel imaging techniques reshape the landscape in high-risk prostate cancers. *Curr Opin Urol.* 2013;23(4): 323-30.
29. EVANGELISTA, L.; CIMITAN, M.; ZATTONI, F.; GUTTILLA, A.; SALADINI, G. – Comparison between conventional imaging (abdominal-pelvic computed tomography and bone scan) and [¹⁸F]choline positron emission tomography/computed tomography imaging for the initial staging of patients with intermediate- to high-risk prostate cancer: A retrospective analysis. *Scand J Urol.* 2015: 1-9.
30. ABUZALLOUF, S.; DAYES, I.; LUKKA, H. – Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
31. SCHIAVINA, R.; SCATTONI, V.; CASTELLUCCI, P.; PICCHIO, M.; CORTI, B.; BRIGANTI, A.; *et al.* – ¹¹C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol.* 2008;54(2):392-401.
32. DE JONG, I.J.; PRUIM, J.; ELSINGA, P.H.; VAALBURG, W.; MENSINK, H.J. – Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ¹¹C-choline PET. *J Nucl Med.* 2003;44(3):331-5.
33. POULSEN, M.H.; BOUCHELOUCHE, K.; GERKE, O.; PETERSEN, H.; SVOLGAARD, B.; MARCUSSEN, N.; *et al.* – [¹⁸F]-Fluorocholine positron-emission/computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study. *BJU Int.* 2010;106(5): 639-43; discussion 44.
34. BEHESHTI, M.; VALI, R.; WALDENBERGER, P.; FITZ, F.; NADER, M.; LOIDL, W.; *et al.* – Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by ¹⁸F Fluorocholine and ¹⁸F Fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(10):1766-74.

35. McCARTHY, M.; SIEW, T.; CAMPBELL, A.; LENZO, N.; SPRY, N.; VIVIAN, J.; *et al.* – ¹⁸F-Fluoromethylcholine (FCH) PET imaging in patients with castration-resistant prostate cancer: prospective comparison with standard imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(1):14-22.
36. EIBER, M.; MAURER, T.; SOUVATZOGLOU, M.; BEER, A.J.; RUFFANI, A.; HALLER, B.; *et al.* – Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA-ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015.
37. KIM, Y.I.; CHEON, G.J.; PAENG, J.C.; CHO, J.Y.; KWAK, C.; KANG, K.W.; *et al.* – Usefulness of MRI-assisted metabolic volumetric parameters provided by simultaneous ¹⁸F-Fluorocholine PET/MRI for primary prostate cancer characterization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015.
38. EIBER, M.; NEKOLLA, S.G.; MAURER, T.; WEIRICH, G.; WESTER, H.J.; SCHWAIGER, M. – ⁶⁸Ga-PSMA PET/MR with multimodality image analysis for primary prostate cancer. *Abdom Imaging*. 2014.



3. Contributo da PET/CT com [¹⁸F]FCH na radioterapia do carcinoma da próstata

3.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A RT externa é uma opção terapêutica bem estabelecida no tratamento de várias neoplasias malignas, incluindo o carcinoma da próstata (CaP). Após o diagnóstico inicial de CaP, se a doença estiver confinada à próstata ou, no máximo, se existir doença locorregional, pode recorrer-se à RT como terapêutica primária, com intuito curativo. A RT pode ser usada, também, de forma complementar, após a prostatectomia, nos doentes com fatores histológicos de mau prognóstico na peça operatória. No contexto de recidiva após prostatectomia, para doentes com recidiva na loca prostática ou com recorrência locorregional, e que não tenham ainda sido submetidos a RT, a RT de salvação pode ser a abordagem terapêutica escolhida. Em qualquer dos casos, a opção pela RT beneficia de uma identificação correta dos diversos locais de doença, de modo a justificar a sua utilização ou a orientar os doentes para outras abordagens terapêuticas mais adequadas (1).

A seleção dos doentes com CaP com indicação para realizar RT tem sido feita recorrendo, principalmente, a nomogramas clínicos, com o intuito de prever a probabilidade de disseminação linfática e de metastização extraganglionar. Estes nomogramas têm por objetivo estratificar os doentes em categorias, os chamados grupos de risco de recorrência (baixo risco, risco intermédio ou alto risco), e baseiam-se no valor do PSA, no *score de Gleason* e no estadio da doença (2). Estes parâmetros, nomeadamente os valores aumentados do PSA, podem sugerir a presença e a extensão extraglandular do CaP mas não permitem, de forma inequívoca, distinguir entre envolvimento locorregional e doença à distância, e não são capazes de localizar as lesões. As técnicas de imagiologia médica podem ser, por isso, uma mais-valia na abordagem desta neoplasia. A PET/CT com [¹⁸F]FCH é uma técnica imagiológica híbrida, anátomo-molecular, de corpo inteiro e multiorgão que, reconhecidamente, fornece informações de elevado valor prognóstico e contribui para a otimização de estratégias terapêuticas individualizadas (3). As técnicas radiológicas, como a ecografia transretal e a CT apresentam acuidade limitada na deteção de doença à distância bem como na identificação de metástases ganglionares, sendo consideradas subótimas na abordagem do CaP. Pelo contrário, a PET/CT com [¹⁸F]FCH

apresenta-se como uma técnica capaz de identificar os diversos locais de doença, independentemente de critérios puramente dimensionais, o que, na prática clínica, se traduz em maior precocidade e melhor sensibilidade na detecção de lesões (4, 5).

A PET/CT com [¹⁸F]FCH tem o grande potencial de poder avaliar, num único procedimento diagnóstico, a correta extensão da doença, ganglionar locorregional e a doença à distância, óssea e extraóssea. Tem sido muito utilizada para o restadiamento das recidivas bioquímicas onde o seu papel se encontra reconhecido e a sua acuidade é assumidamente alta (6). Cada vez mais é utilizada, também, para o estadiamento inicial (3), bem como para o seguimento e para a avaliação da resposta à terapêutica (7). É considerada uma técnica imagiológica com ótimos resultados na identificação de metástases ganglionares do CaP (8), e na detecção de metástases esqueléticas intramedulares deste tumor (9). Na identificação da metastização óssea é considerada, atualmente, como sendo mais útil do que a cintigrafia óssea (10). Está demonstrado que a PET/CT com [¹⁸F]FCH suplanta quer a cintigrafia óssea quer a CT na detecção de disseminação óssea em doentes com CaP de alto risco (11). Uma meta-análise de 19 trabalhos, num total de 1555 doentes incluídos, aponta para a PET/CT com [¹⁸F]FCH no restadiamento do CaP em recidiva bioquímica, valores globais de sensibilidade e de especificidade para todos os locais de doença (fossa prostática, adenopatias e doença óssea) de 85,6% e 92,6%, respetivamente (12). Esta elevada eficácia na identificação e localização da doença e na correta estratificação dos doentes, tem-lhe atribuído um papel crescente na otimização das estratégias terapêuticas (13). Consequentemente, a sua utilização tem vindo a intensificar-se, nomeadamente na seleção dos doentes que apresentam doença limitada, com critérios para a realização de RT (14).

A PET/CT com [¹⁸F]FCH pode ter utilidade em três fases do processo de decisão e planeamento da RT: 1) como estudo pré-tratamento com o objetivo de selecionar os doentes que têm indicação para realizar RT; 2) nos doentes com indicação para RT, usando a informação anátomo-molecular para o planeamento dos volumes a irradiar; 3) nos volumes a irradiar, recorrendo à informação molecular para o planeamento de doses a administrar, incluindo incrementos de dose em locais de doença mais ativa (15).

A utilidade da PET/CT com [¹⁸F]FCH na seleção de doentes que têm indicação para realizar RT é praticamente consensual. No entanto, a sua utilização para o planeamento dos volumes a irradiar e das doses a administrar é ainda assunto em debate, não se encontrando recomendada a sua utilização, por rotina, com esta finalidade. Atualmente não existe consenso quer sobre os volumes a irradiar, quer sobre as doses a aplicar, quer no tratamento do tumor primitivo, quer no tratamento da

recorrência após prostatectomia. Os dados disponíveis sobre o papel desta técnica, com aqueles objetivos, são ainda muito limitados (16), mas têm surgido diversas publicações valorizando as potencialidades da PET/CT com [¹⁸F]FCH como ferramenta imagiológica para o planeamento da RT do CaP (17, 18).

No estudo efetuado pretendeu-se avaliar a utilidade da PET/CT com [¹⁸F]FCH na definição da opção terapêutica e no planeamento da RT em doentes com CaP.

Procurou-se determinar qual o impacto desta técnica imagiológica, na seleção de doentes com indicação para RT com fins curativos (diagnóstico inicial) ou como terapêutica de salvação (recidiva bioquímica), e na orientação de doentes para outras modalidades terapêuticas. Pretendeu-se, ainda, avaliar a influência da informação anátomo-molecular da PET/CT com [¹⁸F]FCH no processo de planeamento da RT.

3.2. MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1. População estudada

Foram retrospectivamente analisados 282 exames PET/CT com [¹⁸F]FCH, realizados entre dezembro de 2009 e fevereiro de 2016 a doentes com CaP, para estadiamento inicial ou restadiamento por recidiva bioquímica. Excluíram-se da análise 95 (33,7%) exames correspondentes a doentes que tinham previamente realizado RT curativa ou de salvação. Assim, foram selecionados para avaliação 187 (66,3%) exames, correspondentes a doentes sem história de RT prévia, apresentando idades com uma média \pm DP de $71 \pm 7,6$ anos (48-90). Dos 187 exames, 41 (22%) foram realizados em contexto de estadiamento inicial e 146 (78%) para restadiamento em contexto de recidiva bioquímica. Dos doentes em restadiamento, 113 (77,4%) tinham realizado prostatectomia, 14 (9,6%) braquiterapia e 19 (13%) hormonoterapia.

A caracterização da população incluída no estudo encontra-se resumida na tabela 34.

3.2.2. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [¹⁸F]FCH

Os exames PET/CT com [¹⁸F]FCH foram adquiridos de acordo com o protocolo já descrito na página 126.

Tabela 34 | Caracterização da população estudada

Parâmetro	Dados
Número de doentes	187
Idade	anos
Média±desvio padrão	71±7,6
Intervalo	48-90
PSA no estadiamento	ng/ml
Média±desvio padrão	27,9±58,3
Intervalo	3,1-656
Grau de <i>Gleason</i>	n (%)
5	11 (6%)
6	67 (36%)
7	73 (39%)
8	24 (12%)
9	12 (6%)
Contexto da realização da PET/CT com [¹⁸ F]FCH	n (%)
Estadiamento inicial	41 (22%)
Restadiamento por recidiva bioquímica	146 (78%)
Após prostatectomia	113 (77,4%)
Após braquiterapia	14 (9,6%)
Após hormonoterapia	19 (13%)

3.2.3. Interpretação das imagens

As imagens da PET/CT com [¹⁸F]FCH foram interpretadas seguindo a prática habitual do SMN do CHUC, por dois especialistas em medicina nuclear, por consenso, havendo conhecimento da história clínica do doente e acesso aos estudos analíticos e imagiológicos disponíveis.

Foi efetuada análise semiquantitativa calculando, para cada lesão, o valor de SUVmax que serviu como indicador da intensidade de captação do radiofármaco pelas lesões detetadas. A determinação do SUVmax baseou-se na criação de um *volume of interest* (VOI) que envolvia completamente, e apenas, cada lesão.

A captação de [¹⁸F]FCH na próstata/loca prostática foi considerada anómala e sugestiva de doença em atividade, quando a sua intensidade foi superior à atividade de fundo.

O diagnóstico de metástases ganglionares baseou-se na intensidade de captação de [¹⁸F]FCH. Gânglios linfáticos com captação aumentada de [¹⁸F]FCH, superior à atividade de fundo, foram considerados como positivos, mesmo que não respeitassem

os critérios anatômicos para adenopatias. Gânglios com critérios anatômicos de adenopatias mas sem captação de [¹⁸F]FCH não foram considerados como traduzindo metastização ganglionar. Formações ganglionares inguinais com discreta captação de [¹⁸F]FCH, sem critérios morfológicos suspeitos, foram consideradas como tendo natureza reativa ou inflamatória. Esta interpretação foi realizada de acordo com critérios descritos em outros trabalhos publicados (19-21).

Locais de captação aumentada de [¹⁸F]FCH em estruturas ósseas foram considerados como malignos, de acordo com a sua intensidade de captação, localização anatômica e características morfológicas (tomodensitométricas). Estes achados foram, ainda, correlacionados com as informações de estudos imagiológicos adicionais, como a PET/CT óssea com [¹⁸F]NaF, a cintigrafia óssea ou a ressonância magnética, sempre que estes se encontravam disponíveis, utilizando, também, essas informações, para a atribuição ou exclusão de significado metastático às áreas de captação óssea de [¹⁸F]FCH encontradas.

3.2.4. Metodologia

Nos 187 doentes analisados investigou-se o impacto que as informações prestadas pela PET/CT com [¹⁸F]FCH tiveram na opção terapêutica escolhida para cada doente, confirmando a utilidade da realização de RT ou excluindo a utilidade da sua realização. Nos doentes que realizaram RT investigou-se em quantos doentes as informações obtidas pela PET/CT com [¹⁸F]FCH influenciaram o planeamento da RT. No seguimento dos doentes que realizaram RT foram registados os valores do PSA após essa terapêutica.

3.2.5. Análise estatística

Para análise estatística dos dados foi usado o *software* SPSS (*version 23*). Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado significativo para todos os testes realizados. Os valores dos dados quantitativos são apresentados com média ± DP (mínimo-máximo) e os qualitativos com *n* (%). Para comparar, nos doentes em estadia-mento, os valores do PSA nos casos de doença localizada com os valores do PSA nos casos de doença à distância foi usado o teste de Mann-Whitney. Para comparar os valores do PSA registados antes da realização da RT com os valores do PSA registados depois da realização da RT foi utilizado o teste de Wilcoxon.

3.3. RESULTADOS

3.3.1. Influência da PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ na opção por radioterapia externa curativa

Dos 41 doentes em estadiamento inicial, 34 (83%) apresentaram doença localizada na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$, tendo por isso indicação para a realização de RT, e 7 (17%) tinham doença à distância excluindo a indicação para uma estratégia terapêutica curativa. Os 7 doentes com doença à distância na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ foram todos orientados para uma terapêutica sistêmica. Dos 34 doentes com doença localizada na PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$, a opção clínica foi, em 8 (24%) doentes, a realização de RT com intuito curativo. Nos restantes 26 (76%) foram escolhidas outras estratégias terapêuticas: em 54% (14/26) a prostatectomia e em 46% (12/26) a hormonoterapia.

Na figura 32 apresenta-se o exame de um doente com CaP, com *Gleason 7* e PSA de 6 ng/ml, em que a PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ identificou, além da doença prostática conhecida, também doença à distância, incluindo doença óssea. Esta informação excluiu a indicação para uma estratégia curativa, nomeadamente RT, orientando o doente para a realização de terapêutica sistêmica.

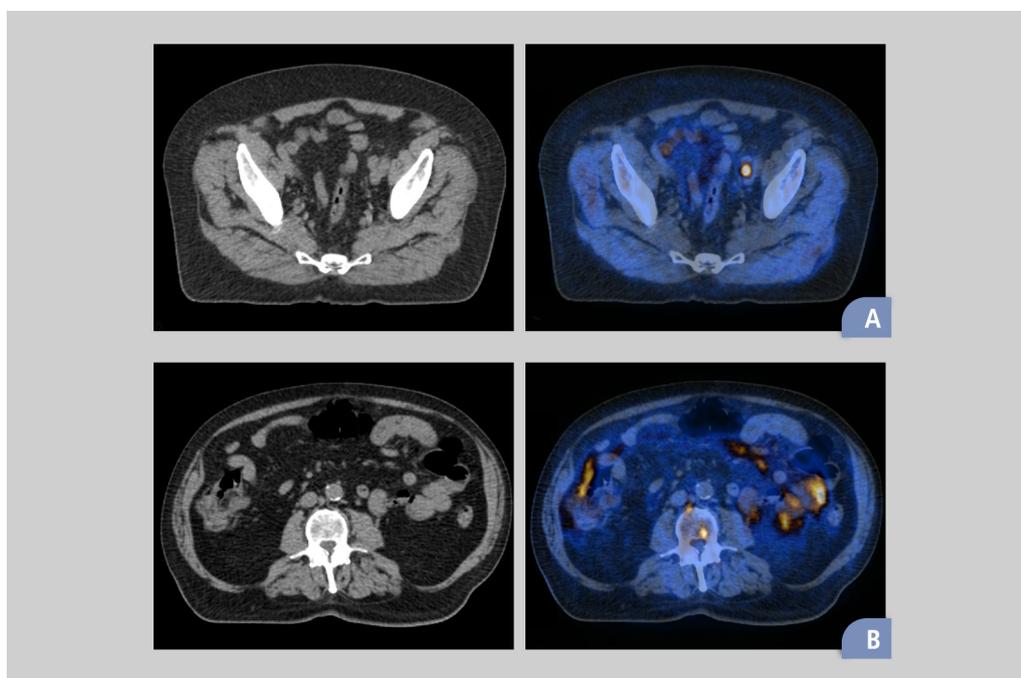


Figura 32 | Doente com carcinoma da próstata, com *Gleason 7* e PSA de 6 ng/mL, no qual a PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ identificou, para além da doença prostática conhecida, metastização ganglionar pélvica (A) e metastização à distância, nomeadamente ganglionar inter-cavo-aórtica e óssea no hemisfério esquerdo de L3 (B).

3.3.2. Influência da PET/CT com [¹⁸F]FCH no planejamento da radioterapia externa curativa

Em 3 dos 8 doentes (37,5%) que realizaram RT como terapêutica primária, o resultado da PET/CT com [¹⁸F]FCH teve influência no planejamento, nomeadamente em relação à delimitação dos volumes a irradiar que foram otimizados para englobar a doença locorregional descrita na PET/CT com [¹⁸F]FCH.

Nestes 8 doentes os valores do PSA registados antes ($26,8 \pm 18,1$ ng/ml; 7,8-65,8) e após a RT ($0,17 \pm 0,15$ ng/ml; 0,04-0,5) sugerem uma evolução clínica favorável, constatando-se uma diminuição significativa ($p = 0,012$) daqueles valores. O intervalo que mediou entre a realização da RT e o doseamento do PSA após a terapêutica foi de 95 ± 18 (75-121) dias.

Os dados referentes aos 41 doentes em estadiamento inicial encontram-se resumidos na tabela 35.

Tabela 35 | Resumo dos dados referentes aos 41 doentes em estadiamento inicial

	n (%)	PSA ng/ml Média±desvio padrão (Intervalo)
Doentes com doença à distância	7 (17%)	57,1±115,5 (5,3-656)
Doentes com doença localizada	34 (83%)	44±68,4 (6-197)
Opção terapêutica nos doentes com doença localizada		
Hormonoterapia	26 (35%)	127,2±177,4 (28-656)
Prostatectomia	14 (41%)	14,4±6,4 (5,3-24)
Radioterapia	8 (24%)	26,8±18,1 (7,8-65,8)
Planeamento da radioterapia		
Sem influência no planeamento	5 (62,5%)	
Com influência no planeamento	3 (37,5%)	
PSA antes da radioterapia	8 (24%)	26,8±18,1 (7,8-65,8)
PSA após a radioterapia	8 (24%)	0,17±0,15 (0,04-0,5)

3.3.3. Influência da PET/CT com [¹⁸F]FCH na opção por radioterapia externa de salvação

Dos 146 doentes em restadiamento por recidiva bioquímica, a PET/CT com [¹⁸F]FCH não identificou a presença de doença à distância em 105 (72%) tendo por isso indicação para a realização de RT de salvação. Por outro lado, em 41 doentes

(28%) foi detetada doença à distância, o que excluiu a indicação para RT de salvação. Nenhum dos 41 doentes com doença à distância identificada pela PET/CT com [¹⁸F]FCH realizou RT (nem prostatectomia). Dos 105 doentes sem doença à distância, 46 (44%) realizaram RT como terapêutica de salvação, enquanto nos restantes 59 (56%) foram adotadas outras opções terapêuticas: 7% (4/59) a prostatectomia (estes doentes tinham realizado previamente braquiterapia) e 93% (55/59) a hormonoterapia.

3.3.4. Influência da PET/CT com [¹⁸F]FCH no planeamento da radioterapia externa de salvação

Dos 46 doentes que realizaram RT como terapêutica de salvação, as informações fornecidas pela PET/CT com [¹⁸F]FCH contribuíram para a otimização do desenho dos volumes a irradiar em 19 doentes (41,3%), englobando a doença locorregional descrita na PET/CT com [¹⁸F]FCH.

Nestes 46 doentes, os valores do PSA registados antes ($2,1 \pm 2,7$ ng/ml; 0,3-14) e após a RT ($0,22 \pm 0,36$ ng/ml; 0,03-2) sugerem uma evolução clínica favorável, constatando-se uma diminuição significativa daqueles valores ($p < 0,001$). O intervalo que mediou entre a realização da RT e o doseamento do PSA após a terapêutica foi de 98 ± 14 (76-126) dias.

Os dados referentes aos 146 doentes em restadiamento por recidiva bioquímica encontram-se resumidos na tabela 36.

Tabela 36 | Resumo dos dados referentes aos 146 doentes em restadiamento por recidiva bioquímica

	n (%)	PSA ng/ml Média±desvio padrão (Intervalo)
Doentes com doença à distância	41 (28%)	42,4±138,9 (1-798)
Doentes com doença localizada	105 (72%)	2,7±3,1 (0,2-16)
Opção terapêutica nos doentes com doença localizada		
Hormonoterapia	55 (52%)	4,6±6,7 (0,2-29)
Prostatectomia	4 (4%)	2,9±0,7 (2,3,5)
Radioterapia	46 (44%)	2,1±2,7 (0,3-14)
Planeamento da radioterapia		
Sem influência no planeamento	27 (59%)	
Com influência no planeamento	19 (41%)	
PSA antes da radioterapia	46 (44%)	2,1±2,7 (0,3-14)
PSA após a radioterapia	46 (44%)	0,22±0,36 (0,03-2)

Na figura 33 apresenta-se o exame de um doente com CaP em recidiva bioquímica com PSA de 1,4 ng/ml após prostatectomia, em que a PET/CT com [¹⁸F]FCH identificou apenas uma adenopatia pericentimétrica pélvica esquerda, sem doença na loca prostática ou à distância, confirmando a indicação para realização de RT de salvação e influenciando o planeamento da RT.

Do conjunto de 54 doentes que realizaram RT (8 com intuito curativo e 46 de salvação), as informações fornecidas pela PET/CT com [¹⁸F]FCH influenciaram o planeamento da RT em 22 (41%) tratamentos (3 com intuito curativo e 19 de salvação).

Em 3 doentes que realizaram o exame PET/CT com [¹⁸F]FCH em contexto de recidiva bioquímica após prostatectomia, as informações prestadas pela técnica imagiológica permitiram excluir a indicação de RT de salvação ao identificar doença à distância. No entanto, nestes doentes, a identificação de metastização óssea pela PET/CT teve influência adicional na opção pela realização de RT paliativa direcionada às metástases ósseas identificadas. Nestes doentes, as informações prestadas pela técnica tiveram, também, influência no planeamento da RT paliativa.

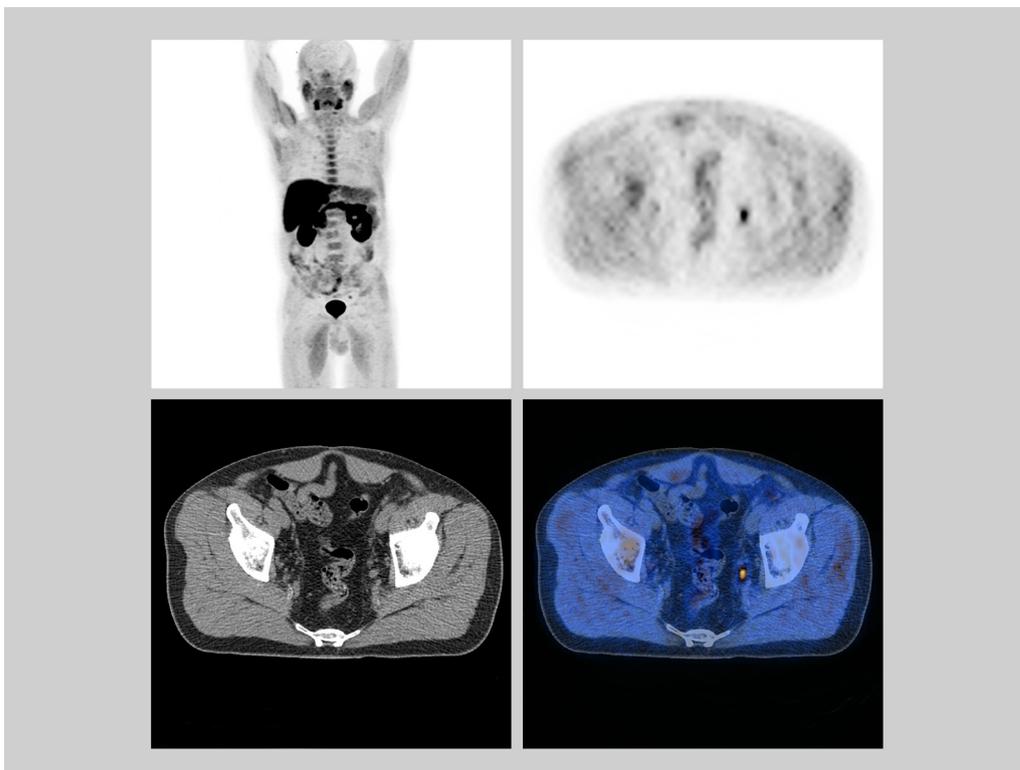


Figura 33 | Doente submetido a prostatectomia por carcinoma da próstata, em recidiva bioquímica com PSA de 1,4 ng/ml, no qual a PET/CT com [¹⁸F]FCH identificou uma metástase ganglionar pélvica esquerda única com cerca de 8 mm de eixo axial. Esta informação orientou o doente para a realização de RT de salvação e influenciou o seu planeamento.

3.4. DISCUSSÃO

O objetivo final de um esquema terapêutico é conseguir, para cada doente, o máximo controlo da doença com o menor número possível de efeitos secundários. A introdução da PET/CT na prática clínica veio modificar significativamente o panorama do tratamento do cancro ao possibilitar uma abordagem mais individualizada do doente. Relativamente ao planeamento da RT, a sua utilidade encontra-se demonstrada para vários tipos de neoplasias malignas, com melhores resultados do que os conseguidos pela imagiologia convencional (21).

A PET/CT com [¹⁸F]FCH vem sendo referida em publicações recentes como uma excelente modalidade imagiológica no âmbito da radioncologia do CaP, contribuindo para a seleção dos doentes a tratar por RT, para o planeamento dos volumes a irradiar e das doses a administrar (22), encontrando-se o seu uso associado a melhores e mais precoces respostas bioquímicas (23, 24). Permite, também, a monitorização da resposta ao tratamento (16, 24-26). A sua capacidade de deteção de metástases à distância, muitas vezes insuspeitadas, confere-lhe um papel relevante, principalmente em doentes de intermédio e alto risco, na exclusão da indicação para RT, ou seja, alterando a abordagem terapêutica de localizada para sistémica (27). Na nossa população, a PET/CT com [¹⁸F]FCH, ao identificar doença à distância, excluiu a indicação para realização de RT, curativa ou de salvação, em 26% (48/187) dos doentes, permitindo a sua orientação para estratégias terapêuticas mais adequadas à sua situação clínica. A importância desta informação foi mais evidente no subgrupo em estadiamento inicial onde os valores do PSA dos doentes com doença localizada e com doença à distância não apresentavam diferença significativa entre si ($p = 0,716$). Embora não incluídos no grupo de doentes que realizou RT curativa ou de salvação, constatámos que, em três doentes com doença à distância, a PET/CT com [¹⁸F]FCH foi igualmente importante para a decisão pela realização de RT, esta com intuito paliativo. Tratava-se de doentes com lesão óssea única e dor óssea associada.

Dos 139 doentes em que foi apenas identificada doença localizada, 18 (13%) optaram por realizar terapêutica cirúrgica, uma opção terapêutica alternativa à RT. No entanto, na maioria dos doentes deste grupo, em 81 doentes (58%), a opção terapêutica adotada foi a hormonoterapia, apesar de a PET/CT com [¹⁸F]FCH indicar apenas doença localizada. Essa opção terapêutica fundamentou-se nos nomogramas clínicos, nomeadamente nos elevados valores do PSA verificados quer no subgrupo dos doentes em estadiamento inicial ($127,2 \pm 177,4$; 28-656) quer no subgrupo dos doentes em recidiva bioquímica ($4,6 \pm 6,7$; 0,2-29).

Na doença local, ou locorregional, a PET/CT com [¹⁸F]FCH pode influenciar o volume alvo a irradiar ao identificar adequadamente a extensão macroscópica da doença, nomeadamente para a gordura periprostática ou para as vesículas seminais e, ainda, ao detetar metástases ganglionares locorregionais (27). Na nossa amostra influenciou o planeamento do volume a irradiar em 41% (22/54) dos doentes. Os nossos resultados são semelhantes aos referidos em outros trabalhos publicados, como o de Escarlata e colaboradores que identificaram ter havido influência da PET/CT com [¹⁸F]FCH no planeamento da RT em 37,5% dos casos por eles avaliados (13).

Os doentes com recorrência oligometastática, limitada a um máximo de três metástases síncronas, são cada vez mais tratados por RT estereotáxica com recurso a correção por PET/CT com [¹⁸F]FCH, como alternativa à terapêutica cirúrgica ou hormonal (28). Num estudo de Pasqualetti e colaboradores, 29 doentes com doença oligometastática, num total de 45 lesões, foram tratados com RT estereotáxica de salvação, guiada por PET/CT com [¹⁸F]FCH. A RT foi efetuada repetidamente até à progressão da doença, tendo sido bem tolerada e retardado a introdução do tratamento sistémico (29).

A grande maioria dos doentes com CaP de risco intermédio a alto, e com doença localizada à próstata, é tratada, atualmente, com doses superiores a 74-78 Gy. No entanto, esta escalada de dose aumenta o risco de toxicidade tardia, vesical e intestinal, nos sobreviventes de longa data. Técnicas de RT de elevada precisão, como a *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT), a *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT) e a *Imaged Guided Radiotherapy* (IGRT), têm vindo a emergir em muitos centros. Embora de utilização ainda não generalizada, a administração seletiva de incrementos de doses de RT a áreas tumorais na próstata parece promissora (30). Recorrendo a estes procedimentos, as informações fornecidas pela PET/CT com [¹⁸F]FCH podem oferecer a oportunidade de realizar *dose painting*, administrando incrementos de dose nas zonas da próstata com doença tumoral ativa, em vez de irradiar uniformemente toda a glândula. Esta metodologia permite obter melhores resultados terapêuticos, enquanto evita a irradiação desnecessária dos tecidos saudáveis ou, pelo menos, minimiza as doses recebidas e a sua correspondente toxicidade, reduzindo, ainda, a irradiação da bexiga e da parede do reto (25, 31, 32).

A imagiologia molecular é o único método que permite definir um volume alvo ativo para a realização de *dose painting* em RT. Quando comparados com os doentes submetidos a RT planeada com base em imagiologia convencional, os doentes submetidos a *dose painting* guiada por PET/CT têm menor incidência de recorrência bioquímica, menor número de manifestações clínicas e maior sobrevivência livre de doença (33). Pinkawa e colaboradores avaliaram o uso da PET/CT com [¹⁸F]FCH na identificação de áreas intraprostáticas de doença mais ativa utilizando um limiar de SUVmax de duas vezes a atividade de fundo e concluíram que

estes locais são potencialmente os melhores alvos para administrar incrementos de dose dentro do volume prostático (34). Wurschmidt e colaboradores avaliaram a utilidade da PET/CT com [^{18}F]FCH no planeamento de incrementos de dose a metástases ganglionares locorregionais e concluíram que os doentes submetidos a essa estratégia experimentaram, num período de seguimento de 28 meses, valores elevados de sobrevivência global, de sobrevivência livre de recidiva bioquímica e, ainda, de sobrevivência livre de doença à distância (25). Kairemo e colaboradores, compararam os dados clínicos e laboratoriais de dois grupos de doentes com CaP tratados por RT com recurso a VMAT, um em que o planeamento foi feito com base na PET/CT com [^{18}F]FCH, e outro com base em imagiologia convencional. Concluíram que no primeiro grupo houve menor incidência de recidivas bioquímicas, menos toxicidade e a sobrevivência livre de recidiva bioquímica foi maior (33).

Novos avanços na imagiologia do CaP estão constantemente a emergir e a ser integrados para a otimização da RT deste carcinoma. Uma modalidade imagiológica muito promissora é a PET com PSMA marcado com ^{68}Ga que parece combinar uma elevada sensibilidade, mesmo em doentes com valores baixos do PSA, a uma elevada especificidade (35). É, ainda, previsível que a PET/RM contribua, também, para a otimização da RT ao permitir a identificação e localização de lesões ativas de um modo mais preciso e numa fase muito precoce da doença, aproveitando os excelentes contraste e resolução espacial da componente RM da técnica imagiológica híbrida (36).

A principal limitação do nosso trabalho prende-se com a sua natureza retrospectiva. O facto de não ter sido utilizada, na totalidade dos doentes avaliados, a informação da PET/CT com [^{18}F]FCH na seleção daqueles com indicação para RT e no seu planeamento constitui, também, uma limitação do nosso estudo. No entanto, acreditamos que a progressiva introdução das novas técnicas de RT de elevada precisão venha a favorecer um acréscimo significativo do contributo da imagiologia molecular no planeamento da RT.

3.5. CONCLUSÕES

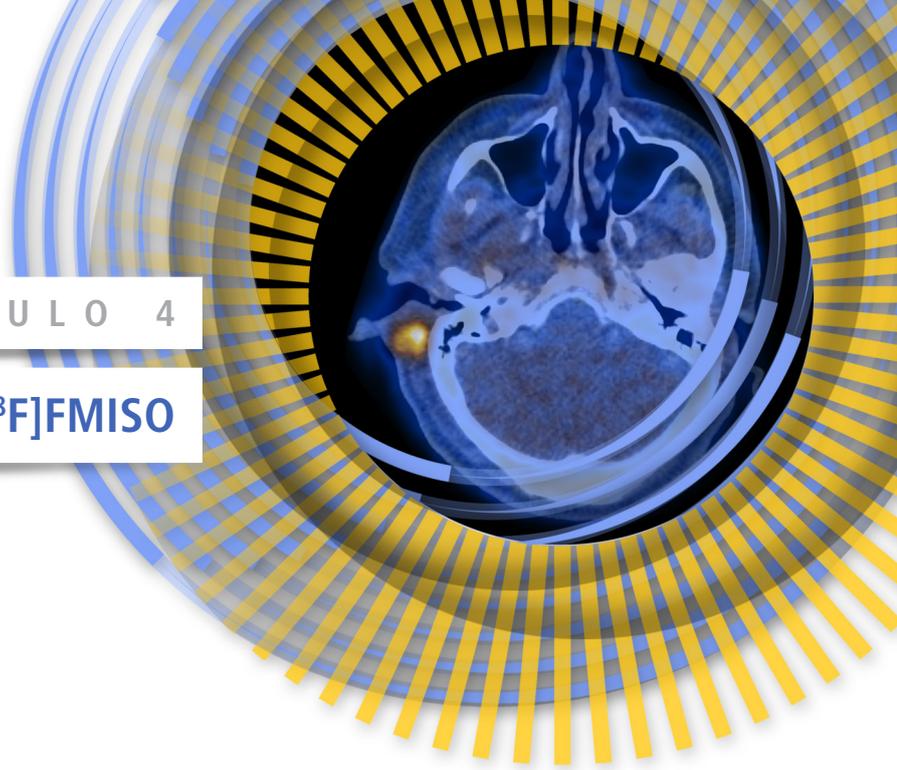
A PET/CT com [^{18}F]FCH apresentou bons resultados no que respeita à escolha da estratégia terapêutica mais adequada a cada doente com CaP, nomeadamente a opção pela RT, e influenciou o seu planeamento numa percentagem significativa de doentes.

3.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JERECZEK-FOSSA, B.A.; RODARI, M.; BONORA, M.; FANTI, P.; FODOR, C.; PEPE, G.; *et al.* – [¹¹C]choline PET/CT impacts treatment decision making in patients with prostate cancer referred for radiotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(3):155-9.
2. HEIDENREICH, A.; BASTIAN, P.J.; BELLMUNT, J.; BOLLA, M.; JONIAU, S.; VAN DER KWAST, T.; *et al.* – EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-37.
3. PICCHIO, M.; MAPELLI, P.; PANEBIANCO, V.; CASTELLUCCI, P.; INCERTI, E.; BRIGANTI, A.; *et al.* – Imaging biomarkers in prostate cancer: role of PET/CT and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(4):644-55.
4. ABUZALLOUF, S.; DAYES, I.; LUKKA, H. – Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2014;171:2122-7.
5. HRICAK, H.; CHOYKE, P.; EBERHARDT, S.; LEIBEL, S.; SCARDINO, P. – Imaging prostate cancer: a multidisciplinary prespective. *Radiology*. 2007;243:28-53. *Opin Urol*. 2012;22(4):320-7.
6. CECI, F.; CASTELLUCCI, P.; GRAZIANI, T.; SCHIAVINA, R.; BRUNOCILLA, E.; MAZZAROTTO, R.; *et al.* – ¹¹C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):878-86.
7. KELLOFF, G.J.; CHOYKE, P.; COFFEY, D.S.; GROUP, P.C.I.W. – Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(6):1455-70.
8. KITAJIMA, K.; MURPHY, R.C.; NATHAN, M.A.; FROEMMING, A.T.; HAGEN, C.E.; TAKAHASHI, N.; *et al.* – Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of ¹¹C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med*. 2014;55(2):223-32.
9. BRENOT-ROSSI, I. – [Focus: Prostate cancer and PET-choline]. *Prog Urol*. 2014;24(1):3-8.
10. SHARMA, S. – Imaging and intervention in prostate cancer: Current perspectives and future trends. *Indian J Radiol Imaging*. 2014;24(2):139-48.
11. LECOUVET, F.E.; LHOMMEL, R.; PASOGLU, V.; LARBI, A.; JAMAR, F.; TOMBAL, B. – Novel imaging techniques reshape the landscape in high-risk prostate cancers. *Curr Opin Urol*. 2013;23(4):323-30.
12. EVANGELISTA, L.; GUTTILLA, A.; ZATTONI, F.; MUZZIO, P.C.; ZATTONI, F. – Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate-to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2013;63:1040–1048.
13. LÓPEZ, E.; LAZO, A.; GUTIÉRREZ, A.; ARREGUI, G.; NÚÑEZ, I.; SACCHETTI, A. – Influence of ¹¹C-choline PET/CT on radiotherapy planning in prostate cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015;20(2):104-12.
14. CASTELLUCCI, P.; CECI, F.; GRAZIANI, T.; SCHIAVINA, R.; BRUNOCILLA, E.; MAZZAROTTO, R.; *et al.* – Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging ¹¹C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *J Nucl Med*. 2014;55(9):1424-9.
15. PICCHIO, M.; GIOVANNINI, E.; CRIVELLARO, C.; GIANOLLI, L.; DI MUZIO, N.; MESSA, C. – Clinical evidence on PET/CT for radiation therapy planning in prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2010;96(3):347-50.
16. SOUVATZOGLOU, M.; KRAUSE, B.J.; PÜRSCHEL, A.; THAMM, R.; SCHUSTER, T.; BUCK, A.K.; *et al.* – Influence of ¹¹C-choline PET/CT on the treatment planning for salvage radiation therapy in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2011;99(2):193-200.

17. PICCHIO, M.; BRIGANTI, A.; FANTI, S.; HEIDENREICH, A.; KRAUSE, B.J.; MESSA, C.; *et al.* – The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2011;59(1):51-60.
18. ALONGI, F.; FERSINO, S.; GIAJ LEVRA, N.; MAZZOLA, R.; RICCHETTI, F.; FIORENTINO, A.; *et al.* – Impact of ¹⁸F-Choline PET/CT in the Decision-Making Strategy of Treatment Volumes in Definitive Prostate Cancer Volumetric Modulated Radiation Therapy. *Clin Nucl Med.* 2015.
19. CIMITAN, M.; BORTOLUS, R.; MORASSUT, S.; *et al.* – [¹⁸F]Fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:1387-98.
20. SCHMID, D.; JOHN, H.; ZWEIFEL, R.; *et al.* – Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology.* 2005;235:623-8.
21. BEHESHTI, M.; IMAMOVIC, L.; BROINGER, G.; *et al.* – [¹⁸F]choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology.* 2010;254:925-33.
22. GARCIA, J.R.; JORCANO, S.; SOLER, M.; LINERO, D.; MORAGAS, M.; RIERA, E.; *et al.* – ¹¹C-holine PET/CT in the primary diagnosis of prostate cancer: impact on treatment planning. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2014.
23. GARCÍA, J.R.; COZAR, M.; SOLER, M.; BASSA, P.; RIERA, E.; FERRER, J. – Salvage radiotherapy in prostate cancer patients. Planning, treatment response and prognosis using ¹¹C-choline PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016.
24. PICCHIO, M.; BERARDI, G.; FODOR, A.; BUSNARDO, E.; CRIVELLARO, C.; GIOVACCHINI, G.; *et al.* – ¹¹C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(7):1270-9.
25. WÜRSCHMIDT, F.; PETERSEN, C.; WAHL, A.; DAHLE, J.; KRETSCHMER, M. – [¹⁸F]Fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. *Radiat Oncol.* 2011;6:44.
26. CHANG, J.H.; LIM JOON, D.; LEE, S.T.; GONG, S.J.; ANDERSON, N.J.; SCOTT, A.M.; *et al.* – Intensity modulated radiation therapy dose painting for localized prostate cancer using ¹¹C-choline positron emission tomography scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):e691-6.
27. SCHWARZENBÖCK, S.M.; KURTH, J.; GOCKE, C.; KUHN, T.; HILDEBRANDT, G.; KRAUSE, B.J. – Role of choline PET/CT in guiding target volume delineation for irradiation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40 Suppl 1:S28-35.
28. VAVASSORI, V.; ALONGI, F.; D'AGOSTINO, G.A.; DELLA BOSCA, E.; SCORSETTI, M. – Lymph-node relapsed prostate cancer management and PET-driven external beam radiotherapy: salvage or palliative treatment? *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;59(4):411-9.
29. PASQUALETTI, F.; PANICHI, M.; SAINATO, A.; MATTEUCCI, F.; GALLI, L.; COCUZZA, P.; *et al.* – [¹⁸F]Choline PET/CT and stereotactic body radiotherapy on treatment decision making of oligometastatic prostate cancer patients: preliminary results. *Radiat Oncol.* 2016;11(1):9.
30. KUANG, Y.; WU, L.; HIRATA, E.; MIYAZAKI, K.; SATO, M.; KWEE, S.A. – Volumetric modulated arc therapy planning for primary prostate cancer with selective intraprostatic boost determined by ¹⁸F-choline PET/CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(5):1017-25.
31. DE JONG, I.J.; DE HAAN, T.D.; WIEGMAN, E.M.; VAN DEN BERGH, A.C.; PRUIM, J.; BREEUWSMA, A.J. – PET/CT and radiotherapy in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;54(5):543-52.
32. CHAN, J.; SYNDIKUS, I.; MAHMOOD, S.; BELL, L.; VINJAMURI, S. – Is choline PET useful for identifying intraprostatic tumour lesions? A literature review. *Nucl Med Commun.* 2015;36(9):871-80.

33. KAIREMO, K.; RASULOVA, N.; KILJUNEN, T.; PARTANEN, K.; KANGASMÄKI, A.; JOENSUU, T. – PET/CT Dose Planning for Volumetric Modulated Arc Radiation Therapy (VMAT) -Comparison with Conventional Approach in Advanced Prostate Cancer Patients. *Curr Radiopharm.* 2015;8(1):2-8.
34. PINKAWA, M.; HOLY, R.; PIROTH, M.D.; KLOTZ, J.; NUSSEN, S.; KROHN, T.; *et al.* – Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer implementing molecular imaging with ¹⁸F-choline PET-CT to define a simultaneous integrated boost. *Strahlenther Onkol.* 2010;186(11):600-6.
35. DEWES, S.; SCHILLER, K.; SAUTER, K.; EIBER, M.; MAURER, T.; SCHWAIGER, M.; *et al.* – Integration of ⁶⁸Ga-PSMA-PET imaging in planning of primary definitive radiotherapy in prostate cancer: a retrospective study. *Radiat Oncol.* 2016;11:73.
36. XIE, W.; TAN, A.E.; CHENG, C.; WHATT, A.G. – Occult Prostate Cancer Detected with ¹⁸F-Fluorocholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *World J Nucl Med.* 2014;13(3):205-8.



1. Avaliação de hipóxia tumoral por PET/CT com [¹⁸F]FMISO no planejamento em radioterapia

1.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A heterogeneidade molecular das lesões tumorais influencia o prognóstico da doença. Existe, cada vez mais, a percepção de que as terapêuticas oncológicas, para serem eficazes, têm que ser direcionadas e ajustadas às características e comportamentos moleculares das diversas lesões malignas, progredindo no sentido da chamada medicina personalizada.

Saber quais são as características morfológicas das lesões tumorais não é suficiente. É, também, importante, conhecer e perceber o que se passa no microambiente tumoral. Atualmente é possível obter este tipo de informações através do uso de técnicas de imagiologia médica molecular. Nestas técnicas recorre-se a biomarcadores que permitem identificar e mapear diferentes comportamentos moleculares. A partir desse conhecimento poderão ser delineadas estratégias terapêuticas personalizadas, mais adequadas à situação clínica de cada doente (1).

Uma característica tumoral reconhecida como tendo elevada importância prognóstica é a hipóxia tumoral. A hipóxia é um acontecimento tumoral bastante comum, estando presente na maioria dos tumores sólidos (2). Nos tumores sólidos localmente avançados, estima-se que as áreas de redução ou ausência de suprimento de oxigénio, resultando em hipóxia ou anoxia, possam atingir 60% da massa tumoral, sendo mais frequentes nas suas porções centrais (3).

A hipóxia, resultante da desorganização vascular frequentemente presente nas massas tumorais (4), é responsável por, nesse microambiente, promover o aparecimento de importantes alterações da expressão gênica. Estas alterações são mediadas, sobretudo, pelos fatores indutores de hipóxia 1 e 2 (HIF-1 α e HIF-2), e ativam uma sequência de mecanismos adaptativos do metabolismo celular à hipóxia, nomeadamente a substituição da respiração oxidativa por respiração anaeróbia (5), a promoção da angiogénese favorecendo o crescimento tumoral (6) e, ainda, a promoção da fuga celular à hipóxia estimulando a capacidade metastática das células malignas (7). Assim, a hipóxia é considerada como um dos mecanismos mais importantes no desenvolvimento da agressividade tumoral, da metastização e do prognóstico desfavorável (8).

A hipóxia tumoral encontra-se, ainda, associada a piores prognósticos, porque aumenta a resistência tumoral quer à QT, quer à RT (9) pelo que a possibilidade da sua identificação tem sido uma preocupação e alvo de investigação, desde os finais da década de 70.

O conhecimento da presença de hipóxia, e a sua quantificação, antes da RT, podem levar a optar pelo uso de substâncias radiosensibilizantes (entre elas o oxigénio), pelo incremento da dose de irradiação nesses locais, ou mesmo pela escolha de outras abordagens terapêuticas (10). Este conceito tem sido particularmente estudado nos doentes com carcinoma da cabeça e pescoço, e os trabalhos publicados evidenciam a utilidade da identificação de hipóxia tumoral, previamente ao início do tratamento, como informação prognóstica e para selecionar os doentes que podem beneficiar de esquemas terapêuticos mais intensivos (11). Com efeito, com o advento da *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT) e, por exemplo, com a *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT), tornou-se possível administrar doses mais elevadas que o habitualmente protocolado em planeamento 3D, dirigidas a pequenos subvolumes dentro do volume global a irradiar (9, 12, 13).

A PET/CT com radiofármacos marcadores de hipóxia apresenta-se como uma alternativa aos métodos invasivos que implicam a punção com elétrodos polarográficos para identificação de locais de hipóxia tumoral. É um método imagiológico não invasivo que tem também, como vantagem, permitir a distinção entre a hipóxia associada a células tumorais viáveis, da hipóxia associada a necrose. Esta é uma informação importante que não é possível obter através dos sistemas de elétrodos polarográficos (14).

Vários radiofármacos PET, tendo nitroimidazóis como seus componentes base, têm sido desenvolvidos como agentes imagiológicos de hipóxia. O mais divulgado é o [^{18}F]FMISO, mas existem outros como o fluoroazomicina-arabinósido marcado com ^{18}F ([^{18}F]FAZA), o 2-(2-nitro-1H-imidazol-1-ilo)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida marcado com ^{18}F ([^{18}F]EF5) e o Cu(II) diacetil-bis-N-(4)-metiltiosemicarbazona marcado com ^{64}Cu ([^{64}Cu]ATSM) (10, 13).

O [^{18}F]FMISO, apresentado em 1986 (15), foi o primeiro biomarcador de hipóxia a ser testado clinicamente (16) e continua a ser, em imagiologia molecular, o radiofármaco PET mais utilizado para a identificação e quantificação de hipóxia tumoral (17, 18). Tal como todos os elementos da família dos 2-nitroimidazóis, este radiofármaco é lipofílico e, após a sua administração endovenosa, difunde-se, livremente, do compartimento vascular para o interior das células, por difusão passiva. Uma vez no meio intracelular, os 2-nitroimidazóis presentes nestes radiofármacos sofrem um processo de redução mediada pela enzima nitro redutase. Na presença de oxigénio, este processo é reversível, podendo o radiofármaco facilmente voltar a sair, de novo por difusão passiva, para o espaço extracelular. Pelo contrário, se estiverem presentes níveis baixos de oxigénio, nomeadamente se a $p\text{O}_2$ tecidual for igual ou inferior a 10 mmHg, a redução do [^{18}F]FMISO continua e, mais ainda, acentua-se com uma segunda redução, não sendo possível reverter o processo. Na sua forma reduzida, o [^{18}F]FMISO estabelece ligações covalentes a determinadas moléculas intracelulares ficando retido no interior das células hipóxicas (19).

Foi confirmado, por polarografia e por métodos imunohistoquímicos indiretos, que a intensidade de captação (retenção) de [^{18}F]FMISO é influenciada pelos níveis de O_2 nos tecidos tumorais, sendo tanto mais intensa quanto menor a $p\text{O}_2$ (20). Esta intensidade de captação pode ser estimada, em imagem molecular, através de análise semiquantitativa calculando, para cada área de captação do radiofármaco, o valor de SUVmax, simples ou corrigido para a atividade de fundo.

O objetivo deste trabalho foi rever e discutir a importância que a PET/CT com [^{18}F]FMISO pode ter, como modalidade imagiológica capaz de identificar, *in vivo* e de modo não invasivo, a presença de hipóxia tumoral, no prognóstico e na estratégia terapêutica dos doentes oncológicos, nomeadamente no planeamento da RT.

Ilustrando esta questão apresentam-se os casos clínicos de dois doentes da nossa Instituição, ambos com carcinoma da cabeça e pescoço, que foram os primeiros doentes do nosso País, e tanto quanto sabemos até agora os únicos, a realizar PET/CT com [^{18}F]FMISO.

1.2. MATERIAL E MÉTODOS

1.2.1. Protocolo de aquisição do exame PET/CT com [^{18}F]FMISO

Os doentes foram posicionados em decúbito dorsal com os braços ao longo do corpo num tomógrafo PET/CT *GE Discovery ST* (*GE Healthcare*, Waukesha, WI,

USA) e foram adquiridas imagens da lesão tumoral em estudo 240 minutos após a administração endovenosa de 370 MBq de [¹⁸F]FMISO.

Os parâmetros de aquisição das imagens de CT e de PET encontram-se descritos na página 34.

1.2.2. Interpretação das imagens

As imagens da PET/CT com [¹⁸F]FMISO foram interpretadas, por consenso, por dois especialistas em medicina nuclear.

Realizou-se uma avaliação semiquantitativa, recorrendo ao SUV. Para cada área de captação de [¹⁸F]FMISO foi calculado o SUVmax num *volume of interest* (VOI) envolvendo completamente cada subvolume tumoral que exibiu captação do radiofármaco. Com o objetivo de normalizar a captação de [¹⁸F]FMISO, foi desenhado um VOI no cerebelo (*background*) e calculado o respetivo SUVmax. Calculou-se, de acordo com o que se encontra publicado, um rácio *tumor/background* (T/B) e considerou-se existir hipóxia valorizável quando o rácio foi superior a 1,2 (21).

Doente 1:

Tratava-se de um doente com 70 anos de idade, que tinha recorrido ao serviço de urgência por tumefação retroauricular direita com sinais inflamatórios locais. Após avaliação inicial, o doente foi orientado para a consulta de cirurgia maxilo-facial. Nesta consulta realizou biópsia excisional da massa cujo resultado histopatológico revelou tratar-se de um carcinoma epidermoide.

Realizou CT cervico facial que mostrou um processo expansivo na dependência da parótida direita, com cerca de 5,5 cm de maior extensão. Existia, também, um volumoso conglomerado adenopático latero cervical homolateral (níveis III e IV) e, ainda, adenopatias intraparotídeas bem como reticulação da gordura adjacente. Tratava-se, portanto, de um doente com carcinoma epidermoide pré e retroauricular com invasão da parótida direita e com metastização ganglionar laterocervical e cutânea homolateral. Atendendo à extensão locorregional da doença, com lesão envolvendo praticamente a totalidade da parótida e extensamente a hemiface homolateral, aderente aos planos profundos e com metastização ganglionar irressecável na continuidade da massa, considerou-se como uma situação clínica ultrapassada para tratamento cirúrgico. A estratégia terapêutica proposta para o doente foi RT com carácter paliativo, tendo em consideração que o doente não apresentava, também, condições para realizar QT.

O doente realizou PET/CT com [^{18}F]FDG para estadiamento locorregional e à distância. Este exame revelou a presença de uma massa hipermetabólica laterocervical direita centrada à parótida. A distribuição de [^{18}F]FDG, na massa tumoral, apresentou-se marcadamente heterogénea, sugerindo heterogeneidade metabólica intralesional. O exame demonstrou, ainda, a metastização perilesional já conhecida, exibindo hipercaptação anómala de [^{18}F]FDG, o que sugeria tratar-se, tal como o tumor primitivo, de metastização de alto grau metabólico. Contudo, foram observados nos locais de metastização diferentes intensidades de captação de [^{18}F]FDG, traduzidas por valores diferentes de SUVmax. Este comportamento metabólico sugeria, para além da heterogeneidade intralesional acima referida, a presença, também, de heterogeneidade interlesional. Não foram visualizadas metástases à distância. O estadio final estabelecido foi T4a N2b M0 (Figura 34).

Para além do estadiamento global da situação clínica, a PET/CT com [^{18}F]FDG foi utilizada para o planeamento da RT, nomeadamente para a determinação dos volumes a irradiar. Assim foi-lhe administrada a dose paliativa de 30 Gy em 10 frações. Posteriormente, e tendo em vista a boa resposta locorregional evidenciada, optou-se por administrar, passadas 4 semanas, um incremento de dose, visto o doente não apresentar outras alternativas terapêuticas.

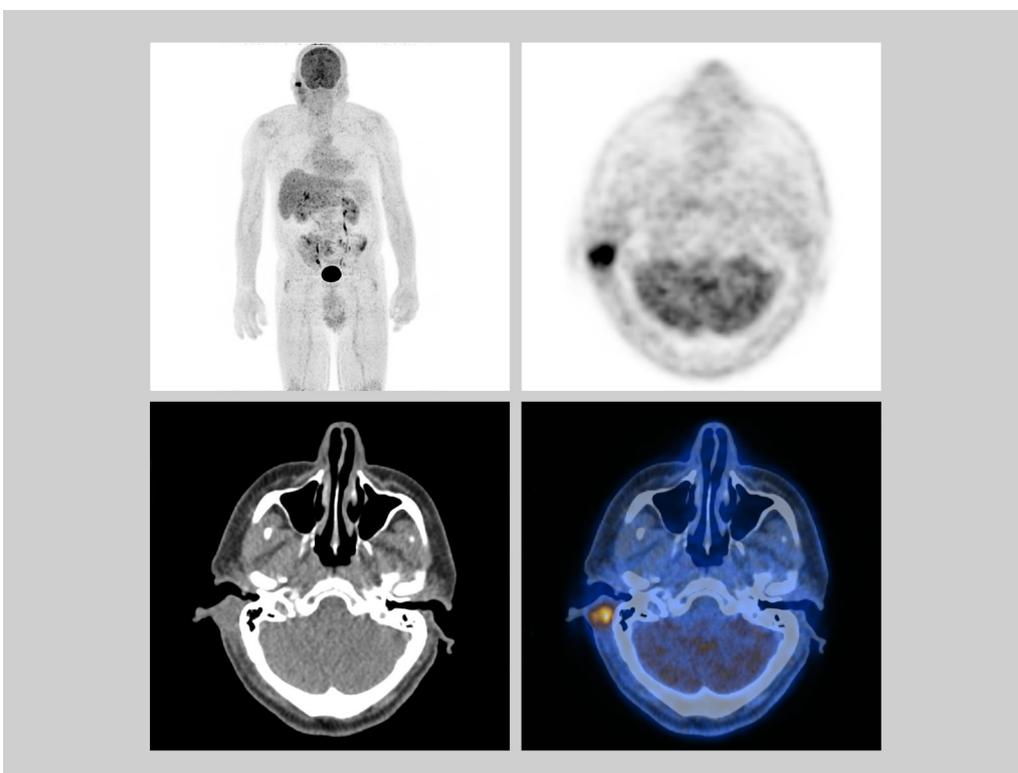


Figura 34 | Exame PET/CT com [^{18}F]FDG que identifica o carcinoma epidermoide de localização pré e retroauricular (invadindo a parótida direita e com metastização, ganglionar laterocervical e cutânea, homolateral). Sem localizações secundárias a outros níveis.

Com o objetivo de identificar a presença de eventuais locais de hipóxia tumoral e otimizar o planeamento da dose da RT externa, foi realizada PET/CT com [^{18}F]FMISO.

A PET/CT com [^{18}F]FMISO mostrou que a massa tumoral latero cervical direita apresentava captação heterogênea do radiofármaco, sugerindo a presença de áreas de hipóxia tumoral. Foi individualizada uma com maior intensidade de captação do radiofármaco, compatível com local de hipóxia tumoral mais acentuada, situada na porção mais superior da massa, em sede retroauricular (Figura 35). O SUVmax determinado para este subvolume tumoral foi 3,9. O SUVmax determinado para o cerebelo foi 1,6 e o T/B calculado foi 2,4 ($> 1,2$).

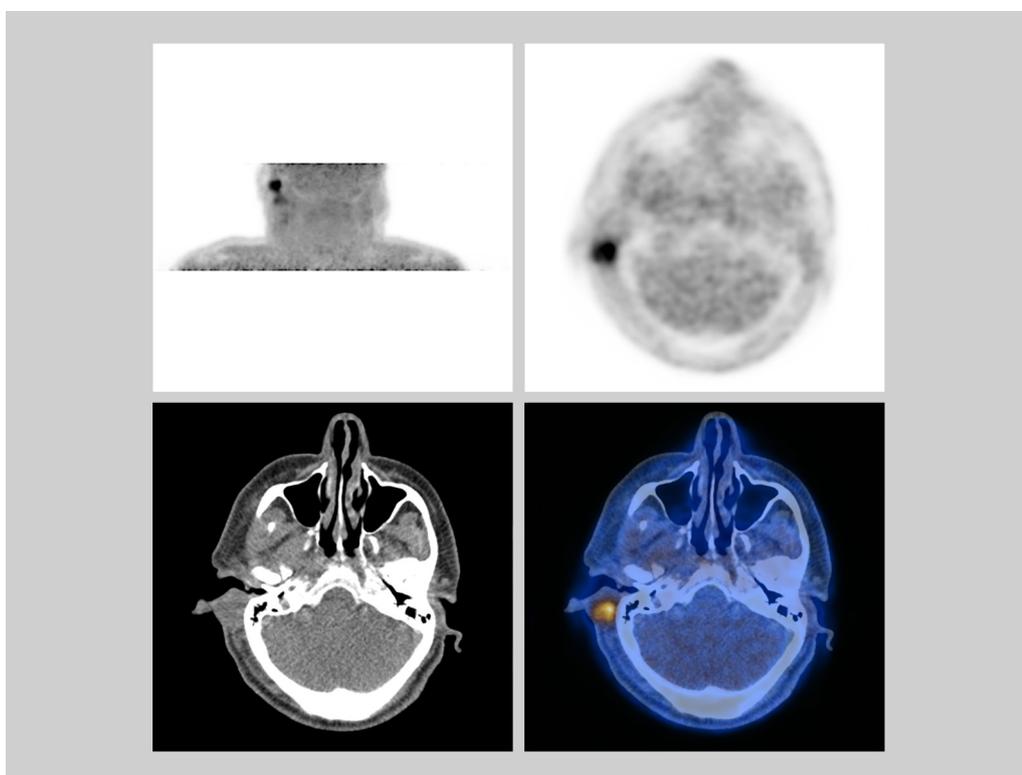


Figura 35 | Exame PET/CT com [^{18}F]FMISO que identifica, na massa tumoral, áreas de captação do radiofármaco sugestivas de zonas de hipóxia tumoral, com individualização de uma zona de maior intensidade de captação, tradutora de hipóxia mais acentuada, em situação retroauricular.

Esta informação funcional foi relevante para a definição da segunda fase do tratamento ou incremento de dose, permitindo orientar a administração de uma dose mais elevada às regiões hipóxicas e que, em princípio, se poderiam considerar como sendo mais radorresistentes. Assim foi-lhe administrada a dose de 30 Gy em 10 frações, em duas fases (Figura 36).

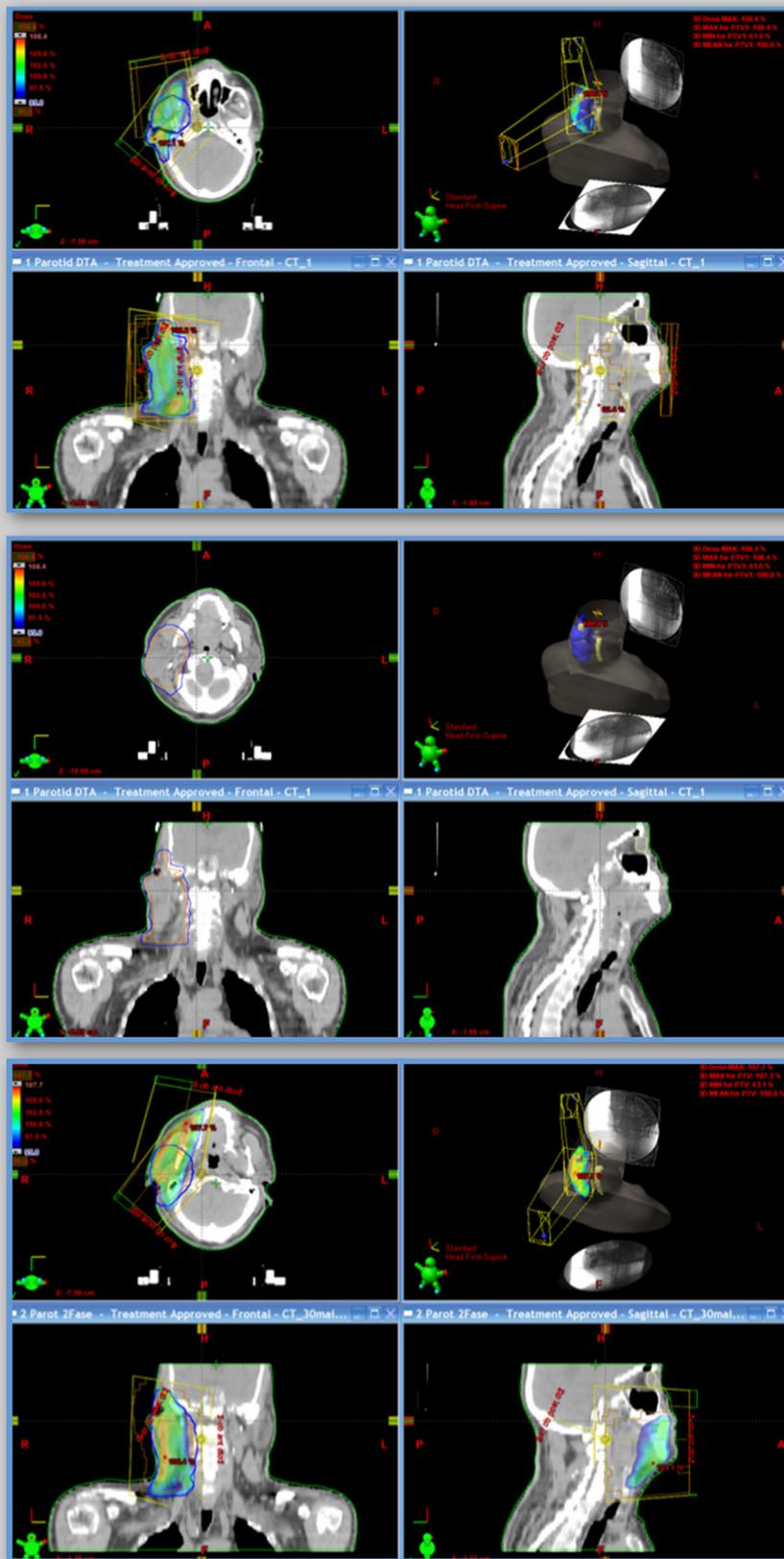


Figura 36 | Planeamento da radioterapia do doente do caso clínico 1 com base nas imagens de PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ e $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$.

No seguimento do doente verificou-se uma resposta parcial à terapêutica tendo sido posteriormente equacionada a hipótese de ressecção cirúrgica. Contudo, no processo de restadiamento pré-operatório foram diagnosticadas metástases à distância pelo que o doente foi considerado ultrapassado para terapêutica curativa. Faleceu pouco tempo depois.

Doente 2:

Tratava-se de uma doente com 39 anos de idade, que foi orientada para uma consulta de otorrinolaringologia por rouquidão. Na sua avaliação foi identificada uma lesão laríngea. A CT cervical revelou uma lesão expansiva envolvendo ambas as cordas vocais, medindo cerca de 3 x 2,4 cm de eixos axiais e aproximadamente 4 cm de extensão longitudinal. A biópsia da lesão revelou tratar-se de um carcinoma epidermoide da laringe. A doente foi proposta para a realização de quimiorradioterapia.

Realizou PET/CT com [¹⁸F]FDG que mostrou a massa neoplásica maligna presente na laringe como sendo uma lesão com hipercaptação de [¹⁸F]FDG e, portanto, uma lesão de alto grau metabólico. Revelou, ainda, a presença de metastização ganglionar laterocervical direita, sem individualização de alterações suspeitas de metástases à distância, classificando-se o tumor como T3 N2b M0 (Figura 37).

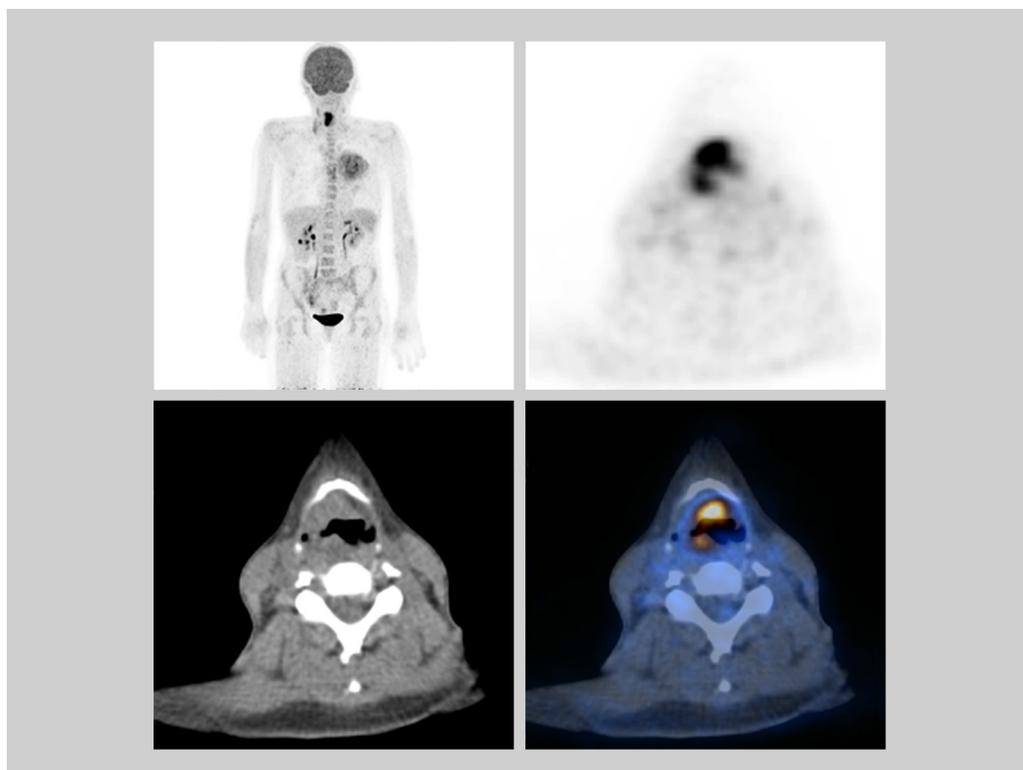


Figura 37 | Exame PET/CT com [¹⁸F]FDG da doente com carcinoma epidermoide da laringe com metastização ganglionar laterocervical direita. Sem localizações secundárias a outros níveis.

A PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ revelou, na porção ântero-superior da massa tumoral, uma área de evidente captação do radiofármaco, com cerca de 18x11 mm de eixo axiais, sugerindo a presença, a este nível, de hipóxia tumoral (Figura 38). O SUVmax determinado para este subvolume tumoral foi 2,3. O SUVmax determinado para o cerebello foi 1,6 e o T/B calculado foi 1,4 ($> 1,2$).

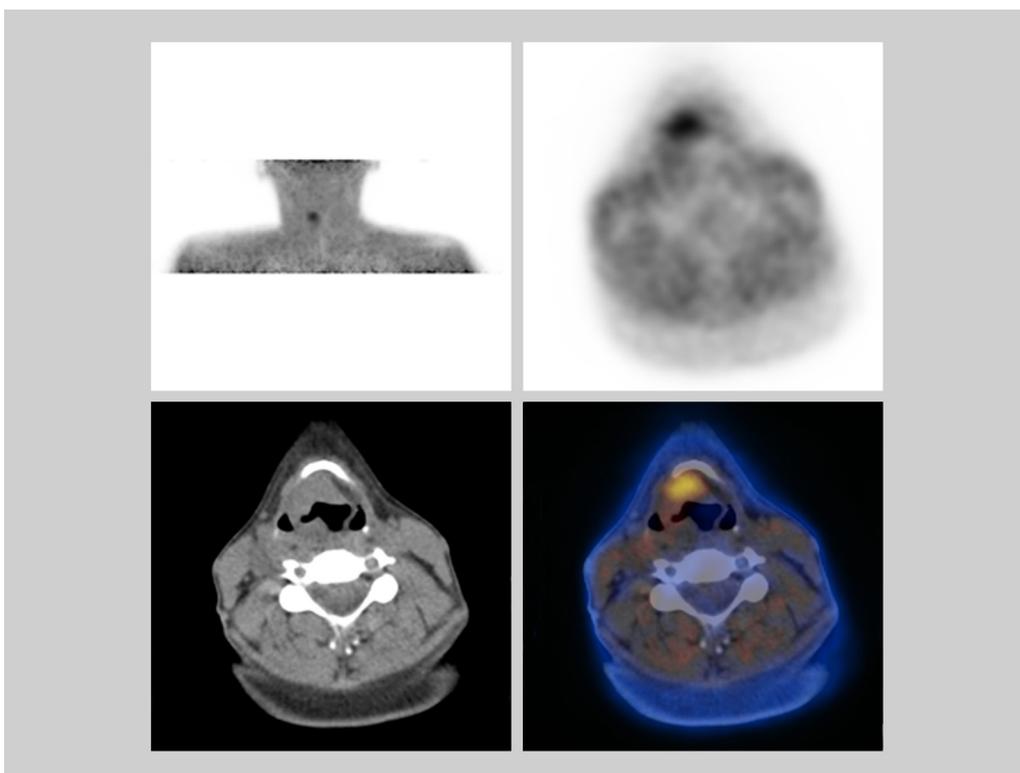


Figura 38 | Exame PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ da mesma doente com carcinoma epidermoide da laringe com área de captação do radiofármaco sugestiva de zona de hipóxia tumoral na vertente ântero-lateral direita e superior da lesão tumoral.

Foi submetida a QT (com cisplatinum) + RT concomitante tendo-lhe sido administrada a dose de 70 Gy em 3 fases através de um planeamento 3D. As 2.^a e 3.^a fases de tratamento foram orientadas com base nas imagens moleculares das PET/CT (Figura 39).

No seguimento, a doente revelou uma resposta completa à terapêutica instituída, não apresentando alterações suspeitas de doença em atividade, locorregional ou à distância. Mantém-se em remissão 1 ano após o tratamento.

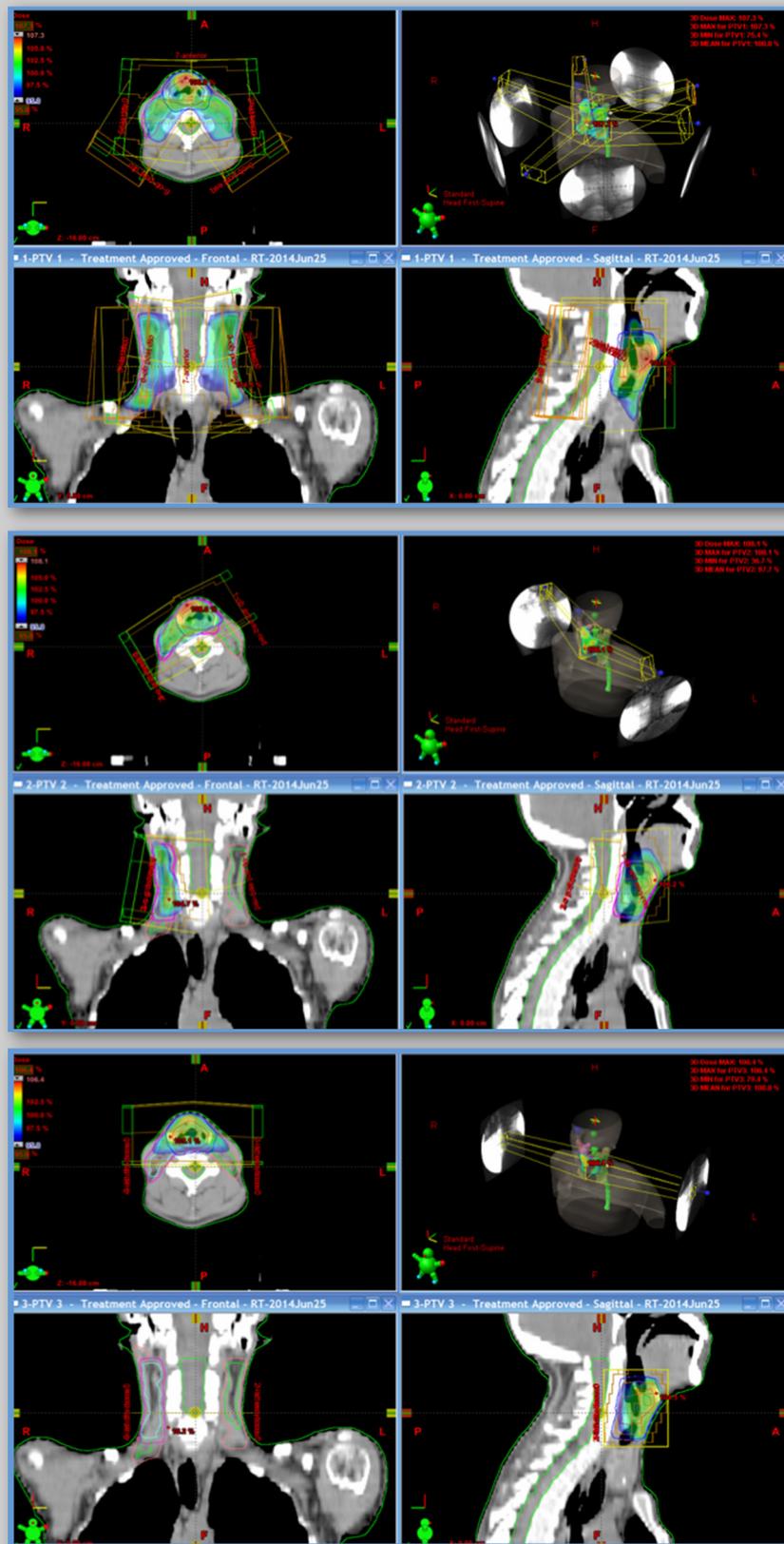


Figura 39 | Planeamento da radioterapia da doente do caso clínico 2 com base nas imagens de PET/CT com $[^{18}\text{F}]$ FDG e $[^{18}\text{F}]$ FMISO.

1.3. DISCUSSÃO

A hipóxia é uma condição patológica que se desenvolve nos tecidos vivos quando o fornecimento de oxigênio não é suficiente para suprir as necessidades metabólicas celulares. Caracteriza-se pela presença de valores de pressão parcial de oxigênio (pO₂) inferiores ou iguais a 10 mmHg enquanto que, nos tecidos normais, se encontram valores de pO₂ de 24-66 mmHg (22). Tem um importante papel na biologia celular, nomeadamente da célula neoplásica, através de alterações nas vias de transdução de sinal e na regulação e transcrição de genes envolvidos no crescimento tumoral e nos processos de metastização. Há forte evidência que este fenómeno condiciona agressividade e metastização tumoral, incrementa a resistência tumoral às terapêuticas instituídas e aumenta a probabilidade de recorrência (23, 24).

Por tudo isto, tem crescido o interesse em desenvolver métodos que permitam medir os níveis de oxigênio nos tecidos tumorais. As técnicas geralmente utilizadas como *gold standard* consistem na medição da concentração de oxigênio, diretamente, recorrendo à utilização de elétrodos introduzidos nos tecidos a quantificar, ou através de técnicas imunohistoquímicas realizadas em biópsias tumorais. Contudo, estas técnicas são invasivas e não representam o fenómeno da hipóxia tumoral numa perspetiva tridimensional. A PET/CT com [¹⁸F]FMISO é uma técnica imagiológica não invasiva que não só permite identificar e quantificar hipóxia tumoral tridimensionalmente mas, também, de modo longitudinal, ao longo do tempo, nomeadamente durante o tratamento, servindo como suporte para as decisões terapêuticas que forem sendo tomadas (25). Outro aspeto fulcral é que o [¹⁸F]FMISO apenas deteta hipóxia em células viáveis e não em tecido necrótico, uma vez que após a morte celular a corrente de transporte de eletrões que permite a redução do radiofármaco não está ativa. Os elétrodos polarográficos não permitem esta distinção (22, 26-28).

O [¹⁸F]FMISO tem sido o radiofármaco mais utilizado para o diagnóstico não invasivo de hipóxia tumoral e alvo de avaliação em vários estudos clínicos e pré-clínicos (29). A sua captação é homogénea na maioria dos tecidos normais, estando a sua distribuição inicial dependente do fluxo sanguíneo. Dos vários trabalhos consultados conclui-se que, a partir das 2 horas, a pO₂ é o fator determinante na retenção deste radiofármaco. A captação do [¹⁸F]FMISO é, contudo, bastante lenta, e a relação alvo/fundo, nos tecidos hipóxicos, aumenta ao longo do tempo. Por isso, as imagens adquiridas tardiamente são mais informativas. Assim, considera-se como sendo de 4 horas o tempo de biodistribuição deste radiofármaco (22, 26-28).

Vários métodos têm sido propostos para valorizar a intensidade de captação do [^{18}F]FMISO. Inicialmente foram desenvolvidos modelos cinéticos que envolviam a realização de colheitas sanguíneas e aquisições dinâmicas, tendo sido demonstrado que o rácio T/B alvo/atividade vascular permitia a quantificação da hipóxia tumoral, de modo exato e consistente. Contudo, por esta abordagem ser demasiado complexa procurou-se recorrer à utilização de regiões de referência, com o objetivo de normalizar a captação de [^{18}F]FMISO. A elevada correlação entre a atividade vascular e a atividade em regiões de referência (ventrículo esquerdo, aorta ascendente ou cerebello), parece permitir a supressão das colheitas sanguíneas, agilizando o procedimento, e sem prejuízo significativo da quantificação (30). Um rácio T/B de 1,2 ou superior é considerado como útil para diferenciar subvolume hipóxico de tecido tumoral sem hipóxia (21).

Vários estudos clínicos confirmaram a importância da PET/CT com [^{18}F]FMISO, realizada em pré-tratamento, como preditora de prognóstico, nomeadamente no carcinoma da cabeça e pescoço (26), no carcinoma do pulmão (31), no carcinoma do pâncreas (32), nas neoplasias malignas ginecológicas (33), nos sarcomas (34) e, ainda, no carcinoma da mama hormono dependente que apresente hiperexpressão de recetores hormonais para o estrogénio (ER positivos). Nestes tumores mamários, a PET/CT com [^{18}F]FMISO demonstrou poder ser usada para prever o aparecimento da resistência à terapêutica hormonal, porque este fenómeno é mais frequente na presença de hipóxia tumoral. A hipóxia tumoral diminui significativamente os efeitos do estradiol e os efeitos de inibição do crescimento normalmente condicionados pelos antiestrogénicos, nos tumores da mama ER positivos. A hipóxia parece, assim, estar relacionada com a resistência endócrina no carcinoma da mama (35).

Rischin e colaboradores demonstraram, pela primeira vez, o valor preditivo da PET/CT com [^{18}F]FMISO na resposta obtida à quimiorradioterapia em doentes com carcinoma da cabeça e pescoço. Estes autores constataram que a identificação pré-tratamento de hipóxia tumoral estava associada a elevado risco de falência da quimiorradioterapia e que uma melhoria considerável na resposta à terapêutica era conseguida quando os doentes com hipóxia identificada na PET/CT com [^{18}F]FMISO eram submetidos a um esquema terapêutico combinado que incluía, também, a administração de tirapazamina, citotoxina conhecida por atuar em microambientes tumorais hipóxicos. Nos doentes em que não foi identificada hipóxia na PET/CT com [^{18}F]FMISO pré-tratamento, não se constataram melhores respostas à terapêutica apesar da associação da tirapazamina (36).

Há, ainda, evidência a apoiar a opinião que as células tumorais hipóxicas são mais resistentes à RT e sabe-se que as células bem oxigenadas são mais sensíveis aos

efeitos citotóxicos da radiação ionizante, quando comparadas com células hipóxicas (37-39). A oxigenação dos tecidos tumorais influencia a resposta obtida porque a eficácia da RT está estreitamente relacionada com a quantidade de radicais livres de oxigénio. Consequentemente, a dose de RT necessária para obter os mesmos resultados é bastante superior nos tecidos tumorais hipóxicos (40). A experiência, clínica e laboratorial, indica que para a RT ser eficaz e causar os mesmos efeitos citotóxicos, a dose de radiação necessária nos tecidos tumorais hipóxicos tem que ser cerca de 3 vezes superior à que é necessária nos tumores normóxicos (41). A possibilidade da administração de incrementos de dose de RT aos subvolumes hipóxicos, através de IMRT, foi investigada por Chang e colaboradores que conseguiram, através desta técnica, um melhor controlo tumoral, sem aumentar a toxicidade aos tecidos normais (42). Nos tumores da cabeça e pescoço (como são os dois casos aqui apresentados), pode considerar-se como clinicamente demonstrado que a administração de doses de radiação mais elevadas às áreas hipóxicas melhora o controlo tumoral (43). Para além do objetivo do controlo local da doença através de um *boost* local de dose, a informação pré-tratamento do estado de oxigenação do tumor fornece informações sobre a agressividade tumoral que deve ser tida em conta na decisão terapêutica. Na presença de hipóxia focal pode haver benefício em recorrer à IMRT com administração de doses elevadas aos subvolumes hipóxicos. Perante hipóxia difusa pode ser útil o recurso à citotoxina tirapazamina ou a outras substâncias similares ou, ainda, a outro tipo de fármacos como sejam os fármacos anticrescimento tumoral (44).

Embora os casos clínicos apresentados não tenham sido ótimos para expor a potencialidade da técnica de planeamento de RT com base em imagens de PET/CT com [¹⁸F]FMISO, demonstram a exequibilidade desta metodologia. No Doente 1, apesar de ser um caso paliativo, foi possível identificar as áreas hipóxicas do tumor, de forma a tentar maximizar a dose nessas localizações. No Doente 2 foi realizado um protocolo de QT + RT com dose pré-definida de 70 Gy em 35 frações. O facto de, na altura, não estar ainda disponível um equipamento de IMRT, impossibilitou a administração de uma dose mais elevada sobre o referido volume alvo mas ficou evidente a viabilidade e a potencial mais-valia da utilização da PET/CT com [¹⁸F]FMISO no âmbito do planeamento de RT.

Embora seja indiscutível o valor desta modalidade imagiológica, são necessários mais trabalhos e estudos randomizados com maior número de doentes, para a validação da sua utilização clínica, bem como para o estabelecimento de protocolos de realização e interpretação dos exames e, ainda, de algoritmos de abordagem dos doentes.

1.4. CONCLUSÕES

A PET/CT com [¹⁸F]FMISO como imagem de hipóxia tumoral é exequível e de fácil realização. A captação de [¹⁸F]FMISO indica a presença de áreas tumorais hipóxicas, sendo possível realizar a sua avaliação semiquantitativa recorrendo ao SUVmax e ao rácio T/B.

Esta técnica apresenta-se como um método imagiológico promissor, não invasivo, permitindo identificar e quantificar hipóxia tumoral, aspeto biológico de elevado valor prognóstico por estar relacionado com maior agressividade tumoral e desenvolvimento de resistência às terapêuticas. Pode contribuir, ainda, para a personalização das estratégias terapêuticas em oncologia, nomeadamente através da otimização do planeamento da dose de RT, permitindo identificar subvolumes tumorais hipóxicos passíveis de beneficiar de incrementos de dose.

A PET/CT com [¹⁸F]FMISO foi bem tolerada pelos dois primeiros doentes que realizaram este procedimento no nosso Hospital e forneceu, nestas duas situações clínicas, informação funcional relevante para a otimização do planeamento da RT.

1.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WATERTON, J.C.; PYLKKANEN, L. – Qualification of imaging biomarkers for oncology drug development. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):409-15.
2. VAUPEL, P.; MAYER, A. – Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26(2):225-39.
3. MEES, G.; DIERCKX, R.; VANGESTEL, C.; VAN DE WIELE, C. – Molecular imaging of hypoxia with radiolabelled agents. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(10):1674-86.
4. ROH, J.L.; CHO, K.J.; KWON, G.Y.; RYU, C.H.; CHANG, H.W., CHOI, S.H.; *et al.* – The prognostic value of hypoxia markers in T2-staged oral tongue cancer. *Oral Oncol*. 2009;45(1):63-8.
5. SEMENZA, G.L. – Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Semin Cancer Biol*. 2009;19(1):12-6.
6. LIAO, D.; JOHNSON, R.S. – Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26(2):281-90.
7. FERRER ALBIACH, C.; CONDE MORENO, A.; RODRÍGUEZ CORDÓN, M.; MORILLO MACÍAS, V.; BOUCHÉ BABILONI, A.; BEATO TORTAJADA, I.; *et al.* – Contribution of hypoxia-measuring molecular imaging techniques to radiotherapy planning and treatment. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(1):22-6.
8. SATO, J.; KITAGAWA, Y.; YAMAZAKI, Y.; HATA, H.; OKAMOTO, S.; SHIGA, T.; *et al.* – ¹⁸F-Fluoromisonidazole PET uptake is correlated with hypoxia-inducible factor-1 α expression in oral squamous cell carcinoma. *J Nucl Med*. 2013;54(7):1060-5.
9. GEETS, X.; GRÉGOIRE, V.; LEE, J.A. – Implementation of hypoxia PET imaging in radiation therapy planning. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;57(3):271-82.

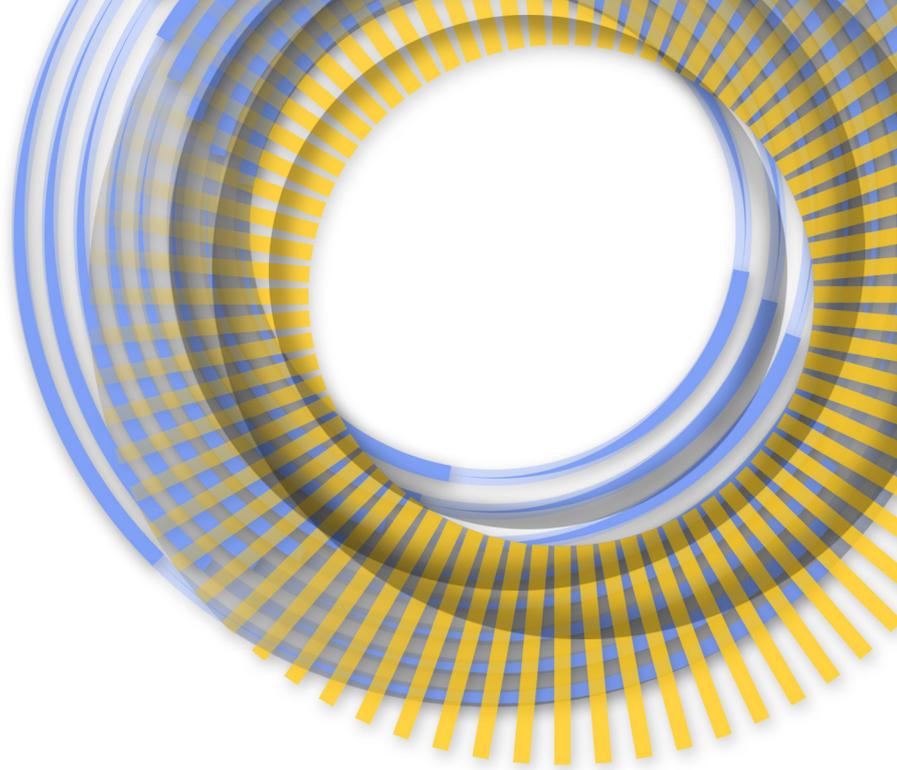
10. HODOLIC, M.; FETTICH, J.; KAIREMO, K. – Hypoxia PET tracers in EBRT dose planning in head and neck cancer. *Curr Radiopharm.* 2015.
11. HÖCKEL, M.; SCHLENGER, K.; HÖCKEL, S.; VAUPEL, P. – Hypoxic cervical cancers with low apoptotic index are highly aggressive. *Cancer Res.* 1999;59(18):4525-8.
12. HENRIQUES DE FIGUEIREDO, B.; ZACHARATOU, C.; GALLAND-GIRODET, S.; BENECH, J.; DE CLERMONT-GALLERANDE, H.; LAMARE, F.; *et al.* – Hypoxia imaging with [¹⁸F]-FMISO-PET for guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancers. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(3):217-24.
13. LIN, A.; HAHN, S.M. – Hypoxia imaging markers and applications for radiation treatment planning. *Semin Nucl Med.* 2012;42(5):343-52.
14. HALMOS, G.B.; BRUINE DE BRUIN, L.; LANGENDIJK, J.A.; VAN DER LAAN, B.F.; PRUIM, J.; STEENBAKKERS, R.J. – Head and neck tumor hypoxia imaging by ¹⁸F-Fluoroazomycin-araboside (¹⁸F-FAZA)-PET: a review. *Clin Nucl Med.* 2014;39(1):44-8.
15. GRIERSON, J.R.; LINK, J.M.; MATHIS, C.A.; RASEY, J.S.; KROHN, K.A. – A radiosynthesis of Fluorine-18 Fluoromisonidazole. *J Nucl Med.* 1989;30(3):343-50.
16. BOLLINENI, V.R.; COLLETTE, S.; LIU, Y. – Functional and molecular imaging in cancer drug development. *Chin Clin Oncol.* 2014;3(2):17.
17. RAJENDRAN, J.G.; MANKOFF, D.A.; O’SULLIVAN, F.; PETERSON, L.M.; SCHWARTZ, D.L.; CONRAD, E.U.; *et al.* – Hypoxia and glucose metabolism in malignant tumors: evaluation by [¹⁸F]Fluoromisonidazole and [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Clin Cancer Res.* 2004;10(7):2245-52.
18. RAJENDRAN, J.G.; KROHN, K.A. – F-18 Fluoromisonidazole for imaging tumor hypoxia: imaging the microenvironment for personalized cancer therapy. *Semin Nucl Med.* 2015;45(2):151-62.
19. HOIGEBAZAR, L.; JEONG, J.M. – Hypoxia imaging agents labeled with positron emitters. *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:285-99.
20. TROOST, E.G.; LAVERMAN, P.; PHILIPPENS, M.E.; LOK, J.; VAN DER KOGEL, A.J.; OYEN, W.J.; *et al.* – Correlation of [¹⁸F]FMISO autoradiography and pimonidazole [corrected] immunohistochemistry in human head and neck carcinoma xenografts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(10):1803-11.
21. MUZI, M.; PETERSON, L.M.; O’SULLIVAN, J.N.; FINK, J.R.; RAJENDRAN, J.G.; MCLAUGHLIN, L.J.; *et al.* – ¹⁸F-Fluoromisonidazole Quantification of Hypoxia in Human Cancer Patients Using Image-Derived Blood Surrogate Tissue Reference Regions. *J Nucl Med.* 2015;56(8):1223-8.
22. KUDO, T.; UEDA, M.; KUGE, Y.; MUKAI, T.; TANAKA, S.; MASUTANI, M.; *et al.* – Imaging of HIF-1-active tumor hypoxia using a protein effectively delivered to and specifically stabilized in HIF-1-active tumor cells. *J Nucl Med.* 2009;50(6):942-9.
23. WANG, W.; LEE, N.Y.; GEORGI, J.C.; NARAYANAN, M.; GUILLEM, J.; SCHÖDER, H.; *et al.* – Pharmacokinetic analysis of hypoxia ¹⁸F-Fluoromisonidazole dynamic PET in head and neck cancer. *J Nucl Med.* 2010;51(1):37-45.
24. JANSSEN, H.L.; HAUSTERMANS, K.M.; BALM, A.J.; BEGG, A.C. – Hypoxia in head and neck cancer: how much, how important? *Head Neck.* 2005;27(7):622-38.
25. PEETERS, S.G.; ZEGERS, C.M.; YAROMINA, A.; VAN ELMPT, W.; DUBOIS, L.; LAMBIN, P. – Current preclinical and clinical applications of hypoxia PET imaging using 2-nitroimidazoles. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;59(1):39-57.
26. ESCHMANN, S.M.; PAULSEN, F.; REIMOLD, M.; DITTMANN, H.; WELZ, S.; REISCHL, G.; *et al.* – Prognostic impact of hypoxia imaging with ¹⁸F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J Nucl Med.* 2005;46(2):253-60.
27. KROHN, K.A.; LINK, J.M.; MASON, R.P. – Molecular imaging of hypoxia. *J Nucl Med.* 2008;49 Suppl 2:129S-48S.

28. PADHANI, A. – PET imaging of tumour hypoxia. *Cancer Imaging*. 2006;6:S117-21.
29. PEETERS, S.G.; ZEGERS, C.M.; LIEUWES, N.G.; VAN ELMPT, W.; ERIKSSON, J.; VAN DONGEN, G.A.; *et al.* – A comparative study of the hypoxia PET tracers [¹⁸F]HX4, [¹⁸F]FAZA, and [¹⁸F]FMISO in a preclinical tumor model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(2):351-9.
30. FLEMING, I.N.; MANAVAKI, R.; BLOWER, P.J.; WEST, C.; WILLIAMS, K.J.; HARRIS, A.L.; *et al.* – Imaging tumour hypoxia with positron emission tomography. *Br J Cancer*. 2015;112(2):238-50.
31. ASKOXYLAKIS, V.; DINKEL, J.; EICHINGER, M.; STIELTJES, B.; SOMMER, G.; STRAUSS, L.G.; *et al.* – Multimodal hypoxia imaging and intensity modulated radiation therapy for unresectable non-small-cell lung cancer: the HIL trial. *Radiat Oncol*. 2012;7:157.
32. SEGARD, T.; ROBINS, P.D.; YUSOFF, I.F.; EE, H.; MORANDEAU, L.; CAMPBELL, E.M.; *et al.* – Detection of hypoxia with ¹⁸F-Fluoromisonidazole (¹⁸F-FMISO) PET/CT in suspected or proven pancreatic cancer. *Clin Nucl Med*. 2013;38(1):1-6.
33. KIM, B.W.; CHO, H.; CHUNG, J.Y.; CONWAY, C.; YLAYA, K.; KIM, J.H.; *et al.* – Prognostic assessment of hypoxia and metabolic markers in cervical cancer using automated digital image analysis of immunohistochemistry. *J Transl Med*. 2013;11:185.
34. EARY, J.F.; LINK, J.M.; MUZI, M.; CONRAD, E.U.; MANKOFF, D.A.; WHITE, J.K.; *et al.* – Multiagent PET for risk characterization in sarcoma. *J Nucl Med*. 2011;52(4):541-6.
35. CHENG, J.; LEI, L.; XU, J.; SUN, Y.; ZHANG, Y.; WANG, X.; *et al.* – ¹⁸F-Fluoromisonidazole PET/CT: a potential tool for predicting primary endocrine therapy resistance in breast cancer. *J Nucl Med*. 2013;54(3):333-40.
36. RISCHIN, D.; HICKS, R.J.; FISHER, R.; BINNS, D.; CORRY, J.; PORCEDDU, S.; *et al.* – Prognostic significance of [¹⁸F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2098-104.
37. HÖCKEL, M.; VAUPEL, P. – Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(4):266-76.
38. SEMENZA, G.L. – Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med*. 2001;7(8):345-50.
39. GAGEL, B.; PIROTH, M.; PINKAWA, M.; REINARTZ, P.; ZIMNY, M.; KAISER, H.J.; *et al.* – pO₂ polarography, contrast enhanced color duplex sonography (CDS), [¹⁸F] Fluoromisonidazole and [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography: validated methods for the evaluation of therapy-relevant tumor oxygenation or only bricks in the puzzle of tumor hypoxia? *BMC Cancer*. 2007;7:113.
40. ARABI, M.; PIERT, M. – Hypoxia PET/CT imaging: implications for radiation oncology. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54(5):500-9.
41. EVANS, S.M.; KOCH, C.J. – Prognostic significance of tumor oxygenation in humans. *Cancer Lett*. 2003;195(1):1-16.
42. CHANG, J.H.; WADA, M.; ANDERSON, N.J.; LIM JOON, D.; LEE, S.T.; GONG, S.J.; *et al.* – Hypoxia-targeted radiotherapy dose painting for head and neck cancer using ¹⁸F-FMISO PET: a biological modeling study. *Acta Oncol*. 2013;52(8):1723-9.
43. SØVIK, A.; MALINEN, E.; SKOGMO, H.K.; BENTZEN, S.M.; BRULAND, O.S.; OLSEN, D.R. – Radiotherapy adapted to spatial and temporal variability in tumor hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1496-504.
44. HENDRICKSON, K.; PHILLIPS, M.; SMITH, W.; PETERSON, L.; KROHN, K.; RAJENDRAN, J. – Hypoxia imaging with [¹⁸F] FMISO-PET in head and neck cancer: potential for guiding intensity modulated radiation therapy in overcoming hypoxia-induced treatment resistance. *Radiother Oncol*. 2011;101(3):369-75.



P A R T E III

CONCLUSÃO



1. CONCLUSÕES

Nesta Tese são apresentados resultados de trabalhos de investigação desenvolvidos em vários domínios das aplicações clínicas da PET/CT. Foi investigado o interesse clínico da sua aplicação em oncologia, quer através da utilização de novos radiofármacos quer através da aplicação de novas formas de interpretação das imagens recolhidas. As principais conclusões obtidas são enunciadas a seguir:

1 – Comprovou-se que a PET/CT com [^{18}F]FDG permite o cálculo da carga tumoral total metabolicamente ativa, e que esta informação, quando obtida durante o estadiamento de doentes com carcinoma de não pequenas células do pulmão, apresenta elevado valor prognóstico, relacionando-se com a sobrevivência global. Este resultado abre a possibilidade de uma futura inclusão desta informação na metodologia de estadiamento tumoral destes doentes.

2 – Testou-se um *software* para identificação e quantificação do parâmetro entropia, tradutor de heterogeneidade tumoral, característica que se relaciona com um mau prognóstico. Em doentes com carcinoma de não pequenas células do pulmão, em estadios cTNM com indicação cirúrgica, a entropia revelou-se, em análise multivariada, como o único preditor estatisticamente significativo de sobrevivência.

3 – Demonstrou-se que uma avaliação *radiômica* das imagens de PET/CT acrescenta informação à sua interpretação visual. Na PET/CT com [^{18}F]FDG realizada para estadiamento inicial em doentes com carcinoma de não pequenas células do pulmão, comprovou-se que a quantificação de parâmetros como a entropia,

o *standardized uptake value*, o *metabolic active tumor volume* e o *total lesion glycolysis* apresentam elevado valor prognóstico relacionando-se com a sobrevivência global desses doentes.

4 – Foram obtidos resultados promissores para uma utilização combinada de [¹⁸F]FDG e [¹⁸F]NaF, no processo de avaliação de doentes com doenças neoplásicas malignas, permitindo a avaliação da doença óssea e extraóssea num único exame de PET/CT. Confirmou-se a exequibilidade desta abordagem que pode apresentar vantagens de tipo dosimétrico, de rapidez de diagnóstico e de redução de custos.

5 – Confirmou-se a superioridade da PET/CT com [¹⁸F]NaF, em relação à cintigrafia óssea, à PET/CT com [¹⁸F]FDG, e à PET/CT com [¹⁸F]FCH, quanto à capacidade de deteção de lesões compatíveis com metástases ósseas. A PET/CT com [¹⁸F]NaF revelou ainda, em relação à cintigrafia óssea, uma menor necessidade de recurso a estudos adicionais para esclarecimentos complementares. A PET/CT com [¹⁸F]NaF permitiu também identificar precocemente um número elevado de alterações ainda sem tradução morfológica na componente CT da PET/CT.

6 – A análise quantitativa da PET/CT com [¹⁸F]NaF acrescenta informação à sua interpretação visual. Os resultados obtidos mostram que a quantificação do parâmetro SUVmax pode fornecer informações complementares à análise qualitativa e às informações morfológicas da componente CT, contribuindo para a diferenciação entre metástases ósseas e lesões degenerativas e para a distinção entre metástases ósseas de natureza blástica e metástases ósseas de natureza lítica.

7 – Uma nova metodologia para quantificação da carga tumoral óssea através da PET/CT com [¹⁸F]NaF foi testada pela primeira vez em doentes com carcinoma da mama. Esta metodologia mostrou ser de fácil aplicação, reproduzível, e permitir quantificar a carga tumoral óssea e a sua resposta à terapêutica. A possibilidade de quantificar a carga tumoral óssea apresenta-se como uma clara vantagem em relação à interpretação visual, subjetiva, da cintigrafia óssea.

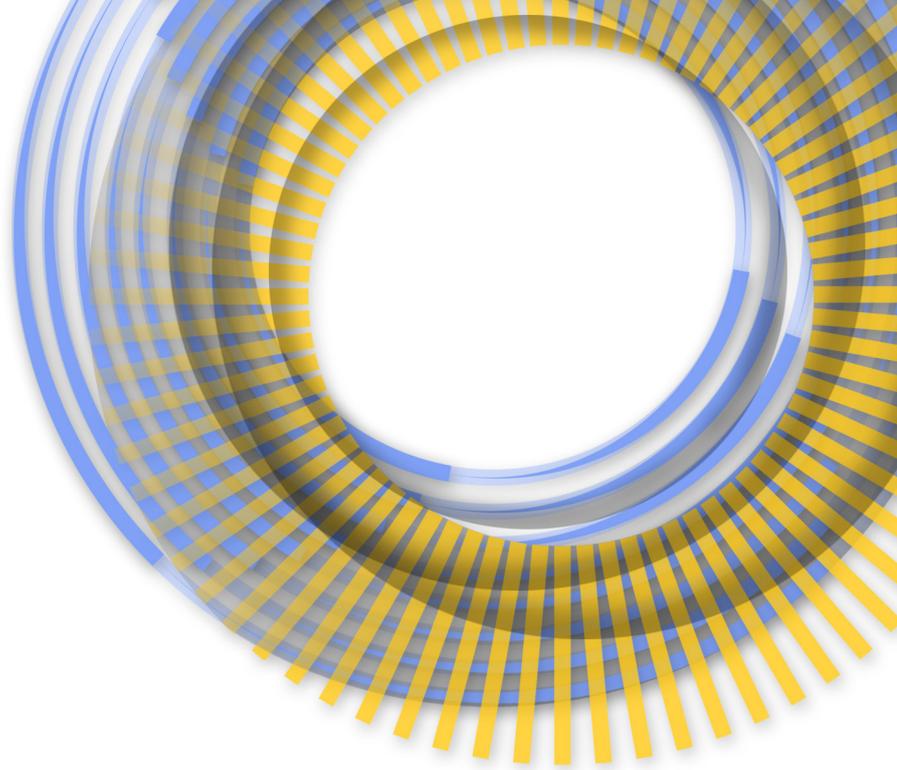
8 – Confirmou-se que a PET/CT com [¹⁸F]FCH apresenta bons resultados no restadiamento de doentes com carcinoma da próstata em recidiva bioquímica, sendo capaz de distinguir entre doença locorregional e sistémica, informação esta com importantes consequências na definição da estratégia terapêutica. Avaliou-se também o seu desempenho na fase de estadiamento inicial na qual apresentou valores elevados de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, e de acuidade diagnóstica. Realça-se a sua capacidade para detetar, num único exame, doença à distância, ganglionar e principalmente óssea, em doentes com valores de PSA relativamente baixos (< 20 ng/ml), informações com elevado

impacto na estratégia terapêutica a adotar. Confirmou-se a sua importância na escolha da estratégia terapêutica mais adequada a cada doente, nomeadamente na opção por radioterapia e na otimização do seu planeamento.

9 – Apesar da sua utilização neste trabalho ter sido apenas pontual, a PET/CT com [¹⁸F]FMISO mostrou ser exequível e de fácil realização. Nos dois únicos doentes estudados em Portugal, a captação de [¹⁸F]FMISO indicou a presença de áreas tumorais hipóxicas. Esta técnica apresenta-se como um método imagiológico promissor, não invasivo, permitindo identificar e quantificar hipóxia tumoral, aspeto biológico de elevado valor prognóstico por estar relacionado com maior agressividade tumoral e desenvolvimento de resistência às terapêuticas. Pode contribuir, ainda, para a personalização das estratégias terapêuticas em oncologia, nomeadamente através da otimização do planeamento da dose de radioterapia, permitindo identificar subvolumes tumorais hipóxicos passíveis de beneficiar de incrementos de dose.

10 – No seu conjunto, as conclusões retiradas deste trabalho valorizam a utilidade da PET/CT em oncologia, confirmando as fortes convicções pessoais existentes sobre esse valor, alicerçadas em mais de 20 000 exames PET/CT realizados ao longo de 13 anos de experiência clínica nesta área.





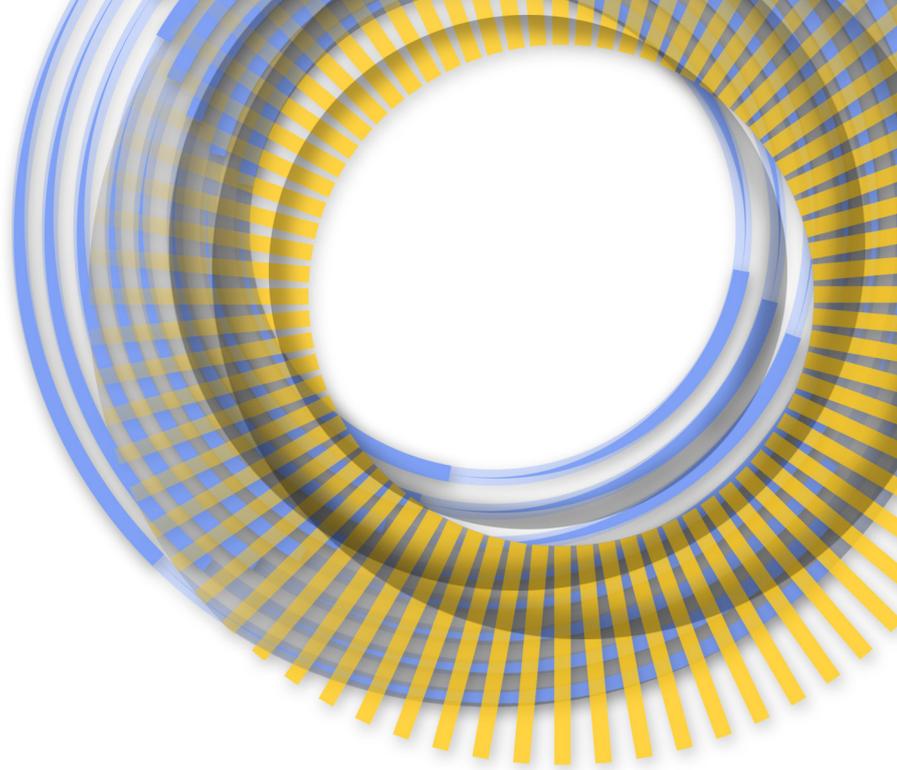
2. PERSPETIVAS FUTURAS

O desenvolvimento da medicina nuclear tem sido baseado, tradicionalmente, nos sucessivos avanços técnicos verificados nos seus equipamentos e na utilização clínica de novos radiofármacos. Assim continuará a ser, no futuro, quanto à PET/CT. É previsível que a evolução dos equipamentos e dos radiofármacos PET, nomeadamente os marcados com ^{18}F , venha a contribuir significativamente para uma medicina cada vez mais personalizada e direcionada ao perfil molecular das lesões neoplásicas. Os novos avanços que se perspetivam nestas duas áreas contribuirão para a otimização da informação imagiológica e permitirão uma avaliação cada vez mais precisa da situação clínica de cada doente. O conseqüente acréscimo de informação que aqueles desenvolvimentos aportam permitirá aumentar o conhecimento sobre a doença oncológica de cada individuo e, conseqüentemente terá impacto na abordagem do seu tratamento. De acordo com os resultados obtidos nos trabalhos realizados e com a literatura publicada, é portanto previsível que a PET/CT com $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ se venha a impor, mais tarde ou mais cedo, à cintigrafia, para a deteção de metastização óssea e que a PET (PET/CT ou PET/RM) com $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ (ou com outros radiofármacos entretanto desenvolvidos) assuma um importante papel na avaliação dos doentes com carcinoma da próstata. É também previsível que a radioterapia venha a beneficiar mais significativamente das informações moleculares fornecidas pela PET/CT para a otimização das suas técnicas de *dose painting*.

Para além do desenvolvimento de equipamentos e radiofármacos, um outro fator de desenvolvimento da medicina nuclear (e em particular da PET/CT) tem ganho, mais recentemente, uma importância muito relevante. O conceito de *radiomics*,

amplamente defendido nesta Tese, tem vindo a merecer um entusiasmo crescente na comunidade científica. Cada vez mais se considera que as imagens médicas podem disponibilizar mais informação do que aquela que se retira habitualmente de uma simples avaliação visual. Ou seja, *"images are more than pictures, they are data"* (Gilles *et al.*, *Radiology* vol. 278, n.º 2, Feb. 2016). Acredita-se que a quantificação de parâmetros extraíveis das imagens de PET/CT (v.g. carga tumoral e heterogeneidade tumoral) poderá proporcionar informações com relevância clínica, nomeadamente com elevado valor prognóstico. As informações quantitativas assim obtidas poderão vir a ser futuramente incluídas no processo de interpretação destes exames e fazer parte dos nomogramas clínicos de avaliação dos doentes, revolucionando a sua avaliação prognóstica e a sua abordagem terapêutica. No entanto, várias dificuldades terão ainda de ser ultrapassadas até que este tipo de informação quantificada possa ser introduzido na rotina clínica. Sem os enunciar de forma exaustiva, aspetos como reprodutibilidade, standardização (de equipamentos e protocolos de aquisição), tratamento de enormes quantidades de dados (*big data*), partilha de informação, são alguns dos fatores a ter em conta no processo de evolução das aplicações *radiómicas*.

A introdução de uma abordagem *radiómica* das imagens de PET/CT será certamente uma mais-valia e um avanço importante na qualidade da informação prestada mas, por outro lado, poderá vir a condicionar alterações muito significativas na rotina diária de uma unidade de PET/CT.



3. PUBLICAÇÕES DE SUPORTE À TESE

Enumeram-se, de seguida, os títulos das várias publicações científicas resultantes dos trabalhos de investigação realizados durante o desenvolvimento desta Tese. São indicados os coautores e sua afiliação, bem como as diversas revistas utilizadas e sua respetiva valorização.

1) METABOLIC TUMOUR BURDEN QUANTIFIED ON [¹⁸F]FDG PET/CT IMPROVES TNM STAGING OF LUNG CANCER PATIENTS

Paula Lapa¹, Bárbara Oliveiros^{4,5}, Margarida Marques^{3,4}, Jorge Isidoro¹, Filipe Caseiro Alves², J. M. Nascimento Costa⁶, Gracinda Costa¹, João Pedroso de Lima^{1,7}

¹Nuclear Medicine Department; ²Radiology Department; ³Technology and Information Systems Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ⁴Laboratory of Biostatistics and Medical Informatics; ⁵Institute for Biomedical Imaging and Life Sciences; ⁶University Oncology Clinic, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; ⁷Institute of Nuclear Sciences Applied to Health-ICNAS, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING
Eur J Nucl Med Mol Imaging (com decisão editorial: aceite para publicação;
publicação *online*)

Fator de Impacto 7,277 Quartil 1

2) [¹⁸F]FDG PET/CT IN LUNG CANCER. THE ADDED VALUE OF QUANTIFICATION

Paula Lapa¹, Margarida Marques^{2,3}, Jorge Isidoro¹, Fernando Barata⁴, Gracinda Costa¹, João Pedroso de Lima^{1,5}

¹Nuclear Medicine Department; ²Technology and Information Systems Department; ³Laboratory of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine; ⁴Lung Diseases Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ⁵Institute of Nuclear Sciences Applied to Health-ICNAS, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

REVISTA ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR

Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (com decisão editorial: aceite para publicação; publicado online)

Fator de Impacto 0,951 Quartil 4

3) COMBINED [¹⁸F]FDG AND [¹⁸F]NaF PET/CT SCANNING FOR EVALUATION OF MALIGNANCY: RESULTS OF AN INTERNATIONAL MULTICENTER TRIAL

Andrei Iagaru¹, Erik Mittra¹, Camila Mosci¹, David W. Dick¹, Mike Sathekge², Vineet Prakash³, Victor Iyer³, **Paula Lapa**⁴, Jorge Isidoro⁴, João Pedroso de Lima⁴, Sanjiv Sam Gambhir⁵

¹Stanford University Medical Center, Stanford, California, USA; ²Pretoria University Hospital, Pretoria, South Africa; ³Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark; ⁴Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal; ⁵Departments of Radiology, Bioengineering, Materials Science, and Engineering, Molecular Imaging Program at Stanford (MIPS), Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA

JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE

J Nucl Med 2013; 54:176-183

Fator de Impacto 6,646 Quartil 1

4) SUPERIORITY OF [¹⁸F]NaF PET/CT FOR DETECTING BONE METASTASES IN COMPARISON WITH OTHER DIAGNOSTIC IMAGING MODALITIES

Paula Lapa¹, Tiago Saraiva¹, Rodolfo Silva^{1,4}, Margarida Marques^{2,3}, Gracinda Costa¹, João Pedroso de Lima^{1,4}

¹Nuclear Medicine Department; ²Technology and Information Systems Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ³Laboratory of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, ⁴Institute of Nuclear Sciences Applied to Health-ICNAS, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

ACTA MÉDICA PORTUGUESA

Acta Med Port 2017 Jan; 30(1):53-60

Fator de Impacto 0,498 Quartil 4

5) THE VALUE OF QUANTITATIVE ANALYSIS IN [¹⁸F]NaF PET/CT

Paula Lapa¹, Margarida Marques^{2,3}, Gracinda Costa¹, João Pedroso Lima^{1,4}

¹Nuclear Medicine Department; ²Technology and Information Systems Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ³Laboratory of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, ⁴Institute of Nuclear Sciences Applied to Health-ICNAS, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

REVISTA ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR

Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2017; 36:78-84 (Este artigo foi selecionado para integrar a formação continuada, acreditada, da REMNIM)

Fator de Impacto 0,951 Quartil 4

6) ASSESSMENT OF SKELETAL TUMOR BURDEN ON [¹⁸F]NaF PET/CT USING A NEW QUANTITATIVE METHOD

Paula Lapa¹, Margarida Marques^{2,3}, Gracinda Costa¹, Andrei Iagaru⁴, João Pedroso de Lima^{1,5}

¹Nuclear Medicine Department; ²Technology and Information Systems Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ³Laboratory of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine; ⁴Division of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Department of Radiology, Stanford University, Stanford, California, USA; ⁵Institute of Nuclear Sciences Applied to Health-ICNAS, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

NUCLEAR MEDICINE COMMUNICATIONS

Nucl Med Commun 2017 Apr; 38(4):325-332.

Fator de Impacto 1,472 Quartil 3

7) [¹⁸F]FCH PET/CT IN PATIENTS WITH PROSTATIC CANCER IN BIOCHEMICAL RECURRENCE

Paula Lapa¹, Rodolfo Silva¹, Tiago Saraiva¹, Arnaldo Figueiredo², Rui Ferreira¹, Gracinda Costa¹, João Pedroso de Lima¹

¹Nuclear Medicine Department; ²Urology Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

ACTA MÉDICA PORTUGUESA

Acta Med Port 2016 Mar; 29(3):182-92

Fator de Impacto 0,498 Quartil 4

8) [¹⁸F]FCH PET/CT IN PROSTATE CANCER INITIAL STAGING

Paula Lapa¹, Rodolfo Silva¹, Tiago Saraiva¹, Arnaldo Figueiredo², Rui Ferreira¹, Gracinda Costa¹, João Pedroso Lima¹

¹Nuclear Medicine Department; ²Urology Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

ACTA UROLÓGICA PORTUGUESA

Acta Urológica Portuguesa 2016; 33(3):87-97

9) [¹⁸F]FCH PET/CT CONTRIBUTION FOR PROSTATE CANCER RADIOTHERAPY

Paula Lapa¹, Miguel Jacobetty², Margarida Marques^{3,4}, Gracinda Costa¹, Margarida Borrego², João Pedroso de Lima^{1,5}

¹Nuclear Medicine Department; ²Radiotherapy Department; ³Technology and Information Systems Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ⁴Laboratory of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine; ⁵Institute of Nuclear Sciences Applied to Health-ICNAS, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

ACTA RADIOLÓGICA PORTUGUESA

Setembro-Dezembro 2016 n.º 109 Volume XXVIII 19-26

10) IMAGING TUMOR HYPOXIA WITH [¹⁸F]FMISO PET/CT IN RADIOTHERAPY PLANNING. INITIAL EXPERIENCE

Paula Lapa¹, Miguel Jacobetty², Tânia Teixeira², Rodolfo Silva¹, Tiago Saraiva¹, Rui Ferreira¹, Gracinda Costa¹, Margarida Borrego², João Pedroso de Lima¹

¹Nuclear Medicine Department, ²Radiotherapy Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

ACTA RADIOLÓGICA PORTUGUESA

Setembro-Dezembro 2015 n.º 106 Volume XXVII 79-85