

JOSÉ FLÁVIO GOMES MARIN

Desenvolvimento e aplicação de método semiquantitativo do esqueleto total em exames de ^{18}F -NaF PET/CT: estabelecimento de valores normais em pacientes não metastáticos e avaliação prognóstica em pacientes com metástases ósseas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Schiavom Duarte

**São Paulo
2022**

JOSÉ FLÁVIO GOMES MARIN

Desenvolvimento e aplicação de método semiquantitativo do esqueleto total em exames de ^{18}F -NaF PET/CT: estabelecimento de valores normais em pacientes não metastáticos e avaliação prognóstica em pacientes com metástases ósseas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Schiavom Duarte

**São Paulo
2022**

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marin, José Flávio Gomes

Desenvolvimento e aplicação de método semiquantitativo do esqueleto total em exames de ^{18}F -NaF PET/CT : estabelecimento de valores normais em pacientes não metastáticos e avaliação prognóstica em pacientes com metástases ósseas / José Flávio Gomes Marin. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.

Orientador: Paulo Schiavom Duarte.

Descritores: 1.Tomografia por emissão de pósitrons 2.Esqueleto 3.Metástase neoplásica 4.Imagem molecular 5.Imagem corporal total 6.Prognóstico

USP/FM/DBD-504/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

A Deus, pela jornada.

Aos meus pais e irmãos, pelo apoio incondicional que se faz lembrar a cada conquista.

À minha esposa, em quem encontrei o amor diariamente cultivado pelo carinho, compreensão e companheirismo.

Aos meus filhos, por redefinirem minha motivação, me ensinarem cada dia mais e me impulsionarem a alcançar novos objetivos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Paulo Schiavom Duarte, pela disposição, generosidade, disponibilidade e paciência ao compartilhar seu tempo, conhecimento e experiência para o desenvolvimento deste trabalho.

À Divisão de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e à condução do Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel, pelo conhecimento, aprendizados e experiências que tenho recebido dos seus mais diversos profissionais nestes últimos 18 anos.

Ao Prof. Dr. Marcelo Tatit Sapienza pela atenção, incentivo e contribuição intelectual, que foram fundamentais não somente para o desenvolvimento do tópico relacionado a este trabalho, mas para a minha atuação e de vários outros colegas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À banca de qualificação, formada pelos Profs. Drs. Marcelo Tatit Sapienza, José Soares Júnior e Heitor Naoki Sado, pelo tempo disponibilizado na avaliação deste trabalho e pelos valiosos apontamentos e sugestões para a melhoria deste trabalho.

A todos os profissionais que contribuíram nas diversas etapas da Pós-Graduação e da confecção deste trabalho:

À Senhora Tatiane de Barrios pelo auxílio com a tabulação de dados.

Ao físico Sr. Alexandre Teles Garcez pela ajuda técnica e instrumental que tornou possível o desenvolvimento da metodologia objeto deste trabalho.

À Dra. Monique Beraldo Ordones pela contribuição na coleta e análise de dados.

À Secretaria de Pós-Graduação do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na pessoa da Sra. Lia de Melo Souza Neta, por suas orientações prestatividade e dedicação.

Aos revisores, na pessoa da Sra. Priscilla Vargas, pelas orientações, disponibilidade e dedicação.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de equações	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Metástases ósseas.....	2
1.2 A cintilografia óssea no diagnóstico de metástases ósseas	4
1.3 O ^{18}F -NaF no diagnóstico de metástases ósseas.....	6
1.4 A PET/CT com ^{18}F -NaF e a cintilografia óssea na prática clínica	8
1.5 Abordagens quantitativas em exames de cintilografia óssea e de PET/CT com ^{18}F -NaF	12
1.5.1 O SUV	15
1.5.2 Exemplos de técnicas quantitativas em PET/CT	18
1.5.3 Quantificação em ^{18}F -NaF PET/CT	23
2 OBJETIVOS.....	26
2.1 Objetivo geral	27
2.2 Objetivos específicos	27
3 MÉTODOS	28
3.1 Casuística.....	29
3.1.1 Exames normais	31
3.1.2 Exames alterados	32
3.2 Aquisição das imagens de ^{18}F -NaF PET/CT.....	33
3.3 Determinação do volume do esqueleto e dos SUVs do esqueleto.	34
3.4 Normalização do SUV do esqueleto (SUV médio) pelo volume do esqueleto.....	41
3.5 Dados clínicos	42
3.5.1 Resumo das características dos pacientes utilizados para a análise de prognóstico em câncer de mama	43
3.5.2 Resumo das características dos pacientes utilizados para a análise de prognóstico em câncer de próstata	44
3.5.3 Métodos utilizados para a análise de variação da carga tumoral em pacientes com câncer de mama e próstata	45
3.6 Análises Estatísticas	46
3.6.1 Análises estatísticas no grupo de pacientes normais	46
3.6.2 Análises estatísticas no grupo de pacientes alterados	46
3.6.2.1 Avaliação prognóstica nos pacientes com câncer de	

mama.....	47
3.6.2.2 Avaliação prognóstica nos pacientes com câncer de próstata.....	47
3.6.2.3 Avaliação da associação do antígeno prostático específico (PSA) à carga total de doença óssea (¹⁸ F-NaF - PET/CT) em pacientes com câncer de próstata.....	48
3.6.2.4 Associação da evolução da carga tumoral e o prognóstico em pacientes com câncer de mama e próstata.....	49
4 RESULTADOS.....	50
4.1 Resultados exames normais.....	51
4.1.1 Desenvolvimento de metodologia para quantificação e obtenção de valores normais.....	51
4.2 Resultados exames alterados - Prognóstico câncer de mama.....	53
4.3 Resultados exames alterados - Prognóstico câncer de próstata.....	56
4.4 Resultados exames alterados - Correlação dos níveis de PSA com os valores de SUV médio do esqueleto em exames de ¹⁸ F-NaF PET/CT.....	61
4.5 Resultados exames alterados - Associação da evolução da carga tumoral e o prognóstico em pacientes com câncer de mama e próstata.....	62
5 DISCUSSÃO.....	68
5.1 Desenvolvimento de método de quantificação da carga total de doença óssea nos exames de ¹⁸ F-NaF PET/CT e estabelecimento de valores normais.....	69
5.2 Associação da carga total de doença metastática óssea medida em exames de ¹⁸ F-NaF PET/CT com o prognóstico em pacientes com câncer de mama e próstata.....	78
5.2.1 Análise do prognóstico da carga total de doença metastática óssea medida em exames de ¹⁸ F-NaF-PET/CT nos pacientes com câncer de mama.....	78
5.2.2 Análise do prognóstico da carga total de doença metastática óssea medida em exames de ¹⁸ F-NaF-PET/CT nos pacientes com câncer de próstata.....	80
5.3 Correlação da carga total de doença óssea (SUV médio do esqueleto) com os níveis de PSA em pacientes com metástases ósseas de câncer de próstata.....	84
5.4 Associação da evolução da carga tumoral e o prognóstico em pacientes com câncer de mama e próstata.....	86
6 CONCLUSÕES.....	90
7 ANEXO.....	92
8 REFERÊNCIAS.....	95
APÊNDICE.....	116

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%PABS	- Percentage of the positive area on a bone scan
^{18}F -FDG	- ^{18}F -Fluorodeoxiglicose
3D	- Tridimensional
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	- Tecnécio-99m
BSI	- Bone Scan Index
BV	- SUV médio normalizado pelo volume ósseo
BW	- SUV médio normalizado pela massa corpórea
DICOM	- Padrão de imagens médicas digitais (<i>Digital imaging and communications in medicine</i>)
DPD	- 2,3 dicarboxipropano-1,1-difosfonato
EOD	- Extent of Disease
FBP	- Método de retroprojeção filtrada (<i>Filtered back projection</i>)
FWHM	- Full width at half maximum
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDP	- Hidroxietilendifosfonato
HER-2	- Human epidermal growth factor receptor 2
HMDP	- Hidroximetilendifosfonato
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
MC	- Modelo compartimental
MDP	- Metilendifosfonato
MTV	- Volume metabólico tumoral (<i>Metabolic tumor volume</i>)
OSEM	- Método de reconstrução (<i>Ordered Subset Expectation Maximization</i>)
PACS	- Sistema de arquivamento e comunicação de imagens (<i>Picture and archiving communication system</i>)
PET	- Tomografia por emissão de pósitrons (<i>Positron emission tomography</i>)
PET/CT	- Tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>)

PET/RM	- Tomografia por emissão de pósitrons associada à ressonância magnética
PSMA	- Antígeno específico de membrana prostática
RECIST	- Critérios de resposta em tumores sólidos (<i>Response Criteria in Solid Tumor</i>)
RM	- Ressonância magnética
RX	- Radiografia
SPECT	- Tomografia por emissão de fóton único (<i>Single photon emission computed tomography</i>)
SPECT/CT	- Tomografia por emissão de fóton único associada à tomografia computadorizada (<i>Single photon emission computed tomography/computed tomography</i>).
SUV	- Valor padronizado de captação (<i>Standardized uptake value</i>)
SUVmax	- Valor padronizado de captação (<i>Standardized uptake value</i>) máximo
SUV _{mean}	- Valor padronizado de captação (<i>Standardized uptake value</i>) médio
SUV _{peak}	- Valor padronizado de captação (<i>Standardized uptake value</i>) pico
TC	- Tomografia computadorizada
TCLE	- Termo de consentimento livre esclarecido
TLG	- Glicólise total da lesão (<i>Total lesion glycolysis</i>)
UH	- Unidades Hounsfield
VOI	- Volume de interesse (<i>Volume-of-interest</i>)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplo de exame de PET/CT com ^{18}F -NaF em paciente com metástases ósseas disseminadas	8
Figura 2 - Diagrama da casuística e agrupamento dos exames....	30
Figura 3 - Exemplo de geração do VOI do esqueleto	35
Figura 4 - Reconstruções volumétricas do esqueleto em 3D	36
Figura 5 - Reconstruções volumétricas do esqueleto em 3D	37
Figura 6 - Reconstruções volumétricas do esqueleto em 3D	38
Figura 7 - Reconstrução 3D do VOI em paciente obeso	39
Figura 8 - Exclusão de extremidade no VOI	40
Figura 9 - Exclusão parcial do osso trabecular	73

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 - Princípio básico do cálculo do SUV	16
Equação 2 - Cálculo do SUV médio do esqueleto normalizado pelo volume do esqueleto	41
Equação 3 - Cálculo do SUV médio do esqueleto sem normalização pela massa corpórea ou volume do esqueleto.....	41
Equação 4 - Cálculo da variabilidade do SUV médio do esqueleto	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes do grupo de exames definidos como normais.....	31
Tabela 2 - Características dos pacientes do grupo de exames definidos como alterados.....	32
Tabela 3 - Características do grupo de 176 pacientes selecionados para análise prognóstica no câncer de mama.....	43
Tabela 4 - Características do grupo de 222 pacientes selecionados para análise prognóstica no câncer de próstata.....	44
Tabela 5 - Distribuição das variáveis idade, massa corpórea e volume do esqueleto entre os grupos feminino e masculino na coorte de pacientes normais	52
Tabela 6 - Valores de SUV médio do esqueleto no grupo de pacientes considerados normais, segundo as normalizações do SUV pela massa corporal (BW), volume do esqueleto (BV) e sem normalização (SN)	52
Tabela 7 - Variabilidades do SUV médio do esqueleto para as três metodologias de normalização	53
Tabela 8 - Comparação entre as variabilidades dos diferentes métodos de normalização do SUV médio. As células em cinza representam valores de p estatisticamente significativos	53
Tabela 9 - Resultados da análise univariada. As variáveis foram divididas em dois grupos para análise de sobrevida	54
Tabela 10 - Valores da análise multivariada com as variáveis previamente selecionadas na análise univariada	54
Tabela 11 - Resultados da análise univariada para associação com a sobrevida global das variáveis contínuas nos pacientes com câncer de próstata, realizada por regressão de Cox	56
Tabela 12 - Resultados da análise univariada para associação com a sobrevida global das variáveis dicotômicas nos pacientes com câncer de próstata, realizada por Método de Kaplan-Meier com teste de log Rank (Cox-Mantel)	57

Tabela 13 - Valores da análise multivariada com as variáveis previamente selecionadas na análise univariada	59
Tabela 14 - Valores da análise multivariada com as variáveis previamente selecionadas na análise univariada, porém aqui com utilização do SUV médio e SUV máximo como variáveis dicotômicas com ponto de corte previamente definido por teste estatístico específico	59
Tabela 15 - Correlação dos valores de PSA com SUV normalizado por dois métodos distintos (massa corpórea e volume do esqueleto) * $p < 0,001$	61

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Curvas de Kaplan Meier para as variáveis SUV médio (A) e SUV máximo (B), status do receptor de estrógeno (C) e níveis de fosfatase alcalina (D)⁷⁴55
- Gráfico 2 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global no grupo analisado de pacientes metastáticos com câncer de próstata, de acordo com escore de Gleason.....57
- Gráfico 3 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global no grupo analisado de pacientes metastáticos com câncer de próstata, de acordo com a presença ou ausência de metástases viscerais58
- Gráfico 4 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em pacientes metastáticos com câncer de próstata de acordo com a presença ou ausência variante histológica agressiva58
- Gráfico 5 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global no grupo analisado de pacientes com câncer de próstata, de acordo com o ponto de corte de SUV médio (*SUVmean*) de 3,25.....60
- Gráfico 6 - Figura 14: Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global no grupo analisado de pacientes com câncer de próstata, de acordo com o ponto de corte de SUV máximo (*SUVmax*) de 2860
- Gráfico 7 - Gráfico de dispersão ilustrando o padrão de correlação do PSA com o SUV normalizado pela massa corpórea (BW)61
- Gráfico 8 - Gráfico de dispersão ilustrando o padrão de correlação do PSA com o SUV normalizado pelo volume ósseo (BV)62
- Gráfico 9 - Curvas de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em pacientes com câncer de mama e próstata (coorte global) de acordo com a porcentagem de variação positiva da carga tumoral e valor arbitrário estabelecido em 20%64

- Gráfico 10 - Curvas de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em pacientes com câncer de mama e próstata (coorte global, com até 2 exames) de acordo com a porcentagem de variação (positiva) da carga tumoral e valor arbitrário estabelecido em 20%64
- Gráfico 11 - Curvas de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em pacientes com câncer de mama e próstata (coorte global, com até três exames) de acordo com a porcentagem de variação (positiva) da carga tumoral e valor arbitrário estabelecido em 20%65
- Gráfico 12 - Curvas de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em pacientes de câncer de mama e próstata (coorte global, com até 3 exames) de acordo com a porcentagem de variação (negativa) da carga tumoral e valor arbitrário estabelecido em 20%65
- Gráfico 13 - Curvas de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em pacientes de câncer de mama (com até 3 exames) de acordo com a porcentagem de variação (positiva) da carga tumoral e valor arbitrário estabelecido em 20% 66
- Gráfico 14 - Curvas de Kaplan-Meier ilustrando a sobrevida global em pacientes com câncer de mama e próstata (coorte global, com até três exames) de acordo com a variação da carga tumoral e valores arbitrários estabelecido em 20% para redução, 20% para aumento e o grupo com aumento < 20% e redução < 20%66

RESUMO

Marin JFG. *Desenvolvimento e aplicação de método semiquantitativo do esqueleto total em exames de $^{18}\text{F-NaF}$ PET/CT: estabelecimento de valores normais em pacientes não metastáticos e avaliação prognóstica em pacientes com metástases ósseas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

O ^{18}F -Fluoreto ($^{18}\text{F-NaF}$) é um radiofármaco emissor de pósitrons com alta afinidade óssea e clareamento plasmático rápido. O surgimento das tomografias por emissão de pósitrons na década de 80, a maior disponibilidade de equipamentos capazes de produzir o $^{18}\text{F-NaF}$ e as frequentes crises na produção do Tecnécio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), aumentaram o interesse na realização de exames utilizando $^{18}\text{F-NaF}$ em equipamentos de tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada (PET/CT) como alternativa à cintilografia óssea com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metilenodifosfonato ($^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$) em gama câmaras. Estudos têm demonstrado que a PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$ tem maior acurácia do que a cintilografia realizada com $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ em equipamento de tomografia por emissão de fóton único (SPECT), mesmo com a associação desta à tomografia computadorizada (SPECT/CT), para a detecção de lesões benignas e malignas do esqueleto. Além da maior acurácia diagnóstica, a PET/CT oferece a possibilidade de obtenção de medidas semiquantitativas lesionais e do corpo todo com maior facilidade e reprodutibilidade. Apesar de algumas destas medidas serem rotineiramente empregadas na interpretação dos exames de PET/CT com outros radiofármacos, principalmente a ^{18}F -Fluorodesoxiglicose ($^{18}\text{F-FDG}$), o seu uso na PET/CT $^{18}\text{F-NaF}$ ainda é incipiente, possivelmente pelo número limitado de estudos demonstrando o seu impacto clínico. Neste contexto, a alta especificidade óssea do $^{18}\text{F-NaF}$ e as melhores possibilidades de análise semiquantitativa da PET/CT permitem avaliação mais objetiva de lesões ósseas isoladas e do esqueleto como um compartimento funcional, possibilitando estimativas objetivas e reprodutíveis dos valores normais de remodelação óssea fisiológica global, bem como da carga de doença óssea metastática e seu impacto prognóstico. Objetivos: Desenvolver e aplicar método semiquantitativo do esqueleto total nos exames de $^{18}\text{F-NaF}$ PET/CT, com estabelecimento de valores normais, correlação com níveis de antígeno prostático específico (PSA) em pacientes com câncer de próstata e

associação prognóstico em pacientes metastáticos com câncer de mama e próstata. Método: Foram analisados 1075 exames de PET/CT ^{18}F -NaF de 744 pacientes oncológicos, realizados entre 2011 e 2018 no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A presença de metástases ósseas foi definida pela análise visual de dois observadores experientes, dividindo os exames em não metastáticos e metastáticos, quantificados separadamente. Foi utilizado o software AMIDE para gerar um volume de interesse (VOI) do esqueleto a partir do componente da tomografia computadorizada do exame de PET/CT e posteriormente aplicado automaticamente no componente PET, de onde foram extraídos os parâmetros semiquantitativos, principalmente o valor padronizado de captação (SUV) médio do esqueleto, normalizado para o peso corpóreo (BW) ou para o volume do esqueleto (BV). 163 pacientes foram incluídos no grupo de exames não metastáticos e tiveram estabelecidos valores normais do esqueleto. 893 exames de 591 pacientes com câncer de próstata ou mama foram incluídos no grupo de pacientes metastáticos e tiveram os valores de carga tumoral e sua variação relacionados ao prognóstico e ao nível de PSA no grupo de pacientes com câncer de próstata. Resultados: O método proposto de análise semiquantitativa do esqueleto se mostrou factível. Os valores normais encontrados de SUV médio BW e BV foram $2,6 \pm 0,52$ e $0,22 \pm 0,04$ respectivamente, com menor variabilidade do SUV médio BV ($p = 0,03$). Entre os exames metastáticos, o SUV médio do esqueleto $> 3,13$ ($p = 0,01$) nos pacientes com câncer de mama e $> 3,25$ ($p < 0,001$) nos pacientes com câncer de próstata demonstrou associação ao prognóstico na análise multivariada. A correlação do nível de PSA com SUV médio BW e BV do esqueleto foi de 0,421 e 0,489 respectivamente ($p < 0,001$). A evolução da carga tumoral demonstrou associação ao prognóstico quando houve um aumento ou redução acima de 20% ($p = 0,04$ e $p = 0,03$, respectivamente) na coorte toda ou redução acima de 20% na coorte de pacientes com câncer de mama ($p = 0,04$), apenas para o SUV BV. Conclusão: O método semiquantitativo do esqueleto total utilizando o PET/CT ^{18}F -NaF foi proposto e testado em pacientes oncológicos, sendo obtidos valores normais nos pacientes não metastáticos. Os parâmetros semiquantitativos derivados desse método foram associados ao prognóstico em pacientes metastáticos com câncer de mama e próstata, demonstraram correlação com os níveis de PSA em pacientes com metástases ósseas de câncer de próstata e tiveram sua variação correlacionada ao prognóstico em pacientes com câncer de mama e próstata.

Descritores: Tomografia por emissão de pósitrons; Esqueleto; Metástase neoplásica; Imagem molecular; Imagem corporal total; Prognóstico.

ABSTRACT

Marin JFG. *Development and application of a whole-skeleton semiquantitative method in ^{18}F -NaF PET/CT scans: establishment of normal values in non-metastatic patients and prognostic assessment in patients with bone metastases* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

^{18}F -Fluoride (^{18}F -NaF) is a positron-emitting radiopharmaceutical with high bone affinity and high plasma clearance. The availability of ^{18}F -NaF and the widespread use of Positron Emission Tomography combined with Computed Tomography (PET/CT) imaging have increased the interest in PET/CT bone scans using ^{18}F -NaF instead of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP scintigraphy. Recent comparative studies have shown that ^{18}F -NaF PET/CT is more accurate than $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP scintigraphy/Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), even when SPECT is associated with computed tomography (SPECT/CT), for identifying both malignant and benign bone lesions. In addition of a better accuracy, PET/CT imaging also offers the advantage of easily performing semiquantitative analyses. Although semiquantitative approaches are already being frequently used with other PET radiopharmaceuticals, mainly the ^{18}F -FDG, their role in the interpretation of ^{18}F -NaF PET/CT studies is unclear, possibly by an absence of robust data showing their clinical impact. This scenario opens many opportunities for lesional semiquantification in ^{18}F -NaF PET/CT. Also, in the specific case of ^{18}F -NaF PET/CT, due to its high bone affinity and the acquisition of computed tomography images, it is possible to define volumes of interest of the whole skeleton. The main objective of this thesis is to develop and to analyze semiquantitative techniques in ^{18}F -NaF PET/CT studies, with focus on whole skeleton volumes of interest, aiming to define normal values in patients with no bone metastasis and, additionally, to find prognostic indexes in patients with bone metastases from breast or prostate cancer. Methods: A total of 1075 ^{18}F -NaF PET/CT scans from 744 oncology patients, performed between 2011 and 2018 at the Cancer Institute of the University of Sao Paulo School of Medicine's General Hospital, were analyzed. The presence of bone metastases was defined by visual analysis by two experienced observers, dividing the scans into two groups (non-metastatic and metastatic) quantified separately. The AMIDE software was used to generate a volume of interest (VOI) of the skeleton from the computed tomography component of the PET/CT scan and then automatically applied to

the PET component, from which semi-quantitative parameters, mainly the mean standardized uptake value (SUV_{mean}) of the skeleton, normalized to body weight (BW) or skeleton volume (BV), were extracted. One hundred sixty-three patients were included in the non-metastatic group, and normal skeleton values were established. Eight hundred ninety-three scans from 591 breast and prostate cancer patients were included in the metastatic patient group, and tumor burden values and their temporal variation were related to prognosis and prostate-specific antigen (PSA) level in the prostate cancer patient group. Results: The proposed method of semiquantitative skeleton analysis was feasible. The normal values found for SUV mean BW and BV were 2.6 ± 0.52 and 0.22 ± 0.04 , respectively, with less variability in BV ($p = 0.03$). In the metastatic group, SUV mean of the skeleton > 3.13 ($p = 0.01$) in breast cancer patients and > 3.25 in prostate cancer patients ($p < 0.001$) demonstrated an association with prognosis in multivariate analysis. The correlation between PSA levels and SUV BW and BV of the skeleton in patients with prostate cancer was 0.421 and 0.489 respectively ($p < 0.001$). SUV mean temporal variation showed an association with prognosis when there was an increase or decrease of more than 20% ($p = 0.04$ and $p = 0.03$, respectively) in the entire cohort or a reduction of more than 20% in the cohort of patients with breast cancer ($p = 0.04$), only when using BV. Conclusion: The semiquantitative method of total skeleton using ^{18}F -NaF PET/CT was proposed and tested in oncological patients, obtaining normal values in non-metastatic patients. The semiquantitative parameters derived from this method were associated with prognosis in metastatic patients with breast and prostate cancer, showed correlation with PSA levels in patients with bone metastases of prostate cancer, and had their variation correlated with prognosis in patients with breast and prostate cancer.

Descriptors: Positron-emission tomography; Skeleton; Neoplasm metastasis; Molecular imaging; Whole body imaging; Prognosis.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Metástases ósseas

As metástases ósseas configuram um padrão muito comum de disseminação em vários tipos de câncer, incluindo aqueles de alta prevalência, como mama e próstata¹. Até 85% dos pacientes com câncer de próstata metastático têm metástases ósseas, o que acontece em cerca de 70% dos pacientes com câncer de mama metastático. Devido à alta prevalência, estas duas neoplasias representam, juntas, mais de 80% dos pacientes diagnosticados com doença metastática óssea, dentre todas as neoplasias². As metástases ósseas ocorrem predominantemente por disseminação hematogênica, após transporte das células tumorais pelo sistema venoso (incluindo seus plexos) até a medula óssea, onde as células neoplásicas irão se estabelecer e proliferar³. Pode, também, haver a invasão direta do osso a partir do crescimento local de uma lesão neoplásica extraóssea³.

Além da sua alta frequência, as metástases ósseas têm implicações clínicas (ex: dor óssea, potencial de fraturas e mielossupressão) e prognósticas (ex: extensão/carga tumoral) importantes na evolução de diversas neoplasias malignas, tornando essencial o rastreamento, diagnóstico, caracterização e quantificação deste tipo de lesão no decorrer do tratamento oncológico⁴. No entanto, o papel prognóstico específico das

metástases ósseas na sobrevida dos pacientes oncológicos é muito variável de acordo com o tipo de neoplasia primária, dependendo do padrão de disseminação, tipo da metástase (ex: lítica x blástica) e sincronidade com metástases não ósseas. Um estudo de coorte dinamarquês com 17.251 pacientes portadores de metástases ósseas demonstrou detalhadamente essa heterogeneidade prognóstica entre vários tipos de tumores primários, com sobrevida em 5 anos muito baixas (entre 1-5%) para pacientes com metástases ósseas da maior parte dos tumores, como gastrointestinais e do pulmão por exemplo, no entanto, com taxas de sobrevida relativamente maiores em algumas neoplasias, como próstata, e, principalmente, mama⁵.

Atualmente a avaliação de metástases ósseas é feita principalmente por métodos de imagem, como a radiografia (RX), a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a cintilografia óssea e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) associada à tomografia computadorizada (da sigla consagrada em inglês - *Positron Emission Tomography/Computed Tomography* [PET/CT]) ou à ressonância magnética (PET/RM) e seus diversos traçadores^{1,6}. A característica das imagens fornecidas por cada um destes métodos possibilita o acesso aos diferentes aspectos fenotípicos das metástases ósseas, como por exemplo o tamanho, destruição local e relação com estruturas vizinhas, que podem ser avaliados com a tomografia computadorizada ou o grau de remodelação óssea e extensão no esqueleto, que podem ser acessados pela cintilografia óssea ou pela PET/CT com uso de traçadores de metabolismo ósseo¹.

1.2 A cintilografia óssea no diagnóstico de metástases ósseas

Historicamente, a cintilografia óssea tem ocupado papel de destaque na avaliação por imagem de pacientes com metástases ósseas, especialmente naqueles tumores que cursam com metástases predominantemente blásticas (como o câncer de próstata) ou mistas (como o câncer de mama). O racional da cintilografia óssea consiste em utilizar moléculas quelantes de cálcio, principalmente os polifosfonados como o metilenodifosfonato (MDP), hidroximetilenodifosfonato (HMDP), hidroxietilenodifosfonato (HDP) e 2,3 dicarboxipropano-1,1-difosfonato (DPD) na composição de radiofármacos com o tecnécio radioativo (^{99m}Tc), possibilitando a formação de compostos com boa afinidade pelos sítios de neoformação óssea e com características físico-químicas favoráveis para a leitura em gama-câmaras⁶⁻⁸. Estes quelantes formam ligações covalentes entre seus grupos de fosfato e os cristais de cálcio da matriz mineral óssea (hidroxiapatita e cristais amorfos de fosfato de cálcio), fixando o traçador radioativo no microambiente ósseo e possibilitando a obtenção de imagens com alta sensibilidade nos sítios de maior atividade de incorporação mineral óssea. Este processo é intensamente amplificado nos locais onde há reação/remodelação óssea causada por algum estímulo local (como a presença de metástases), já que o osso em remodelação apresenta maior superfície de troca mineral, potencializando a incorporação destes radiotraçadores⁹. O processo de remodelação relacionado às metástases ósseas ocorre mais intensamente em locais onde há formação de matriz óssea (reação osteogênica) por lesões osteoblásticas, porém mesmo em situações de reabsorção óssea, em que a atividade osteoclástica predomina sobre a

atividade osteoblástica, há, muitas vezes, aumento da superfície de troca, pois cristais de menor volume e menos organizados estruturalmente têm maior relação superfície/massa que os grandes cristais organizados de hidroxiapatita, possibilitando também um aumento da incorporação do radiofármaco, mesmo no cenário de destruição óssea⁹. Outro fator que influencia, em menor grau, a captação do MDP-^{99m}Tc e dos outros traçadores ósseos é o fluxo sanguíneo aumentado, por meio de neoangiogênese, que geralmente é abundante em metástases ósseas⁹⁻¹¹. Em suma, a detecção de metástases ósseas pela cintilografia óssea se baseia em uma intensa amplificação do sinal gerado pelo radiofármaco incorporado no microambiente ósseo. Estas propriedades conferem maior sensibilidade à cintilografia óssea na detecção de metástases ósseas em relação aos métodos radiográficos por exemplo, já que alteração cintilográfica pode preceder a alteração radiográfica em até 4 a 6 meses, pois é necessário um aumento local de 30% no conteúdo mineral ósseo para detecção de lesões blásticas ou redução de 30 a 75% para detecção de lesões líticas por métodos radiográficos¹²⁻¹⁴. Além da alta sensibilidade (que configura elemento essencial a um bom método de rastreamento), a consolidação do uso rotineiro da cintilografia óssea no diagnóstico de metástases ósseas foi possibilitada por sua capacidade de leitura de todo o esqueleto em um único exame, relativa disponibilidade, corpo de evidência satisfatório e baixo custo^{15,16}. No entanto, a cintilografia óssea tem limitações importantes, algumas relacionadas à característica citada dos radiofármacos ósseos, como a baixa especificidade (pela natureza indireta de concentração do radiofármaco no microambiente ósseo e não na metástase óssea propriamente dita, o que vale

também para o $^{18}\text{F-NaF}$, ressaltando-se, porém, que a associação com o exame de tomografia computadorizada nos exames de PET/CT e também SPECT/CT melhora significativamente a especificidade em relação à cintilografia óssea isolada) e outras relacionadas à tecnologia de imagem cintilográfica, como por exemplo a baixa resolução espacial¹⁷. Nas últimas décadas, a grande evolução tecnológica das câmeras de cintilação vem contribuindo para melhora do desempenho diagnóstico da cintilografia óssea, mas a baixa resolução espacial ainda é um importante fator limitante da acurácia diagnóstica desta modalidade de imagem¹⁷.

1.3 O $^{18}\text{F-NaF}$ no diagnóstico de metástases ósseas

Curiosamente, o radiofármaco $^{18}\text{F-NaF}$, baseado no emissor de pósitrons flúor-18, sob a forma química de fluoreto de sódio, foi o primeiro traçador utilizado para a realização de imagens de esqueleto, sendo introduzido por Blau *et al.* em 1962 e aprovado para uso clínico pelo *U.S. Food and Drug Administration*¹⁸ em 1972. No entanto, em meados da década de 1970, o fluoreto foi substituído pelos polifosfonatos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, tanto pela crescente disponibilidade de geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ como pelas melhores características dos $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -polifosfonatos para a obtenção de imagens em gama câmaras, tecnologia que evoluía mais rapidamente em relação aos tomógrafos por emissão de pósitrons à época. A dificuldade da realização de imagens cintilográficas com fótons de aniquilação com energia de 511 keV produzidos pelo decaimento do flúor-18 (em um sistema otimizado para a faixa de energia ao redor de 140 keV para os radiofármacos baseados em

tecnécio), além das questões relacionadas à produção e à distribuição de um radioisótopo com meia-vida de 110 minutos favoreceram o uso dos polifosfonatos marcados com ^{99m}Tc e conseqüentemente a maior disponibilização da cintilografia óssea nos serviços de medicina nuclear ao redor do mundo, panorama que só começou a se modificar com o ressurgimento dos equipamentos de PET e PET/CT no final dos anos 90 e início da década seguinte.

O mecanismo de captação do ^{18}F -NaF ocorre pela troca de íons $^{18}\text{F}^-$ por íons OH^- na superfície da matriz de hidroxiapatita do osso, com melhores características farmacocinéticas em relação ao ^{99m}Tc -MDP, incluindo o rápido clareamento sanguíneo e a maior captação do fluoreto pelo osso (cerca de duas vezes maior do que a de ^{99m}Tc -MDP), resultando em uma melhor relação alvo-fundo em um curto intervalo de tempo. Este mecanismo tem algumas diferenças em relação ao do ^{99m}Tc -MDP, já que a incorporação química do íon fluoreto nos cristais de hidroxiapatita (com formação do composto fluorapatita) ocorre com maior afinidade em comparação aos bisfosfonatos ligados ao ^{99m}Tc , cuja ligação à matriz óssea se caracteriza por predomínio de adsorção à matriz óssea, sem efetiva incorporação^{19,20}. A superioridade farmacocinética do fluoreto, associada à maior resolução espacial e maior sensibilidade da tecnologia PET, permitem a formação de imagens de melhor qualidade quando comparadas à cintilografia plana e à tomografia por emissão de fóton único (SPECT), resultando em uma maior acurácia diagnóstica na detecção de lesões metastáticas ósseas^{17,21}.

1.4 A PET/CT com ^{18}F -NaF e a cintilografia óssea na prática clínica

O padrão clássico de acometimento metastático observado na imagem óssea funcional tanto com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP quanto com ^{18}F -NaF é o de múltiplas áreas de hipercaptação focal do radiofármaco, assimétrico e heterogêneo (Figura 1).



Figura 1 - Exemplo de exame de PET/CT com ^{18}F -NaF em paciente com metástases ósseas disseminadas

O predomínio de acometimento no esqueleto axial e nas porções proximais do esqueleto apendicular decorre da disseminação hematogênica por comunicação entre plexos venosos, sendo menos frequente a disseminação via arterial para as extremidades²². Este padrão, devido ao número, distribuição e extensão lesionais também apresenta boa especificidade e durante décadas foi suficiente para o diagnóstico de metástases ósseas.

No entanto, o maior acesso à assistência de saúde, o maior desenvolvimento dos métodos pré-clínicos de rastreamento neoplásico, bem como a própria evolução tecnológica dos métodos de imagem e novas alternativas de tratamento, levaram ao diagnóstico de tumores (e suas metástases ósseas) em estágios cada vez mais precoces, exigindo, da imagem funcional óssea a detecção de lesões cada vez menores e em menor número. Nesse contexto, a cintilografia óssea, por sua sensibilidade privilegiada, acabou se estabelecendo como o método funcional ósseo por imagem de escolha na prática clínica, mas a sua baixa especificidade constituiu-se como um fator limitante da acurácia diagnóstica, parcialmente suprido pelos métodos estruturais como a TC e RM. Este panorama começou a mudar com o desenvolvimento e popularização da tecnologia híbrida PET/CT no início dos anos 2000^{23,24}. Adicionalmente à melhoria intrínseca na resolução da imagem funcional e às inúmeras perspectivas de novos radiotraçadores trazidos alguns anos antes pelo ressurgimento da tecnologia PET, o advento de uma modalidade híbrida de imagem trouxe profundas transformações e novas perspectivas para o diagnóstico por imagem, com questões como a acurácia diagnóstica, imagem quantitativa, diagnóstico personalizado e custo-efetividade sendo revisitadas e estudadas de maneira inédita, especialmente em oncologia²⁵. Na esteira do desenvolvimento e popularização da PET/CT e do conceito de imagem híbrida, as gama câmaras também foram modernizadas passando a receber equipamentos de TC acoplados (SPECT/CT), com o intuito de acrescentar as possibilidades diagnósticas da TC também às cintilografias, que para o

campo específico da cintilografia óssea significou um salto através do ganho de especificidade²⁶. Recentemente, estudos comparativos entre a ¹⁸F-NaF PET/CT e a cintilografia óssea com ^{99m}Tc-MDP têm evidenciado maior sensibilidade e especificidade da primeira, seja em comparação à cintilografia plana, à SPECT, ou até mesmo à SPECT/CT, além de maior acurácia na localização e caracterização de lesões ósseas benignas e malignas^{21,27}. Dados da literatura de cintilografia óssea com ^{99m}Tc-MDP (imagem plana e/ou SPECT) e de ¹⁸F-NaF PET e PET/CT demonstram sensibilidade de 40 a 92% e 91 a 100%, e especificidade de 82% a 100% e 90% a 100%, respectivamente, na detecção de metástases ósseas^{17,21}. Um recente estudo prospectivo randomizado ratificou a maior acurácia da ¹⁸F-NaF PET/CT em relação à cintilografia óssea na detecção de metástases ósseas em pacientes com câncer de próstata e mama, sugerindo que a PET/CT pode ser a modalidade de escolha para esta finalidade²⁸. A ¹⁸F-NaF PET/CT tem atualmente como principais indicações clínicas a avaliação de doenças oncológicas (doença metastática óssea, dor óssea em pacientes oncológicos e avaliação de tumores ósseos primários), além de apresentar também eficácia comprovada em aplicações não-oncológicas, por exemplo na avaliação de doenças benignas como dorsalgia, viabilidade de enxertos ósseo e doença de Paget¹⁹.

No entanto, apesar da evolução tecnológica e científica, e a consolidação dos exames de cintilografia óssea e ¹⁸F-NaF PET/CT na prática clínica, a avaliação atual por imagem das metástases ósseas ainda é amplamente centrada na análise diagnóstica lesional visual, predominando

abordagens qualitativas/subjetivas, sendo pouco explorada a avaliação objetiva das lesões individuais, e, principalmente, da extensão da doença metastática óssea, isto é, da carga tumoral óssea. Quando ocorre, esta avaliação mais objetiva geralmente é baseada em métodos manuais de quantificação, dependentes do examinador, levando a uma reprodutibilidade diagnóstica limitada, bem como capacidade de quantificação e de estratificação prognóstica subótimas. Estas limitações são especialmente notadas em exames realizados para avaliação de resposta ao tratamento, situação na qual a estimativa mais precisa da extensão do acometimento ósseo metastático ganha muita importância. Como existem poucas técnicas disponíveis para quantificar objetivamente a carga global de doença metastática no esqueleto, o desenvolvimento, implantação e validação de técnicas quantitativas em exames de cintilografia/SPECT e, principalmente PET, vem se transformando em um campo de pesquisa promissor, a fim de resolver necessidades não atendidas pela abordagem diagnóstica utilizada na grande maioria dos serviços de medicina nuclear e imagem molecular atualmente²⁹.

1.5 Abordagens quantitativas em exames de cintilografia óssea e de PET/CT com $^{18}\text{F-NaF}$

Uma das características centrais (e ainda explorada de maneira incipiente na prática clínica) das tecnologias PET, PET/CT e PET/RM é a capacidade de fornecer medidas quantitativas de maneira relativamente simples²⁹. No caso da $^{18}\text{F-NaF}$ PET/CT, vários estudos mostram o potencial da realização de medidas quantitativas da remodelação/metabolismo ósseo utilizando esta tecnologia^{30,31}. Por outro lado, medidas quantitativas utilizando radiofármacos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ são mais raras. Alguns trabalhos têm mostrado o potencial para a realização de medidas quantitativas com imagens cintilográficas, seja utilizando a SPECT/CT ou mesmo através de imagens planas³²⁻³⁴. No entanto, a comparação das características de formação de imagem e desempenho dos equipamentos de SPECT e PET favorecem amplamente esta última na realização de abordagens quantitativas. Como exemplo, um trabalho comparando as medidas quantitativas calculadas em equipamentos de SPECT/CT com aquelas realizadas em equipamentos de PET/CT mostrou uma perda da acurácia dos valores medidos conforme havia diminuição nas dimensões da lesão, para ambas as tecnologias, porém de maneira mais expressiva nos equipamentos de SPECT/CT³⁵.

Existem, também, técnicas para realizar medidas semiquantitativas nas imagens planas de cintilografia óssea com $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$. Estudos têm mostrado que a relação entre a área de distribuição do radiofármaco em metástases ósseas e a área de distribuição do radiofármaco no restante do esqueleto, às imagens planas de cintilografia óssea, está associada ao prognóstico dos pacientes, tanto nos exames basais³⁶ quanto nos exames realizados após

terapia³⁴. Apesar dos resultados favoráveis obtidos nestes trabalhos, o uso destas técnicas semiquantitativas cintilográficas não se difundiu na prática clínica em nosso meio, possivelmente em decorrência das dificuldades técnicas para a sua realização, como por exemplo a dependência de softwares específicos comercializados separadamente em relação aos softwares de análise subjetiva rotineira. Os dois métodos propostos para a realização destas medidas são: a *percentage of the positive area on a bone scan* (%PABS) e o *bone scan index* (BSI). Conforme dito, baseiam-se em uma premissa relativamente simples, que é a relação de extensão (área) de acometimento metastático em relação à extensão total do esqueleto, com segmentações regionais pré-estabelecidas. A descrição da realização destes métodos pode ser encontrada em artigos publicados por Noguchi *et al.*³³, sobre o %PABS, e por Imbriaco *et al.*³⁶, sobre o BSI.

Já a respeito das abordagens quantitativas baseadas em PET, há maior exuberância de dados na literatura, seja em uma avaliação *lato sensu* ou específica para cada tipo de traçador, incluindo o ¹⁸F-NaF. No caso específico do ¹⁸F-NaF, alguns estudos incipientes têm priorizado a avaliação da carga tumoral óssea, e pouco a avaliação lesional isolada³¹. Interessantemente, alguns estudos com ¹⁸F-NaF PET/CT abordam doenças osteometabólicas, uma perspectiva que tem parecido promissora³⁷.

Em revisão da literatura, Tomasi *et al.* avaliaram a importância da quantificação em imagens PET realizadas em exames oncológicos²⁹. Após análise, os autores concluíram que apesar da PET ser uma ferramenta importante no diagnóstico, estadiamento e avaliação de resposta à terapia nas

diversas patologias oncológicas (incluindo aquelas que dependem de traçadores específicos), a prática clínica atual tem sido muito baseada no uso de um único radiofármaco, a ^{18}F -Fluorodeoxiglicose (^{18}F -FDG), com as técnicas de análise de imagem amplamente apoiadas em abordagens subjetivas e qualitativas, ou no máximo em técnicas semiquantitativas simples como o *standardized uptake value* (SUV), que será motivo de discussão e contextualização específica adiante. Apesar desta revisão realizada por Tomasi *et al.* ter sido publicada em 2012, é possível afirmar com segurança que a ^{18}F -FDG ainda é o radiofármaco mais utilizado na prática clínica e a SUV permanece sendo praticamente a única técnica quantitativa amplamente utilizada. Ressalta-se apenas a disponibilização crescente de novos radiofármacos específicos neste intervalo, como por exemplo aqueles baseados no antígeno específico de membrana prostática (PSMA), para avaliação de pacientes com câncer de próstata³⁸.

Tomasi *et al.* referem também que a quantificação dos exames de PET em oncologia é importante por algumas razões que resumidamente podem ser descritas como: (i) menor dependência do operador em relação às análises qualitativas, com maior possibilidade de automatização e maior potencial de comparação entre exames de diversos centros, facilitando desta maneira os estudos multicêntricos, e (ii) possibilitar uma melhor avaliação evolutiva dos pacientes, permitindo comparações mais objetivas entre os exames do mesmo paciente antes e após o tratamento oncológico²⁹. Estas razões podem ter maior ou menor importância relativas, dependendo se inseridas em um contexto mais voltado à pesquisa ou à assistência.

1.5.1 O SUV

Além desta avaliação do panorama global da quantificação de exames de PET em oncologia, Tomasi *et al.* realizaram análises específicas sobre como a quantificação em PET pode ser efetuada, enfatizando, principalmente, as particularidades no cálculo do SUV²⁹.

Antes da discussão propriamente dita sobre o cálculo do SUV, convém estabelecer alguma definição conceitual para os métodos quantitativos e semiquantitativos em imagem molecular (principalmente em PET/CT). Os métodos totalmente quantitativos (conceitualmente definidos como quantitativos) lançam mão de parâmetros gerados por componentes invasivos (como por exemplo a cateterização arterial ou venosa), enquanto aqueles que não usam abordagens invasivas são rotineiramente definidos como semiquantitativos. Ressalta-se que estas definições geralmente não são aplicadas de maneira regrada na literatura, sendo altamente dependentes do contexto utilizado. Nesta tese procura-se definir medidas não invasivas, como o SUV, como semiquantitativas, embora em alguns momentos o termo quantificação possa ser utilizado no seu sentido mais abrangente para se referir ao processo global de estudo de medidas objetivas em imagem molecular.

A respeito do cálculo do SUV, este é o método mais largamente utilizado para a realização de medidas semiquantitativas tanto utilizando a ¹⁸F-FDG, quanto outros radiofármacos. O SUV é uma razão entre a concentração do radiofármaco em determinada região/volume de interesse (ROI/VOI) e a atividade injetada dividida por um fator de normalização (Equação 1). Três

fatores de normalização são comumente utilizados quando o radiofármaco utilizado é a ^{18}F -FDG: massa corporal, superfície corporal e massa corporal magra. No caso da ^{18}F -FDG, a utilização da massa corporal magra é particularmente interessante em decorrência da distribuição praticamente ausente deste radiofármaco no tecido gorduroso, o que pode levar a valores artificialmente elevados de SUV caso esta correção não seja realizada, com a vantagem de apresentar potencial menor variação ao longo do tempo em relação ao tecido adiposo, embora, particularmente no cenário oncológico, a variação de massa magra (por exemplo sarcopenia) seja um efeito bem documentado, inclusive com poder prognóstico³⁹⁻⁴¹. Aqui vale referir que, no caso do ^{18}F -NaF, devido à distribuição prioritariamente óssea deste radiofármaco, a normalização do SUV pelo volume ósseo tem potencial de ser mais adequada em relação ao uso da massa corporal total⁴² ou até mesmo em relação à massa magra, devido à potencial menor variação volume do esqueleto em relação aos demais tecidos ao longo do tempo usualmente necessário para tratamentos oncológicos e controles por imagem. Ainda no caso da ^{18}F -FDG, também tem sido proposta a correção pelo valor plasmático de glicose, uma vez que este pode afetar a captação do radiofármaco, seja por cinética competitiva ou por alterações relacionadas à dinâmica de secreção da insulina⁴³.

$$SUV = \frac{\text{CONCENTRAÇÃO DO RADIOFÁRMACO}}{\frac{\text{ATIVIDADE INJETADA}}{\text{FATOR DE NORMALIZAÇÃO}}}$$

Equação 1 - Princípio básico do cálculo do SUV

Os benefícios e limitações do SUV foram detalhadamente discutidos em artigos publicados por Boellaard *et al.*⁴⁴ e por Weber *et al.*⁴⁵. Em resumo, a não necessidade de cateterização arterial torna o método mais barato e mais tolerado pelos pacientes, além do tempo mais curto dos exames também permitir uma análise de um maior número de pacientes, tornando a técnica mais viável na prática clínica. No entanto, o cálculo do SUV é significativamente dependente de muitos fatores, sendo muito difícil, por exemplo, a comparação entre os valores obtidos em diferentes equipamentos, já que pequenas modificações nos procedimentos de realização do exame ou no desempenho do aparelho podem gerar alterações expressivas nos valores de SUV. Entre os fatores que afetam o SUV estão: a dependência do intervalo de tempo entre a injeção e a imagem; os parâmetros de aquisição da imagem (equipamento utilizado, correção de atenuação e espalhamento, algoritmo de reconstrução) e, para as abordagens que levam em conta os valores médios de SUV em uma determinada área, o algoritmo de delimitação do tumor (que pode ser por simples análise visual do operador, por limiares estabelecidos em relação ao valor máximo de SUV em determinado pixel de uma região tumoral delimitada de maneira semiautomática pelo software, ou mesmo delimitações automáticas mais sofisticadas, como por exemplo aquelas baseadas em parâmetros como frequência espacial e contraste para determinação das bordas lesionais). Quando o SUV é utilizado para avaliação de resposta à terapia, a assunção de que o clareamento plasmático permanece o mesmo antes e após a terapia é feita, o que pode não ser verdadeiro e levar a variações do SUV em decorrência da modificação do clareamento plasmático e não dos efeitos da terapia. Além disso, o fato de existirem diversas maneiras de se calcular o SUV, como

especificado acima (normalizado por massa total, superfície corporal ou massa corporal magra; com correção ou não pelos níveis glicêmicos), torna a utilização rotineira do SUV um assunto ainda mais complexo. Portanto, a padronização das metodologias para o cálculo do SUV tem grande potencial de impacto na prática clínica. Apesar de todas estas limitações, cálculos de SUV realizados nos mesmos centros e obedecendo parâmetros rigorosos de realização têm se mostrado úteis na avaliação da resposta à terapia antineoplásica em diversos cenários⁴⁶⁻⁴⁸.

1.5.2 Exemplos de técnicas quantitativas em PET/CT

Com relação às outras técnicas quantitativas, foram descritas: os "modelos compartimentais", também conhecidos como "modelos cinéticos"; os "métodos gráficos"; e a "análise de espectro".

Em relação ao modelo compartimental (MC), este método assume que o radiofármaco migra entre os compartimentos corporais, sendo que cada compartimento é homogêneo do ponto de vista bioquímico e fisiológico, e a taxa em que o radiofármaco migra entre estes compartimentos é descrita por uma equação diferencial de primeira ordem. O MC requer imagens dinâmicas iniciadas no momento da injeção e, geralmente, amostras de sangue arterial a fim de se medir a concentração do radiofármaco no plasma ao longo do tempo. As vantagens do método são sua confiabilidade (considerado o padrão ouro para quantificação com a PET) sendo independente do tempo de início de imagem e do clareamento plasmático, ao contrário do SUV. No entanto, o protocolo complexo de aquisição, que requer imagens dinâmicas e

cateterização arterial, é a grande limitação do MC^{49,50}.

Os métodos gráficos permitem estimar certas combinações de microparâmetros pela transformação das equações nas quais os modelos compartimentais se baseiam. Existem dois tipos de métodos gráficos: Logan e Patlak, que podem ser aplicados para traçadores reversíveis e irreversíveis, respectivamente em relação à sua distribuição⁵¹. Ambos os métodos requerem imagens dinâmicas e amostras arteriais, mas podem ser adaptados à ausência destes dados.

A análise do espectro, à semelhança com o MC, descreve a cinética do radiofármaco por uma série de compartimentos representando estados homogêneos no aspecto fisiológico e bioquímico. No entanto, a análise do espectro não requer nenhuma assunção *a priori* sobre o modelo, o que representa a principal vantagem do método. Assim como os outros dois métodos quantitativos descritos (modelo compartimental e métodos gráficos), a análise do espectro requer imagens dinâmicas e amostras arteriais, o que a torna pouco útil na prática clínica⁵².

Desta forma, devido à complexidade das outras técnicas quantitativas mais acuradas, que requerem imagens dinâmicas e amostras arteriais, o SUV acaba sendo o método semiquantitativo largamente mais utilizado na prática clínica.

No entanto, as conhecidas e já citadas limitações do SUV têm levado ao desenvolvimento de novas medidas (incluindo variações da própria técnica de SUV), algumas delas visando, por exemplo, a avaliação da carga tumoral (inclusive do corpo inteiro) e de parâmetros mais avançados de imagem (como

textura tumoral), estes cada vez mais estudados (também em outras áreas além da PET, como TC e RM) e agrupados sob o termo de radiômica (do inglês, *radiomics*), com crescente evidência de impacto clínico⁵³.

Carlier e Bailly⁵⁴ realizaram uma revisão do uso dos métodos quantitativos/semiquantitativos e discutiram os seus desenvolvimentos metodológicos no contexto da avaliação da resposta à terapia e seguimento dos pacientes utilizando imagens de PET com ¹⁸F-FDG. Estes autores colocam que o SUV é a métrica mais popular utilizada atualmente e é adotado em cerca de 90% dos laudos dos exames de PET⁵⁵. No entanto, outras técnicas derivadas do SUV têm ganhado espaço. Em uma tentativa de esquematizar o desenvolvimento destas técnicas semiquantitativas baseadas no SUV, Carlier e Bailly⁵⁴ dividiram-nas em três categorias: métricas de primeiras, segunda e terceira ordem. As métricas de primeira ordem são aquelas derivadas diretamente do volume de reconstrução sem nenhuma forma de pós-processamento. Nesta categoria estão classificados o SUV máximo e o SUV *peak*. As métricas de segunda ordem são aquelas que requerem uma etapa de segmentação para serem computadas e incluem o SUV médio, a medida de glicólise total da lesão (*total lesion glycolysis* [TLG]) e o volume metabólico tumoral (metabolic tumor volume [MTV]). As métricas de terceira ordem requerem, além da segmentação, processos adicionais de processamento e incluem as análises de parâmetros avançados como a textura de tumores.

Como referido acima, as duas principais métricas de primeira ordem são o SUV máximo (SUV_{max}) e o SUV pico (SUV_{peak}). O SUV_{max} nada

mais é do que o valor máximo encontrado em uma determinada região (com limite no *pixel* ou no *voxel*), enquanto o *SUV_{peak}* representa uma média dos valores de SUV em um pequeno volume de interesse, normalmente uma esfera com 1 cm³. Quando se utiliza o *SUV_{max}* ou o *SUV_{peak}*, toda a informação do metabolismo tumoral é reduzida a uma região muito limitada. Neste sentido, tem sido especulado que a realização de medidas que representem todo o tumor poderia refletir melhor a carga tumoral, e em última análise, a magnitude do acometimento neoplásico. Carlier e Bailly⁵⁴ colocam neste segundo grupo, que eles denominaram métricas de segunda ordem, o SUV médio (*SUV_{mean}*) que representa a média dos valores de SUV no tumor - aqui, vale uma ressalva com relação a esta classificação: o *SUV_{mean}*, na verdade, representa uma média dos valores de SUV dentro de determinada região, que pode ou não abranger toda a extensão do tumor, além disso, em áreas relativamente homogêneas, o *SUV_{mean}* pode resultar em valores semelhantes, independentemente do volume de análise. Neste sentido, o *SUV_{mean}* talvez seja melhor classificado como uma métrica de 1^a ordem ao invés de 2^a ordem - estas representadas pelo MTV que representa o volume do tumor determinado de maneira manual ou automática por um valor de corte de SUV, que pode tanto ser um valor fixo (por exemplo 2,5) ou uma porcentagem do *SUV_{max}* (por exemplo 40%), e o TLG, que representa uma multiplicação do MTV pelo *SUV_{mean}* na região, introduzido por Larson *et al.*⁵⁶. Por fim, têm-se as métricas de terceira ordem, que envolvem, entre outras, a análise da "textura" do tumor, ou, de maneira mais simples, a distribuição do radiofármaco dentro do tumor. O conceito por trás desta análise é o da

existência de uma relação entre as características histológicas do tumor e seu aspecto macroscópico à imagem^{57,58}. A heterogeneidade biológica do tumor é convencionalmente associada a diferentes características histológicas como metabolismo, proliferação celular, necrose, vascularização e grau de hipóxia. Estas propriedades podem afetar de maneira importante o prognóstico e a resposta ao tratamento. Desta forma, a obtenção de informações histológicas do tumor por sua avaliação macroscópica (principalmente por imagem) pode ser de grande importância para o manejo personalizado da doença. As técnicas de análise textural têm sido aplicadas a vários métodos de imagem, inclusive para as imagens de PET/CT utilizando diferentes radiofármacos, e como já dito anteriormente, enquadram-se em um campo de pesquisa crescente, a radiômica.

Além das métricas citadas, outras estão sendo propostas e avaliadas para o estabelecimento de medidas quantitativas e semiquantitativas de tumores. Neste cenário, como exemplo, uma métrica que foi mais recentemente proposta, e que se mostrou associada à sobrevida livre de doença ou sobrevida global em pacientes com tumores pulmonares não pequenas células, é a "esfericidade". A "esfericidade", que foi proposta por Apostolova *et al.*⁵⁹, é o desvio da massa tumoral em relação ao formato de esfera.

Portanto, as técnicas quantitativas e semiquantitativas têm sido objeto de intenso desenvolvimento na área de medicina nuclear, especialmente em oncologia, com a proposta de novas métricas e a análise de sua utilidade nas diversas situações clínicas, principalmente no estabelecimento do prognóstico

e na avaliação da resposta à terapia²⁹.

Particularmente no cenário de avaliação da resposta à terapia, muitos trabalhos têm mostrado a utilidade dos métodos quantitativos e semiquantitativos na definição do grau de resposta e na evolução do paciente, especialmente nos ensaios clínicos que avaliam o efeito de novas medicações oncológicas, possibilitando análise da carga tumoral de corpo inteiro e o efeito destas medicações sobre o tumor, não só pela detecção de mudanças anatômicas, mas principalmente funcionais/moleculares⁶⁰. Nesse contexto, é importante que se criem e se analisem métricas para avaliação de resposta à terapia, utilizando diferentes radiofármacos e em diferentes tumores.

No caso do ^{18}F -NaF esta lógica não é diferente, e a situação atual das técnicas quantitativas e semiquantitativas quando se utiliza este radiofármaco, principalmente na análise prognóstica e na avaliação da resposta à terapia, será discutida no próximo item.

1.5.3 Quantificação em ^{18}F -NaF PET/CT

A quantificação em exames de ^{18}F -NaF PET/TC tem sido utilizada para a avaliação de patologias benignas como cirurgia de revisão de próteses do quadril, avaliação da viabilidade de enxertos, tratamento médico de osteoporose e patologias malignas, neste último caso tanto para propósitos diagnósticos como para a avaliação evolutiva da doença metastática óssea, principalmente na avaliação de resposta à terapia, além da análise prognóstica⁶⁰⁻⁶⁵.

Assim como com a ^{18}F -FDG, discutido anteriormente, existem várias técnicas que podem ser utilizadas na avaliação quantitativa ou semiquantitativa do fluxo sanguíneo e metabolismo ósseo utilizando o ^{18}F -NaF^{30,37,66}. Algumas mais invasivas, necessitando de cateterização arterial³⁰ e outras menos invasivas utilizando o SUV^{37,66}. Além disso, trabalhos mais recentes têm utilizado variações da técnica de SUV, com o objetivo de avaliar a carga tumoral total^{31,67}.

No entanto, diferentemente do que ocorre com a ^{18}F -FDG, os métodos semiquantitativos ainda são pouco utilizados na prática clínica dos exames de PET/CT realizados com ^{18}F -NaF. Possíveis causas desta baixa utilização incluem a ausência de métricas específicas para este radiofármaco e a existência de poucos trabalhos científicos que demonstrem seu impacto clínico. Em relação às métricas específicas para este radiofármaco, o grupo de pesquisa da medicina nuclear do ICESP-HCFMUSP tem analisado variações técnicas da medida de SUV e, em trabalho prévio, mostrou que a normalização desta medida pelo volume ósseo (do esqueleto) pode ser mais adequada do que pela massa corpórea⁴² para exames de PET/CT com ^{18}F -NaF, pois a variação do volume ósseo não apresenta diferença significativa intergrupos, mesmo entre grupos de indivíduos com valores de massa corpórea muito diferentes. Estes dados foram corroborados em outro estudo do mesmo grupo, demonstrando diferença estatisticamente significativa na menor variabilidade do SUV médio do esqueleto normalizado pelo volume ósseo em relação ao SUV médio do esqueleto normalizado pela massa corpórea total e ao SUV médio do esqueleto sem normalização⁶⁸. Além disso,

mais recentemente, têm sido realizadas análises sobre a utilidade de medidas do SUV médio do esqueleto como indicador da carga total de doença óssea. Este tipo de análise servirá de base para os objetivos específicos deste trabalho.

Em resumo, como colocado nesta introdução, a ^{18}F -NaF PET/CT é um exame com alta sensibilidade, especificidade e acurácia na detecção e caracterização de metástases ósseas, e sua utilização na prática clínica tem aumentado nas últimas décadas. Além da maior acurácia em relação à cintilografia óssea convencional com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, o método apresenta como vantagem adicional o potencial para a realização de análises quantitativas/semiquantitativas dos exames. No entanto, este potencial quantitativo não tem sido rotineiramente utilizado devido à ausência de técnicas adequadas para se realizar esta quantificação e pela ausência de parâmetros básicos de normalidade fornecidos pela literatura. Além disso, apesar do método vir sendo empregado na detecção de metástases ósseas e na análise da progressão destas metástases, pouco tem sido estudado sobre a relação entre a carga total da doença metastática óssea e os demais parâmetros clínicos, bem como entre o padrão de progressão desta carga de doença e o prognóstico dos pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Desenvolver método para a análise semiquantitativa do esqueleto total em exames de ^{18}F -NaF PET/CT, com estabelecimento de valores normais em pacientes não metastáticos.

2.2 Objetivos específicos

a) Avaliar se a medida da carga total de doença óssea em exames de ^{18}F -NaF PET/CT está associada ao prognóstico em pacientes com metástases ósseas de câncer de mama e em pacientes com metástases ósseas de câncer de próstata.

b) Avaliar se o nível do antígeno prostático específico (PSA) está correlacionado à carga total de doença óssea metastática medida em exames de ^{18}F -NaF PET/CT em pacientes com câncer de próstata.

c) Avaliar se a evolução da carga total da doença óssea em exames de ^{18}F -NaF PET/CT está associada ao prognóstico em pacientes com metástases ósseas de câncer de mama e em pacientes com metástases ósseas de câncer de próstata.

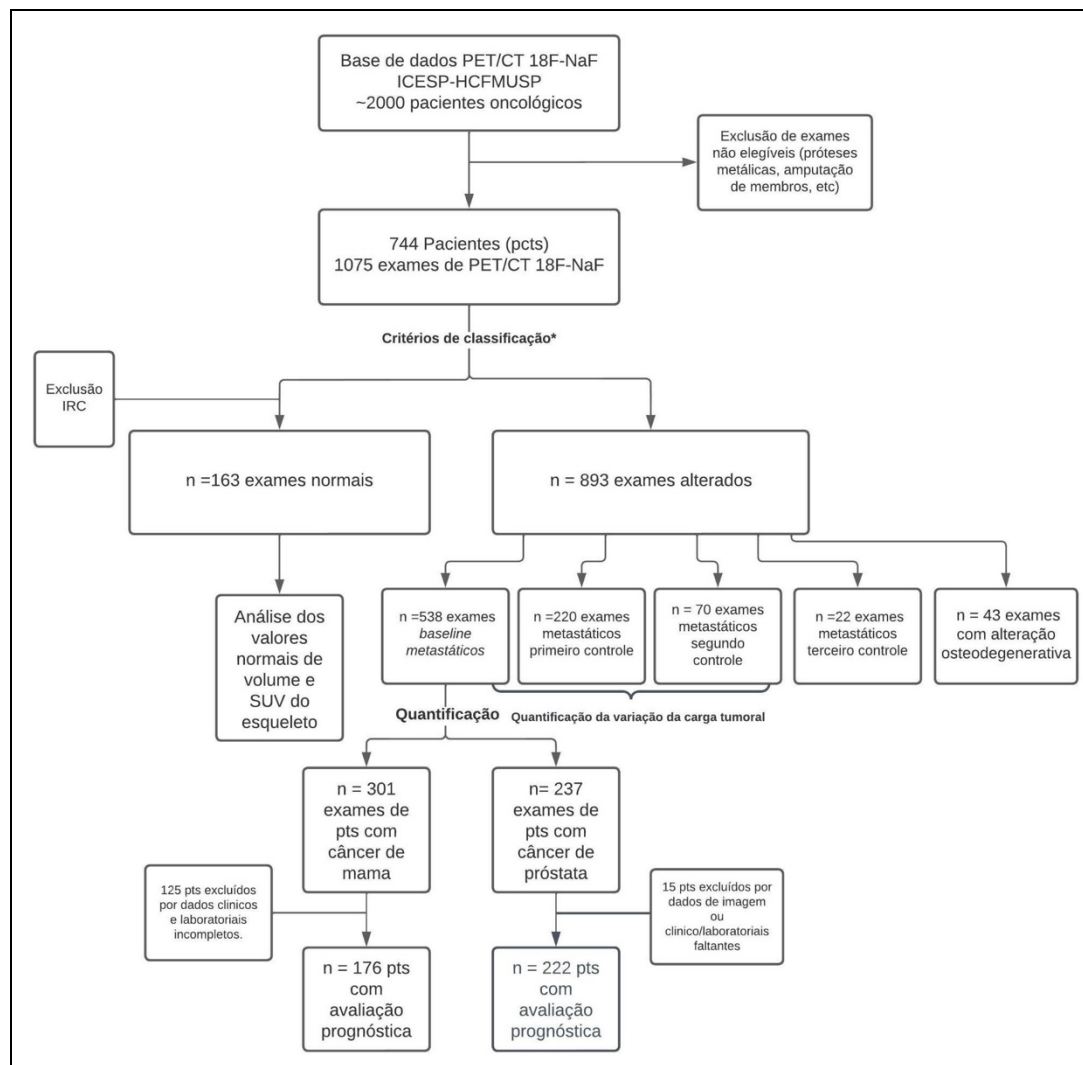
3 MÉTODOS

Foi obtida aprovação do comitê de ética institucional antes do estudo ser iniciado (número do parecer consubstanciado do CEP: 2.235.204 de 23 de agosto de 2017) (Anexo A). A assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) foi dispensada em decorrência da natureza retrospectiva da coleta dos dados.

3.1 Casuística

Foram analisados exames de PET/CT ^{18}F -NaF de 744 pacientes (total de 1075 exames), realizados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 2011 e 2018. Estes estudos foram retirados de uma base de dados de mais de 2.000 exames feitos em pacientes oncológicos para rastreamento, diagnóstico e acompanhamento de metástases ósseas, sendo, portanto, definida uma amostra de conveniência. Os exames foram divididos inicialmente segundo a presença ou ausência de metástases ósseas (Figura 2). A definição da presença de metástases ósseas foi baseada nos achados visuais metabólicos e anatômicos dos exames de ^{18}F -NaF-PET/CT (avaliados por dois observadores experientes, com mais de 10 anos de experiência na área de medicina nuclear, e pelo menos 5 anos de experiência com ^{18}F -NaF-

PET/CT), resultado de outros exames de imagem (ressonância magnética ou tomografia computadorizada dedicada) quando disponíveis ou em estudos de seguimento com ^{18}F -NaF-PET/CT/cintilografia óssea com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP.



IRC = Insuficiência Renal Crônica

* Vide critérios de classificação na seção 3.1

Figura 2 - Diagrama da casuística e agrupamento dos exames

3.1.1 Exames normais

Foram coletados e analisados 163 exames de PET/CT ^{18}F -NaF de pacientes definidos como normais (incluindo aqueles sem qualquer alteração visualmente detectável e aqueles com mínimas alterações de aspecto osteodegenerativo não classificadas como neoplásicas) pelos observadores. Foram excluídos pacientes que pudessem ter o diagnóstico de insuficiência renal crônica, com base em valor arbitrário de creatinina sérica menor do que 1,6 mg/dl (não foi realizada medida da TFG), para eliminar a possível influência de maiores quantidades do radiofármaco em tecidos extraósseos devido à redução no clareamento do radiofármaco circulante (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos pacientes do grupo de exames definidos como normais

Sexo	n	%		
Feminino	131	80.37		
Masculino	32	19.63		
	Média	SD	Max	Min
Idade (anos)	52,66	13,18	91,09	24,05
Creatinina (mg/dL)	0,75	0,19	1,53	0,28
Massa corpórea (kg)	67,07	12,31	108,00	39,00
Volume do esqueleto (L)	5,72	0,86	8,76	3,57

3.1.2 Exames alterados

Foram coletados e analisados 893 exames de PET/CT ^{18}F -NaF de 581 pacientes com câncer de próstata e mama, cujas características se encontram resumidas na Tabela 2. Os exames alterados foram classificados como metastáticos (538 pacientes) ou como não metastáticos, mas com imagem alterada pela presença de processo degenerativo osteoarticular (43 pacientes). Os exames não foram subclassificados visualmente em relação à extensão da doença metastática (como por exemplo em oligo ou polimetastáticos, sendo ambos os fenótipos incluídos na amostra). No entanto, na amostra de exames considerados como metastáticos, 48 (8,9%) tinham acometimento difuso do esqueleto, sem identificação de áreas focais e com pobre visualização de excreção pelas vias urinárias, configurando padrão conhecido como *superscan*.

Tabela 2 - Características dos pacientes do grupo de exames definidos como alterados

Sexo	n	%		
Feminino	329	56,6		
Masculino	252	43,4		
Alteração				
Metástases ósseas câncer de mama	301	51,8		
Metástases ósseas câncer de Próstata	237	40,8		
Osteodegenerativo	43	7,4		
	Média	SD	Min	Max
Idade (anos)	63,3	12,85	27,4	90,1
Creatinina (mg/dL)	0,91	0,61	0,29	7,96
Massa corpórea (kg)	69,68	14,2	34	139
Volume do esqueleto (L)	5,91	1,07	3,41	9,6

3.2 Aquisição das imagens de $^{18}\text{F-NaF}$ PET/CT

Os exames de $^{18}\text{F-NaF}$ PET/CT, assim como os outros exames de PET/CT, foram adquiridos em equipamento Discovery 690[®] com Time-of-Flight (General Electric, Waukesha, WI, USA). Foram administrados, aproximadamente, 185 MBq de $^{18}\text{F-NaF}$, por via endovenosa e, aproximadamente 45 a 60 minutos após a injeção, todos os pacientes foram submetidos à aquisição de imagens de corpo inteiro (vértex do crânio aos dedos dos pés), utilizando aquisição tridimensional (3D). As imagens de emissão foram obtidas com 1 minuto por posição de mesa (15 cm de eixo axial por posição com 3 cm de sobreposição), com 13 a 15 posições de mesa por paciente. As imagens de TC foram obtidas para a realização de correção de atenuação e correlação anatômica, sem a administração de meio de contraste iodado. Os parâmetros de aquisição da TC foram: corrente de tubo fixa em 30 mAs, 120 kVp, 0,5 segundo de tempo de rotação, pitch de 1,375 e espessura axial de corte de 3,75 mm. A reconstrução das imagens PET foram realizadas utilizando técnica iterativa (*ordered subset expectation maximization* - OSEM) com duas iterações e 24 subsets para todos os estudos. A reconstrução das imagens da TC foi realizada utilizando o método de retroprojeção filtrada (*Filtered Back Projection* -[FBP]) utilizando o filtro GE BONE PLUS[®].

3.3 Determinação do volume do esqueleto e dos SUVs do esqueleto.

Para determinação do volume do esqueleto e da carga tumoral total nos exames de ^{18}F -NaF PET/CT foi utilizado o software AMIDE⁶⁹. Um volume de interesse (VOI) foi gerado automaticamente por metodologia de isocontorno com limite visual empírico (*threshold*) mínimo de atenuação 120 Unidades Hounsfield (UH) a partir do componente da tomografia computadorizada do exame de PET/CT, ou seja, as estruturas com atenuação acima de 120UH (geralmente ossos) foram incluídas. Para facilitação da propagação do isocontorno pelo esqueleto e maior homogeneidade do VOI, foi aplicado um filtro gaussiano para suavização das imagens (com *full width at half maximum* [FWHM] de 15 mm). A propagação do isocontorno consiste na extensão automática, da área óssea inicialmente definida, para todas as demais estruturas ósseas do esqueleto, feita de maneira automática pelo software após o reconhecimento de estruturas vizinhas com valores semelhantes de atenuação, por contiguidade. O valor de 120 UH, em nossa experiência prévia, é aquele que melhor discrimina o esqueleto em relação às partes moles, no contexto da necessidade de propagação do isocontorno. A seleção inicial, por padronização, foi definida no colo femoral⁴². Após a aferição visual do VOI, este é definido como adequado ou não para a análise e, em caso positivo, aplicado automaticamente no componente PET do exame de PET/CT. Em uma pequena parte dos casos foi necessário um ajuste empírico no valor do limiar, que teve como intervalo de 70-170 UH, de acordo com a análise visual do VOI, no entanto a média de valores foi muito próxima à do valor proposto de 120UH ($119,26 \pm 7,95$). Em casos muito raros de estruturas não ósseas com atenuação acima de 120UH, como por

exemplo próteses, dispositivos metálicos ou calcificações anômalas significativas de partes moles, o VOI foi ajustado para não as incluir ou, no caso destas últimas, incluir em menor quantidade possível. Após estas etapas é gerado um VOI que representa todo o esqueleto, cujos valores de volume e SUV são automaticamente calculados pelo software. O volume total do VOI corresponde ao volume do esqueleto e o SUV médio no volume (SUV_{mean}/SUV médio), corresponde à concentração média do radiofármaco no VOI, ou seja, a magnitude de concentração fisiológica óssea do radiofármaco nos exames normais e a soma desta com a carga tumoral óssea total nos exames com metástases ósseas (Figuras 3, 4, 5 e 6). O valor de SUV máximo encontrado no VOI também foi automaticamente calculado pelo software.

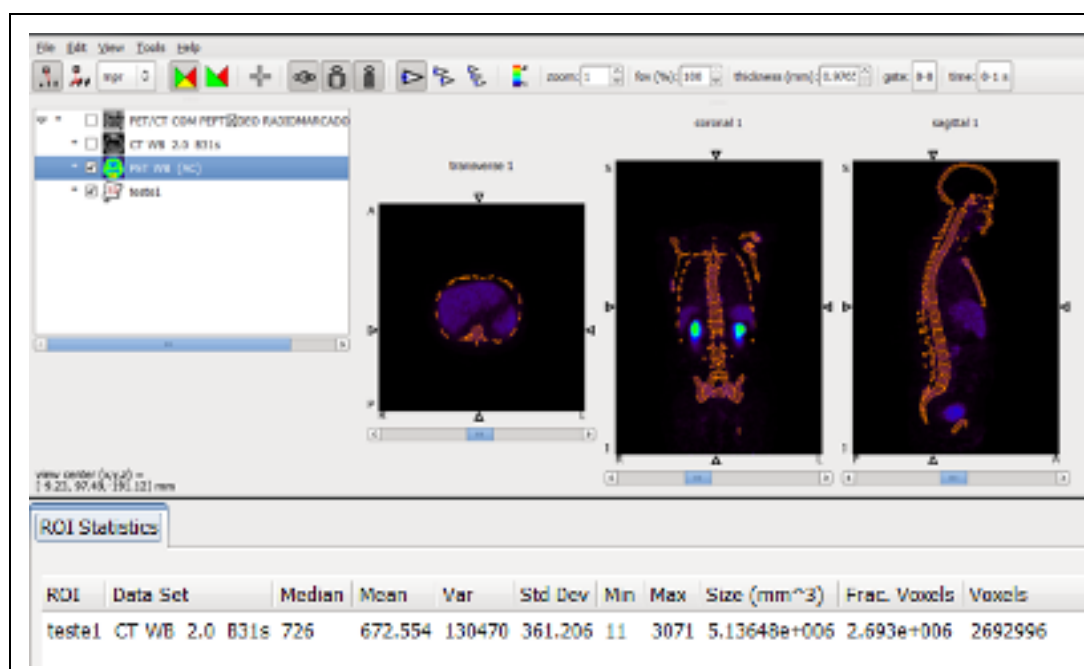


Figura 3 - Exemplo de geração do VOI do esqueleto. Exemplo de determinação de VOI do esqueleto a partir de *threshold* de 120 UH em exame de PET/CT, com as medidas de geradas automaticamente pelo software AMIDE. Notar a exclusão automática das áreas de distribuição em partes moles, já que o VOI é delimitado baseando-se na delimitação do esqueleto no componente da tomografia computadorizada

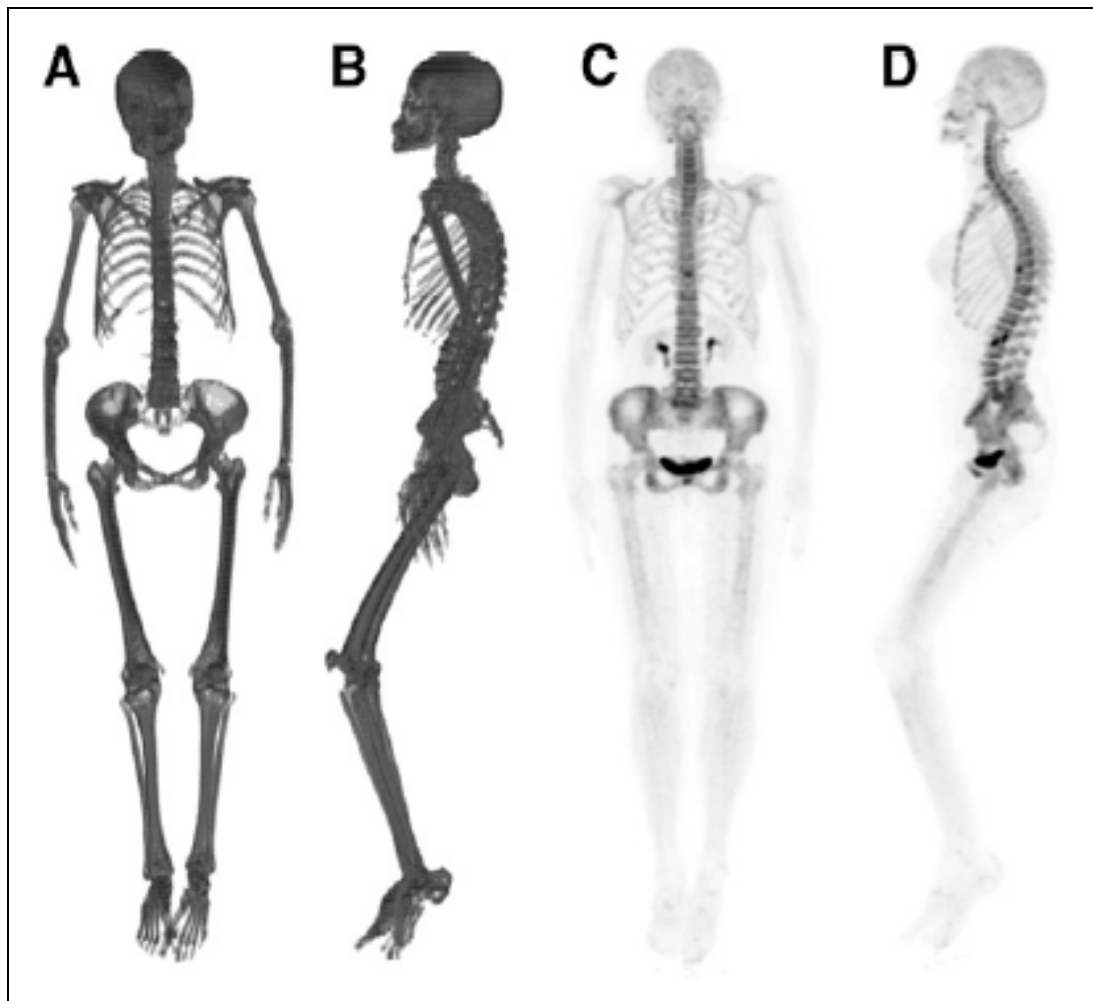


Figura 4 - Reconstruções volumétricas do esqueleto em 3D. Exemplos de reconstruções renderizadas a partir do VOI gerado em software, com um *threshold* de 120 UH (A na projeção coronal e B na projeção sagital), obtido no componente da tomografia computadorizada de um exame de ^{18}F -NaF PET/CT considerado normal. (C e D) Projeções coronal (C) e sagital (D) das imagens MIP reconstruídas a partir do componente PET do mesmo exame



Figura 5 - Reconstruções volumétricas do esqueleto em 3D. Exemplo reconstruções 3D do VOI do esqueleto (esq) e MIP da PET (dir), gerados a partir de exame de ^{18}F -NaF PET/CT em paciente com câncer de mama. Convém ressaltar que as imagens do VOI não são imagens de tomografia computadorizada, e sim imagens de um volume renderizado em 3D, criado a partir da delimitação do esqueleto na tomografia computadorizada

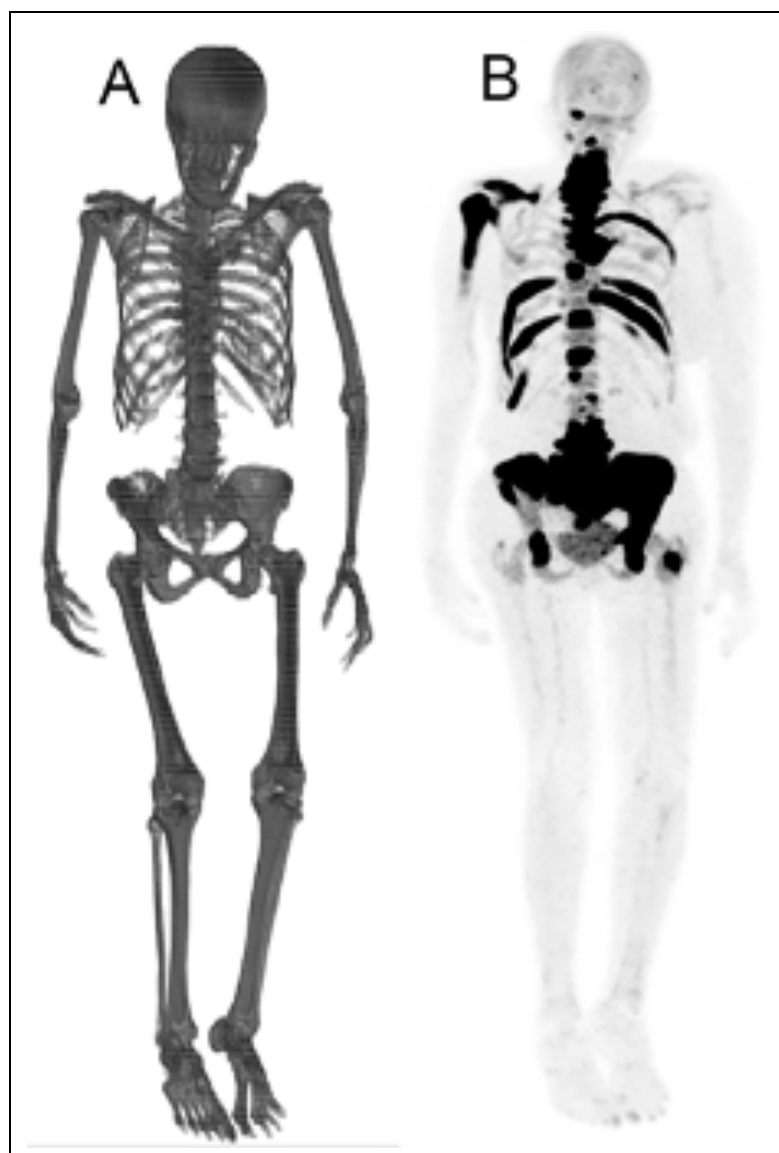


Figura 6 - Reconstruções volumétricas do esqueleto em 3D. Exemplo de reconstruções 3D do VOI do esqueleto (A) e MIP da PET (B), nas projeções coronais, geradas a partir de exame de ^{18}F -NaF PET/CT em paciente com câncer de mama com carga tumoral óssea elevada

Em alguns pacientes, a técnica de determinação dos VOIs pode apresentar dificuldades, como por exemplo naqueles com maior massa corpórea. Neste caso, devido à degradação das imagens de tomografia computadorizada (com consequente imprecisão dos valores de UH nos *voxels*), especialmente no protocolo institucional adotado, o software pode ter dificuldade de realizar a propagação dos limites do VOI pelo esqueleto,

resultando em VOIs com áreas incompletas do esqueleto. Quando esta perda ocorre em áreas de extremidades (Figura 7) assumiu-se o valor como não relevante perto do volume total do esqueleto e deu-se prosseguimento com a análise normalmente. Quando há exclusão de áreas mais significativas, o software permite a complementação com novos VOIs necessários até que todo o volume ósseo seja incluído, somando-os para resultar no volume ósseo total (Figura 8).

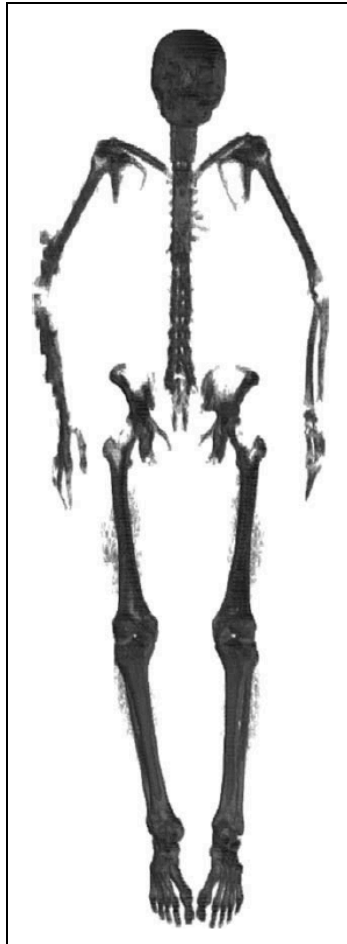


Figura 7 - Reconstrução 3D do VOI em paciente obeso. Exemplo de reconstrução 3D de um grupo de VOI's necessários (total de 7) para abranger a maior parte do esqueleto em paciente com 112 kg⁴². Notar que mesmo após a composição, algumas áreas (ex: costelas) podem não ser incluídas nestes pacientes com extremos de massa corpórea

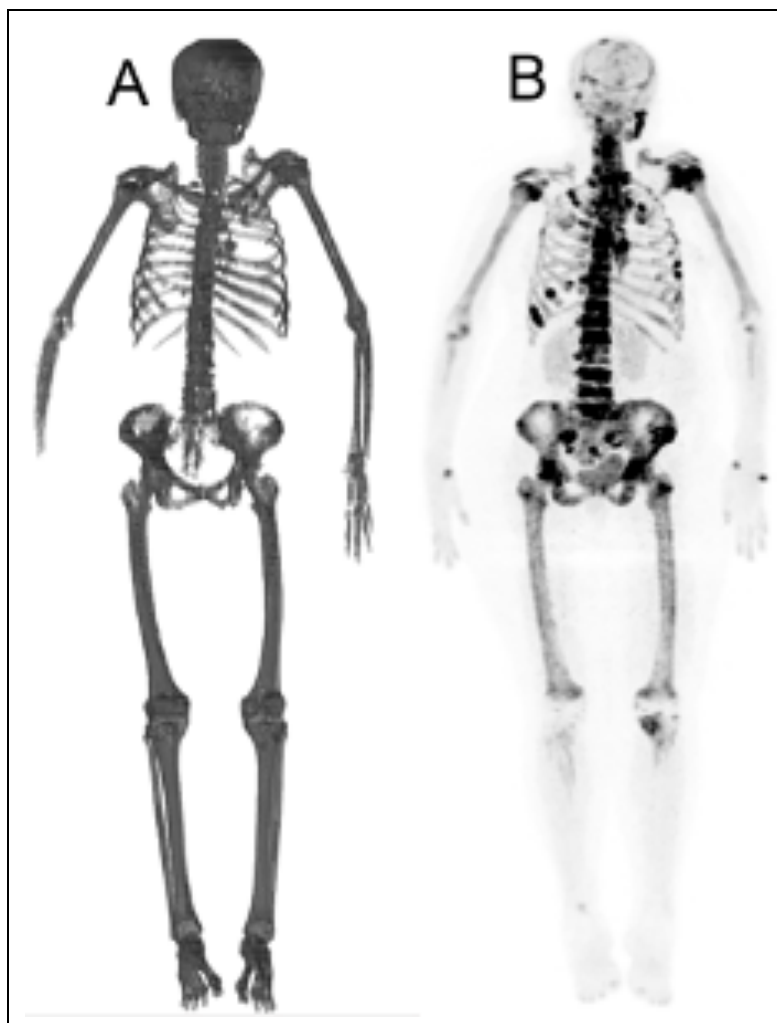


Figura 8 - Exclusão de extremidade no VOI. Exemplo de reconstrução 3D na projeção coronal do VOI (A) em paciente com câncer de mama com múltiplas metástases ósseas (B-¹⁸F-NaF PET/CT com reconstrução MIP em projeção coronal), com não inclusão de extremidade, sem prejuízo à quantificação. Notar que que a mão direita da paciente não foi incluída na delimitação do VOI

Esta análise foi feita para obtenção dos valores normais de SUV médio do esqueleto e de carga tumoral óssea total respectivamente nos grupos de exames normais e metastáticos. A abordagem para determinação de valores normais do SUV médio do esqueleto, juntamente com a metodologia de obtenção do VOI acima descrita, contemplam o objetivo geral desta tese.

3.4 Normalização do SUV do esqueleto (SUV médio) pelo volume do esqueleto

Após a determinação do volume e do SUV médio do esqueleto, os valores de SUV foram também normalizados para o volume do esqueleto (SUV médio BV), segundo a seguinte equação (Equação 2):

$$SUV_{\text{médio BV}} = (SUV_{\text{médio}} \div \text{massa corpórea em kg}) \times \text{Volume do esqueleto em L}$$

Equação 2 - Cálculo do SUV médio do esqueleto normalizado pelo volume do esqueleto

A normalização pelo volume do esqueleto foi realizada com o objetivo de reduzir o impacto da variação da massa corpórea e sua variabilidade na determinação dos valores do SUV do esqueleto. Essa abordagem foi realizada em todos os exames, mas foi particularmente explorada no grupo de exames normais.

Também no grupo de pacientes normais foram obtidos os valores de SUV sem normalização (SUV médio SN) através da seguinte equação (Equação 3).

$$SUV_{\text{médio SN}} = SUV_{\text{médio BW}} \div \text{Massa do paciente kg}$$

Equação 3 - Cálculo do SUV médio do esqueleto sem normalização pela massa corpórea ou volume do esqueleto

Para análise do impacto de cada método de normalização do SUV médio no grupo de pacientes normais, foi calculada também a variabilidade do SUV médio para cada paciente, com o objetivo verificar a influência de eventuais variações de massa no cálculo do SUV médio do esqueleto e possível interferência nos valores normais (Equação 4):

$$\text{Variabilidade do SUV médio} = ([\text{SUV médio} - \text{média do SUV médio}] \div \text{média do SUV médio})$$

Equação 4 - Cálculo da variabilidade do SUV médio do esqueleto

3.5 Dados clínicos

Os dados clínicos foram extraídos dos prontuários eletrônicos dos pacientes. As idades dos pacientes foram medidas de acordo com o primeiro exame de ^{18}F -NaF PET/CT coletados. Os exames de ^{18}F -NaF PET/CT *baseline* metastáticos foram definidos como os primeiros disponíveis no sistema PACS (*Picture archiving and communication system*) para coleta. Os exames de creatinina, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica e marcadores tumorais (Ca 15.3 para as pacientes com câncer de mama e PSA para os pacientes com câncer de próstata) foram coletados na data mais próxima disponível em relação à realização do exame de ^{18}F -NaF PET/CT, sendo definido o intervalo máximo de 3 meses antes ou após a PET/CT como limite, considerando o padrão habitualmente adotado para o intervalo mínimo de repetição dos exames funcionais ósseos, bem como características fisiopatológicas da remodelação óssea⁷⁰⁻⁷². Para os pacientes com câncer de mama foram coletadas também as informações sobre: tipo histológico do tumor, status dos receptores hormonais e expressão de human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2). Para os pacientes com câncer de próstata foram coletados os dados do escores de Gleason, presença ou ausência de variante histológica agressiva (principalmente neuroendócrina) e linhas de quimioterapia (até a segunda). Os dados de desfecho (sobrevida) foram coletados baseando-se na última informação disponível no prontuário, em

consultas periódicas (última rodada de consulta em junho de 2020). Os dados complementares de estadiamento oncológico (ex: TNM, metástases viscerais) também foram coletados com base em outros exames de imagem disponíveis no mesmo momento do ^{18}F -NaF PET/CT.

3.5.1 Resumo das características dos pacientes utilizados para a análise de prognóstico em câncer de mama

As características dos pacientes selecionados para avaliação prognóstica em câncer de mama estão demonstradas na Tabela 3.

Tabela 3 - Características do grupo de 176 pacientes selecionados para análise prognóstica no câncer de mama

Variáveis	Média	DP	Min	Max
Idade (anos)	56,9	13,4	27,4	88,2
SUVmax esqueleto	48,5	22,6	6,2	144,2
SUV médio esqueleto	3,2	0,9	0,3	6,1
SUV médio esqueleto (BV)	0,26	0,10	0,003	0,59
Creatinina (mg/dL)	0,7	0,3	0,3	2,7
CA15-3 (unidades/mL)	438,1	1412,4	7,0	12000,0
FA (unidades/mL)	142,1	133,8	21,1	955,0
Δt diagnóstico até o PET (dias)	1194,7	1451,9	-1*	6794
Seguimento (dias)	941,9	578,4	21	2711
	Ausente (%)	Presente (%)		ND (%)
Metástases viscerais	131 (74)	45 (26)		0 (0)
Receptor de estrógeno	18 (10)	156 (89)		2 (1)
Receptor de progesterona	41 (23)	130 (74)		5 (3)
HER-2	139 (79)	35 (20)		2 (1)
	CDI (%)	CLI (%)	Outros (%)	ND (%)
Subtipo histológico	153 (87)	14(8)	4(2.3)	5(2.8)

DP: Desvio-Padrão; Min = Mínimo; Max = Máximo; FA = Fosfatase alcalina; ND = Não Disponível; CDI = carcinoma ductal invasivo; CLI = Carcinoma lobular invasivo HER-2 = *Human epidermal growth factor receptor 2*; BV = Normalização do SUV médio pelo volume do esqueleto.

*O ^{18}F -NaF PET/CT foi realizado antes do resultado histológico confirmatório de câncer de mama

Estas variáveis apresentadas na Tabela 3 foram separadas em dois grupos para as análises univariada e multivariada de sobrevida, segundo o melhor ponto de corte selecionado através da máxima diferença de sobrevida entre os grupos, definida por teste estatístico específico.

3.5.2 Resumo das características dos pacientes utilizados para a análise de prognóstico em câncer de próstata

As características dos pacientes selecionados para avaliação prognóstica em câncer de próstata estão demonstradas na Tabela 4.

Tabela 4 - Características do grupo de 222 pacientes selecionados para análise prognóstica no câncer de próstata

Variáveis	Média	DP	Min	Max
Idade (anos)	69,44	9,15	44	91
Creatinina (mg/dL)	1,12	0,82	0,8	2,4
PSA (ng/mL)	360,76	1185,21	0,0002	10000
FA (unidades/mL)	327,44	537,80	34	4687
DHL (Unidades/L)	611,24	1966,67	94	22070
SUVmax esqueleto	59,27	30,74	14,26	174,09
SUV médio esqueleto	3,32	1,15	1,70	7,56
SUV médio esqueleto (BV)	0,31	0,15	0,02	0,71
Tempo de Seguimento (dias)	788,35	590,35	15	3031
Δt diagnóstico até o PET (dias)	1228,91	1274,03	-60*	7157
	Ausente (%)	Presente (%)		ND (%)
Escore de Gleason > 7	46 (20,8)	110 (49,5)		66 (29,7)
Variante histológica agressiva	216 (97,3)	6 (2,7)		-
Doença visceral	214 (96,4)	9 (3,6)		-

DP: Desvio-Padrão; Min = Mínimo; Max = Máximo; PSA = Antígeno Prostático Específico; FA = Fosfatase alcalina; DHL = Desidrogenase Láctica; BV = Normalização do SUV médio pelo volume do esqueleto.

*O ¹⁸F-NaF PET/CT foi realizado antes do resultado histológico confirmatório de câncer de próstata

Considerando-se os tratamentos prévios, 42 (18,9%) dos 222 pacientes deste grupo já tinham sido tratados com primeira linha de quimioterapia e 20 (8,9%) com segunda linha de quimioterapia.

3.5.3 Métodos utilizados para a análise de variação da carga tumoral em pacientes com câncer de mama e próstata

Para esta análise, foram utilizados os pacientes que, além do ^{18}F -NaF PET/CT inicial (*baseline* n=581), tinham o segundo (n=220) e o terceiro (n=70) exames realizados durante o tempo de seguimento (conforme Figura 2). A análise foi feita com dois pontos no tempo (2 exames), incluindo aqueles pacientes com exame inicial e primeiro controle, e com três pontos no tempo (três exames), que incluiu os pacientes que tinham o exame inicial e até dois controles no tempo de seguimento. Os controles adicionais, acima do segundo (n=22 com quatro exames, n=6 com cinco exames e n=1 com seis exames), foram excluídos pelo baixo número disponível. Dentre os pacientes com pelo menos dois exames, para possibilitar a análise da variação da carga tumoral incluindo os pacientes com três exames, foi calculada uma variação média da carga tumoral, tendo como referência o exame inicial, entre o segundo e o terceiro exames, criando-se, assim um segundo exame "médio" virtual, permitindo a homogeneização destes pacientes com aqueles que tinham somente dois exames. Todos esses cálculos foram realizados com os pacientes da coorte completa (mama e próstata) e separadamente para as coortes de pacientes com câncer de próstata e mama, utilizando-se os valores de SUV médio normalizado pela massa corpórea e pelo volume do esqueleto.

3.6 Análises Estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares Microsoft Excel® (Microsoft Inc, EUA) e SPSS® (versões 20.0 e 29.0; IBM, Armonk, NY, EUA). A realização específica do teste de Lausen⁷³ para dicotomização de variáveis contínuas e determinação de pontos de corte (ex: SUV médio) foi feita com o software R (versão 3.6.1). O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$.

3.6.1 Análises estatísticas no grupo de pacientes normais

Para registro da diferença entre as médias de idades nos grupos masculino e feminino foi utilizado o teste-t para amostras independentes. Para o cálculo da diferença entre as médias de massa corporal e volume do esqueleto entre os grupos feminino e masculino foi usado o teste U de Mann-Whitney. Para aferição de distribuição normal das variáveis idade, massa corporal e volume do esqueleto foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Para comparação entre as variabilidades dos diferentes métodos de normalização do SUV médio do esqueleto, foi utilizado o teste de Wilcoxon pareado monocaudado pois a hipótese foi a variabilidade do SUV médio no método de normalização pelo volume ósseo ser menor do que aquela pela massa corpórea.

3.6.2 Análises estatísticas no grupo de pacientes alterados

3.6.2.1 Avaliação prognóstica nos pacientes com câncer de mama

Na análise univariada, para divisão dos pacientes em dois grupos com máxima diferença de sobrevida entre si, foi utilizado o teste de Lausen para variáveis contínuas⁷³. Para variáveis dicotômicas foi utilizado o teste de Log Rank (Mantel-Cox) com o método de Kaplan-Meier. Para a análise multivariada de sobrevida foi utilizado o modelo de regressão de Cox, utilizando as variáveis com valor de p menor do que 0,1 na análise univariada. Para efeito de ilustração, foram utilizadas também curvas de Kaplan-Meier para as variáveis com significância estatística na análise multivariada. Para a comparação intergrupos do intervalo de tempo decorrido desde o diagnóstico até a realização do ¹⁸F-NaF-PET/CT foi utilizado o teste t não pareado, após realização do teste de Kolmogorov-Smirnov para aferição da distribuição normal.

3.6.2.2 Avaliação prognóstica nos pacientes com câncer de próstata

Para a análise univariada de associação dos parâmetros relacionados ao ¹⁸F-NaF PET/CT com a sobrevida foi utilizada regressão de Cox e a análise de Kaplan-Meier com o teste de log rank (Mantel-Cox) para as variáveis dicotômicas. As variáveis com significância estatística ($p < 0,05$, pois não havia valores de p entre 0,05 e 0,1, como nos pacientes com câncer de mama) na análise univariada foram incluídas na análise multivariada, realizada por regressão de Cox. Esta abordagem estatística foi então complementada com a realização do teste de Lausen⁷³ para os parâmetros de maior interesse (*SUVmean* e *SUVmax*), permitindo a identificação dos valores de maior

discriminação em relação à sobrevida e a criação de dois novos grupos de pacientes para novas análises multivariada e univariada de Kaplan-Meier (log rank Mantel-Cox), agora com os valores de SUV sendo agrupados de forma dicotômica (acima e igual/abaixo do ponto de corte predeterminado). Da mesma forma do que na análise prognóstica dos pacientes com câncer de mama, também foi feita nesta etapa a comparação intergrupos do intervalo de tempo decorrido desde o diagnóstico até a realização do ^{18}F -NaF-PET/CT para os grupos com valores acima ou igual abaixo de SUV em relação ao ponto de corte, porém utilizando-se U de Mann-Whitney por fuga à distribuição normal neste grupo ao teste de Kolmogorov-Smirnov.

3.6.2.3 Avaliação da associação do antígeno prostático específico (PSA) à carga total de doença óssea (^{18}F -NaF - PET/CT) em pacientes com câncer de próstata

Para esta análise inicialmente medimos o desvio da normalidade nas amostras de SUV normalizado pela massa corpórea (BW) e pelo volume ósseo (BV), bem como na amostra dos valores de PSA, através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, verificado o desvio da distribuição normal, foi aplicado o teste de Spearman para determinação do coeficiente de correlação entre os valores de PSA e de carga tumoral medida nos exames de ^{18}F -NaF PET/CT da coorte com câncer de próstata.

3.6.2.4 Associação da evolução da carga tumoral e o prognóstico em pacientes com câncer de mama e próstata

Para esta análise foi utilizada também a regressão de Cox para determinação de associação entre a variação média da carga tumoral e o prognóstico. Para análises dicotômicas de grupos de variação distinta da carga tumoral em relação a um ponto de corte, foi utilizado o teste de Log Rank (Mantel-Cox) com o método de Kaplan-Meier.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados exames normais

4.1.1 Desenvolvimento de metodologia para quantificação e obtenção de valores normais

A respeito do desenvolvimento da metodologia para quantificação em exames de ^{18}F -NaF PET/CT, o método proposto nesta tese mostrou-se factível e o uso de um software gratuito de análise e processamento de imagens DICOM (*Digital imaging and communications in medicine*) mostrou-se suficiente para a obtenção dos parâmetros planejados, consistindo, portanto, em uma metodologia de uso viável para o objetivo proposto.

Os valores normais de SUV médio no esqueleto foram obtidos do grupo de pacientes não metastáticos com exames avaliados como normais. Neste grupo convém notar maior proporção de mulheres, devido às características da amostra (exames normais em meio a pacientes oncológicos com câncer de próstata e mama), com o grupo de mulheres tendo média de idade significativamente menor em relação ao grupo masculino, o que certamente eleva a proporção de diagnósticos precoces (com menor probabilidade de metástases ósseas) e, ao mesmo tempo, reduz a probabilidade de alterações degenerativas osteoarticulares significativas, que são dependentes da idade. O grupo feminino também apresentou volume do esqueleto significativamente menor em relação ao masculino, diferentemente da massa corpórea, que não apresentou diferença estatística entre os grupos (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição das variáveis idade, massa corpórea e volume do esqueleto entre os grupos feminino e masculino na coorte de pacientes normais

Variáveis	Idade		Massa Corpórea		Volume do esqueleto	
	F	M	F	M	F	M
Média	49,40	66,00	66,87	67,90	5,50	6,57
Desvio-Padrão	10,71	14,10	12,10	13,01	0,67	1,00
Mínimo	26	24	39	46	3,57	4,65
Máximo	76	91	108	102	7,32	8,76
p	<0,001*		0,74 [†]		<0,001 [†]	

* = valor de p calculado pelo teste-t; † = valor de p calculado pelo teste U de Mann-Whitney
F = Feminino; M = Masculino

Além do SUV médio "padrão" normalizado pela massa corpórea, foram obtidos os valores normais de SUV médio normalizados pelo volume do esqueleto e sem normalização por massa ou volume, de toda a amostra. Estes valores (média, desvio-padrão, máximo e mínimo) estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6 - Valores de SUV médio do esqueleto no grupo de pacientes considerados normais, segundo as normalizações do SUV pela massa corporal (BW), volume do esqueleto (BV) e sem normalização (SN)

SUV médio do esqueleto	Média	Desvio- Padrão	Máximo	Mínimo
SUV médio BW	2,6	0,52	4,22	1,5
SUV médio BV	0,22	0,04	0,33	0,12
SUV médio SN	0,04	0,01	0,07	0,02

BW = Body Weight - Normalização do SUV pela massa corpórea; BV = Bone Volume – Normalização do SUV pelo volume do esqueleto; SN = Sem Normalização

Adicionalmente, a análise de variabilidade entre estas três metodologias revelou os seguintes valores, demonstrados na Tabela 7.

Tabela 7 - Variabilidades do SUV médio do esqueleto para as três metodologias de normalização

Variabilidade SUV médio do esqueleto	Média	Desvio-Padrão	Máximo	Mínimo
Variabilidade SUV médio BW	0,16	0,12	0,62	0,00
Variabilidade SUV médio BV	0,13	0,10	0,47	0,00
Variabilidade SUV médio SN	0,16	0,12	0,67	0,00

BW = Body Weight - Normalização do SUV pela massa corpórea; BV = Bone Volume – Normalização do SUV pelo volume do esqueleto; SN = Sem Normalização

A comparação entre as variabilidades das três metodologias demonstrou menor variabilidade do SUV médio do esqueleto normalizado pelo volume do esqueleto (BV) em relação às duas outras técnicas, como demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Comparação entre as variabilidades dos diferentes métodos de normalização do SUV médio. As células em cinza representam valores de p estatisticamente significativos

Comparação entre as variabilidades	p
Variabilidade SUV médio BV x Variabilidade SUV médio BW	0,03
Variabilidade SUV médio BV x variabilidade SUV médio SN	< 0,01
Variabilidade SUV médio BW x SUV médio SN	0,4

BW = Body Weight - Normalização do SUV pela massa corpórea; BV = Bone Volume – Normalização do SUV pelo volume do esqueleto; SN = Sem Normalização

4.2 Resultados exames alterados - Prognóstico câncer de mama.

Para a avaliação prognóstica nos pacientes com câncer de mama, foram analisados 176 pacientes dos 301 inicialmente selecionados. O tempo médio de seguimento foi de 966 dias (DP 606 Intervalo 21-2921 dias). Dos 176 pacientes analisados, 138 (78,4%) morreram durante o seguimento.

A Tabela 9 demonstra os resultados da análise univariada para a

diferença na sobrevida entre os grupos de pacientes com câncer de mama classificados segundo os resultados dos parâmetros obtidos nos exames de ^{18}F -NaF PET/CT e nos demais parâmetros clínicos, laboratoriais e histológicos.

Tabela 9 - Resultados da análise univariada. As variáveis foram divididas em dois grupos para análise de sobrevida

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	N no grupo 1 (%)	Valor de p
SUV máximo esqueleto	≤ 32,8	> 32,8	42 (24)	0,02*
SUV médio esqueleto	≤ 3,13	> 3,13	97 (55)	< 0,01*
Idade (anos)	≤ 56	> 56	91 (52)	0,48*
Creatinina (mg/dL)	≤ 0,83	> 0,83	135 (77)	0,57*
CA15-3 (u/mL)	≤ 19,0	> 19,0	20 (11)	0,02*
FA(u/L)	≤ 131	> 131	118 (67)	< 0,01*
Metástases Viscerais	Ausente	Presente	131 (74)	0,15†
Receptor de estrógeno	Ausente	Presente	18 (10)‡	0,01#
Receptor de Progesterona	Ausente	Presente	41 (24)‡	0,77†
HER-2	Ausente	Presente	139 (80)‡	0,24†
Subtipo Histológico	CDI	CLI	153 (92%)‡	0,40†

FA = fosfatase alcalina; CDI = carcinoma ductal invasivo; CLI = carcinoma lobular invasivo; HER-2 = human epidermal growth factor receptor-2; * = valor de p calculado através do teste de Lausen test; † = valor de p calculado através do teste de Log Rank; ‡ = porcentagem em relação aos dois grupos comparados (excluídos dados não disponíveis e outros grupos).

Os campos destacados em cinza são as variáveis selecionadas para a análise multivariada ($p \leq 0,1$)

A Tabela 10 demonstra os resultados da regressão de Cox multivariada para avaliação da associação das variáveis previamente selecionadas na análise univariada com a sobrevida.

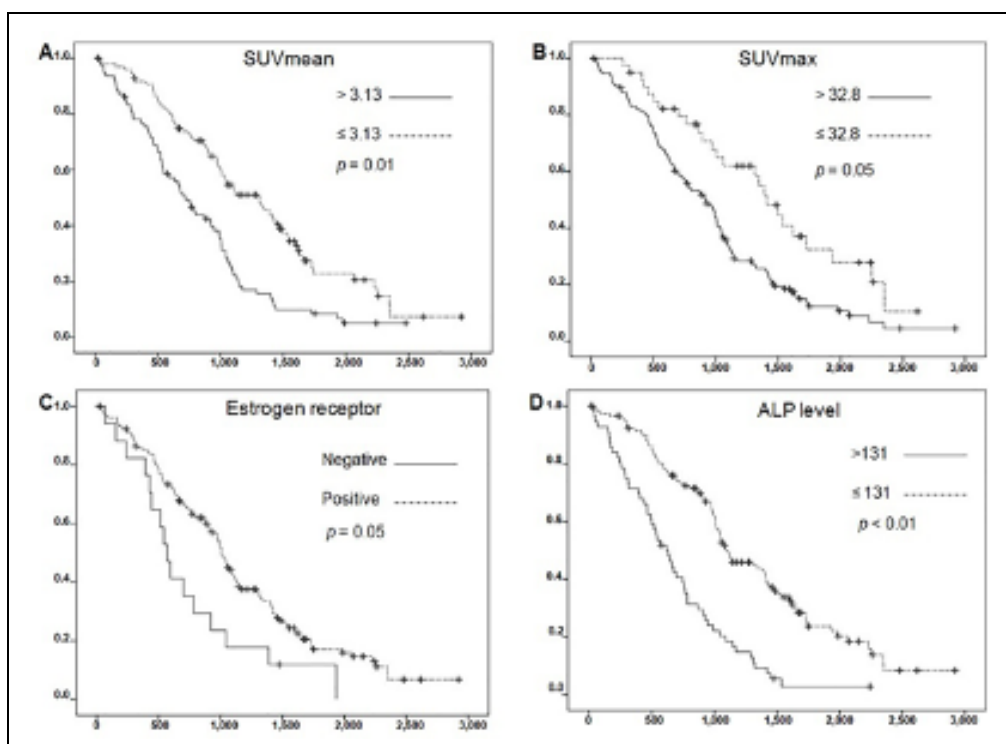
Tabela 10 - Valores da análise multivariada com as variáveis previamente selecionadas na análise univariada

Variáveis	Grupo	HR	95% IC	Valor de p
SUV máximo	> 32,8	1,60	1,00 - 2,57	0,05
SUV médio	> 3,13	1,57	1,10 - 2,24	0,01
CA15-3 (un/mL)	> 19,0	1,26	0,66 - 2,42	0,48
FA (u/L)	> 131	2,14	1,47 - 3,12	<0,01
Receptor de estrógeno	Presente	0,59	0,35 - 1,01	0,05

FA = fosfatase alcalina; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança. Os campos destacados em cinza são variáveis independentes na regressão de Cox. ($p \leq 0.05$)

O Gráfico 1 demonstra as curvas de Kaplan-Meier de algumas variáveis (entre elas o SUV máximo e o SUV médio do esqueleto) com diferença estatisticamente significativa na sobrevida. Não houve diferença estatisticamente significativa no tempo decorrido entre o diagnóstico e a realização do ^{18}F -NaF PET/CT nos dois diferentes grupos separados pelo valor de SUV médio de 3,13.

Gráfico 1 - Curvas de Kaplan Meier para as variáveis SUV médio (A) e SUV máximo (B), status do receptor de estrógeno (C) e níveis de fosfatase alcalina (D)⁷⁴



SUV $_{mean}$ = SUV médio do esqueleto. SUV $_{max}$ = SUV máximo do esqueleto. ALP = Fosfatase alcalina.

4.3 Resultados exames alterados - Prognóstico câncer de próstata

Neste grupo foram analisados 222 pacientes, com tempo médio de seguimento de 788,3 dias (DP 590,35 dias, com intervalo de 15-3031 dias). Do total (222) pacientes analisados, 169 (76,1%) morreram durante o seguimento. Os resultados da análise univariada estão nas Tabelas 11 e 12 e nos Gráficos 2, 3 e 4. As variáveis com maior significância estatística na análise univariada ($p < 0,05$) foram incluídas na análise multivariada, demonstrada na Tabela 13. Foi realizada nova análise multivariada após a definição, por método estatístico específico, do melhor ponto de corte para o SUV médio e SUV máximo, agora incluídos como variáveis dicotômicas, conforme demonstrado na Tabela 14 e nos Gráficos 5 e 6.

Tabela 11 - Resultados da análise univariada para associação com a sobrevida global das variáveis contínuas nos pacientes com câncer de próstata, realizada por regressão de Cox

Variáveis	Valor de p
Idade	0,32
SUVmax	0,03
SUV médio	< 0,001
SUV médio BV	<0,001
PSA	0,97
FA	0,004
DHL	<0,001
Δt Diagnóstico - PET	0,75

PSA = Antígeno prostático específico FA = fosfatase alcalina; DHL = Desidrogenase Láctica. Os campos destacados em cinza são as variáveis selecionadas para a análise multivariada ($p \leq 0,05$)

Tabela 12 - Resultados da análise univariada para associação com a sobrevida global das variáveis dicotômicas nos pacientes com câncer de próstata, realizada por Método de Kaplan-Meier com teste de log Rank (Cox-Mantel). Estas variáveis também foram testadas em análise univariada por regressão de Cox com categorização (não mostrado) e os resultados foram, em sua maioria, semelhantes. Convém ressaltar que a perda de proporcionalidade demonstrada nas curvas de Kaplan-Meier pode limitar a confiabilidade da regressão de Cox, sem impacto neste caso

Variáveis	Valor de p
Doença visceral (Ausente x Presente)	0,35
Escore de Gleason (6 e 7 x >7)	0,02
Variante Histológica Agressiva (Ausente x Presente)	0,52
QT 1ª Linha (Sim x Não)	0,78
QT 2ª Linha (Sim x Não)	0,02

QT = Quimioterapia

Gráfico 2 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global no grupo analisado de pacientes metastáticos com câncer de próstata, de acordo com escore de Gleason. Teste de log rank (Mantel-Cox). Valor de $p = 0,02$

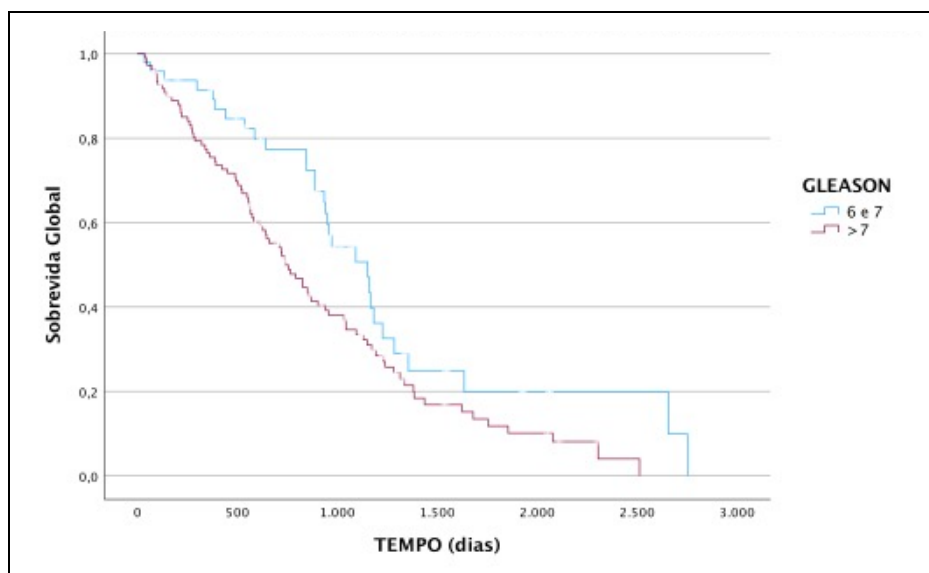


Gráfico 3 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global no grupo analisado de pacientes metastáticos com câncer de próstata, de acordo com a presença ou ausência de metástases viscerais. Teste de log rank (Mantel-Cox). Valor de $p = 0,3$

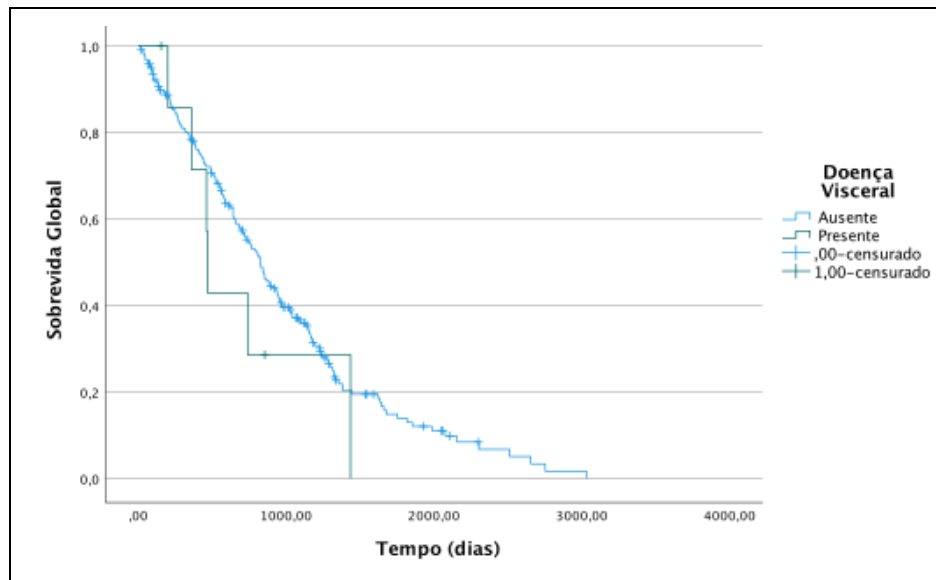


Gráfico 4 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em pacientes metastáticos com câncer de próstata de acordo com a presença ou ausência variante histológica agressiva. Teste de log rank (Mantel-Cox). Valor de $p = 0,52$

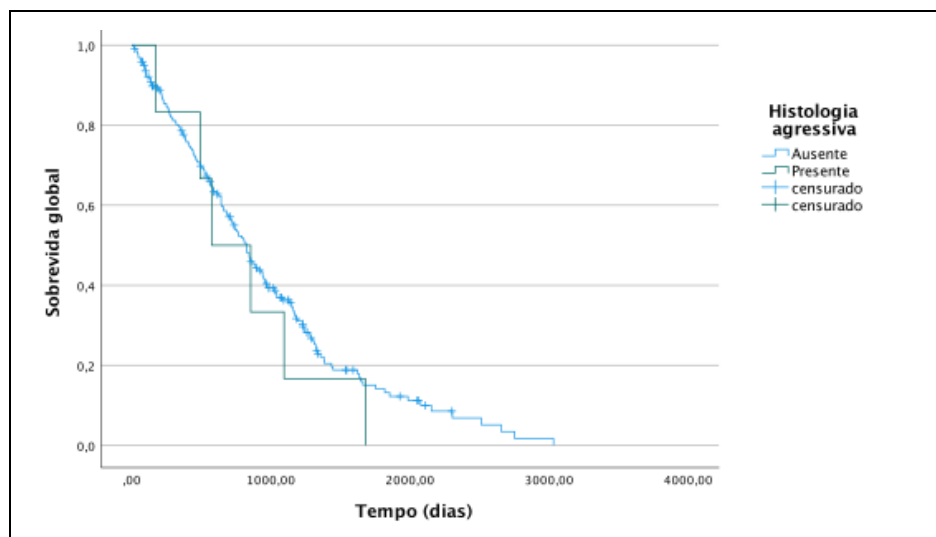


Tabela 13 - Valores da análise multivariada com as variáveis previamente selecionadas na análise univariada

Variáveis	HR	95% IC	Valor de p
Escores de Gleason (6 e 7 x > 7)	1,306	0,76 - 2,25	0,336
SUV máximo	1,005	0,99 - 1,01	0,144
SUV médio	1,500	1,20 - 1,86	<0,001
FA (u/L)	1,00	0,99 - 1,00	0,406
DHL (UI/L)	1,00	1,00 - 1,00	<0,001*

FA = fosfatase alcalina; DHL = Desidrogenase Láctica; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança. QT = Quimioterapia. Os campos destacados em cinza são variáveis independentes na regressão de Cox. ($p \leq 0.05$).

*Apesar de significância estatística, o HR observado inclui apenas o valor 1,0, podendo representar artefato estatístico diante dos valores elevados presentes na amostra de FA e DHL.

Tabela 14 - Valores da análise multivariada com as variáveis previamente selecionadas na análise univariada, porém aqui com utilização do SUV médio e SUV máximo como variáveis dicotômicas com ponto de corte previamente definido por teste estatístico específico

Variáveis	HR	95% IC	Valor de p
Escores de Gleason (6 e 7 x > 7)	1,251	0,72 - 2,17	0,428
SUV máximo > 28	2,077	0,91 - 4,72	0,081
SUV médio (> 3,25)	3,025	1,68 - 5,44	<0,001
FA (u/L)	1,00	0,99 - 1,00	0,716
DHL (UI/L)	1,00	1,00 - 1,00	0,021*

FA = fosfatase alcalina; DHL = Desidrogenase Láctica; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança. QT = Quimioterapia. Os campos destacados em cinza são variáveis independentes na regressão de Cox. ($p \leq 0.05$).

*Apesar de significância estatística, o HR observado inclui apenas o valor 1,0, podendo representar artefato estatístico diante dos valores elevados presentes na amostra de FA e DHL.

Gráfico 5 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global no grupo analisado de pacientes com câncer de próstata, de acordo com o ponto de corte de SUV médio (SUV_{mean}) de 3,25. Teste de log rank (Mantel-Cox). Valor de $p < 0,001$

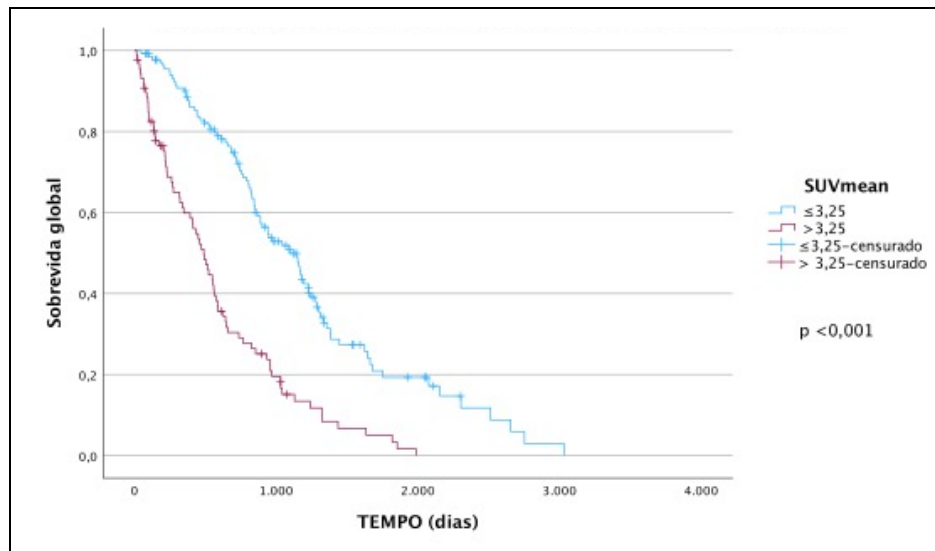
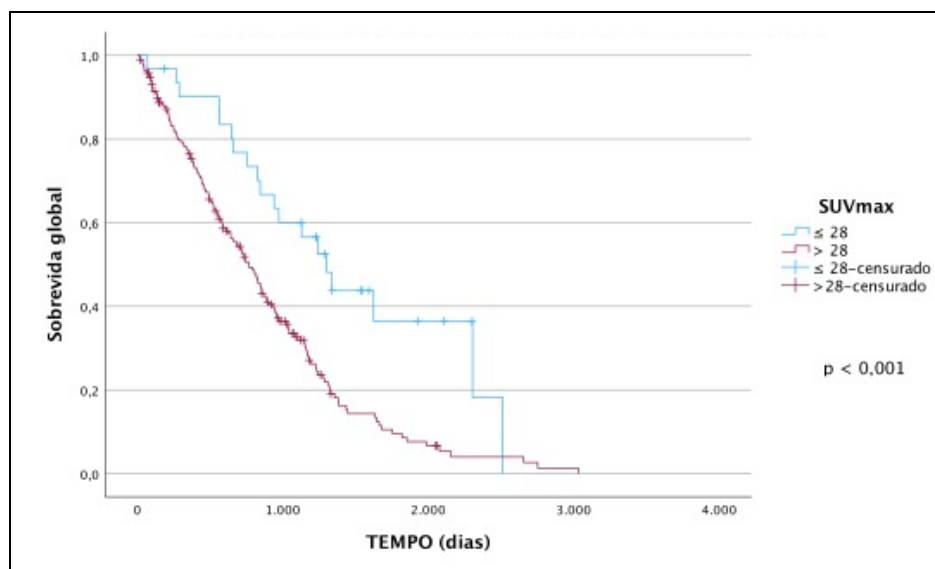


Gráfico 6 - Figura 14: Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global no grupo analisado de pacientes com câncer de próstata, de acordo com o ponto de corte de SUV máximo (SUV_{max}) de 28. Teste de log rank (Mantel-Cox). Valor de $p < 0,001$



4.4 Resultados exames alterados - Correlação dos níveis de PSA com os valores de SUV médio do esqueleto em exames de ^{18}F -NaF PET/CT

A correlação dos valores de SUV médio do esqueleto com os níveis de PSA obtida foi considerada razoável e está demonstrada na Tabela 15 tanto para o SUV médio normalizado para a massa corpórea, quanto para o SUV médio normalizado para o volume do esqueleto. Os Gráficos 7 e 8 ilustram o padrão de correlação destas variáveis

Tabela 15 - Correlação dos valores de PSA com SUV normalizado por dois métodos distintos (massa corpórea e volume do esqueleto) * $p < 0,001$

Correlação com os valores de PSA na ocasião do ^{18}F -NaF PET/CT Basal	<i>rho</i>
SUV médio do esqueleto normalizado pela massa corpórea	0,421*
SUV médio do esqueleto normalizado pelo volume do esqueleto	0,489*

Gráfico 7 - Gráfico de dispersão ilustrando o padrão de correlação do PSA com o SUV normalizado pela massa corpórea (BW)

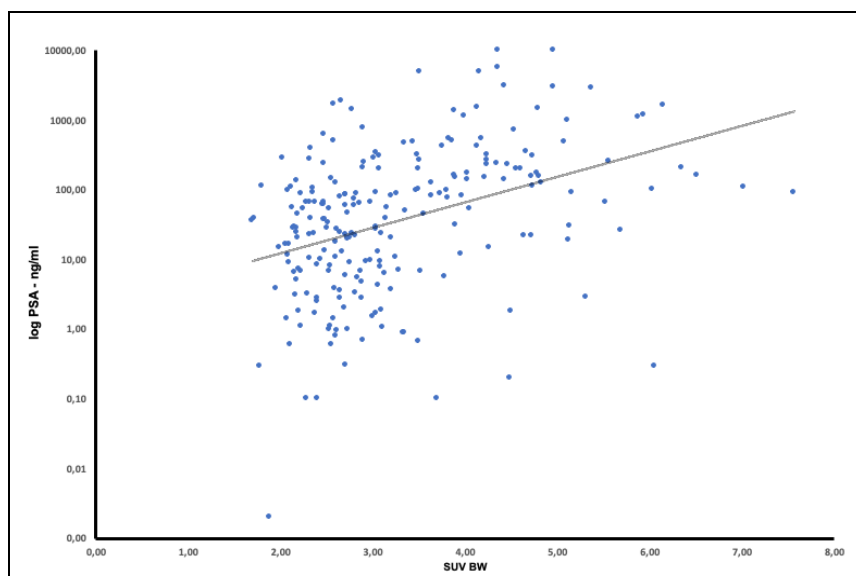
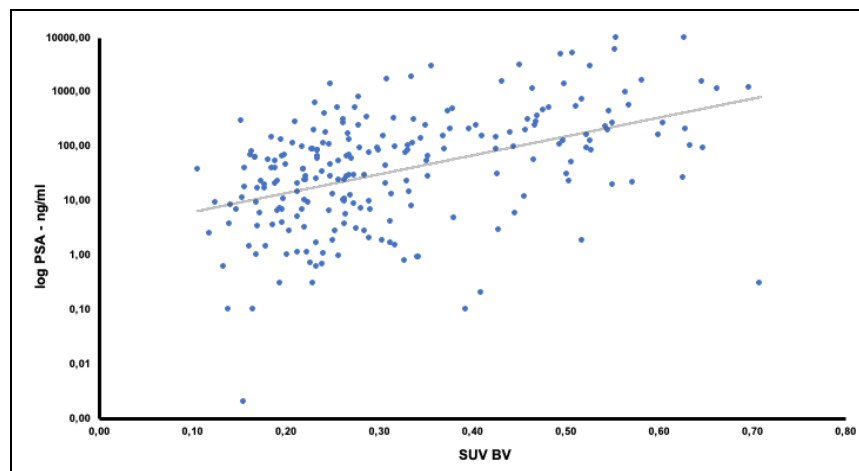


Gráfico 8 - Gráfico de dispersão ilustrando o padrão de correlação do PSA com o SUV normalizado pelo volume ósseo (BV)



4.5 Resultados exames alterados - Associação da evolução da carga tumoral e o prognóstico em pacientes com câncer de mama e próstata

De um total de 280 exames utilizáveis para esta análise, ou seja, relativos a pacientes com pelo menos dois exames no decorrer do seu acompanhamento, 220 foram inicialmente selecionados e permaneceram 207 para as análises finais. As exclusões ($n = 73$) se deram por motivos de dados incompletos relativos aos exames subsequentes.

A variação média da carga tumoral entre o primeiro e segundo exames foi de $8,9\% \pm 64,01\%$, para exames com SUV médio calculado pela massa corporal (BW) e $8,8\% \pm 56,53\%$ para exames com SUV médio calculado pelo volume ósseo (BV), com tempo médio entre os dois exames de $367,97 \pm 272,73$ dias. Após a inclusão do segundo controle (três exames) com cálculo ajustado por variação média entre o segundo e terceiro exames, a variação média entre o primeiro e o segundo pontos no tempo foi de $10,11\% \pm 63,07$ para exames com SUV médio calculado pela massa corporal

(BW) e de $10,67\% \pm 55,19$ para exames com SUV médio calculado pelo volume ósseo (BV), com tempo médio do primeiro ao segundo ponto no tempo (isto é, a média dos intervalos de tempos do primeiro ao segundo exames juntamente com os intervalos médios do primeiro ao terceiro exames naqueles que tinham o terceiro exame) foi de $371,95 \pm 171,56$ dias.

Considerando-se a coorte completa com pacientes de câncer de próstata e mama, ao se estabelecer o limiar arbitrário de 20% para aumento da carga tumoral global, houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os grupos com variação positiva maior do que 20% e variação menor do que 20% na carga tumoral, porém somente quando se utilizou o SUV médio do esqueleto normalizado pelo volume do esqueleto, o SUV BV. Para o SUV médio normalizado pela massa corporal, BW, não houve diferença significativa entre os grupos. Para a abordagem com 3 pontos no tempo (três exames), utilizando as variações médias do segundo ao terceiro exames, os resultados foram semelhantes, sendo estatisticamente significativos apenas quando se usou o SUV médio normalizado pelo volume do esqueleto. Foram feitas análises também utilizando o limiar de 30% de variação positiva, que não atingiram significância estatística. Na análise de variação negativa (redução) com os mesmos limiares anteriormente citados os resultados foram semelhantes. Quando foram separadas as coortes (mama e próstata), não houve significância estatística, exceto para redução maior do que 20% no grupo com câncer de mama (Gráficos de 9 a 13). Realizou-se, também, uma análise simultânea, com método de Kaplan Meier, de três categorias de variação da carga tumoral (>20% de aumento, > 20%

de redução e a variação intermediária entre estas duas faixas), que somente resultou positiva para coorte toda (mama e próstata) no grupo do SUV médio normalizado pelo volume do esqueleto (Gráfico 14).

Gráfico 9 - Curvas de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em pacientes com câncer de mama e próstata (coorte global) de acordo com a porcentagem de variação positiva da carga tumoral e valor arbitrário estabelecido em 20%. O método utilizado foi o SUV médio normalizado pela massa corpórea SUV BW, Teste de log rank (Mantel- Cox). Valor de $p = 0,09$

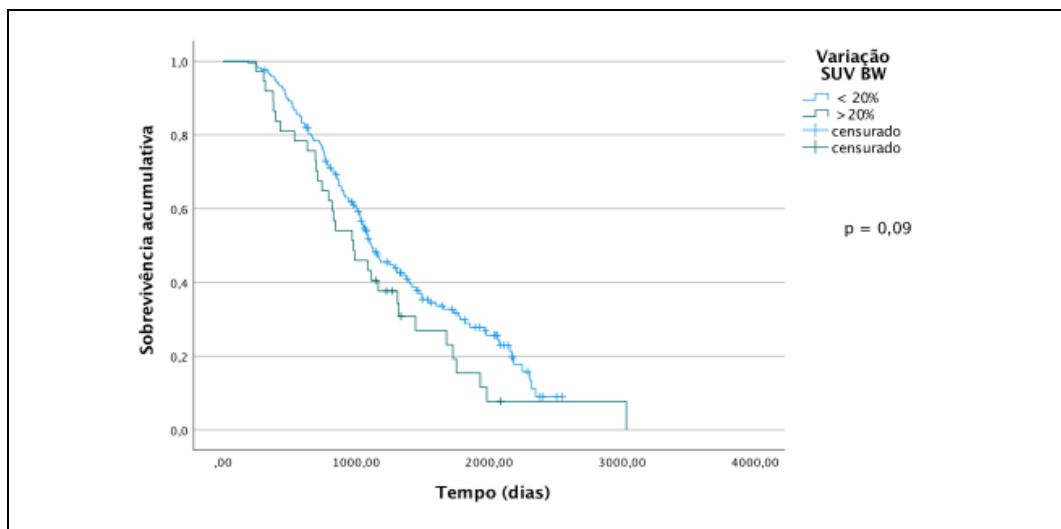


Gráfico 10 - Curvas de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em pacientes com câncer de mama e próstata (coorte global, com até 2 exames) de acordo com a porcentagem de variação (positiva) da carga tumoral e valor arbitrário estabelecido em 20%. O método utilizado foi o SUV médio normalizado pelo volume do esqueleto SUV BV, Teste de log rank (Mantel- Cox). Valor de $p = 0,04$

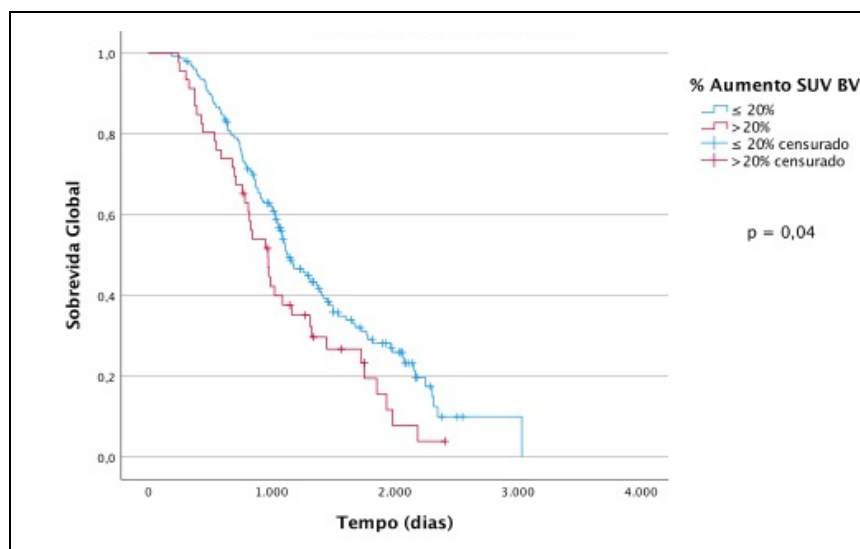


Gráfico 11 - Curvas de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em pacientes com câncer de mama e próstata (coorte global, com até três exames) de acordo com a porcentagem de variação (positiva) da carga tumoral e valor arbitrário estabelecido em 20%. O método utilizado foi o SUV médio normalizado pelo volume do esqueleto SUV BV, Teste de log rank (Mantel- Cox). Valor de p = 0,03

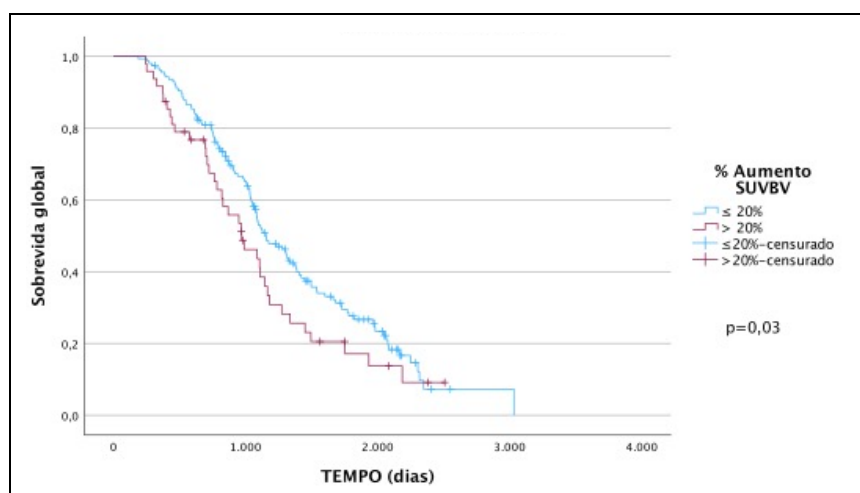


Gráfico 12 - Curvas de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em pacientes de câncer de mama e próstata (coorte global, com até 3 exames) de acordo com a porcentagem de variação (negativa) da carga tumoral e valor arbitrário estabelecido em 20%. O método utilizado foi o SUV médio normalizado pelo volume do esqueleto SUV BV, Teste de log rank (Mantel- Cox). Valor de p = 0,03

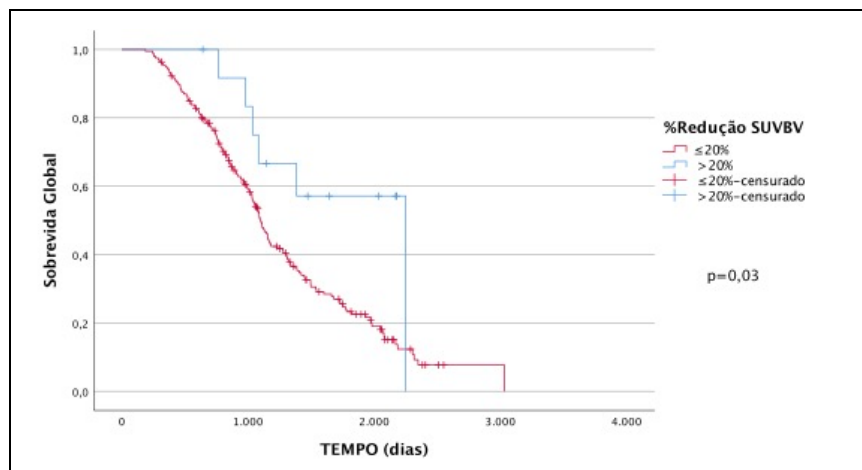


Gráfico 13 - Curvas de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global em pacientes de câncer de mama (com até 3 exames) de acordo com a porcentagem de variação (negativa) da carga tumoral e valor arbitrário estabelecido em 20%. O método utilizado foi o SUV médio normalizado pelo volume do esqueleto SUV BV, Teste de log rank (Mantel- Cox). Valor de p = 0,04

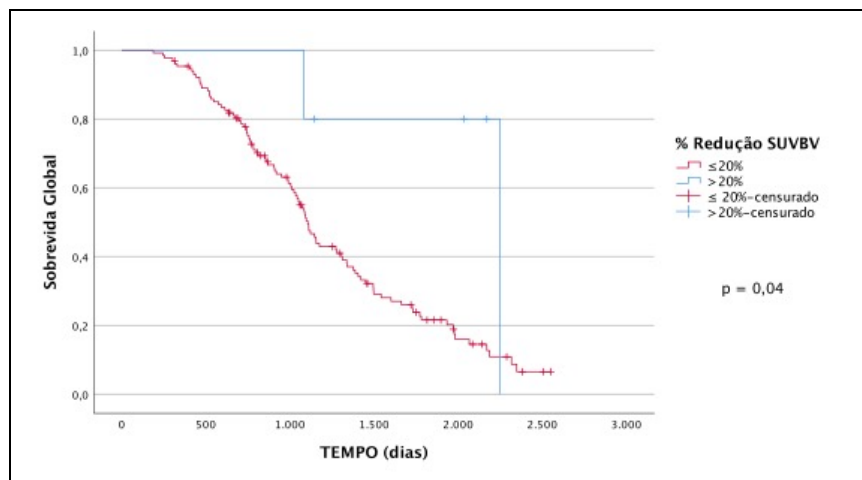
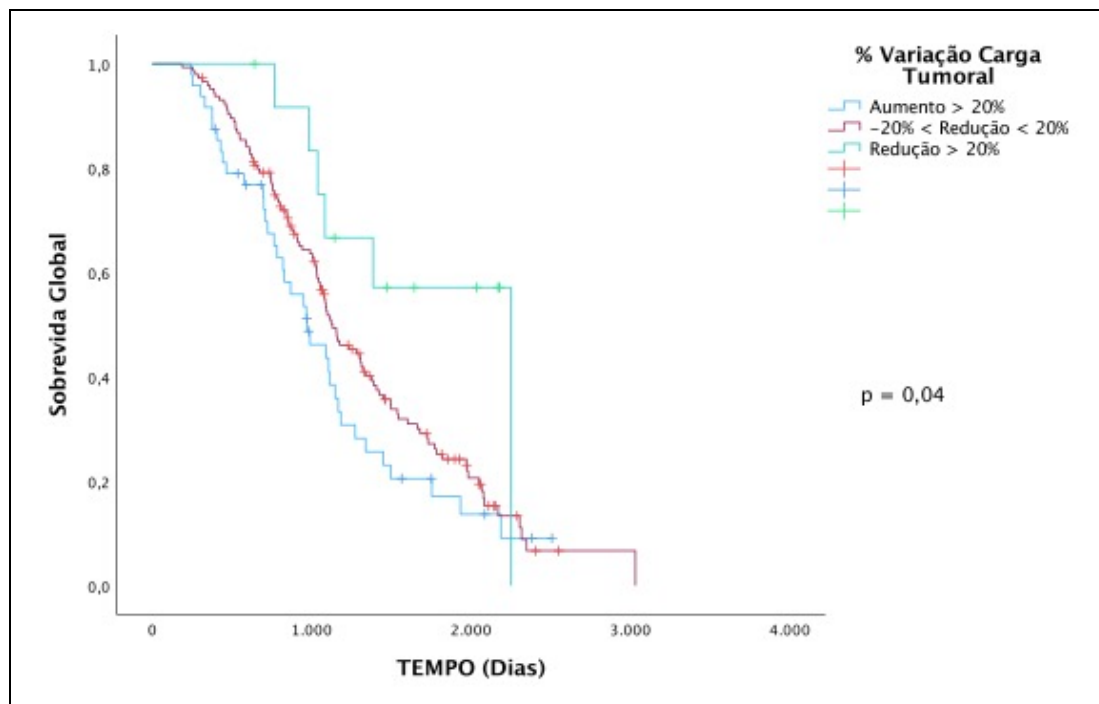


Gráfico 14 - Curvas de Kaplan-Meier ilustrando a sobrevida global em pacientes com câncer de mama e próstata (coorte global, com até três exames) de acordo com a variação da carga tumoral e valores arbitrários estabelecido em 20% para redução, 20% para aumento e o grupo com aumento < 20% e redução < 20%. O método utilizado foi o SUV médio normalizado pelo volume do esqueleto SUV BV, Teste de log rank (Mantel- Cox). Valor de p = 0,04



5 DISCUSSÃO

5.1 Desenvolvimento de método de quantificação da carga total de doença óssea nos exames de ^{18}F -NaF PET/CT e estabelecimento de valores normais

A abordagem global do acometimento metastático ósseo, seja em exames de cintilografia óssea ou de ^{18}F -NaF-PET/CT, continua sendo uma necessidade não atendida na prática clínica atual. De acordo com os objetivos propostos, nossos trabalhos iniciais envolveram o desenvolvimento de uma técnica de análise objetiva, por meio de ferramenta disponível, com potenciais reprodutibilidade e viabilidade de aplicação prática, ou seja, uma técnica semiquantitativa para avaliação do esqueleto em exames de ^{18}F -NaF PET/CT, tanto para definição de valores de normalidade quanto para avaliação mais acurada da carga tumoral óssea global.

Diversas técnicas semiquantitativas para avaliação de carga tumoral óssea em exames de ^{18}F -NaF-PET/CT^{31,75-77} e mais recentemente para avaliação específica de pacientes com câncer de próstata em exames de ^{68}Ga -PET/CT PSMA⁷⁸⁻⁸¹, têm sido propostas, a maioria baseada na segmentação de lesões metastáticas, sendo poucas delas baseadas na segmentação do esqueleto total. A técnica proposta nesta tese, desde o início de seu desenvolvimento, teve seu foco na análise do esqueleto como um compartimento de distribuição que deve ser avaliado de maneira global. Foi também uma preocupação inicial a adoção de uma ferramenta disponível e

de fácil operação⁶⁹. Sobre a aplicação prática da ferramenta, no entanto, algumas questões merecem menção pois podem ser enfrentadas em outras situações e/ou instituições, como por exemplo a não integração desta ferramenta com o sistema de análise de imagens para emissão de laudos (levando a uma etapa adicional de exportação das imagens e consequente consumo de tempo), bem como a curva de aprendizado necessária para a operação rotineira. Na experiência do nosso grupo, o tempo necessário para a avaliação de cada caso, após a curva de aprendizado, foi em média de 10 minutos, o que pode ser impactante em rotinas com volumetria muito alta de exames. Em trabalhos mais recentes de análise quantitativa/semiquantitativa em exames de PET/CT do grupo da Divisão de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), ainda não publicados, foi medido de maneira objetiva o tempo gasto na quantificação de cada exame, sendo incorporado como variável na análise, por este fator ser um dos aspectos relevantes para a adoção destas técnicas quantitativas/semiquantitativas na prática clínica.

Estudos prévios demonstraram a utilidade de algoritmos de segmentação de estruturas ósseas e de partes moles por tomografia computadorizada para os mais diversos fins, baseando-se nas diferenças de atenuação destes tecidos e suas estruturas vizinhas e a relativa facilidade de caracterização destas diferenças à tomografia computadorizada^{81,82}. Neste contexto, a segmentação do esqueleto para abranger toda a doença metastática óssea em um único volume nos pareceu uma abordagem promissora sob diversos aspectos, desde a maior acurácia na avaliação semiquantitativa de todo esqueleto (e não apenas

de áreas escolhidas por amostragem), fácil identificação das estruturas ósseas à tomografia computadorizada, eliminação automática das áreas extraósseas de concentração fisiológica do $^{18}\text{F-NaF}$ (ex: rins e bexiga urinária) e, adicionalmente, a possibilidade de obtenção automática do volume do esqueleto, esta última uma variável antes pouco explorada na literatura de quantificação em $^{18}\text{F-NaF}$ - PET/CT, mas com perspectivas muito interessantes que serão discutidas adiante, já alvo de publicações do setor de Medicina Nuclear do ICESP-HCFMUSP⁴². Após extensa testagem prática em nossa base de dados (com curva de aprendizado na base de dados que originou a casuística desta tese), além da publicação de resultados que foram obtidos com o auxílio desta técnica semiquantitativa, pode-se considerar que esta etapa relativa ao objetivo geral desta tese foi alcançada. Convém ressaltar que a incorporação desta, como qualquer outra técnica, na prática clínica, requer muitas etapas de aprimoramento e, principalmente, validação dos resultados em estudos prospectivos com diversas populações, além de demonstração de reprodutibilidade em ferramentas distintas. A respeito deste último item, acredita-se que o aspecto mais importante seja o desenvolvimento das etapas técnicas de segmentação do esqueleto e confecção do VOI, já que quanto mais padronizado este processo, maior as chances de que algoritmo resultante seja mais replicável para os diversos softwares disponíveis no mercado, como acontece, atualmente com o SUV, por exemplo, que, apesar da potencial interferência de softwares e equipamentos na reprodutibilidade dos valores absolutos, apresenta algoritmo de cálculo amplamente padronizado e disponibilizado por diversos fabricantes de equipamentos. Nesse contexto, ainda

sobre a técnica utilizada, é importante a discussão sobre os parâmetros da segmentação do VOI do esqueleto por tomografia computadorizada. Em nossa experiência, como acima descrito, o valor de 120 UH é capaz de discriminar bem as estruturas ósseas daquelas de partes moles, ainda que com necessidade de adaptação em alguns pacientes⁴². Este valor, aparentemente baixo, quando se trata de atenuação óssea, é aquele que melhor concilia a delimitação do esqueleto com a melhor propagação do isocontorno. Algoritmos baseados em segmentações outras que não com isocontorno podem requerer valores maiores de UH⁸³. Quando se usam algoritmos baseados no valor de atenuação, parte do osso trabeculado, rico em medula óssea e sítio inicial de metástases ósseas, pode ser excluído do VOI devido às diferenças nos valores de atenuação das diferentes estruturas ósseas (Figura 9), já que as médias de atenuação na cortical óssea são relativamente maiores, levando à potencial exclusão de lesões ósseas iniciais, principalmente se a técnica for utilizada para traçadores PET cuja distribuição óssea privilegia a medular óssea, como por exemplo a PET/CT com ¹⁸F-FDG. No entanto, se forem considerados dados antropométricos prévios, em que o osso compacto representa cerca de 80% do volume ósseo do esqueleto, pode-se especular que a exclusão de parte do osso trabeculado não levará a uma significativa subestimação do volume do esqueleto⁸⁴. Em estudo de 2003, voltado ao desenvolvimento de técnica de segmentação do esqueleto por tomografia computadorizada, Kang *et al.*⁸⁵ propõem um algoritmo de segmentação em vários passos, partindo de valores mínimos de limiar de atenuação mais elevados (400 UH), no entanto com correção local posterior nas áreas inicialmente excluídas por este limiar (que é considerado alto na

experiência do grupo de Medicina Nuclear do ICESP-HCFMUSP), além de discutirem também a inclusão dos componentes trabecular e compacto na segmentação. Em contraste com este estudo, nosso protocolo prevê apenas uma etapa inicial de seleção local e outra de aferição visual da qualidade do VOI para verificação de abrangências, descontinuidades etc., resultando potencialmente em uma avaliação mais rápida. Uma abordagem interessante e promissora nesta área foi recentemente proposta por Klein *et al.*⁸⁶, por meio do uso de algoritmos de inteligência artificial para segmentação óssea automática no componente de TC de corpo inteiro dos exames de PET/CT. Com o desenvolvimento destas técnicas avançadas, espera-se que o processo de segmentação do esqueleto (regional ou total) seja cada vez mais rápido e reproduzível, colaborando para a incorporação destes protocolos na prática clínica.

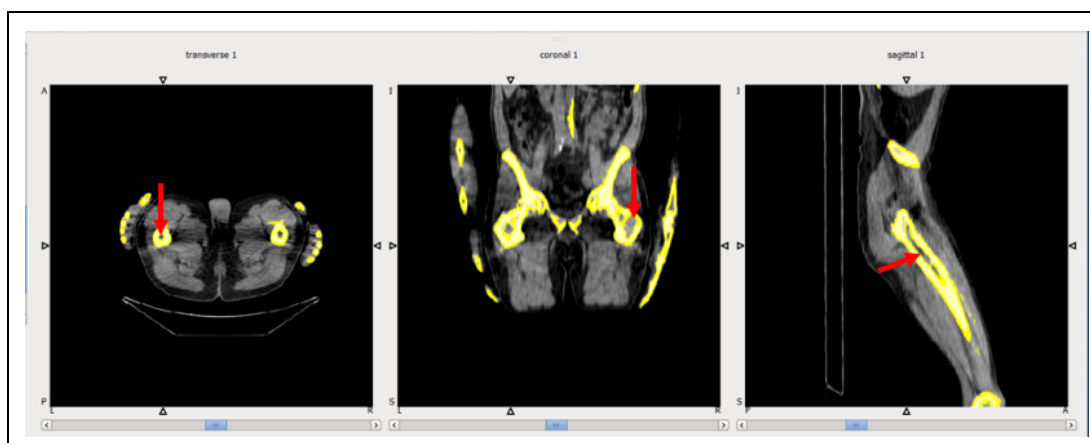


Figura 9 - Exclusão parcial do osso trabecular. Exemplo de VOI (com contornos em amarelo) gerado no componente da tomografia computadorizada em exame de PET/CT com $^{18}\text{F-NaF}$, demonstrado em imagens axiais à esquerda, coronais no centro e sagitais à direita), utilizando o limiar proposto de 120 UH. Notar inclusão do esqueleto apendicular distal (VOI inclui os quirodáctilos) e a exclusão de parte do osso trabecular/medular óssea de menor atenuação (setas vermelhas)

A respeito de alguns valores obtidos, ao confrontar os resultados de

volume ósseo segmentado por tomografia computadorizada do presente estudo com aqueles obtidos por Bieth *et al.*⁸⁰, seguindo parte do protocolo de Kang *et al.*⁸⁵, observou-se que os valores relatados, em cm³, (4.184±503 com intervalo de 3.327-9.739) foram menores em relação ao do presente estudo (5.910±1070 com intervalo de 3.410-9.600), o que pode ser explicado pela não inclusão da calota craniana e do esqueleto apendicular distal naquele estudo, ressaltando-se a ampla diferença de casuística entre os dois trabalhos.

Ao considerar os dados antropométricos já consolidados sobre o volume do esqueleto, embora não baseados em segmentação por tomografia computadorizada, existe a possibilidade de encontrar valores médios na casa de 5 a 7 litros, com algumas variações entre homens e mulheres, mas que coincidem com os intervalos obtidos por meio do método proposto neste estudo⁸⁴. Outro dado interessante é a correspondência de nosso achado com a diferença esperada de volume do esqueleto entre homens e mulheres, sendo os volumes do esqueleto significativamente maiores no grupo masculino, especialmente no contexto de termos observado ausência de diferença significativa de média de massa corporal nestes dois grupos em na presente amostra. Este resultado corrobora a eficiência do método de segmentação na individualização do esqueleto e pode fomentar a discussão sobre a potencial importância do uso deste dado de volume do esqueleto (para normalização do SUV médio por exemplo) no cenário de avaliação global por imagem do acometimento ósseo metastático.

Após esta etapa da técnica propriamente dita, foi encontrado um segundo componente do objetivo principal do presente estudo, que diz respeito ao estabelecimento de valores normais de SUV médio do esqueleto por essa metodologia. O estabelecimento de valores semiquantitativos normais em PET/CT, sejam de SUV máximo ou suas variações (SUV $_{mean}$, SUV $_{peak}$, etc.) é de grande importância, e no contexto da ^{18}F -NaF-PET/CT, servindo como ponto de partida para a melhor caracterização diagnóstica de lesões ósseas (ou eventualmente de alterações osteometabólicas) e para avaliação de resposta ao tratamento⁸⁷. No entanto, estabelecer estes valores não é tarefa fácil, havendo algumas limitações de ordem prática, como as diferenças de calibração, desempenho e protocolos de imagem usados nos diferentes serviços de medicina nuclear, limitações essas que certamente têm potencial de também afetar a reprodutibilidade da técnica proposta neste trabalho. Aqui, no entanto, há duas questões, que embora muitas vezes sobrepostas, devem ser analisadas separadamente:

- a) O estabelecimento de valores normais de SUV como parâmetro isolado a ser utilizado como elemento de estratificação prognóstica e de tomada de conduta. Pelos motivos já expostos, esta é a questão de resposta mais complexa, já que envolve padronização entre equipamentos, protocolos e populações distintas e requer amplos esforços multicêntricos para a adoção de uma referência reprodutível e universalmente aceita, o que obviamente foge ao escopo deste trabalho. Como ilustração desta situação, há a clara dissociação percebida na prática clínica entre a recomendação de

valores de corte de SUV (muitas vezes baseados em estudos robustos e bem conduzidos) para diversas doenças, e a dificuldade de adoção destes valores na rotina diagnóstica como valor isolado de interpretação, assunto muitas vezes discutido com resultados conflitantes na literatura⁸⁸⁻⁹¹. Ainda que em um contexto distinto, porém correlato, a necessidade de padronização de valores de referência para parâmetros semiquantitativos (MTV e TLG) vem sendo muito discutida na literatura específica de PET/CT com ¹⁸F-FDG para avaliação de linfomas, campo que já experimenta maior adoção destas abordagens em estudos clínicos, mas ainda com translação clínica praticamente inexistente^{92,93}.

A respeito deste tópico dos valores normais, os resultados obtidos pelo presente estudo diferem de alguns outros observados na literatura, com a ressalva de que não foram encontrados relatos de técnicas semelhantes com aplicação em coorte de pacientes normais, ou seja, voluntários, visto que uma limitação da presente casuística é ser composta exclusivamente por pacientes oncológicos. Um estudo feito por Lapa *et al.*⁹⁴ encontrou um valor médio de SUV do esqueleto de $4,4 \pm 1,5$ em comparação com $2,6 \pm 0,52$ obtidos em nossa coorte⁶⁸, no entanto aquele estudo utilizou compilação de regiões segmentadas e não todo o esqueleto, o que pode explicar os maiores valores encontrados devido à não inclusão de áreas com menor metabolismo, como por exemplo o esqueleto apendicular distal.

b) O estabelecimento de faixas de normalidade reprodutíveis de SUV médio do esqueleto como parâmetro de referência institucional interno. Apesar de mais restrito, este cenário apresenta algumas perspectivas interessantes para especulação sobre o uso dos presentes resultados, como por exemplo a utilização destes como ferramenta auxiliar na avaliação de resposta ao tratamento em pacientes seguidos no ICESP-HCFMUSP, principalmente em casos com acometimento metastático difuso e, conseqüentemente, com difícil individualização lesional visual, ou, mais além, como dado para fomentar futuros estudos para uso da PET/CT com ^{18}F -NaF na avaliação evolutiva de doenças ósseas neoplásicas e também não neoplásicas (por exemplo as osteometabólicas) em nossa instituição.

5.2 Associação da carga total de doença metastática óssea medida em exames de ^{18}F -NaF PET/CT com o prognóstico em pacientes com câncer de mama e próstata

5.2.1 Análise do prognóstico da carga total de doença metastática óssea medida em exames de ^{18}F -NaF-PET/CT nos pacientes com câncer de mama

Sobre o prognóstico da carga total de doença óssea medida na PET/CT com ^{18}F -NaF em pacientes com metástases ósseas de câncer de mama, os resultados demonstraram que os parâmetros derivados da PET/CT com ^{18}F -NaF são preditores prognósticos independentes nestes grupos de pacientes com metástases ósseas. Também foi demonstrado, nesta coorte, o impacto de fatores já conhecidamente prognósticos, embora com certo grau de heterogeneidade na literatura, como nível de fosfatase alcalina, Ca 15-3 e presença de receptores de estrogênio⁹⁵⁻⁹⁹. A presença de metástases viscerais não foi relacionada ao desfecho de sobrevida global neste grupo de pacientes, representando outro tópico controverso na literatura, com frequentes limitações de análises de subgrupos, tipo do tratamento ou na própria definição de metástases viscerais¹⁰⁰. Em nossa casuística não foram definidos os sítios de metástases viscerais, informação que poderia modificar o poder prognóstico desta variável. Outra variável analisada foi o tempo decorrido desde o diagnóstico até a avaliação inicial com PET/CT com ^{18}F -NaF, o que poderia ter influência como variável de confusão no desfecho desses pacientes, já que pacientes com recorrências precoces têm prognóstico pior do que aqueles com recorrências mais tardias (> 24 meses) ou com doença metastática *de novo*¹⁰¹. Em nossa análise, o tempo médio do diagnóstico à realização da PET/CT com ^{18}F -NaF foi calculado para os dois

grupos com maior e menor carga óssea, sem diferença significativa entre eles, o que reduz a chance de o maior intervalo de tempo ser a causa das maiores cargas tumorais no grupo 1 por exemplo.

Considerando-se a doença óssea, a relação da extensão do acometimento secundário com o prognóstico já é conhecida no câncer de mama, no entanto geralmente essa extensão é acessada por meio de avaliação laboratorial, contagem numérica em estudos de imagem morfológica como a tomografia computadorizada e/ou análise subjetiva em estudos de cintilografia óssea^{22,102}. A avaliação semiquantitativa com ¹⁸F-NaF-PET/CT ainda é incipiente em pacientes com câncer de mama, sendo raros os estudos que acessaram o impacto prognóstico da carga tumoral óssea calculada neste tipo de exame, e, até onde se tem conhecimento, nenhum deles com a metodologia de SUV médio do esqueleto total aqui utilizada¹⁰³. Os resultados específicos da métricas ¹⁸F-NaF-PET/CT demonstraram que tanto o SUV máximo (>32,8) quanto o SUV médio (> 3,13) foram associados de maneira independente à sobrevida global na análise multivariada, o que poderia refletir o papel da agressividade da doença (lesões com alto SUV) e da extensão do acometimento (alto SUV médio). Adicionalmente ao dado relativamente inédito do impacto prognóstico do SUV médio, o impacto prognóstico do SUV máximo do esqueleto merece também consideração, pois em concordância com a literatura, demonstra que valores mais elevados, ao estarem associados a um pior prognóstico podem refletir doença mais agressiva e, também, eventualmente funcionar como informação adicional na diferenciação por imagem entre lesões de natureza degenerativa e

neoplásicas, ressaltando-se o melhor desempenho do SUV máximo medido por PET em relação à cintilografia óssea/SPECT¹⁰⁴. O cálculo do SUV médio do esqueleto neste grupo não sofreu normalização pelo volume do esqueleto, mas esta análise pode ser objeto de estudos futuros. Conforme será discutido adiante, o uso desta variável nesta tese foi feito com maior ênfase para especular o papel da variação da carga óssea tumoral em exames de seguimento, levando-se em conta a potencial menor variabilidade deste parâmetro, conforme demonstrado nos resultados dos grupos de pacientes normais.

5.2.2 Análise do prognóstico da carga total de doença metastática óssea medida em exames de ¹⁸F-NaF-PET/CT nos pacientes com câncer de próstata

As análises nos pacientes com câncer de próstata demonstraram o SUV médio do esqueleto como variável independente associada ao prognóstico nas análises uni e multivariada, com associação desta variável à sobrevida global neste grupo de pacientes. Diferentemente do observado no grupo de pacientes com câncer de mama, o SUV máximo do esqueleto não apresentou significância estatística na associação à sobrevida global à análise multivariada. Uma hipótese para este último resultado pode ser a concomitância maior de alterações ósseas degenerativas neste grupo, que, conforme já explicado anteriormente, apresenta maior idade e maior massa corpórea em relação ao grupo de pacientes com câncer de mama e, provavelmente, maior incidência deste tipo de alteração nos exames de ¹⁸F-NaF-PET/CT, podendo apresentar sobreposição com os valores de SUV

máximo das lesões metastáticas. Outra especulação que poderia ser feita nesse contexto seriam eventuais diferenças biológicas relativas ao grau de agressividade local e intensidade de remodelação óssea provocada pelas lesões secundárias de tumores de próstata e mama¹⁰⁵. Um dado adicional curioso na análise do grupo pacientes com câncer de próstata é a ausência de significância estatística do PSA como variável prognóstica na análise univariada, já que este é um conhecido marcador substituto prognóstico em pacientes com câncer de próstata metastático¹⁰⁶. A especulação para este resultado pode passar pelo fato da heterogeneidade de tratamentos utilizados, bem como do estado biológico da neoplasia (resistente ou sensível à castração, fenótipos com comportamento clínico diferentes, que não foram estratificados nesta casuística), além de possível viés de seleção de pacientes em acompanhamento de longo prazo, ou seja, com fenótipo mais indolente de doença, sem podermos nos esquecer da permanência de remodelação lesional óssea (mesmo após grandes intervalos de tempo decorridos do tratamento) nos exames de ¹⁸F-NaF-PET/CT, fato este último que também poderia contribuir com explicação para a ausência de significância estatística da associação dos valores de SUV máximo com a sobrevida, anteriormente citado.

Uma discussão que naturalmente irá surgir, seja na avaliação de pacientes com metástases ósseas de câncer de próstata ou câncer de mama, é a comparação entre a abordagem de quantificação da carga tumoral em ¹⁸F-NaF-PET/CT baseada em seleção e compilação lesionais, com mais dados na literatura até o momento^{31,67,76,103,107,108} e as abordagens baseadas na

segmentação volumétrica do esqueleto (com cálculo de SUV médio), especialmente a partir do componente da tomografia computadorizada, como aquela proposta neste trabalho e também em alguns outros raros estudos^{42,68,74,109}. Naturalmente, há vantagens e desvantagens para ambas, mas como vantagens da técnica de segmentação do esqueleto total a partir da tomografia computadorizada pode-se citar potenciais maior rapidez (por evitar áreas de captação fisiológica que precisam ser excluídas nos algoritmos baseados em amostragem lesional) e maior capacidade de avaliação global do esqueleto, maior potencial de reprodutibilidade ao evitar erros decorrentes de amostragem lesional, maior padronização em exames de seguimento e possibilidade de avaliação objetiva daqueles pacientes com acometimento difuso do esqueleto (*superscan*), nos quais não é possível a individualização lesional visual). Por outro lado, as técnicas baseadas em amostragem por limiar de SUV lesional poderiam ser vantajosas para pacientes oligometastáticos ou de baixa carga tumoral (cujos valores de remodelação óssea lesional podem ser muito pequenos e de difícil discriminação em relação aos valores da remodelação óssea fisiológica do esqueleto total), para pacientes com implantes metálicos e próteses (que levariam à dificuldade de segmentação do esqueleto), além daqueles pacientes com doenças osteometabólicas concomitantes (que poderiam interferir com os valores basais do SUV médio do esqueleto).

Interessantemente, Bieth *et al.*⁸⁰ propuseram uma técnica híbrida de quantificação de carga tumoral óssea, porém com traçador PET distinto, o ⁶⁸Ga-PSMA. Esta técnica consiste em utilizar a segmentação por tomografia

computadorizada de parte do esqueleto para definição do seu volume e a determinação do volume lesional a partir do limiar de SUV lesional, com posterior correlação destes dois volumes, para cálculo da carga tumoral, em uma abordagem elegante e potencialmente completa, reunindo as vantagens de ambas as vertentes acima citadas.

Além disso, o crescente e recente interesse em quantificação da carga de doença óssea com ^{18}F -NaF-PET/CT pode retomar os estudos de Soloway *et al.*¹¹⁰, do final da década de 1980, que se utilizaram da escala *Extent of Disease* (EOD) na cintilografia óssea para avaliar o prognóstico em pacientes com câncer de próstata, e mais recentemente o *Bone Scan Index* (BSI), também validado prospectivamente em pacientes com câncer de próstata e disponibilizado comercialmente^{36,111}. Além de toda a superioridade de desempenho quantitativo já mencionada da tecnologia PET (sensibilidade, contraste, resolução espacial etc.) em comparação às técnicas cintilográficas plana e SPECT, as vantagens da técnica aqui proposta em relação às técnicas cintilográficas como o BSI também ocorrem nas situações em que não há mudança na extensão da doença, mas no grau de remodelação óssea, além do aumento da especificidade proporcionada pelo componente da TC inerente aos exames de PET/CT. As potenciais desvantagens seriam os custos mais elevados dos equipamentos PET/CT, ainda a maior disponibilidade de gama câmaras em nosso meio e a disponibilidade de um software validado e comercialmente disponível específico para avaliação objetiva de acometimento ósseo por cintilografia, sem produto equivalente para PET/CT nos dias atuais.

Diante dos resultados encontrados neste grupo de pacientes, está em preparação para publicação o terceiro artigo científico relacionado aos resultados deste trabalho.

5.3 Correlação da carga total de doença óssea (SUV médio do esqueleto) com os níveis de PSA em pacientes com metástases ósseas de câncer de próstata

Esta análise tem como objetivo investigar um assunto recorrente na prática clínica, que é a relação entre os níveis de PSA e a carga tumoral óssea em pacientes com câncer de próstata, principalmente naqueles já tratados. Embora se observe eventual correlação naqueles pacientes com metástases ósseas ao diagnóstico e o nível de PSA¹¹², a ponto de o nível de PSA entrar em diversas classificações de risco de recorrência para o cenário do diagnóstico inicial do câncer de próstata^{113,114}, esta relação pode ser bem mais complexa em estágios mais avançados da doença e após várias linhas de tratamento, principalmente naqueles pacientes com doença predominantemente óssea, nas quais o nível PSA pode não refletir o prognóstico adequadamente¹¹⁵. Além disto, há um curioso subgrupo de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração conhecido como baixos secretores de PSA, que apesar de possuírem alta carga tumoral metastática (critério sujeito a alguma subjetividade, mas geralmente acima de cinco lesões metastáticas), possuem níveis de PSA desproporcionalmente baixos (limiares geralmente definidos como abaixo de 2,5 ou 5,0 ng/mL), mesmo na ausência de transformação neuroendócrina, na qual essa desproporção é mais esperada^{115,116}.

A imagem convencional tem sido a base para determinar a carga tumoral óssea em diversos estudos randomizados e mesmo na prática clínica em pacientes com câncer de próstata¹¹⁷. No entanto, as diversas limitações desta abordagem (como baixa resolução espacial, pouca possibilidade de quantificação, ausência de critérios objetivos conhecidos para medição da carga de doença óssea etc.) causam frequentes dissociações artificiais entre a carga tumoral subjetivamente observada nestes exames e os valores de PSA. O objetivo desta análise foi verificar qual a correlação entre uma medida objetiva da carga tumoral óssea e os valores de PSA. O cálculo foi baseado na correlação entre os valores de PSA obtidos em datas próximas ao exame de ¹⁸F-NaF PET/CT e a carga tumoral óssea medida através do SUV médio do esqueleto nestes exames. Os valores do coeficiente de correlação de Spearman (r_s) encontrados demonstraram uma correlação considerada razoável pelas escalas de interpretação preconizadas para o uso médico deste coeficiente¹¹⁸, o que condiz com a expectativa desta correlação em um cenário de avaliação óssea do corpo inteiro em uma coorte heterogênea. Também convém ressaltar que parte deste padrão de correlação pode se dever à conhecida dissociação que pode haver entre o comportamento evolutivo, os padrões de imagem e os níveis de PSA observados nos pacientes com câncer de próstata avançado com doença predominantemente óssea, levando as diretrizes atuais a adotar biomarcadores de imagem óssea (ainda que subótimos) como critérios independentes para estratificação de risco e tomada de conduta¹⁰⁶.

5.4 Associação da evolução da carga tumoral e o prognóstico em pacientes com câncer de mama e próstata

A presença de metástases ósseas, e conseqüentemente, a medida da carga tumoral óssea, representam, como anteriormente descrito, fatores prognósticos em câncer de próstata e mama^{119,120}. No entanto, a avaliação de resposta ao tratamento nestes pacientes ainda é bastante baseada nos critérios (*Response Criteria in Solid Tumor* [RECIST], que não considera a doença óssea como mensurável, com algumas exceções, como a presença de componente de partes moles mensurável) e sorológicos (principalmente no câncer de próstata através do PSA, que é um marcador substituto de desfecho consagrado), o que frequentemente não atende às mais diversas situações de avaliação de resposta ao tratamento oncológico na prática clínica, especialmente dos pacientes com doença avançada, que, em sua maioria, têm metástases ósseas disseminadas^{121,122}. Algumas tentativas de padronização em imagem óssea, como a regra de 2+2 para a cintilografia óssea plana em câncer de próstata (duas novas lesões em pelo menos dois exames distintos)¹⁰⁶ têm sido propostas com algum sucesso, porém restritas ao ambiente de estudos clínicos. Portanto, um biomarcador reprodutível relacionado à doença óssea apresenta grande potencial nesse cenário, tanto para os pacientes com câncer de mama como para aqueles com câncer de próstata.

O procedimento desta análise foi focado mais no comportamento do biomarcador de carga total de doença na coorte, independente da discriminação do tipo de doença, para termos uma ideia do efeito global da variação da carga tumoral óssea no prognóstico, aos moldes de estudos de

validação de mensurações como aqueles relacionados ao RECIST, desde suas primeiras versões¹²³, ou ainda, fazendo um paralelo com desenhos iniciais de *basket trials* para intervenções com novas drogas em vários tipos de tumores através de uma via comum de mutação¹²⁴, com a ressalva de que talvez desfechos mais intrinsecamente relacionados às lesões (como por exemplo tamanho da lesão, taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão, etc.) possam ser mais apropriados do que a sobrevida global em um primeiro momento neste tipo de análise. No entanto, quando se trata de avaliação óssea, não há métricas padronizadas em exames de ¹⁸F-NaF PET/CT para tal finalidade. Foram também feitas análises em cada grupo (câncer de próstata e mama) separadamente, porém obviamente com menor número de exames, o que pode ter influenciado a ausência de significância estatística, exceto pela variação negativa no grupo de pacientes com câncer de mama. Outro parâmetro arbitrariamente adotado de variação positiva ou negativa, os limiares de 20% e 30%, foram utilizados com base nos valores amplamente estabelecidos na literatura para progressão de doença e resposta parcial, sejam nos estudos que originaram os critérios RECIST, critérios como EORTC, PERCIST ou mesmo critérios mais recentes e especificamente relacionados à quantificação de corpo inteiro em exames de PET-CT com ⁶⁸Ga-PSMA (critérios RECIP)^{122,125}, apenas como estimativa inicial para discriminação de grupos de melhor e pior prognóstico. Cabe aqui ressaltar que diferentemente dos estudos do RECIST e da maioria de critérios de avaliação de resposta consagrados, que foram baseados em medidas uni ou bidimensionais, o método proposto nesta tese trata de variações de

medidas volumétricas, ou seja, de natureza tridimensional. Em um exercício simples, para uma lesão que se aproxime de uma morfologia esférica, um aumento de 20% no seu diâmetro significa um aumento de aproximadamente 174% em seu volume, demonstrando a diferença de magnitude quando se lida com grandezas unidimensionais ou tridimensionais na avaliação de lesões, podendo ser necessárias escalas numéricas, e conseqüentemente, limiares diferentes. Mesmo com esta potencial diferença, os citados estudos recentes de avaliação volumétrica de corpo total em PET/CT, como o RECIP 1.0 têm adotados os valores clássicos semelhantes aos propostos pelos critérios consagrados de avaliação de resposta¹²⁵. Uma provável explicação é que a avaliação por SUV médio mede não o volume das lesões e/ou dos compartimentos em si, mas a concentração do radiotraçador contida em um volume seja ele uma lesão ou um compartimento, como o esqueleto, que fisicamente pode não variar em suas dimensões mesmo em uma situação de aumento de atividade da doença e conseqüentemente aumento da concentração do radiotraçador.

Esta análise pode ser considerada de caráter especulativo, dadas as heterogeneidades de intervalos entre os exames, tipos de tratamento, tempo de seguimento, quantidade de exames no seguimento, fenótipo da doença no momento do exame etc., parte delas inerentes a um levantamento retrospectivo. No entanto, foram encontradas diferenças de prognóstico estatisticamente significativas entre os limiares de variação adotados. Desta forma, um desenho prospectivo mais controlado pode confirmar estes dados futuramente e servir como base para a adoção de novos limiares de variação

de carga tumoral para exames de ^{18}F -NaF PET/CT ou mesmo validar de maneira mais robusta aqueles disponíveis na literatura. Apesar destas limitações, um achado importante e que cumpre um dos objetivos desta análise, conectando-a aos achados em pacientes não metastáticos, é a verificação de discriminação prognóstica estatisticamente significativa entre as variações de carga tumoral apenas quando se utiliza a normalização do SUV médio pelo volume do esqueleto, potencialmente mais estável em relação à normalização pela massa corpórea e potencialmente mais útil em análises de seguimento.

6 CONCLUSÕES

O método semiquantitativo de esqueleto total proposto, baseado na obtenção do SUV médio através de segmentação pela tomografia computadorizada em exames de ^{18}F -NaF-PET/CT, foi desenvolvido e testado, demonstrando exequibilidade em uma amostra de pacientes oncológicos, sendo definidos valores normais de concentração deste traçador no esqueleto total no grupo de pacientes não metastáticos.

Os parâmetros semiquantitativos de avaliação de carga de doença óssea metastática em exames de ^{18}F -NaF-PET/CT, derivados do método proposto, apresentaram associação independente com o prognóstico em pacientes com câncer de mama e próstata, demonstraram correlação com os níveis de PSA nos pacientes com metástases ósseas de câncer de próstata e tiveram sua variação correlacionada ao prognóstico em pacientes com câncer de mama e próstata.

7 ANEXO

Anexo A - Provação do Comitê de Ética

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO PARA AVALIAÇÃO DA CARGA TOTAL DE DOENÇA ÓSSEA NOS EXAMES DE 18F-NaF PET/TC E ANÁLISE DESTES MÉTODOS COMO FATOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM METÁSTASES ÓSSEAS DISSEMINADAS.

Pesquisador: Paulo Schiavom Duarte

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 70151917.9.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.235.204

Apresentação do Projeto:

O projeto está bem descrito e fundamentado. A metodologia está descrita claramente e bem fundamentada em vasta bibliografia. Os resultados esperados são claros e úteis.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa tem como objetivo desenvolver e avaliar um método para a quantificação da carga total de doença óssea nos exames de 18F-NaF PET/TC e estabelecer o intervalo de valores normais para esse método quantitativo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco adicional ao paciente pois serão utilizados dados retrospectivos obtidos nos prontuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa importante pois o desenvolvimento de um novo exame constitui sempre alternativa adicional para o avanço da detecção e consequente tratamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

É apresentado o termo de anuência da instituição em que a pesquisa será executada (ICESP). Não é

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep_fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.235.204

apresentado TCLE pois trata-se de estudo retrospectivo sobre os prontuários dos pacientes.

Recomendações:

N/A

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de qualidade, com resultados potencialmente importantes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_886286.pdf	23/06/2017 11:32:41		Aceito
Outros	Formulario_CAPPESQ.pdf	23/06/2017 10:44:40	Paulo Schiavom Duarte	Aceito
Outros	Aprovacao_nucleo_de_pesquisa.pdf	01/06/2017 13:06:17	Paulo Schiavom Duarte	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_de_pesquisa_quantificacao_fluoreto.docx	01/06/2017 12:59:30	Paulo Schiavom Duarte	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	01/06/2017 12:54:25	Paulo Schiavom Duarte	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	01/06/2017 12:04:56	Paulo Schiavom Duarte	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 23 de Agosto de 2017

Assinado por:
Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep_fm@usp.br

8 REFERÊNCIAS

1. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, Clézardin P, Chow E, Fallon M, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):83.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
3. Jacobs SC. Spread of prostatic cancer to bone. *Urology*. 1983;21(4):337-44.
4. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6243s-6249s.
5. Svensson E, Christiansen CF, Ulrichsen SP, Rørth MR, Sørensen HT. Survival after bone metastasis by primary cancer type: a Danish population-based cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016022.
6. Ulmert D, Solnes L, Thorek DL. Contemporary approaches for imaging skeletal metastasis. *Bone Res*. 2015;3:15024.

7. Buell U, Kleinhans E, Zorn-Bopp E, Reuschel W, Muenzing W, Moser EA, et al. A comparison of bone imaging with Tc-99m DPD and Tc-99m MDP: concise communication. *J Nucl Med*. 1982;23(3):214-7.
8. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, Mohan HK, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(9):1723-38.
9. Hyldstrup L, McNair P, Ring P, Henriksen O. Studies on diphosphonate kinetics. Part I: Evaluation of plasma elimination curves during 24 h. *Eur J Nucl Med*. 1987;12(12):581-4.
10. Hyldstrup L, McNair P, Ring P, Henriksen O. Studies on diphosphonate kinetics. Part II: Whole body bone uptake rate during constant infusion-- a refined index of bone metabolism. *Eur J Nucl Med*. 1987;12(12):585-8.
11. Riggs SA Jr, Wood MB, Cooney WP 3rd, Kelly PJ. Blood flow and bone uptake of 99mTc-labeled methylene diphosphonate. *J Orthop Res*. 1984;1(3):236-43.
12. Cuccurullo V, Cascini GL, Tamburrini O, Rotondo A, Mansi L. Bone metastases radiopharmaceuticals: an overview. *Curr Radiopharm*. 2013;6(1):41-7.
13. Choi J, Raghavan M. Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases. *Cancer Control*. 2012;19(2):102-12.
14. O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG. Imaging of bone metastasis: An

- update. *World J Radiol.* 2015;7(8):202-11.
15. Brenner AI, Koshy J, Morey J, Lin C, DiPoce J. The bone scan. *Semin Nucl Med.* 2012;42(1):11-26.
 16. Krasnow AZ, Hellman RS, Timins ME, Collier BD, Anderson T, Isitman AT. Diagnostic bone scanning in oncology. *Semin Nucl Med.* 1997;27(2):107-41.
 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: 99mTc-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.
 18. Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med.* 1962;3:332-4.
 19. Grant FD, Fahey FH, Packard AB, Davis RT, Alavi A, Treves ST. Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med.* 2008;49(1):68-78.
 20. Segall G, Delbeke D, Stabin MG, 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.

21. 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.
22. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2003;14(8):1234-40.
23. Jones T, Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. *J Med Imaging (Bellingham).* 2017;4(1):011013.
24. Townsend DW. Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR.* 2008;29(4):232-5.
25. Langer A. A systematic review of PET and PET/CT in oncology: a way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner? *BMC Health Serv Res.* 2010;10:283.
26. Israel O, Pellet O, Biassoni L, De Palma D, Estrada-Lobato E, Gnanasegaran G, et al. Two decades of SPECT/CT - the coming of age of a technology: An updated review of literature evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(10):1990-2012.
27. Schirrmeister H, Glatting G, Hetzel J, Nüssle K, Arslanemir C, Buck AK, 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 Dec 1;42(12):1800-4.

28. Bénard F, Harsini S, Wilson D, Zukotynski K, Abikhzer G, Turcotte E, et al. Intra-individual comparison of ^{18}F -sodium fluoride PET-CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ bone scintigraphy with SPECT in patients with prostate cancer or breast cancer at high risk for skeletal metastases (MITNEC-A1): a multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(12):1499-507.
29. Tomasi G, Turkheimer F, Aboagye E. Importance of quantification for the analysis of PET data in oncology: review of current methods and trends for the future. *Mol Imaging Biol.* 2012;14(2):131-46.
30. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, Hoh CK, Dahlbom M, Schiepers C, et al. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET. *J Nucl Med.* 1992;33(5):633-42.
31. Rohren EM, Etchebehere EC, Araujo JC, Hobbs BP, Swanston NM, Everding M, et al. Determination of skeletal tumor burden on ^{18}F -Fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2015;56(10):1507-12.
32. Nizovtseva IG, Galenko PK. Travelling-wave amplitudes as solutions of the phase-field crystal equation. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2018;376(2113):20170202.
33. Noguchi M, Kikuchi H, Ishibashi M, Noda S. Percentage of the positive area of bone metastasis is an independent predictor of disease death in advanced prostate cancer. *Br J Cancer.* 2003;88(2):195-201.

34. Dennis ER, Jia X, Mezheritskiy IS, Stephenson RD, Schoder H, Fox JJ, Heller G, Scher HI, Larson SM, Morris MJ. Bone scan index: a quantitative treatment response biomarker for castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(5):519-24.
35. Bailey DL, Willowson KP. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications. *J Nucl Med*. 2013;54(1):83-9.
36. Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, Zhang ZF, Sun M, Yeung H, et al. Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):948-57.
37. Puri T, Blake GM, Frost ML, Siddique M, Moore AE, Marsden PK, Cook GJ, Fogelman I, Curran KM. 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(6):597-606.
38. Giammarile F, Castellucci P, Dierckx R, Estrada Lobato E, Farsad M, Hustinx R, et al. Non-FDG PET/CT in diagnostic oncology: a pictorial review. *Eur J Hybrid Imaging*. 2019;3(1):20.
39. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993;189(3):847-50.

40. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, Maier AB, Levin MD. The prevalence and prognostic value of low muscle mass in cancer patients: a review of the literature. *Oncologist*. 2016;21(11):1396-409.
41. Jang MK, Park C, Hong S, Li H, Rhee E, Doorenbos AZ. Skeletal muscle mass change during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2020;40(5):2409-18.
42. Carvalho G, Marin JFG, Garcez AT, Duarte PS, Sapienza MT, Buchpiguel CA. SUV normalized by skeletal volume on 18F-Fluoride PET/CT studies. *Clin Nucl Med*. 2016;41(7):529-33.
43. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer--a PET study. *J Nucl Med*. 1993;34(1):1-6.
44. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:11S-20S.
45. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med*. 2005;46(6):983-95.
46. Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Stroobants SG, Vansteenkiste J, Nuyts J, Smit EF, et al. Methods to monitor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer with 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2002;43(10):1304-9.

47. Krak NC, van der Hoeven JJM, Hoekstra OS, Twisk JWR, van der Wall E, Lammertsma AA. Measuring [(18)F]FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 May;30(5):674-81.
48. Kroep JR, Van Groeningen CJ, Cuesta MA, Craanen ME, Hoekstra OS, Comans EFI, et al. Positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]-fluoro-D-glucose for response monitoring in locally advanced gastroesophageal cancer; a comparison of different analytical methods. *Mol Imag Biol*. 2003;5(5):337-46.
49. Gunn RN, Gunn SR, Turkheimer FE, Aston JA, Cunningham VJ. Positron emission tomography compartmental models: a basis pursuit strategy for kinetic modeling. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22(12):1425-39.
50. Watabe H, Ikoma Y, Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M. PET kinetic analysis—compartmental model. *Ann Nucl Med*. 2006;20(9):583.
51. Logan J. Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers. *Nucl Med Biol*. 2000;27(7):661-70.
52. Cunningham VJ, Jones T. Spectral analysis of dynamic PET studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993;13(1):15-23.
53. Lee JW, Lee SM. Radiomics in oncological PET/CT: clinical applications. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52(3):170-89.
54. Carlier T, Bailly C. State-of-the-art and recent advances in quantification

- for therapeutic follow-up in oncology using PET. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:18.
55. Beyer T, Czernin J, Freudenberg LS. Variations in clinical PET/CT operations: results of an international survey of active PET/CT users. *J Nucl Med*. 2011;52(2):303-10.
56. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging*. 1999;2(3):159-71.
57. Brooks FJ. On some misconceptions about tumor heterogeneity quantification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(8):1292-4.
58. Cheng NM, Fang YHD, Yen TC. The promise and limits of PET texture analysis. *Ann Nucl Med*. 2013;27(9):867-9.
59. Apostolova I, Ego K, Steffen IG, Buchert R, Wertz H, Achenbach HJ, et al. The asphericity of the metabolic tumour volume in NSCLC: correlation with histopathology and molecular markers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(13):2360-73.
60. Doot RK, McDonald ES, Mankoff DA. Role of PET quantitation in the monitoring of cancer response to treatment: Review of approaches and human clinical trials. *Clin Transl Imaging*. 2014;2(4):295-303.

61. Sörensen J, Ullmark G, Långström B, Nilsson O. Rapid bone and blood flow formation in impacted morselized allografts: positron emission tomography (PET) studies on allografts in 5 femoral component revisions of total hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*. 2003;74(6):633-43.
62. Temmerman OPP, Raijmakers PGHM, Heyligers IC, Comans EFI, Lubberink M, Teule GJJ, et al. Bone metabolism after total hip revision surgery with impacted grafting: evaluation using H₂ 15O and [18F]fluoride PET; a pilot study. *Mol Imaging Biol*. 2008;10(5):288-93.
63. Temmerman OPP, Raijmakers PGHM, Kloet R, Teule GJJ, Heyligers IC, Lammertsma AA. In vivo measurements of blood flow and bone metabolism in osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33(4):959-63.
64. Muzahir S, Jeraj R, Liu G, Hall LT, Rio AMD, Perk T, et al. Differentiation of metastatic vs degenerative joint disease using semi-quantitative analysis with (18)F-NaF PET/CT in castrate resistant prostate cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;5(2):162-8.
65. Cook G Jr, Parker C, Chua S, Johnson B, Aksnes AK, Lewington VJ. 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.
66. Raijmakers P, Temmerman OP, Saridin CP, Heyligers IC, Becking AG, van Lingen A, Lammertsma AA. Quantification of 18F-Fluoride kinetics: evaluation of simplified methods. *J Nucl Med*. 2014;55(7):1122-7.

67. Etchebehere EC, Araujo JC, Fox PS, Swanston NM, Macapinlac HA, Rohren EM. Prognostic factors in patients treated with ^{223}Ra : the role of skeletal tumor burden on baseline ^{18}F -Fluoride PET/CT in predicting overall survival. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1177-84.
68. Gomes Marin JF, Duarte PS, Willegaignon de Amorim de Carvalho J, Sado HN, Sapienza MT, Buchpiguel CA. Comparison of the variability of SUV normalized by skeletal volume with the variability of SUV normalized by body weight in ^{18}F -Fluoride PET/CT. *J Nucl Med Technol*. 2019;47(1):60-3.
69. Loening AM, Gambhir SS. AMIDE: a free software tool for multimodality medical image analysis. *Mol Imaging*. 2003;2(3):131-7.
70. Ben Kahla R, Barkaoui A. *Bone remodeling process: mechanics, biology, and numerical modeling*. Academic Press; 2021. 236 p.
71. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(4):219-27.
72. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, Bourguet P, Liu Y, de Souza NM. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: A review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2519-31.
73. Lausen B, Schumacher M. Maximally selected rank statistics. *Biometrics*. 1992;48(1):73-85.

74. Gomes Marin JF, Duarte PS, Ordones MB, Sado HN, Sapienza MT, Buchpiguel CA. Whole skeletal mean SUV measured on 18F-NaF PET/CT studies as a prognostic indicator in patients with bone metastatic breast cancer. *J Nucl Med Technol.* 2021;jnmt.121.262907.
75. Lin C, Bradshaw T, Perk T, Harmon S, Eickhoff J, Jallow N, et al. Repeatability of quantitative 18F-NaF PET: a multicenter study. *J Nucl Med.* 2016;57(12):1872-9.
76. Kyriakopoulos CE, Heath EI, Ferrari A, Sperger JM, Singh A, Perlman SB, et al. Exploring spatial-temporal changes in 18F-sodium fluoride PET/CT and circulating tumor cells in metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3662-71.
77. Weisman AJ, Harmon SA, Perk TG, Eickhoff J, Choyke PL, Kurdziel KA, et al. Quantification of bone flare on 18F-NaF PET/CT in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(2):324-30.
78. Seifert R, Kessel K, Schlack K, Weber M, Herrmann K, Spanke M, et al. PSMA PET total tumor volume predicts outcome of patients with advanced prostate cancer receiving [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy in a bicentric analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(4):1200-10.

79. Gafita A, Bieth M, Krönke M, Tetteh G, Navarro F, Wang H, et al. qPSMA: Semiautomatic Software for whole-body tumor burden assessment in prostate cancer using 68Ga-PSMA11 PET/CT. *J Nucl Med.* 2019;60(9):1277-83.
80. Bieth M, Krönke M, Tauber R, Dahlbender M, Retz M, Nekolla SG, et al. Exploring new multimodal quantitative imaging indices for the assessment of osseous tumor burden in prostate cancer using 68Ga-PSMA PET/CT. *J Nucl Med.* 2017;58(10):1632-7.
81. Bieth M, Peter L, Nekolla SG, Eiber M, Langs G, Schwaiger M, et al. Segmentation of skeleton and organs in whole-body CT images via iterative trilateration. *IEEE Trans Med Imaging.* 2017;36(11):2276-86.
82. Hamill JJ, Sunderland JJ, LeBlanc AK, Kojima CJ, Wall J, Martin EB. Evaluation of CT-based lean-body SUV. *Med Phys.* 2013;40(9):092504.
83. Kang Y, Engelke K, Kalender WA. A new accurate and precise 3-D segmentation method for skeletal structures in volumetric CT data. *IEEE Trans Med Imaging.* 2003;22(5):586-98.
84. Valentin J. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values: ICRP publication 89: Approved by the Commission in September 2001. *Ann ICRP.* 2002;32(3-4):1-277.
85. Kang Y, Engelke K, Kalender WA. A new accurate and precise 3-D segmentation method for skeletal structures in volumetric CT data. *IEEE Trans Med Imaging.* 2003;22(5):586-98.

86. Klein A, Warszawski J, Hillengaß J, Maier-Hein KH. Automatic bone segmentation in whole-body CT images. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2019;14(1):21-9.
87. Win AZ, Aparici CM. Normal SUV values measured from NaF18-PET/CT bone scan studies. *PLoS One*. 2014;9(9):e108429.
88. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010;31(6):496-505.
89. Velasquez LM, Boellaard R, Kollia G, Hayes W, Hoekstra OS, Lammertsma AA, et al. Repeatability of 18F-FDG PET in a multicenter phase I study of patients with advanced gastrointestinal malignancies. *J Nucl Med*. 2009;50(10):1646-54.
90. de Langen AJ, Vincent A, Velasquez LM, van Tinteren H, Boellaard R, Shankar LK, et al. Repeatability of 18F-FDG uptake measurements in tumors: a metaanalysis. *J Nucl Med*. 2012;53(5):701-8.
91. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Groeschel A, Sybrecht GW, Schaefers HJ, et al. 18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense? *J Nucl Med*. 2007;48(11):1761-6.
92. Barrington SF, Meignan M. Time to prepare for risk adaptation in lymphoma by standardizing measurement of metabolic tumor burden. *J Nucl Med*. 2019;60(8):1096-102.

-
93. Gallamini A, Kostakoglu L. Metabolic tumor volume: we still need a platinum-standard metric. *J Nucl Med*. 2017;58(2):196-7.
 94. Lapa P, Marques M, Costa G, Iagaru A, Pedroso de Lima J. Assessment of skeletal tumour burden on 18F-NaF PET/CT using a new quantitative method. *Nucl Med Commun*. 2017;38(4):325-32.
 95. Chen B, Dai D, Tang H, Chen X, Ai X, Huang X, et al. Pre-treatment serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase as prognostic factors in triple negative breast cancer. *J Cancer*. 2016;7(15):2309-16.
 96. Nieder C, Dalhaug A, Haukland E, Mannsaker B, Pawinski A. prognostic impact of the tumor marker CA 15-3 in patients with breast cancer and bone metastases treated with palliative radiotherapy. *J Clin Med Res*. 2017;9(3):183-7.
 97. Li X, Dai D, Chen B, Tang H, Xie X, Wei W. Clinicopathological and prognostic significance of cancer antigen 15-3 and carcinoembryonic antigen in breast cancer: a meta-analysis including 12,993 patients. *Dis Markers*. 2018;2018:9863092.
 98. Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;90(1):65-70.
 99. Lv M, Mao Y, Song Y, Wang Y, Liu X, Wang X, et al. Clinical features and survival of single hormone receptor-positive breast cancer: a population-based study of 531,605 patients. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(5):e589-99.

100. Begum N, Mehmood T. Literature review of visceral and non-visceral metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_10):x32.
101. Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer*. 2015;112(9):1445-51.
102. Parkes A, Warneke CL, Clifton K, Al-Awadhi A, Oke O, Pestana RC, et al. Prognostic factors in patients with metastatic breast cancer with bone-only metastases. *Oncologist*. 2018;23(11):1282-8.
103. Brito AE, Santos A, Sasse AD, Cabello C, Oliveira P, Mosci C, et al. 18F-Fluoride PET/CT tumor burden quantification predicts survival in breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(22):36001-11.
104. Arvola S, Jambor I, Kuisma A, Kemppainen J, Kajander S, Seppänen M, Noponen T. Comparison of standardized uptake values between 99mTc-HDP SPECT/CT and 18F-NaF PET/CT in bone metastases of breast and prostate cancer. *EJNMMI Res*. 2019;9(1):6.
105. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, Griffin RJ. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(4):208-18.
106. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402-18.

107. Brito AE, Mourato F, Santos A, Mosci C, Ramos C, Etchebehere E. Validation of the semiautomatic quantification of ¹⁸F-Fluoride PET/CT whole-body skeletal tumor burden. *J Nucl Med Technol*. 2018;46(4):378-83.
108. Lim I, Lindenberg ML, Mena E, Verdini N, Shih JH, Mayfield C, et al. ¹⁸F-Sodium fluoride PET/CT predicts overall survival in patients with advanced genitourinary malignancies treated with cabozantinib and nivolumab with or without ipilimumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(1):178-84.
109. Zadeh MZ, Raynor WY, Seraj SM, Ayubcha C, Kothekar E, Werner T, et al. Evolving roles of fluorodeoxyglucose and sodium fluoride in assessment of multiple myeloma patients: introducing a novel method of PET quantification to overcome shortcomings of the existing approaches. *PET Clin*. 2019;14(3):341-52.
110. Soloway MS, Hardeman SW, 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.
111. Anand A, Morris MJ, Kaboteh R, Båth L, Sadik M, Gjertsson P, et al. Analytic validation of the automated bone scan index as an imaging biomarker to standardize quantitative changes in bone scans of patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(1):41-5.

112. Wolff JM, Bares R, Jung PK, Buell U, Jakse G. Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Urol Int.* 1996;56(3):169-73.
113. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. Prostate cancer, version 1.2021: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(2):134-43.
114. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74.
115. Aggarwal R, Romero GR, Friedl V, Weinstein A, Foye A, Huang J, et al. Clinical and genomic characterization of Low PSA Secretors: a unique subset of metastatic castration resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(1):81-7.
116. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol.* 2014;2(4):273-85.
117. Ali A, Hoyle A, Haran ÁM, Brawley CD, Cook A, Amos C, et al. Association of bone metastatic burden with survival benefit from prostate radiotherapy in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):555-63.
118. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med.*


2018;18(3):91-3.


119. Apolo AB, Lindenberg L, Shih JH, Mena E, Kim JW, Park JC, et al. Prospective study evaluating Na¹⁸F PET/CT in predicting clinical outcomes and survival in advanced prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(6):886-92.
120. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2003;14(8):1234-40.
121. Scher HI, Morris MJ, Kelly WK, Schwartz LH, Heller G. Prostate cancer clinical trial end points: “RECIST”ing a step backwards. *Clin Cancer Res*. 2005;11(14):5223-32.
122. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1—Update and clarification: from the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132-7.
123. Bogaerts J, Ford R, Sargent D, Schwartz LH, Rubinstein L, Lacombe D, et al. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer*. 2009;45(2):248-60.
124. Cunanan KM, Iasonos A, Shen R, Begg CB, Gönen M. An efficient basket trial design. *Stat Med*. 2017;36(10):1568-79.

125. Gafita A, Rauscher I, Weber M, Hadaschik B, Wang H, Armstrong WR, et al. Novel Framework for treatment response evaluation using PSMA PET/CT in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (RECIP 1.0): an international multicenter study. *J Nucl Med.* 2022;63(11):1651-8.

APÊNDICE

Apêndice A - Artigos publicados


National Library of Medicine
 National Center for Biotechnology Information



[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#) [User Guide](#)

Found 1 result for an alternative search.
 Your search for *journal of nuclear medicina ...* retrieved no results.

[Comparative Study](#) > [J Nucl Med Technol.](#) 2019 Mar;47(1):60-63. doi: 10.2967/jnmt.118.215111.
 Epub 2018 Aug 23.

Comparison of the Variability of SUV Normalized by Skeletal Volume with the Variability of SUV Normalized by Body Weight in ^{18}F -Fluoride PET/CT

José Flávio Gomes Marin ¹, Paulo Schiavom Duarte ², José Willegaignon de Amorim de Carvalho ¹,
 Heitor Naoki Sado ¹, Marcelo Tatit Sapienza ³, Carlos Alberto Buchpiguel ^{1,3}

Affiliations + expand

PMID: 30139886 DOI: 10.2967/jnmt.118.215111

Free article

Abstract

Our objective was to test the hypothesis that variability in SUV normalized by skeletal volume (SV) in ^{18}F -fluoride (^{18}F -NaF) PET/CT studies is lower than variability in SUV normalized by body weight (BW). **Methods:** The mean SUV (SUV_{mean}) was obtained for whole skeletal volume of interest (wsVOI) in 163 selected ^{18}F -NaF PET/CT studies. These studies were performed to investigate bone metastases and were considered to have normal results. SUV_{mean} was calculated with normalization by BW (BW SUV_{mean}), with normalization by SV (SV SUV_{mean}), and without normalization (WN SUV_{mean}). The total SV for each patient was also estimated on the basis of the wsVOI defined on the CT component of the PET/CT study. SUV_{mean} variability for each patient was estimated as the absolute value of the difference between the SUV_{mean} for the patient and the mean of the SUV_{mean} for the whole group of patients, divided by the mean of the SUV_{mean} for the whole group of patients. The variabilities of SUV_{mean} calculated by the 3 methods were compared using a paired 1-tailed Wilcoxon test. **Results:** The mean variability for the BW, SV, and WN SUV_{mean} was 0.16, 0.13, and 0.16, respectively. There were statistically significant differences between SV and BW SUV_{mean} variability ($P = 0.03$) and between SV and WN SUV_{mean} variability ($P < 0.01$). There was no statistically significant difference between BW and WN SUV_{mean} variability ($P = 0.4$). **Conclusion:** In patients with normal ^{18}F -NaF PET/CT results, SV SUV_{mean} presents lower variability than BW SUV_{mean} .

Keywords: ^{18}F -NaF; ^{18}F -fluoride; PET/CT; SUV; normalization.

© 2019 by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

“ Cite

▣ Collections

SHARE



PAGE NAVIGATION

< Title & authors

Abstract

Similar articles

Cited by

Publication types

MeSH terms

Substances

Related information


LinkOut - more resources

Found 1 result for 10.2967/jnmt.121.262907

Save

Email

Send to

Display options 

[J Nucl Med Technol.](#) 2021 Nov 8;jnmt.121.262907. doi: 10.2967/jnmt.121.262907.
 Online ahead of print.

Whole Skeletal Mean SUV Measured on ¹⁸F-NaF PET/CT Studies as a Prognostic Indicator in Patients with Bone Metastatic Breast Cancer

Jose Flavio Gomes Marin ¹, Paulo Schiavom Duarte ¹, Monique Beraldo Ordoñez ¹, Heitor Naoki Sado ¹, Marcelo Tatit Sapienza ², Carlos A Buchpiguel ³

Affiliations + expand

PMID: 34750238 DOI: 10.2967/jnmt.121.262907


Abstract

In this work we assessed the association between the whole skeletal mean standardized uptake value (SUV) measured on ¹⁸F-NaF PET/CT studies and the overall survival (OS) of bone metastatic breast cancer patients. **Methods:** We retrospectively analyzed 176 patients with breast cancer and bone metastatic disease who performed ¹⁸F-NaF PET/CT studies. The outcomes of the patients (dead or alive) were established based on the last information available on their files. The mean and maximum SUVs were measured in a whole skeletal volume of interest (wsVOI). The wsVOI was defined based on the CT component of the PET/CT study using Hounsfield Units thresholds. The wsVOI was then applied on the ¹⁸F-NaF PET image. Univariate analyses were performed to assess the association of the SUVs with OS. We also analyzed the association of the age of the patients, the presence of visceral metastatic disease, histological subtypes, presence of hormone receptors, human epidermal growth factor receptor 2 expression and the creatinine, CA15-3 and alkaline phosphatase (ALP) levels with OS. The variables statistically significant in the univariate analyses were included in a multivariate cox regression survival analysis. **Results:** In the univariate analyses there were associations of the mean and maximum whole skeletal SUVs, estrogen receptor status and the CA15-3 and ALP levels with OS. In the multivariate analysis, all the variables that were statistically significant in the univariate analysis but the CA15-3 were associated with OS. **Conclusion:** In patients with bone metastatic breast cancer, the whole skeletal mean SUV is an independent predictor of overall survival.

Keywords: 18F; 18F-NaF; Bone; Oncology; Breast; PET/CT; bone metastases; breast cancer.

Copyright © 2021 by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

ACTIONS

 Cite Collections

SHARE



PAGE NAVIGATION

 Collections

SHARE



PAGE NAVIGATION

[Title & authors](#)[Abstract](#)[Similar articles](#)[Related information](#)[LinkOut - more resources](#)