Nelisa Helena Rocha

Comparação entre as vias de administração intravenosa e oral do 18F-Fluoreto para a realização de PET/CT ósseo na avaliação de pacientes com neoplasia de mama ou de próstata

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

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Tatit Sapienza

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Schiavom Duarte

São Paulo
2022

Nelisa Helena Rocha

Comparação entre as vias de administração intravenosa e oral do 18F-Fluoreto para a realização de PET/CT ósseo na avaliação de pacientes com neoplasia de mama ou de próstata

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

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Tatit Sapienza

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Schiavom Duarte

São Paulo
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Nelisa Helena
Comparação entre as vias de administração intravenosa e oral do 18F-Fluoreto para a realização de PET/CT ósseo na avaliação de pacientes com neoplasia de mama ou de próstata / Nelisa Helena Rocha. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientador: Marcelo Tatit Sapienza.
Coorientador: Paulo Schiavom Duarte.

Descritores: 1.Tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada 2.Fluoreto de sódio 3.Administração oral 4.Diagnóstico por imagem 5.Neoplasias da mama 6.Neoplasias da próstata 7.Osso e ossos 8.Cinética

USP/FM/DBD-207/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Este trabalho é dedicado aos meus pais, Isa e Rocha, pelo amor incondicional, incentivos constantes e pelo belíssimo exemplo de vida e de dedicação à família; e às minhas queridas irmãs, Naira e Laura, pela amizade e afeição.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me guiar em Seus caminhos e pela fé que depositada Nele me permite dar um sentido e propósito mais amplo à vida.

A todos pacientes que foram o alicerce e a base desta pesquisa, demonstrando empatia, disponibilidade e vontade de ajudar o próximo, participando do estudo e dispensando um dos bens mais valiosos em pacientes oncológicos, o tempo. Sem eles esse trabalho não existiria.

Ao orientador Professor Doutor Marcelo Tatit Sapienza e ao coorientador Professor Doutor Paulo Schiavom Duarte, idealizadores do presente estudo. Gratidão pelo convite para o desenvolvimento da pesquisa, pelo grande exemplo de profissionalismo médico e pelo compartilhamento do tempo, conhecimento e anos de estudos, além do apoio e dedicação a este trabalho.

Aos tecnólogos e aos enfermeiros do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) que muito contribuíram para o fluxo e andamento da pesquisa.

A todos colegas e amigos da Medicina Nuclear do ICESP e do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia (CMN-InRad), especialmente Poliana e os Doutores Artur, Carla e Tomoco.

Às amigas do Hospital Nove de Julho (Karina, Adriana e Mayara) e a Carolina do AME Barradas, que muitas vezes ajudaram cobrindo meus períodos na escala.

Aos Professores Doutores Heitor Sado, Lilian Yamaga e Marcelo Bordalo, pelas contribuições compartilhadas na banca de qualificação.

À Camila de Godoi, pesquisadora do LIM-43, e aos meus colegas Samara Zacchi e Rafael Kitamikado pelo apoio na fase de coleta de dados e de elaboração do projeto.

À Lia, secretária do Departamento, por toda disponibilidade e zelo em ajudar.

Ao Centro de Radiofarmácia do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (CNEN/IPEN-SP) e ao Cíclotron do CMN-InRad do HCFMUSP pelo radiofármaco doado através de remessas bonificadas.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização desta pesquisa.

“A maior mensagem que podemos deixar gravada na nossa vida é a maneira pela qual vamos vivê-la. Nossa vida será nossa mensagem.”

Autor desconhecido, citado pela minha querida avó Helena Duarte Rocha (*in memoriam*).

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. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.* Elaborado por Anneliese 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 Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO 1
1.1 Histórico 2
1.2 Mecanismo de captação do radiofármaco ^{18}F-NaF 4
1.3 Farmacocinética do íon fluoreto por via oral 5
1.4 Estudos comparativos entre cintilografia óssea com ^{99m}Tc-MDP e PET/CT com ^{18}F-NaF 7
1.5 Parâmetros quantitativos e semiquantitativos da análise das imagens de PET/CT 9
1.6 Relevância do tema para a clínica 10

2 OBJETIVOS 13
2.1 Objetivo geral 13
2.2 Objetivos específicos: 13

3 MÉTODOS 15
3.1 Desenho do estudo e seleção dos pacientes 15
1.1.1 Critérios de inclusão 16
1.1.2 Critérios de exclusão 16
3.2 Administração do radiofármaco 17
3.3 Protocolos de aquisição das imagens PET/CT 17
1.1.3 Subgrupo do estudo dinâmico 18
3.4 Processamento e análise das imagens 19
1.1.4 Estudo dinâmico 20
1.1.5 Estudo estático 22
3.5 Análise pelos observadores 26
1.1.6 Análise de cada estudo individualmente 26

1.1.7 Análise dos exames IV e VO agrupados por paciente: 27
3.6 Análise estatística 27

4 RESULTADOS 30
4.1 Resultados demográficos e clínicos da população do estudo 30
4.2 Avaliação do estudo dinâmico 31
1.1.8 Curva de atividade *versus* tempo nas áreas de interesse (TAC) no estudo dinâmico IV 32
1.1.9 Curva de atividade *versus* tempo da câmara gástrica (TAC) no estudo dinâmico VO 33
1.1.10 Curva de atividade *versus* tempo nas áreas de interesse (TAC) no estudo dinâmico VO 34
4.3 Avaliação do estudo estático 37
4.3.1 Bland-Altman do *contraste* da lesão (SUVmax da lesão / SUV*osso*) 40
4.3.2 Análise por subgrupos 42
4.3.3 Análise de caso 43
4.4 ANÁLISE DAs imagens pelos observadores 45
4.4.1 Concordância dos observadores nos estudos individuais 45
4.4.2 Análise dos estudos agrupados IV e VO por paciente 48

5 DISCUSSÃO 50
5.1 Aspectos Gerais 50
5.2 Análise da farmacocinética do ^{18}F-Fluoreto 51
5.3 Análise das imagens estáticas 53
5.4 Análise pelos observadores 55
5.5 Limitações do Estudo e Considerações Finais 56

6 CONCLUSÕES 60

7 ANEXOS 61
7.1 Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética 61
7.2 Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) 62
7.3 Anexo C – Termo de Mútua Cooperação Técnica Científica entre CNEN/IPEN e ICESP 67
7.4 Anexo D – Termo de Mútua Cooperação Técnica Científica entre CinRad e ICESP 68

8 REFERÊNCIAS 69

9 APÊNDICE
Apêndice A - Imagens da aquisição dos estudos de PET/CT dos pacientes do estudo após a administração por via intravenosa (IV) e por via oral (VO) do 18F-NaF no volume MIP

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

AFOV	campo de visão axial (*Axial field of view*)
Bq	Becquerel
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
cm	centímetro
CMN	Centro de Medicina Nuclear
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CT	tomografia computadorizada
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DP	desvio padrão
et al.	e outros
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HC- FMUSP	Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	intervalo de confiança
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
IV	via de administração intravenosa
kg	quilograma
kV	quilovolt
LYSO	lutetium-yttrium-orthosilicate
mA	miliampere
max	máxima
MBq	mega Becquerel
mCi	miliCurie
min	minutos
MIRD	Medical Internal Radiation Dose

MIP	projeção de intensidade máxima (*maximum intensity projection*)
P	nível de significância p
PET/CT	tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada
SUV	valor de captação padronizado (*Standard Uptake Value*)
ROI	região de interesse (*region of interest*)
TAC	curva de atividade *versus* tempo (*time-activity curve*)
TCLE	termo de Consentimento livre e esclarecido
VO	via de administração oral
VOI	volume de interesse (*volume of interest*)
UH	unidade Hounsfield
EUA	Estados Unidos da América
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE FIGURAS

Figure 1 - a) Imagem adaptada de artigo de 1975 (Buck et al.), demonstrando estudo adquirido em gama câmara, com captação suspeita do 18F-NaF (seta). b) Imagem de paciente do presente estudo com administração intravenosa de 18F-NaF e aquisição em PET/CT 4

Figure 2 - Estudo dinâmico mostrando a mesma região de aquisição do PET em tempos diferentes do estudo (0-60min). Nota-se a redução da captação no lúmen gástrico (área de maior captação nos primeiros frames) 20

Figure 3 - Imagem axial do primeiro frame (0-1 min) do estudo dinâmico mostrando a fusão do PET e da CT (a) e as delimitações das ROIs nas áreas de interesse (b). Neste caso, também foi delimitado uma VOI da lesão, a qual não apresenta captação por ser o primeiro *frame*..... 21

Figure 4 - Imagens demonstrando a delimitação da VOI para a segmentação do volume ósseo (à esquerda), e imagem do PET com a mesma VOI para o cálculo do SUVmean da matriz óssea total (à direita) 24

Figure 5 - Imagem de um caso de paciente demonstrando a delimitação da VOI das lesões no estudo (retângulos amarelos)..... 25

Figure 6 - Fluxograma com dinâmica de seleção e de exclusão do protocolo do estudo 30

Figure 7 - Imagens dos estudos estáticos após 60 min IV (A) e VO (B) do paciente 11, que apresentou acentuada retenção gástrica do radiofármaco no estômago. (C) e (D): Imagens do primeiro frame e do último frame do estudo dinâmico do mesmo paciente a acentuada retenção gástrica do radiofármaco (projeção axial). Nota-se ainda atividade do radiofármaco na boca (seta) 35

Figure 8 - Estudo de PET-CT nas projeções MIP do paciente 3 que necessitou repetir o estudo VO devido ao artefato..... 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pesos dados a cada categoria para o cálculo do índice Kappa ponderado de acordo com a classificação do número de lesões suspeitas ---- 28

Tabela 2 - Interpretação dos valores do índice Kappa, adaptado de Landis e Koch (1977) ---------- 28

Tabela 3 - Variáveis analisadas no estudo IV e VO (n = 36 pacientes) ---------- 37

Tabela 4 - Dados da análise semiquantitativa ---------- 37

Tabela 5 - Dados semiquantitativos do subgrupo dinâmico (n=7 pacientes) --- 42

Tabela 6 - Dados semiquantitativos do subgrupo não dinâmico (n=29 pacientes) ---------- 42

Tabela 7 - Identificação do número de lesões suspeitas de cada exame por via intravenosa (IV) e por via oral (VO) observadores 1 e 2 ---------- 45

Tabela 8 - Análise de concordância entre os observadores quanto à classificação com o número de metástases no estudo VIA ORAL. ---------- 46

Tabela 9 - Análise de concordância entre os observadores quanto à classificação com o número de metástases no estudo INTRAVENOSO ---------- 46

Tabela 10 - Análise de concordância entre os estudos IV e VO quanto à classificação com o número de metástases avaliado pelo OBSERVADOR 1-- 47

Tabela 11 - Análise de concordância entre os estudos IV e VO quanto à classificação- com o número de metástases avaliado pelo OBSERVADOR 2- 47

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Ilustra as curvas de atividade versus tempo (TAC) dos estudos dinâmicos por via intravenosa dos sete pacientes, demostrando a média dos SUVs normalizados* e os desvios-padrões das áreas de interesse. ---------- 32

Gráfico 2 - Ilustra as curvas de atividade versus tempo (TAC) da câmara gástrica nos estudos dinâmicos por via oral, durante 60 minutos ---------- 33

Gráfico 3 - Ilustra as curvas de atividade versus tempo (TAC) das regiões de interesse nos estudos dinâmico por via oral de cinco pacientes, demonstrando a média dos SUVs normalizados* e os desvios-padrões das áreas de interesse 36

Gráfico 4 - Gráfico box plot demonstrando a dispersão dos valores do Contraste das lesões (razão entre o SUVmax da lesão sobre o SUVosso) nos estudos com a administração IV e VO do radiofármaco. Mediana das diferenças = 0,28. • e ▪ valores acima de 1,5 vezes a distância interquartis (*outliers*). ---------- 38

Gráfico 5 - Gráficos box plot demonstrando a dispersão dos valores de captação nos estudos com a administração IV e VO do radiofármaco. (A) SUVosso e (B) SUVmax das lesões. • e ▪ valores acima de 1,5 vez a distância interquartis (*outliers*). ---------- 39

Gráfico 6 - Gráfico Bland-Altman da diferença: análise da concordância entre o contraste da lesão determinado nos estudos intravenoso e via oral. Os limites de concordância (95%) foram de -5,71 e +5,28 (linhas tracejadas finas) ---------- 41

Gráfico 7 - Gráfico Bland-Altman com a porcentagem da diferença: análise da concordância entre o contraste da lesão determinado nos estudos intravenoso e via oral. Os limites de concordância (95%) foram de -34,66 e +34,66 (linhas tracejadas finas) ---------- 41

RESUMO

Rocha NH. *Comparação entre as vias de administração intravenosa e oral do 18F-Fluoreto para a realização de PET/CT ósseo na avaliação de pacientes com neoplasia de mama ou de próstata* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: O ^{18}F-Fluoreto de sódio (^{18}F-NaF) é um radiofármaco utilizado nos estudos de PET/CT para avaliação de metástases ósseas. Apesar da administração do ^{18}F-NaF ocorrer na rotina clínica exclusivamente por via intravenosa, algumas pesquisas das décadas de 1960 e 1970 citam a possibilidade da realização da cintilografia óssea após a administração por via oral deste radiotraçador. **OBJETIVOS**: Comparar as vias de administração oral e intravenosa do ^{18}F-NaF na realização de PET/CT em relação a detecção de lesões suspeitas de metástases ósseas em pacientes com neoplasia de mama ou de próstata. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo incluindo 36 pacientes com neoplasia de mama (n=23) ou de próstata (n=13), com idades entre 36 e 86 anos, e com alto risco para metástases ósseas. Todos os pacientes foram submetidos a dois estudos de PET/CT, um após administração intravenosa e outro por via oral de ^{18}F-NaF, e com intervalo de 2 a 21 dias. Realizado o cálculo do SUVmean de toda a matriz óssea (denominada SUV*osso*). Foram analisadas até cinco lesões suspeitas por paciente e calculados os SUVs das mesmas lesões em ambos os estudos. Denominado *contraste da lesão* a razão do SUVmax das lesões pelo SUV*osso*. Esses dados foram comparados entre o estudo IV e VO. Também foram analisadas as concordâncias entre dois médicos nucleares experientes (denominados observador 1 e 2) na definição do número de lesões. Adicionalmente, subgrupo de sete pacientes realizou a aquisição dinâmica das imagens durante 60 minutos imediatamente após a administração do radiofármaco, tanto no estudo IV quanto no VO. Foram delimitadas regiões de interesse (ROIs) no coração, fígado, osso e lesões ósseas para avaliação da captação através das curvas de atividade *vs.* tempo. **RESULTADOS**: Realizados trinta e seis pares de estudo por via oral e intravenosa (total de 72 exames), com 134 lesões suspeitas analisadas em cada etapa. O valor mediano do *contraste da lesão* foi de 10,33 (2,41 a 76,74) e 10,87 (2,81 a 90,55) para estudo IV e VO, respectivamente (P=0,212). O gráfico tipo Bland-Altman da análise da concordância do *contraste da lesão* entre os estudos IV e VO, demonstrou diferença média de -0,217 g/mL (IC 95% -5,71 e 5,28). Houve concordância quase perfeita na análise intra-observador na comparação entre os estudos “intravenoso *vs*. oral", com valores de *Kappa* ponderado de 1,0 (IC 95% 0,92-1,0) e 0,92 (IC 95% 0,81-0,99) para os observadores 1 e 2, respectivamente. Na avaliação interobservador, os valores de *Kappa* ponderados foram 0,82 e 0,87 para “oral *vs*. oral” e “intravenoso *vs*. intravenoso”, respectivamente. No estudo dinâmico, foram analisados sete pares de exames por via oral e intravenosa (total de 14 exames). Observou-se nas curvas de atividade *vs*. tempo nos estudos VO e IV que a captação pela lesão e pelo osso apresentam uma curva com inclinação ascendente, contudo não atingindo o platô aos 60 min. Apesar disso, já nos primeiros minutos da aquisição dinâmica, a lesão apresenta

captação elevada em relação ao osso normal em ambos os estudos. **CONCLUSÕES:** Nossos resultados sugerem que PET/CT com ^{18}F-NaF realizado por via oral e intravenosa apresentam desempenho semelhante na detecção de metástases ósseas em pacientes com neoplasia de mama ou de próstata.

Descritores: Tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada; Fluoreto de sódio; Administração oral; Diagnóstico por imagem; Neoplasias da mama; Neoplasias da próstata; Osso e ossos; Cinética.

ABSTRACT

Rocha NH. *Comparison of intravenous and oral 18F-NaF PET/CT administration in the assessment of bone metastases of breast or prostate cancers* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

INTRODUCTION: ^{18}F-Sodium fluoride (^{18}F-NaF) is a radiotracer used in PET/CT studies to evaluate bone metastases. Although the administration of ^{18}F-NaF occurs in clinical routine only by the intravenous route, some studies from the 1960s and 1970s mention the possibility of performing bone scintigraphy after the oral administration of this radiotracer. **OBJECTIVES:** To compare the routes of oral and intravenous administration of ^{18}F-NaF PET/CT concerning the detection of suspicious bone metastatic lesions in patients with breast or prostate cancer. METHODS: Prospective study including 36 patients with breast cancer (n=23) or prostate cancer (n=13), aged between 36 and 86 years, and at high risk for bone metastases. All patients underwent two PET/CT studies (following intravenous and oral administration of ^{18}F-NaF) with an interval of 2 to 21 days. The SUVmean of the entire bone matrix (named SUVbone) was calculated. Up to five suspicious lesions per patient were analyzed, and SUVs of the same lesions were calculated in both studies. The ratio of SUVmax lesions by SUVbone identified by lesion contrast. These data were compared between study IV and VO. Agreements among two experienced nuclear physicians (named observers 1 and 2) in defining the number of lesions in both studies were also analyzed. Additionally, subgroup of seven patients performed dynamic image acquisition for 60 minutes immediately after administration, both in the IV and VO study. Regions of interest (ROIs) were delimited in the heart, liver, bone, and bone lesions to assess uptake through activity vs. time curves. **RESULTS:** Thirty-six pairs of oral and intravenous studies were performed (a total of 72 exams), with 134 suspicious lesions analyzed in each phase. The median value of lesion contrast was 10.33 (2.41 to 76.74) and 10.87 (2.81 to 90.55) for study IV and VO, respectively (P=0.212). The Bland-Altman plot of the lesion contrast agreement analysis between IV and VO studies showed a mean difference of -0.217 g/mL (95% CI -5.71 and 5.28). There was almost perfect agreement in the intra-observer analysis comparing the “intravenous vs. oral", with weighted Kappa values of 1.0 (95% CI 0.92-1.0) and 0.92 (95% CI 0.81-0.99) for observers 1 and 2, respectively. In the interobserver evaluation, the weighted Kappa values were 0.82 and 0.87 for “oral vs. oral” and “intravenous vs. intravenous”, respectively. In the dynamic study, we analyzed seven pairs of oral and intravenous exams (a total of 14 exams). It was observed in the activity vs. time in the VO and IV studies that the uptake by the lesion and by the bone present an upward slope curve, however, not reach the plateau at 60 min. Although, in both studies, the lesion presents a high uptake in the first minutes of normal bone. **CONCLUSIONS:** Our results suggest that 18F-NaF PET/CT performed orally and intravenously has similar performance in detecting bone metastases in patients with breast or prostate cancer.

Descriptors: Positron Emission Tomography Computed Tomography, Sodium Fluoride; Administration, Oral; Diagnostic Imaging; Breast Neoplasms; Prostatic Neoplasms; Bone; Kinetics.
.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

A cintilografia óssea é um dos exames mais realizados na Medicina Nuclear para a avaliação de metástases ósseas, oferecendo baixo custo e alta sensibilidade na detecção de lesões de padrão osteoblástico (Brenner et al., 2012; Wyngaert et al., 2016). Atualmente, o principal radiofármaco utilizado na rotina clínica no Brasil para a realização deste estudo é o metilenodifosfonato marcado com tecnécio-99m (^{99m}Tc-MDP).

Apesar do uso amplamente difundido do ^{99m}Tc-MDP, o primeiro radiotraçador empregado na detecção de lesões ósseas foi o ^{18}F-Fluoreto de sódio (^{18}F-NaF), com as primeiras descrições médicas realizada por Blau e colaboradores em 1962 (Blau et al., 1962). Nesse estudo inicial, 18 pacientes com lesões ósseas neoplásicas previamente conhecidas por radiografias se submeteram a realização do estudo com ^{18}F-NaF, onde foi demonstrada adequada captação do radiofármaco nestas lesões em relação ao osso normal. Também foram identificadas outras áreas de concentração do ^{18}F-NaF em sítios de dor óssea sem alterações correspondentes na radiografia, permitindo, assim, o diagnóstico precoce de lesões através das alterações do metabolismo ósseo expressas pela concentração do radiofármaco, logo, precedendo as alterações morfológicas aparentes nos métodos radiológicos convencionais, uma característica relevante de muitos exames da Medicina Nuclear (Wyngaert et al.,

2016). Em 1972, o ^{18}F-NaF já tinha o seu uso clínico aprovado pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (Blau et al., 1972).

No entanto, a dificuldade da obtenção de imagens cintilográficas com fótons de aniquilação de 511 keV produzidos pelo decaimento do flúor-18 em um sistema de aquisição de imagens, que na época, era otimizado para energia de 140 keV, bem como a limitação de produção e distribuição de um radioisótopo com meia-vida considerada curta (110 minutos), favoreceram o uso dos polifosfonatos marcados com tecnécio-99m, cuja meia-vida é de seis horas, particularmente do ^{99m}Tc-MDP. Como consequência, já em meados da década de 1970, o fluoreto foi substituído pelo ^{99m}Tc-polifosfonados pela maior disponibilidade de geradores molibdênio-99 (^{99}Mo/^{99m}Tc) e pelas melhores características físicas do tecnécio-99m para a utilização em equipamentos de gama câmara, devido ao decaimento com emissão energética de 140 keV (88%).

Com o advento dos equipamentos de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) para uso clínico na década de 1990 e com a maior disponibilidade de cíclotrons para a produção de flúor-18, além do aumento do número de equipamentos de PET acoplados à tomografia computadorizada (PET/CT), ressurgiu o interesse de utilizar o flúor-18 na forma de fluoreto de sódio (^{18}F-NaF) para avaliar doença óssea, principalmente pela evolução dos equipamentos para detecção de fótons gama de alta energia, com melhora significativa na qualidade da imagem, conforme ilustrado na Figura 1. Em 2000, o FDA aprovou o uso clínico do ^{18}F-NaF para o uso em equipamentos PET.

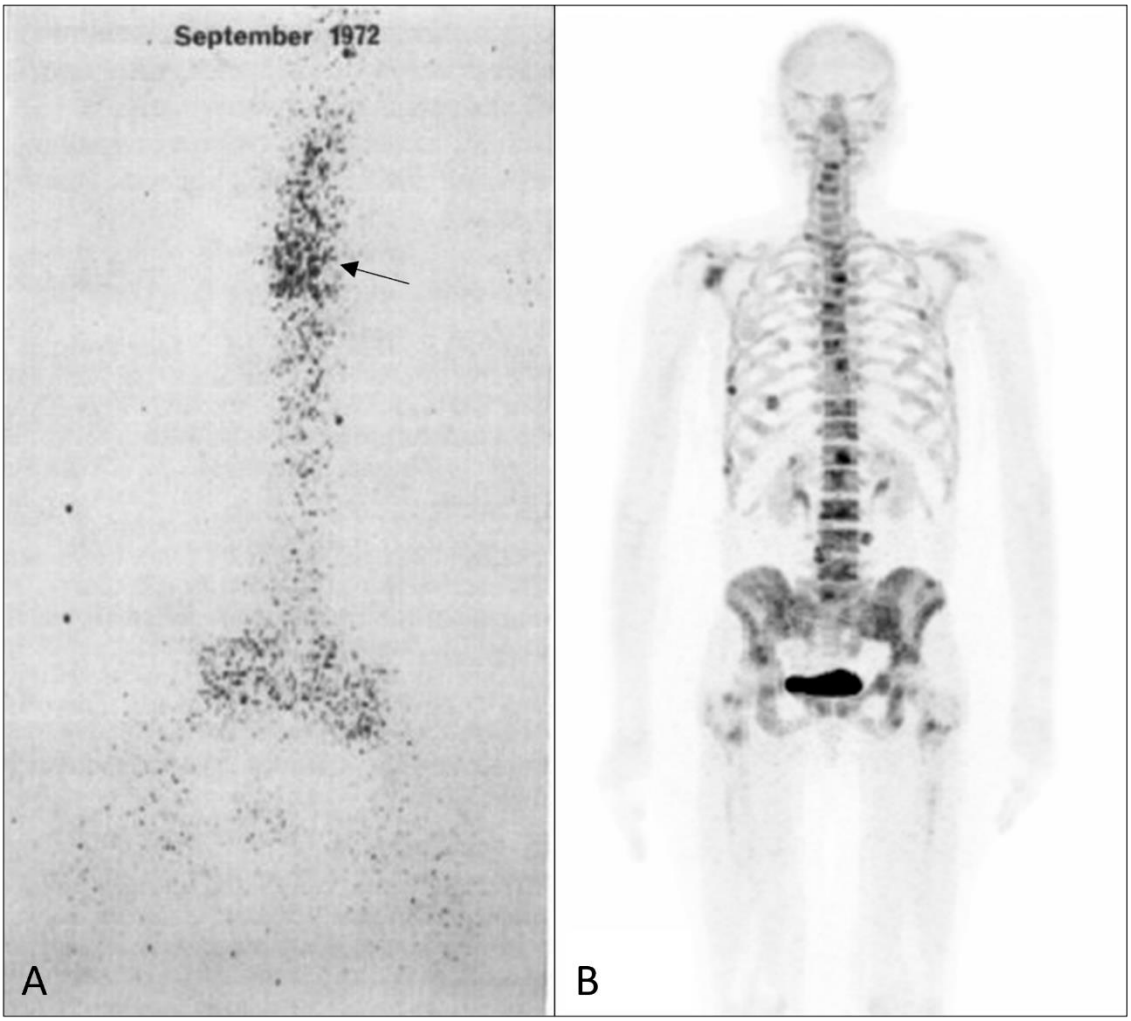


Figure 1 - a) Imagem adaptada de artigo de 1975 (Buck et al.), demonstrando estudo adquirido em gama câmara, com captação suspeita do 18F-NaF (seta). b) Imagem de paciente do presente estudo com administração intravenosa de 18F-NaF e aquisição em PET/CT

1.2 MECANISMO DE CAPTAÇÃO DO RADIOFÁRMACO ^{18}F-NAF

O flúor-18 possui meia-vida de 109,7 minutos e decai para oxigênio-18 (molécula estável) pela emissão de partícula pósitron, a qual ao interagir com elétron, resulta em fótons gama de aniquilação de 511 keV. O mecanismo de captação do fluoreto-18 no esqueleto é semelhante ao do ^{99m}Tc-MDP, ocorrendo a troca de íons fluoreto-18 (^{18}F-) pelos radicais hidroxila (OH^-) presentes na

superfície da matriz mineral de hidroxiapatita do osso, formando o ^{18}F-fluorapatite, com melhores características farmacocinéticas, incluindo o rápido clareamento sanguíneo e a maior captação do fluoreto-18 pelo osso (cerca de duas vezes maior que o do ^{99m}Tc-MDP), resultando em melhor relação alvo-não alvo em curto intervalo de tempo (Grant et al., 2007; Segall et al., 2010).

A taxa de extração ou eficiência dos íons fluoreto se aproxima de 100% e depende do fluxo ósseo. A superioridade farmacocinética do fluoreto-18 associada à maior resolução espacial e à maior sensibilidade da PET permitem a formação de imagens de melhor qualidade, quando comparadas à cintilografia plana e à tomografia por emissão de fóton único (SPECT).

1.3 FARMACOCINÉTICA DO ÍON FLUORETO POR VIA ORAL

Estudos dinâmicos de PET com ^{18}F-NaF foram realizados em humanos inicialmente em 1992 por Hawkins e colaboradores, permitindo avaliar a cinética da molécula. Contudo, para calcular as variáveis relacionadas é necessário o *input* da atividade do ^{18}F-NaF aferida no plasma através de sangue arterial ou, em alguns casos, determinado pela captação da imagem-derivada do ventrículo esquerdo. Alguns estudos demonstram a possibilidade de utilizar PET/CT para obtenção direta de medidas de biodistribuição de medicamentos nos vários tecidos (Gulyás et al., 2002).

Apesar de atualmente o ^{18}F-NaF ser administrado exclusivamente por via intravenosa, como já citado, trabalhos publicados no final dos anos 1960 e começo dos anos 1970 descrevem a possibilidade de administrá-lo também por

via oral, inclusive demonstrando algumas curvas de biodisponibilidade (Moon et al., 1968).

A farmacocinética do íon fluoreto não radioativo administrado por via oral foi e ainda é extensamente estudada devido ao seu amplo uso na fluoretação de alimentos e da água para prevenção de doenças dentárias. Estudos da década de 1990 já demonstraram que o íon fluoreto é absorvido pelo epitélio da mucosa gástrica e do trato gastrointestinal proximal (Messer, Ophaug 1991). A presença química de pequenas quantidades do íon fluoreto não radioativo no trato gastrointestinal é segura, sendo adicionado a dentifrícios e à água nas estações de tratamento (Cury et al., 2005).

Como a absorção do fluoreto-18 é rápida (menos de 1h) e em elevado percentual, cerca de 90% da dose (Rao et al., 1995), o tempo de exposição dos órgãos do sistema digestivo tende a ser curto, o que determinaria baixa dose efetiva nas vísceras e mínimo risco de efeitos secundários à radiação ionizante.

Em estudo de 1973, Jones e colaboradores calcularam a dosimetria interna após a administração por via oral do ^{18}F-NaF. O cálculo foi realizado pelo método do MIRD (do inglês, *Medical Internal Radiation Dose*) e obteve, referente ao estômago, os valores de fração de energia absorvida (ϕi) de 0,101 e dose absorvida de 0,12 cGy para cada MBq do traçador.

Dados dosimétricos, obtidos após administração do ^{18}F-NaF por via intravenosa, determinam que os órgãos críticos são esqueleto, medula óssea e bexiga urinária (Segall et al., 2010). As recomendações de hidratar o paciente e estimular a diurese, sobretudo nos primeiros 30 minutos após a administração do material, minimizam a dose absorvida pela bexiga urinária.

1.4 ESTUDOS COMPARATIVOS ENTRE CINTILOGRAFIA ÓSSEA COM ^{99M}TC-MDP E PET/CT COM ^{18}F-NAF

Estudos comparativos entre a cintilografia óssea com ^{99m}Tc-MDP e PET/CT com ^{18}F-NaF evidenciam maior sensibilidade e especificidade do fluoreto-18 tanto em relação à cintilografia plana quanto ao SPECT com ^{99m}Tc-MDP, com maior precisão na localização e diferenciação entre lesões ósseas benignas e malignas (Schirrmeister et al., 2001; Cheran et al., 2004; Even-Sapir et al., 2006; Ben-Haim e Israel, 2009; Chua et al., 2009; Iagaru et al., 2012; Jambor et al., 2016). De tal modo, PET/CT com ^{18}F-NaF é promissor tanto na avaliação de doenças oncológicas (doença metastática óssea, dor óssea em pacientes oncológicos e avaliação de tumores ósseos primários), quanto na avaliação de doenças benignas como dorsalgia, viabilidade de enxertos e doença de Paget (Grant et al., 2007).

Dados da literatura de cintilografia óssea com ^{99m}Tc-MDP (imagem plana e/ou SPECT) e com ^{18}F-NaF PET/CT, demonstram sensibilidade de 70% a 92% e 91,9% a 100%, respectivamente, e especificidade de 57% a 82% para o ^{99m}Tc-MDP e de 97,1% a 100% para o PET/CT com ^{18}F-NaF (Even-Sapir et al., 2006; Tateishi et al., 2013; Bastawrous et al., 2014).

Outro fator a ser considerado na análise comparativa desses exames é a exposição à radiação. Alguns autores referem que a dose de radiação em estudos com ^{18}F-NaF se assemelha à do ^{99m}Tc-MDP. A administração de 185 MBq (05 mCi) de ^{18}F-NaF em paciente adulto leva à dose efetiva da ordem de 4,25 mSv, que é comparável à dose efetiva de 4,75 mSv quando se administram 740 MBq (20 mCi) de ^{99m}Tc-MDP (Even-Sapir et al., 2007). Porém, a exposição

à radiação na tomografia computadorizada (CT) de corpo inteiro utilizando a voltagem de 140 kV e intensidade de corrente de 80 mA está associada à dose adicional de 7,3 mSv em paciente adulto (Even-Sapir et al., 2007), podendo ser reduzida para 3,2 mSv caso realizada a aquisição com voltagem de 120 kV, corrente de 30 mA, rotação de 0,5 s e *pitch* de 1 (Segall et al., 2010).

Além das vantagens de acurácia do ^{18}F-NaF em comparação ao ^{99m}Tc-MDP, outro potencial benefício que tem sido pouco explorado na prática clínica é o ^{18}F-NaF poder ser administrado não só por via intravenosa, mas também por via oral.

Como já exposto aqui, estudos anteriores mencionam a administração factível também por via oral para aquisição da imagem em equipamentos convencionais (Dworkin et al., 1966; Blau et al., 1972; Jones et al., 1973). Alguns relatos de caso publicados mais recentemente também sugerem a possibilidade dessa administração com a realização do estudo em PET/CT (Zacchi et al., 2013, 2016). No entanto, a literatura científica não registra comparações sistematizadas entre as duas vias de administração em equipamentos de PET/CT.

A aquisição tomográfica pelo PET/CT torna exequível a avaliação de todo esqueleto, resolvendo as dificuldades técnicas relacionadas à sobreposição da atividade do trato gastrointestinal com estruturas ósseas, fato citado nos estudos pioneiros como potencial fator limitante para a administração por via oral em cintígrafo retilíneo ou gama câmara. No entanto, apesar do ressurgimento nos últimos anos da utilização do ^{18}F-NaF para avaliação óssea, a possibilidade da administração oral do radiofármaco foi ignorada.

1.5 PARÂMETROS QUANTITATIVOS E SEMIQUANTITATIVOS DA ANÁLISE DAS IMAGENS DE PET/CT

A concentração da atividade do radiofármaco é registrada no equipamento PET para cada *pixel* em unidades de Becquerel por mililitro (Bq/mL). Esse dado fica salvo no formato DICOM (do inglês, *Digital Imaging and Communications in Medicine)* e varia consoante a atividade administrada e a distribuição do radiofármaco.

Para fins de normalização, com intuito de possibilitar a análise de estudos realizados em intervalo de administração, atividade administrada e/ou pacientes diferentes, essa unidade quantitativa de concentração do radiofármaco é convertida no valor de captação padronizada, em inglês *Standardized Uptake Value (SUV)*, que é uma medida semi quantitativa que representa a razão entre a concentração radioativa registrada (Bq/mL) em regiões selecionadas do corpo e a radiação esperada nessas regiões, caso a atividade radioativa fosse distribuída de maneira homogênea por todo o volume corporal. O SUV é calculado através da seguinte fórmula:

$$\text{SUV (g/mL)} = \frac{\text{C}}{\text{Atividade injetada / massa corpórea}}$$

Onde:
-C = concentração radioativa registrada (Bq/mL)
-Atividade injetada (Bq)
-Massa corpórea (g)

O valor máximo do SUV (SUVmax) representa o voxel com maior atividade na região analisada, enquanto o SUVmean é o valor que representa a

atividade média nesta região. Em locais onde a distribuição do radiofármaco não é homogênea, o SUVmax pode não representar a atividade real da lesão (Chen e Dilsizian, 2015).

Apesar de ser uma forma de padronizar os valores de captação, o SUV pode sofrer interferência de outros fatores, como o intervalo de tempo entre a administração do radiofármaco e a aquisição da imagem, duração do tempo de aquisição por *frame* e o protocolo de aquisição e reconstrução.

1.6 RELEVÂNCIA DO TEMA PARA A CLÍNICA

Apesar dos artigos não descreverem a taxa de insucesso específica da venopunção para administração do radiofármaco (Hoop, 1991), a falha no procedimento pode alcançar índices de 23% (Jacobson e Winslow, 2005). Complicações locais e sistêmicas podem existir (como, por exemplo, hipersensibilidade, infiltração, extravasamento, flebite, infecção, necrose cutânea, trombose com embolia), sendo a tromboflebite a mais comum, com ocorrência em cerca de 15% dos procedimentos (Monreal et al., 2000). Assim, a punção adequada do acesso venoso periférico, dificuldades técnicas e complicações associadas são temas de frequente abordagem pelas equipes de enfermagem (Monreal et al., 2000; Jacobson, Winslow 2005; Camp-Sorrell 2007; Crowley et al., 2011).

A realização de quimioterapia, esvaziamento de cadeias linfonodais, emagrecimento/desnutrição e múltiplas punções venosas periféricas prévias (para administrar fármacos, coletar exames laboratoriais e outros), tornam o acesso venoso periférico ainda mais difícil em pacientes oncológicos,

ocasionando frequentemente diversas perfurações malsucedidas e sofrimento, levando 89% desses pacientes a optar pela via oral, quando questionados sobre a preferência entre as vias de administração de medicamentos (Liu et al., 1997).

Assim, no que diz respeito à via de administração, a validação da possibilidade da via oral pode ter impacto positivo na rotina clínica, principalmente em serviços que lidam com grupos específicos de pacientes, como populações pediátricas e pacientes oncológicos.

Como exposto, os estudos que trataram do tema remontam à década de 1960 e 1970, embora existam muitos estudos destacando a biodisponibilidade por via oral do fluoreto não radioativo devido à fluoretação da água como política de saúde pública, e mais recentemente relatos de casos da administração por via oral do ^{18}F-NaF na realização de PET/CT (Zacchi et al., 2013, 2016).

Tendo-se em vista as características descritas relacionadas ao fluoreto, infere-se que a administração por via oral apresenta equivalência com a intravenosa na detecção de lesões com padrão metastático pelo PET/CT com ^{18}F-NaF. Por outro lado, é necessário avaliar sistematicamente para corroborar essa hipótese.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar as vias de administração intravenosa (IV) e oral (VO) do ^{18}F-Fluoreto em exame de PET/CT na detecção de lesões suspeitas para metástases em pacientes com neoplasia de mama ou de próstata.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

a) avaliar as curvas de atividade *versus* tempo em áreas de interesse no estudo dinâmico IV e VO;
b) comparar estudos IV e VO quanto aos seguintes parâmetros: SUVmax da lesão (SUV*lesão*) e SUVmean da matriz óssea total (SUV*osso*);
c) comparar a razão da captação do radiofármaco na lesão em relação à captação da matriz óssea entre as duas vias de administração por meio da medida denominada *contraste (*SUV*lesão /* SUV*osso*);
d) investigar a concordância entre os observadores na análise visual entre os estudos.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DOS PACIENTES

O presente estudo prospectivo, experimental e comparativo foi realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) da Faculdade de Medicina da Universidade do Estado de São Paulo (FMUSP), com uma população de pacientes com diagnóstico prévio de neoplasia de mama ou de próstata e com indicação de avaliação do acometimento ósseo secundário, conforme práticas adotadas institucionalmente, dentre as quais podemos citar: avaliação de dor óssea, estadiamento, reavaliação e controle terapêutico. Os carcinomas de mama e de próstata, além de prevalentes, geram metástases ósseas que podem ser osteoblásticas, alteração que é detectada pelo PET/CT realizado com o radiofármaco fluoreto de sódio marcado com flúor-18 (^{18}F-NaF).

O projeto de pesquisa obteve aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP-FMUSP) em 21/05/2014, número do protocolo 007/14 (Anexo A). Todos os participantes foram esclarecidos a respeito do protocolo de pesquisa, exames a serem realizados, além dos riscos e benefícios dos procedimentos. Após sua concordância, foi assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE versão 1.2 - Anexo B).

Os participantes foram recrutados no período de 2014 a 2019 por meio da busca ativa dos pacientes agendados na rotina para realização de PET/CT com ^{18}F-NaF ou no momento da liberação do exame no *console* do equipamento. Os pacientes com achados suspeitos para metástases ósseas, tanto por

informações do prontuário quanto pelo padrão da imagem na liberação do *console*, foram convidados a participar da pesquisa, realizando em outra data exame de PET/CT com a administração via oral do radiofármaco.

O radiofármaco ^{18}F-NaF foi doado através de remessas bonificadas pelo Centro de Radiofarmácia do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (CNEN/IPEN-SP) e pelo Cíclotron do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (Anexo C e D).

1.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos trinta e seis pacientes com diagnóstico prévio de neoplasia de mama ou de próstata, com suspeita de lesões ósseas metastáticas e que assinaram o TCLE.

1.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com as seguintes características:

a) extenso acometimento ósseo (*superscan*), visto que compromete a individualização das lesões;
b) outras doenças ósseas não relacionadas à neoplasia em investigação (ex.: distúrbios osteometabólicos, trauma e/ou fraturas);
c) incapacidade de permanecer em decúbito dorsal ou claustrofobia;
d) disfagia para líquidos ou em uso de sondas alimentares (sondagem nasoenteral ou gastrostomia), por não conseguir receber a dose por via oral;
e) restrição ao leito ou dificuldade intensa de deambulação, para poupá-los do retorno ao setor apenas para fins de pesquisa;

f) tempo de jejum menor do que seis horas para a administração oral do ^{18}F-NaF, porque o conteúdo gastrointestinal poderia interferir na absorção do radiotraçador.

3.2 ADMINISTRAÇÃO DO RADIOFÁRMACO

Cada paciente foi submetido a dois estudos em dias separados, sendo um estudo com a administração de ^{18}F-NaF por via intravenosa (IV) e outro por via oral (VO), com intervalo mínimo de dois dias e máximo de quatro semanas. Para cada estudo foi administrada a mesma atividade de 185 MBq (5 mCi) do radiofármaco.

No estudo VO, os pacientes foram orientados a comparecer com pelo menos seis horas de jejum de sólidos. A realização de jejum tem por objetivo aumentar a atividade absorvida, o que aumenta a concentração plasmática do ^{18}F-Fluoreto e minimiza a atividade residual no lúmen visceral (Shulman e Vallejo, 1990). O radiofármaco foi administrado por via oral com cerca de 50 mL de água mineral em copo plástico. Após a ingestão, foi solicitado o bochecho com água e a ingesta hídrica.

Em ambos os estudos, os pacientes foram orientados a realizar a ingesta hídrica abundante após a administração do radiofármaco e estimulados à micção frequente antes da aquisição das imagens.

3.3 PROTOCOLOS DE AQUISIÇÃO DAS IMAGENS PET/CT

Todos os parâmetros de aquisição e de reconstrução foram os mesmos nos estudos com a administração intravenosa e oral do radiofármaco. A

aquisição das imagens estáticas de corpo inteiro (do vértex aos pés) ocorreu após 60 min da administração do radiofármaco, realizada no equipamento de *PET/CT Discovery 690 time-of-flight (GE Healthcare Inc,* Waukesha, WI, Estados Unidos), composto por conjunto de detectores LYSO acoplados a uma tomografia computadorizada helicoidal de 64 canais.

As imagens foram adquiridas com 01 minuto por *bed position*, com cerca de 15 *bed positions* por estudo. Com o intuito de minimizar a dose de radiação ionizante administrada ao paciente, foram adquiridas imagens tomográficas com baixa dose de radiação (120 kVp e 30 mAs), sem finalidade diagnóstica, mantendo apenas seu caráter de localização e de correção de atenuação. As imagens PET foram reconstruídas pelo método iterativo usando *ordered-subsets expectation maximization (OSEM)* com 02 iterações e 24 *subsets*, conforme recomendado pelo fabricante. Os dados foram corrigidos para espalhamento, atenuação e decaimento.

1.1.3 Subgrupo do estudo dinâmico

Um subgrupo de sete pacientes da pesquisa foi submetido a aquisição de imagens dinâmicas imediatamente após a administração do radiofármaco, tanto no estudo por via oral quanto no estudo por via intravenosa, com objetivo de avaliar as duas vias de administração no que tange à farmacocinética do traçador em regiões de interesse específicas. As imagens de CT foram obtidas antes do início do exame PET para localização anatômica, para posterior correção de atenuação e para confirmar se as áreas de interesse (estômago e ventrículo direito), estavam no campo de aquisição do *bed position*, o qual possui

um AFOV (do inglês, *axial field of view*) do equipamento de 15,7 cm. As imagens dinâmicas PET foram adquiridas em *list-mode* durante 60 minutos e corrigidas pelo decaimento, correção de atenuação e espalhamento. Como esse subgrupo de pacientes permaneceu em decúbito durante os 60 minutos da aquisição do estudo, não foi possível estimular a ingesta hídrica e a micção durante este intervalo.

3.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DAS IMAGENS

Após a aquisição dos exames, as imagens foram salvas no padrão DICOM. O processamento e análise das imagens foi dividido em estudo dinâmico e estudo estático.

Em todas as análises desta pesquisa, foram consideradas como lesões suspeitas de metástases ósseas, as captações anômalas do radiofármaco sugestivas de acometimento neoplásico sem outra causa provável, com ou sem alterações morfológicas ao método, sem a necessidade da confirmação da suspeita, uma vez que o objetivo do estudo é a comparação do mesmo paciente e da mesma lesão, e não a sensibilidade e especificidade do método no diagnóstico de lesões secundárias. Soma-se a isso, a definição e diagnóstico de doença metastática óssea pode depender de dados do seguimento (clínico e de imagem) ou ainda de estudo anatomopatológico.

1.1.4 Estudo dinâmico

As imagens adquiridas tanto nos estudos IV e VO em *list-mode* dos sete pacientes do subgrupo dinâmico foram processadas em 60 *frames* de 01 min cada e salvas no formato DICOM.

Foi utilizado o *software Dynamic VUE* (*GE Healthcare Inc,* Waukesha, WI, Estados Unidos) para delimitar as regiões de interesse (ROIs) e calcular a curva de atividade *versus* tempo (TAC) das ROIs. Os estudos foram reformatados em *frames* com diferentes tempos: os 05 primeiros *frames* com 01 min cada, seguidos de 11 *frames* de 05 min cada, totalizando 16 *frames*, conforme ilustrado na Figura 2

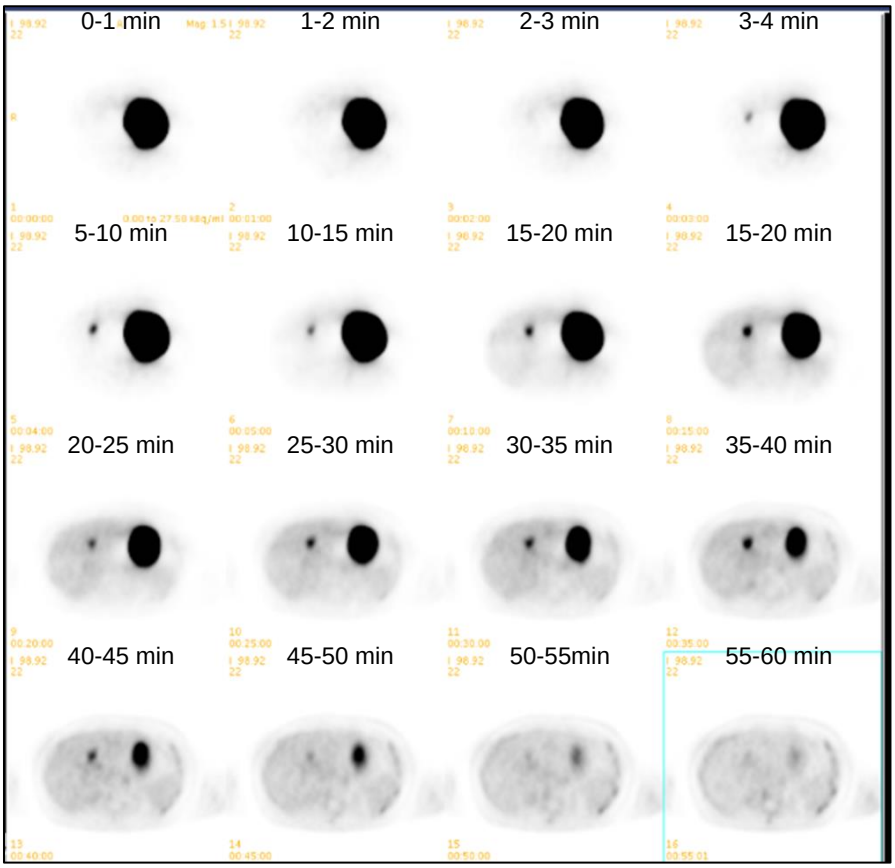


Figure 2 - Estudo dinâmico mostrando a mesma região de aquisição do PET em tempos diferentes do estudo (0-60min). Nota-se a redução da captação no lúmen gástrico (área de maior captação nos primeiros frames)

As mesmas ROIs foram delimitadas manualmente no estudo intravenoso e no estudo via oral, as quais foram: ventrículo/átrio direito (denominado coração), fígado, vértebra lombar sem lesão (denominada osso) e, quando presente, uma VOI em uma lesão suspeita (Figura 3). Dessas ROIs e VOIs das lesões, foram gerados os valores de atividade pelo tempo em SUV e plotados em curvas atividade *versus* tempo (TACs).

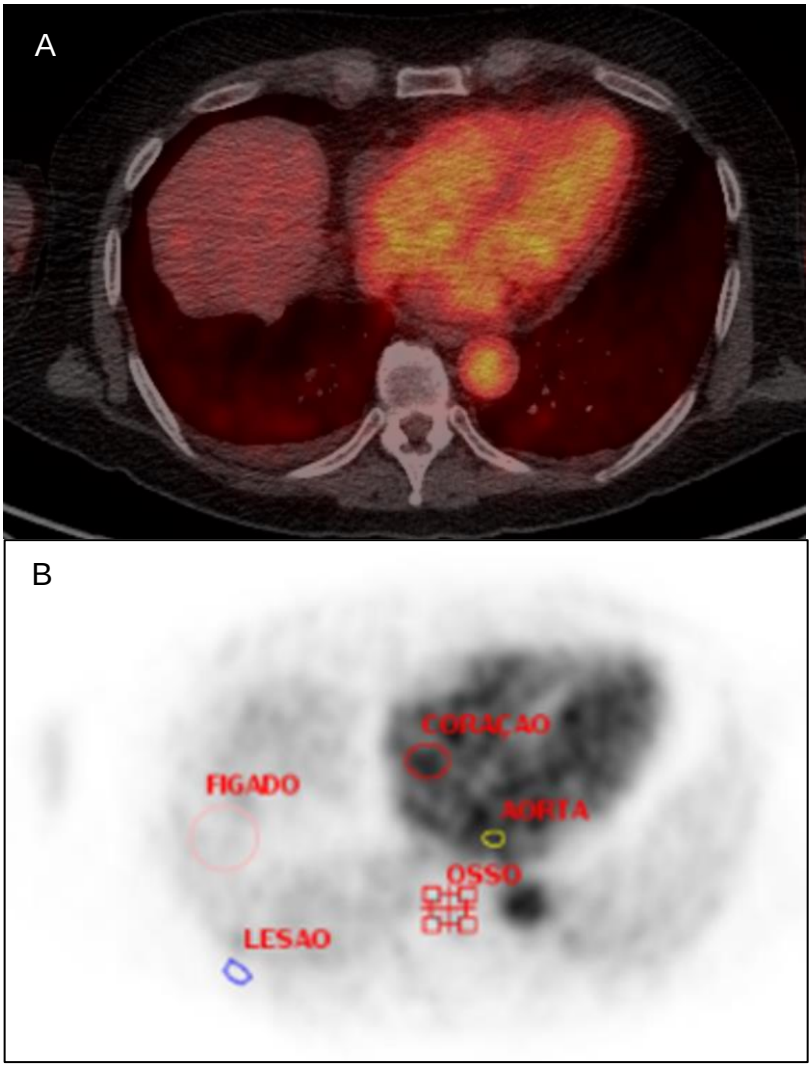


Figure 3 - Imagem axial do primeiro frame (0-1 min) do estudo dinâmico mostrando a fusão do PET e da CT (a) e as delimitações das ROIs nas áreas de interesse (b). Neste caso, também foi delimitado uma VOI da lesão, a qual não apresenta captação por ser o primeiro *frame*.

Adicionalmente, no estudo VO, ainda foi delimitada a VOI incluindo todo o volume do estômago (câmara gástrica) utilizando o *software* CARIMAS (Carimas® 2.10, Turku PET Centre, Finlândia), que calculou a atividade gástrica no decorrer do exame (60 min), considerando-se que a progressiva redução de contagens neste volume resulta da absorção do radiofármaco somado ao esvaziamento gástrico.

A fim de comparação das curvas de TAC entre os pacientes, os estudos intravenosos foram normalizados utilizando o valor do SUVmean de 1,0 para a ROI do coração no primeiro *frame* (0 - 1 minuto). Já no estudo VO, foi utilizado o valor do SUVmean de 1,0 para o osso no último *frame* (55 - 60 minutos). Para realização da curva de TAC da VOI da câmara gástrica, a atividade do estômago foi normalizada para 1,0 pela atividade da VOI no primeiro *frame* (0 - 1 minuto).

1.1.5 Estudo estático

O estudo estático foi a denominação utilizada para descrever a aquisição das imagens cerca de 60 minutos após a administração do radiofármaco, objetivando diferenciar das imagens adquiridas dinâmicas em *list-mode.*

As imagens estáticas foram analisadas utilizando o *software* aberto de processamento e análise de imagens médicas AMIDE (*Amide's a Medical Image Data Examine*) (Loening e Gambhir, 2003). Foram analisados os seguintes parâmetros para cada estudo IV e VO: volume ósseo total, SUVmean de toda a matriz óssea (denominada SUV*osso*) e SUVmax da lesão (SUV*lesão*). Para processamento e análise foram utilizados os passos a seguir:

1.1.5.1 Cálculo do Volume Ósseo

O volume ósseo total foi calculado por meio das imagens adquiridas pela tomografia computadorizada do PET/CT. Primeiro, as imagens da CT foram suavizadas com filtro gaussiano com kernel de 15 mm e FWHM de 15. A espessura da tomografia para análise foi de 5 mm. O cálculo do volume ósseo foi realizado através da segmentação da matriz óssea por meio da delimitação do volume de interesse (VOI) de todo o esqueleto com atenuação acima do valor de corte (*threshold*) de 120 unidades Hounsfield (UH). Nos pacientes com prótese foi colocado o limite máximo de 800 UH.

1.1.5.2 Análise do SUVmean do esqueleto total (SUVosso)

A mesma VOI do esqueleto total delineada pela tomografia computadorizada foi utilizada para quantificação do valor de SUVmean da matriz óssea total (SUV*osso*), utilizando também o *software* AMIDE, mas aplicando nas imagens PET corregistradas (Figura 4). Essas etapas foram feitas em cada estudo IV e VO separadamente.

Foi subtraída a atividade de regiões que não eram do interesse (p. ex. atividade na boca, bexiga urinária, estômago e extravasamento no local da injeção) quando havia sobreposição com a VOI do volume ósseo.

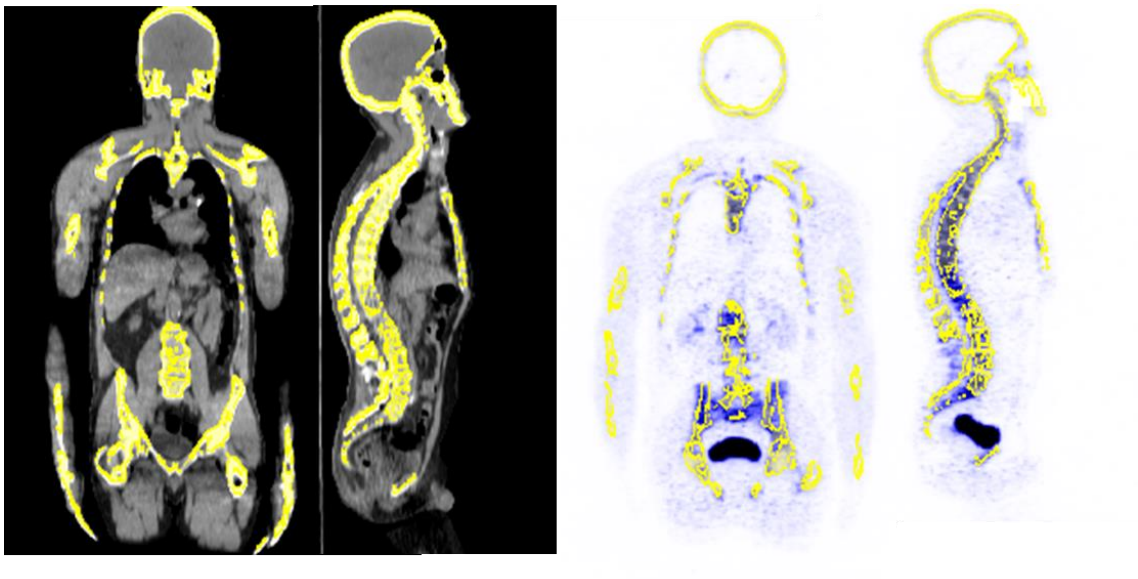


Figure 4 - Imagens demonstrando a delimitação da VOI para a segmentação do volume ósseo (à esquerda), e imagem do PET com a mesma VOI para o cálculo do SUVmean da matriz óssea total (à direita)

1.1.5.3 Análise do SUVmax das lesões

Nos pacientes que tinham lesões suspeitas de metástases ósseas, foram escolhidas entre 01 e até no máximo 05 lesões por paciente (Figura 5). Foram selecionadas para análise as lesões que visualmente apresentavam maior captação e eram mais bem delimitadas e individualizadas em relação às demais lesões. As VOIs foram delimitadas manualmente, objetivando incluir a totalidade da área captante da lesão. Foram usadas as mesmas lesões na análise pareada por paciente entre o estudo intravenoso e o via oral.

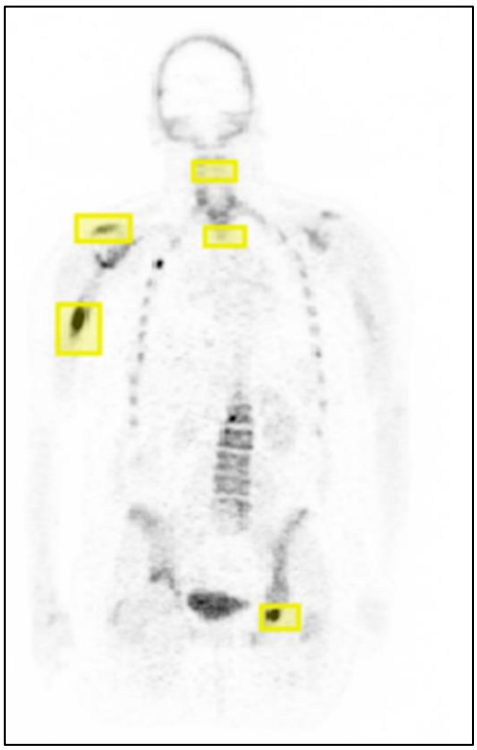


Figure 5 - Imagem de um caso de paciente demonstrando a delimitação da VOI das lesões no estudo (retângulos amarelos)

1.1.5.4 Análise do contraste das lesões

Foi denominado “contraste” da lesão a razão entre o SUVmax da lesão sobre o SUVmean delimitado de todo o esqueleto (SUV*osso*), para cada via de administração, conforme as fórmulas abaixo:

$$\text{Contraste lesão IV} = \frac{\text{SUV } lesão \text{ IV}}{\text{SUV} osso \text{ IV}}$$

$$\text{Contraste lesão VO} = \frac{\text{SUV } lesão \text{ VO}}{\text{SUV} osso \text{ VO}}$$

3.5 ANÁLISE PELOS OBSERVADORES

Após as análises quantitativas, todos os exames foram avaliados, de forma independente, por dois médicos nucleares experientes (ambos com mais de oito anos de experiência na análise de estudo de PET-CT ósseo), denominados observador 1 (OB1) e observador 2 (OB2). Como já destacado, foram consideradas lesões suspeitas de metástases ósseas captações anômalas do radiofármaco sugestivas de acometimento neoplásico sem outra causa provável, com ou sem alterações morfológicas ao método.

Foram feitas duas etapas de análise entre os observadores: análise de cada exame individualmente e análise dos pares de exames agrupados IV e VO por paciente.

1.1.6 Análise de cada estudo individualmente

Todos os exames foram anonimizados e numerados de 01 a 72, aleatoriamente. Cada observador recebeu o DICOM desses exames sem dados da história clínica nem da via de administração. Foi-lhes solicitado que analisassem cada estudo, e se o paciente possuía lesões suspeitas em número menor que 21, que numerassem a quantidade de lesões. Após essa análise, os estudos foram classificados em categorias de acordo com o número de lesões suspeitas em: nenhuma; 1 a 5; 6 a 20 e mais de 21.

1.1.7 Análise dos exames IV e VO agrupados por paciente:

Após a primeira análise individual, os observadores receberam os exames agrupados por paciente e tiveram que responder se os exames eram semelhantes e se a atividade na boca ou trato gastrointestinal interferiam na análise regional.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o auxílio dos programas Graphpad Prism (*GraphPad Software*, v.8, San Diego, CA, Estados Unidos) e *software* R (versão 4.0.0 com pacote irr).

As variáveis descritivas foram expressas como médias e desvio-padrão e medianas e intervalo interquartil, se apropriado. As variáveis nominais foram descritas em seus valores absolutos, frequências e/ou porcentagens.

Os dados paramétricos foram comparados usando o teste-t Student e os dados não paramétricos foram comparados usando o teste de Wilcoxon Mann-Whitney ou Wilcoxon signed-rank, quando apropriado. A análise de Bland-Altman (Altman e Bland, 1983) foi utilizada para comparar as medidas do contraste da lesão entre os estudos IV e VO.

Avaliou-se a concordância entre os dois observadores, utilizando-se o índice *Kappa* ponderado conforme a ponderação da Tabela 1. Os valores de *Kappa* foram interpretados seguindo os níveis de concordância segundo Landis e Koch (Landis e Koch, 1977) (Tabela 2).

Foi utilizado um nível de significância de 5% (p-valor ≤ 0,05).

Tabela 1 - Pesos dados a cada categoria para o cálculo do índice Kappa ponderado de acordo com a classificação do número de lesões suspeitas

	Nenhuma	**1 a 5**	**6 a 20**	**21 ou mais**
Nenhuma	1	0,5	0,25	0
1 a 5	0,5	1	0,75	0,5
6 a 20	0,25	0,75	1	0,75
21 ou mais	0	0,5	0,75	1

Tabela 2 - Interpretação dos valores do índice Kappa, adaptado de Landis e Koch (1977)

Valores do *Kappa*	**Interpretação**
< 0	Sem concordância
0 - 0,20	Mínima concordância
0,21 - 0,40	Concordância razoável
0,41 - 0,60	Concordância moderada
0,61 - 0,80	Concordância substancial
0,81 - 1,00	Concordância quase perfeita

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Dos 41 pacientes inicialmente elegíveis de acordo com critérios de inclusão, exclusão e que assinaram o TCLE, 05 foram excluídos pelos seguintes motivos: não compareceram para realizar a imagem com administração por via oral (n = 2), intervalo maior do que 30 dias entre os estudos (n = 1) e problemas técnicos de reconstrução da aquisição das imagens (n = 2), representados no fluxograma da Figura 6.

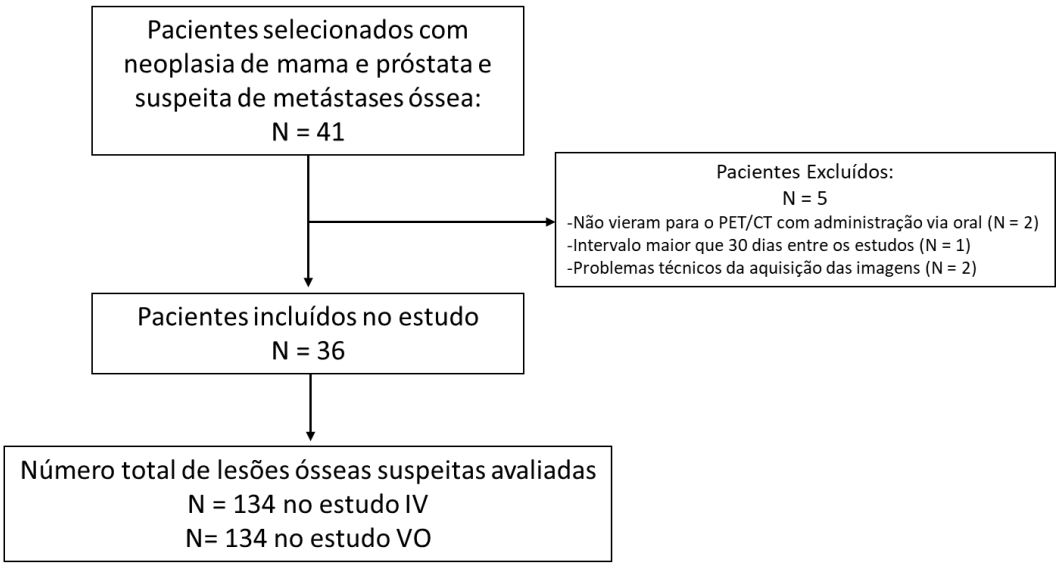


Figure 6 - Fluxograma com dinâmica de seleção e de exclusão do protocolo do estudo

Cada um dos 36 pacientes estudados realizou dois exames, um por via oral e outro por via intravenosa, totalizando 72 exames. Desses, 34 pacientes

possuíam lesões suspeitas, sendo analisadas o total de 134 lesões em cada fase do estudo (oral e intravenoso). Sete desses pacientes também realizaram o estudo dinâmico antes da aquisição estática das imagens.

A idade mediana foi de 61 anos (36 a 86 anos), com 23 mulheres (64%) e 13 homens. Todos os homens tinham neoplasia de próstata como doença de base.

Os valores médios de creatinina foram de 0,87 mg/dL (0,62 a 1,89) e de ureia foram 35,19 mg/dL (14 a 80).

Apesar de não ser questionado ativamente, nenhum paciente queixou-se espontaneamente de sintomas gástricos após receber o radiofármaco por via oral.

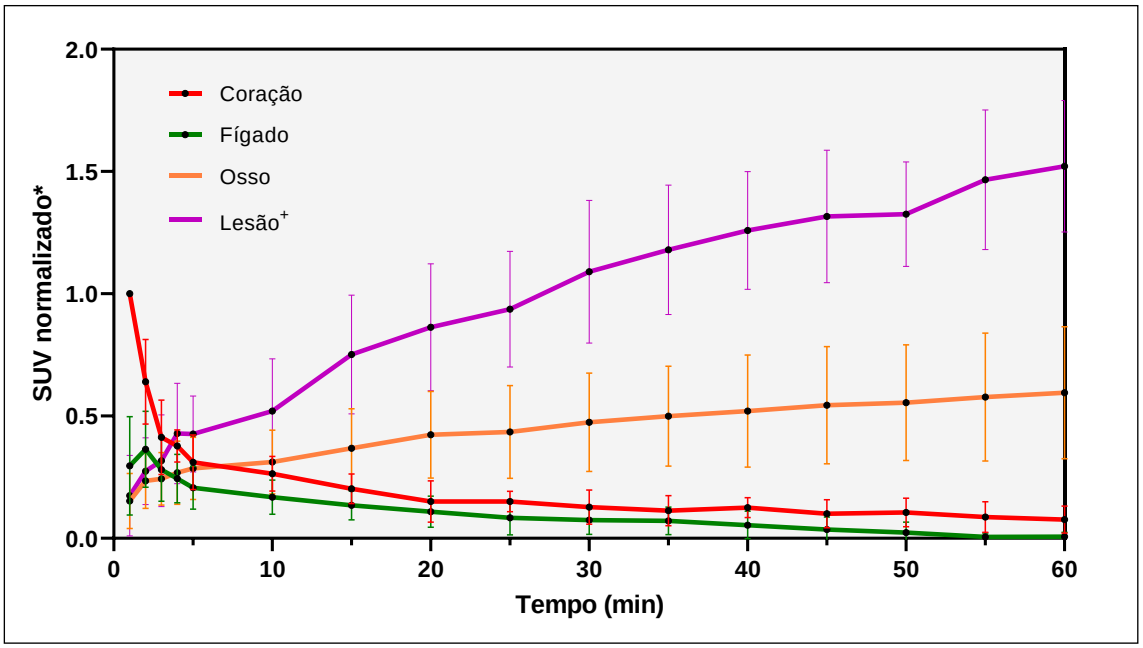
4.2 AVALIAÇÃO DO ESTUDO DINÂMICO

Sete pacientes, sendo três mulheres e quatro homens, participaram do subgrupo denominado “dinâmico”, onde as imagens dos estudos IV e VO foram primeiro adquiridas em *list-mode* durante 60 minutos logo após a administração do radiofármaco. No campo de aquisição da imagem dinâmica (*AFOV*), cinco pacientes tinham lesões ósseas suspeitas de metástases, sendo analisada uma lesão por paciente (n = 5 lesões).

1.1.8 Curva de atividade *versus* tempo nas áreas de interesse (TAC) no estudo dinâmico IV

O Gráfico 1 demonstra os valores da média dos SUVs normalizados com o desvio padrão da atividade das áreas de interesse (coração, fígado e osso) dos 07 pacientes do estudo dinâmico intravenoso. Os valores foram normalizados considerando o valor do SUVmean de 1,0 para a ROI do coração no primeiro *frame* (0 – 1 minuto). Também foram incluídos os valores de SUVmax normalizados das 05 lesões analisadas que estavam incluídas no campo da aquisição.

Gráfico 1 - Ilustra as curvas de atividade versus tempo (TAC) dos estudos dinâmicos por via intravenosa dos sete pacientes, demostrando a média dos SUVs normalizados* e os desvios-padrões das áreas de interesse.

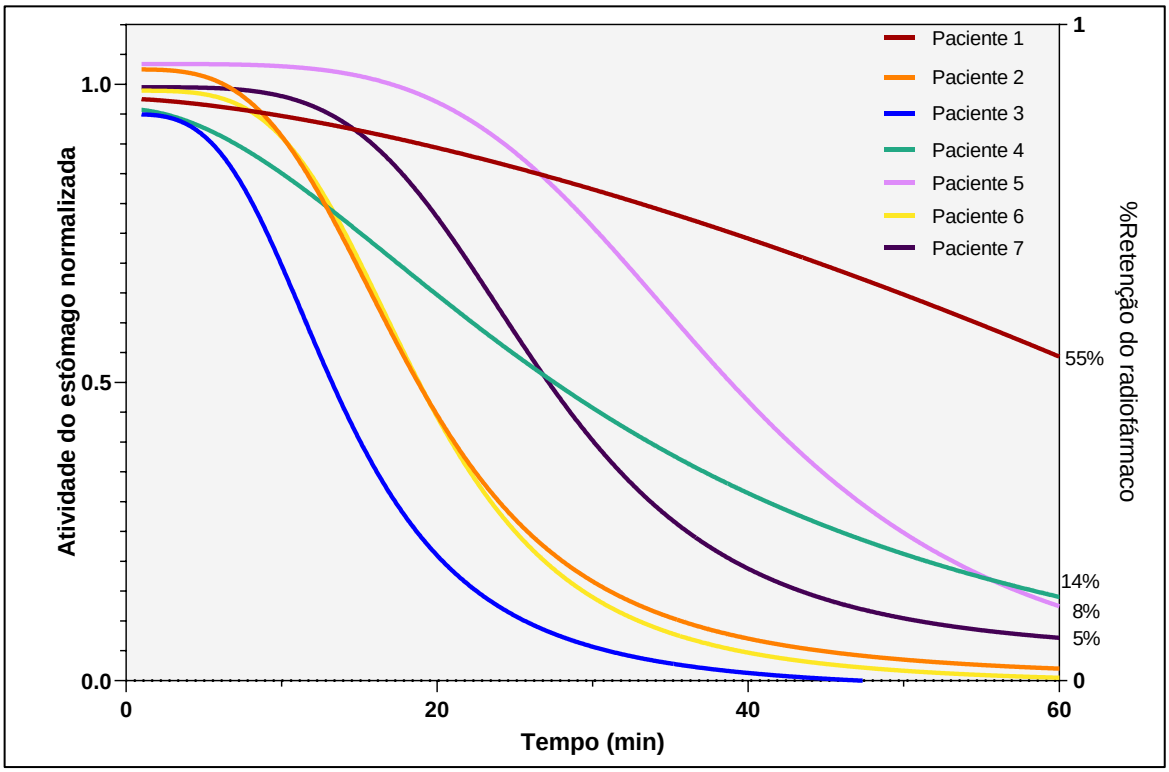


*A normalização foi realizada para cada estudo pelo valor do SUVmean da ROI no coração (g/mL) no primeiro *frame* (0-1 minuto) para o valor de 1,0.
+ Foram analisadas cinco lesões ósseas suspeitas.

1.1.9 Curva de atividade *versus* tempo da câmara gástrica (TAC) no estudo dinâmico VO

O Gráfico 2 demonstra os valores da atividade *versus* tempo (TAC) da câmara gástrica. Os valores foram normalizados considerando o valor da atividade da VOI do estômago de cada paciente do primeiro *frame* como 1,0.

Gráfico 2 - Ilustra as curvas de atividade versus tempo (TAC) da câmara gástrica nos estudos dinâmicos por via oral, durante 60 minutos



A normalização foi realizada para cada estudo pelo valor da atividade do estômago (Bq/mL) no primeiro *frame* (0-1 minuto) para o valor de 1,0.

1.1.10 Curva de atividade *versus* tempo nas áreas de interesse (TAC) no estudo dinâmico VO

Nos pacientes 1 e 4, não foi possível delimitar nenhuma das ROIs no estudo dinâmico por VO, somente a VOI do estômago, devido ao artefato gerado pela acentuada atividade do radiofármaco na câmara gástrica (Figura 7). Observa-se que no estudo estático VO deste paciente 1 (Figura 7 - B), há a redução da captação no esqueleto total, decorrente da acentuada retenção gástrica do radiofármaco. Contudo, ainda assim, as lesões apresentam visualmente boa relação de contraste, o que é demonstrado também pelas análises semiquantitativas, com a média dos valores do contraste das lesões no estudo IV sendo de 22,21 e no estudo VO de 23,21, embora o valor do SUV*osso* do estudo VO seja 0,94 e do estudo IV de 2,4.

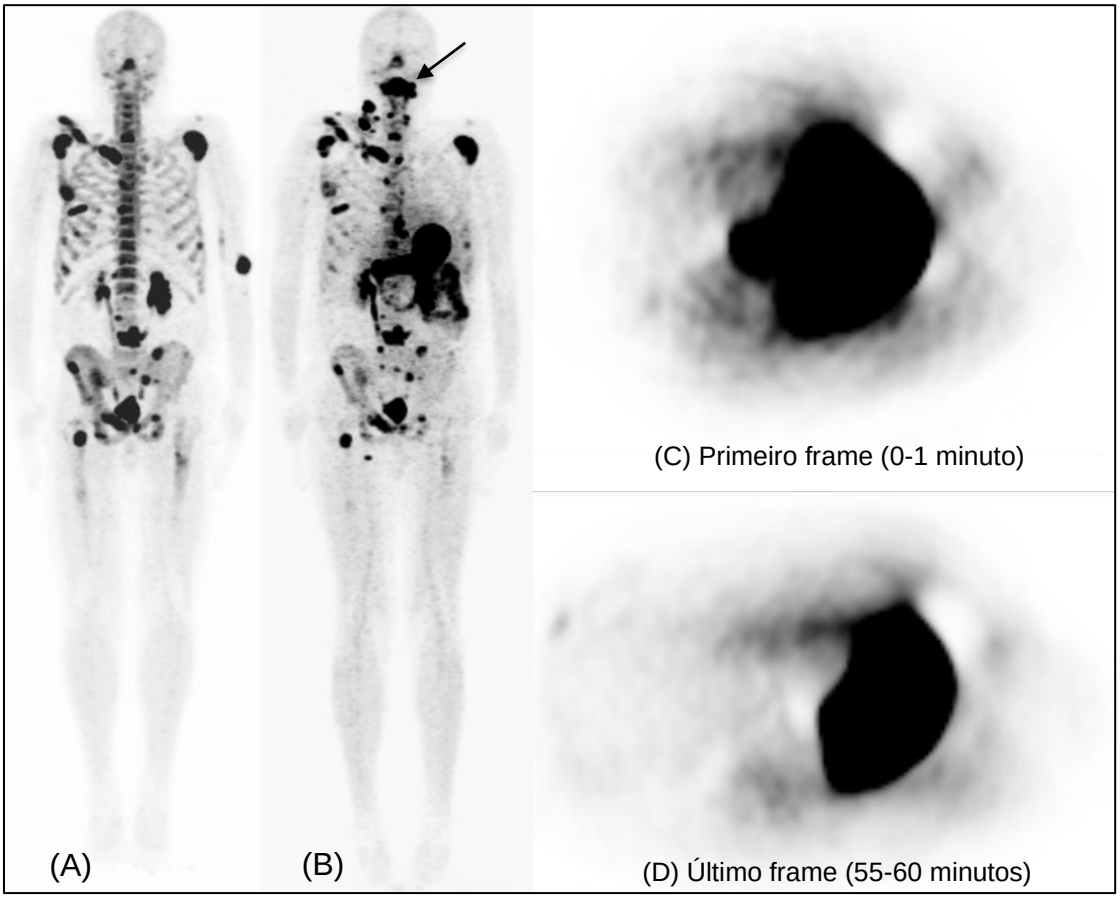
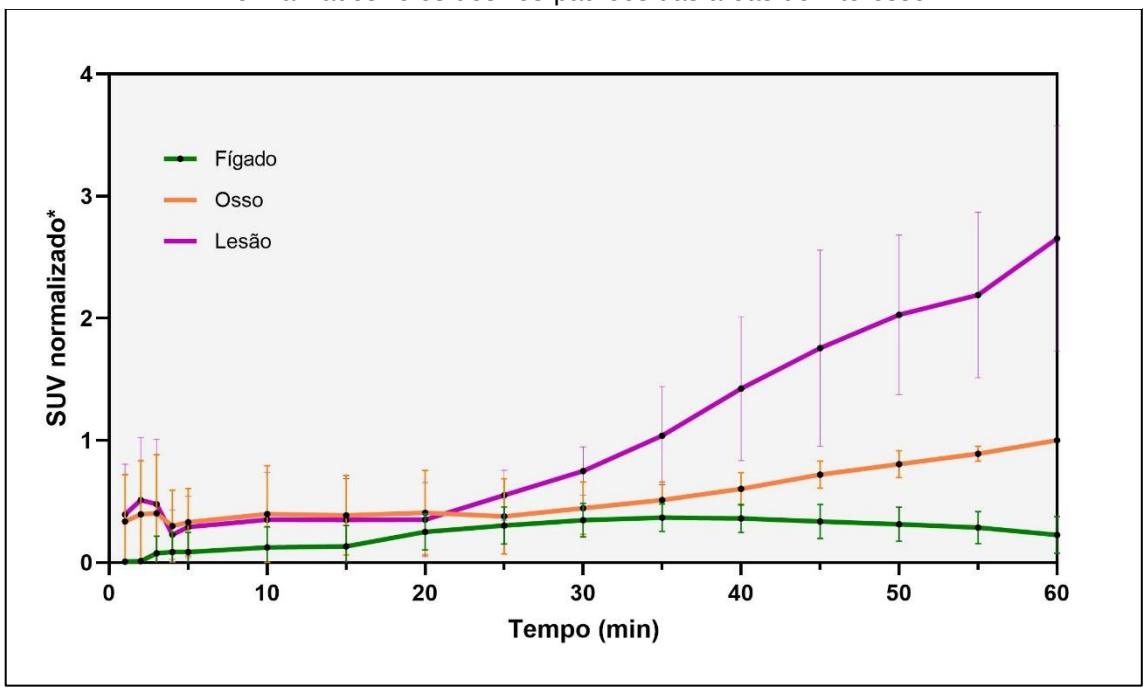


Figure 7 - Imagens dos estudos estáticos após 60 min IV (A) e VO (B) do paciente 11, que apresentou acentuada retenção gástrica do radiofármaco no estômago. (C) e (D): Imagens do primeiro frame e do último frame do estudo dinâmico do mesmo paciente a acentuada retenção gástrica do radiofármaco (projeção axial). Nota-se ainda atividade do radiofármaco na boca (seta)

O Gráfico 3 demonstra os valores da média com o desvio padrão da atividade das áreas de interesse (fígado e osso) de 05 pacientes do estudo dinâmico intravenoso. Também foram analisados os valores de SUVmax normalizados das 03 lesões analisadas que estavam incluídas no campo da aquisição.

Gráfico 3 - Ilustra as curvas de atividade versus tempo (TAC) das regiões de interesse nos estudos dinâmico por via oral de cinco pacientes, demonstrando a média dos SUVs normalizados* e os desvios-padrões das áreas de interesse



*A normalização foi realizada para cada estudo pelo valor do SUVmean da ROI do osso no último *frame* (55-60 minutos) para o valor de 1.
+Foram analisadas três lesões.

4.3 AVALIAÇÃO DO ESTUDO ESTÁTICO

O intervalo médio entre os exames IV e VO foi de 9 dias (2 - 23 dias). Foram avaliadas no total 134 lesões suspeitas de metástases ósseas em cada etapa da pesquisa (IV e VO), com a mediana de 5 e média de 4 lesões avaliadas por paciente. Dois pacientes não apresentavam lesões suspeitas.

Os dados das variáveis relacionadas ao radiofármaco, aquisição e volume ósseo estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Variáveis analisadas no estudo IV e VO (n = 36 pacientes)

Variável	**IV**	**VO**	**P***
Atividade administrada (MBq)	184,5 ± 22,92	181,2 ± 24,45	0,4
Atividade residual (MBq)	2,13 ± 2,39 (seringa)	3,37 ± 4,83 (copo)	0,161
Atividade efetiva (MBq)	182,4 ± 22,6	177,8 ± 23,45	0,252
Intervalo administração-aquisição (min)	66 ± 14	75 ± 20	0,008
Volume ósseo (L)	5,72 ± 0,93	5,74 ± 0,92	0,942

Variáveis contínuas expressas como média ± desvio padrão. *Teste T pareado

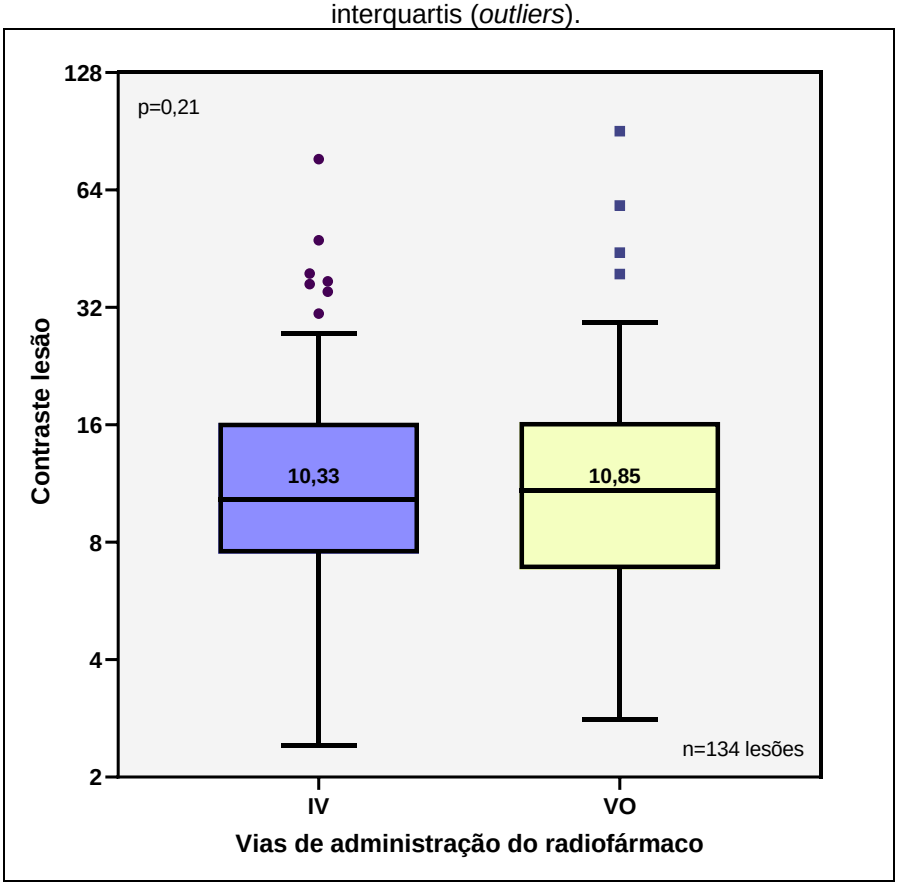
Os valores das análises semiquantitativas são apresentados na Tabela 4 e nos Gráficos 4 a 7.

Tabela 4 - Dados da análise semiquantitativa

Variável	IV	VO	P*
SUV*osso* (n=36 pacientes)	2,75 (1,97 - 4,09)	2,34 (0,94- 4,57)	<0,0001
SUV*lesão* (n=134 lesões)	33,72 (6,83 - 211,82)	25,84 (6,4 - 213,69)	<0,0001
Contraste da lesão (n=134 lesões)	10,33 (2,41 - 76,74)	10,85 (2,81 – 90,55)	0,212

Dados expressos como mediana (mínimo – máximo). SUV em g/mL. *Wilcoxon signed rank test

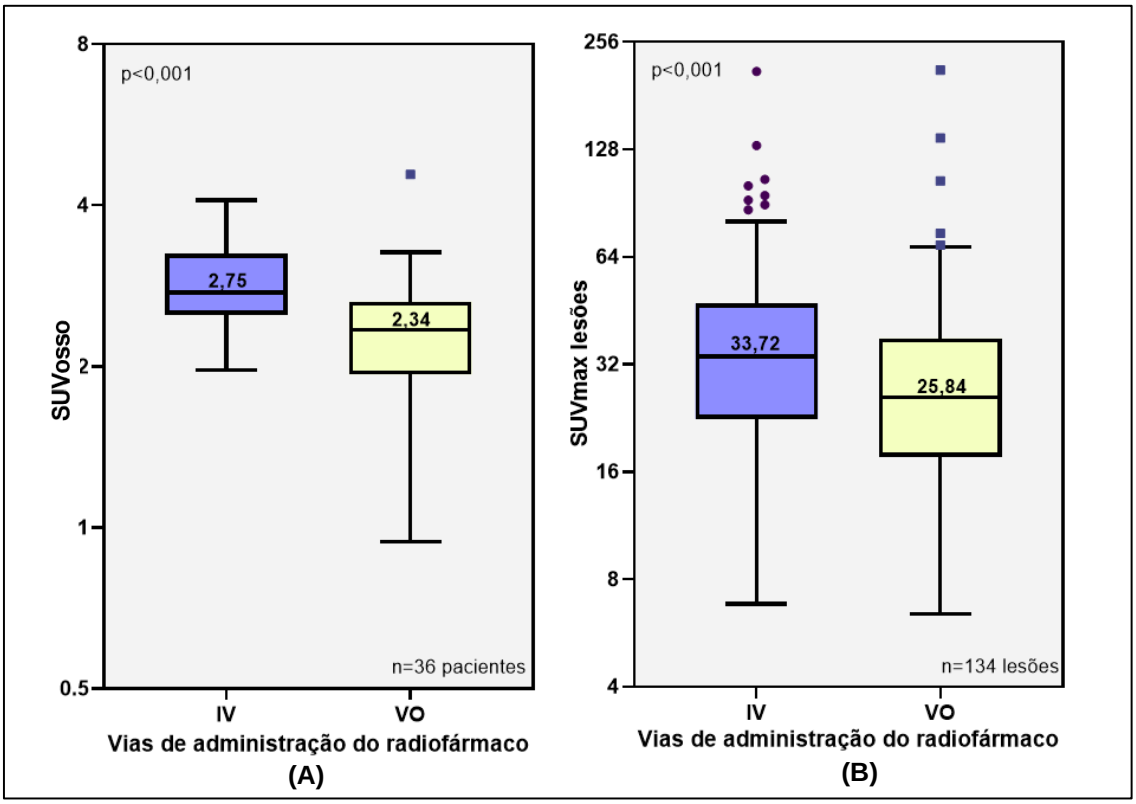
Gráfico 4 - Gráfico box plot demonstrando a dispersão dos valores do Contraste das lesões (razão entre o SUVmax da lesão sobre o SUVosso) nos estudos com a administração IV e VO do radiofármaco. Mediana das diferenças = 0,28. • e ▪ valores acima de 1,5 vezes a distância interquartis (*outliers*).



Das 134 lesões analisadas, 75 lesões (55,9%) apresentaram aumento do valor do contraste da lesão no estudo VO, com o valor mediano de aumento dessas lesões de 11,7% (0,8% a 44,9%). As lesões (44,1%) que apresentaram redução dos valores do contraste no estudo VO, tiveram o valor mediano de redução de 13,1% (0,4% a 47,7%).

No gráfico de dispersão *box plot* (Gráfico 5) é possível observar que, embora os valores de SUVmax da lesão e do SUV*osso* no estudo VO tenham ficado significativamente menores em relação ao estudo IV (Tabela 4), a tendência de redução foi maior para o valor do SUV*osso* (Gráfico 5 – A), o que pode justificar a relação do contraste ter a mediana VO maior que o estudo IV.

Gráfico 5 - Gráficos box plot demonstrando a dispersão dos valores de captação nos estudos com a administração IV e VO do radiofármaco. (A) SUVosso e (B) SUVmax das lesões. • e ▪ valores acima de 1,5 vez a distância interquartis (*outliers*).



Dezessete lesões (12,7%) tiveram aumento do valor absoluto do SUVmax no estudo VO em relação ao IV, com o valor mediana de 8,0% de aumento (0,9% a 26,3%). As lesões que reduziram o valor do SUVmax no VO em relação ao IV, tiveram o valor mediano de 21,1% de redução (0,4% a 68,3%).

Dos 36 pacientes do estudo, somente três (8,3%) tiveram aumento do SUV*osso* do estudo VO em relação ao IV, com o valor da mediana do aumento de 8,9%. Os 91,7% que apresentaram diminuição do SUV*osso* no estudo VO, tiveram o valor mediano de 21,3% de redução (1,1% a 60,8%).

4.3.1 Bland-Altman do *contraste* da lesão (SUVmax da lesão / SUV*osso*)

A análise gráfica de Bland-Altman da diferença (Gráfico 6) utilizada para avaliar a concordância dos valores do contraste da lesão entre os estudos intravenoso e via oral, demonstrou diferença média de -0,217 do valor do contraste da lesão quantificado pelo estudo intravenoso em relação ao valor no estudo da administração por via oral, com intervalo de confiança (IC de -5,71 a 5,28).

As lesões que na análise pelo Bland-Altman mais se afastam do zero foram aquelas com contraste da lesão de valor elevado, ou seja, a razão do SUVmax da lesão sobre o SUV*osso*.

A análise gráfica de Bland-Altman da porcentagem da diferença é representada no Gráfico 7.

Gráfico 6 - Gráfico Bland-Altman da diferença: análise da concordância entre o contraste da lesão determinado nos estudos intravenoso e via oral. Os limites de concordância (95%) foram de -5,71 e +5,28 (linhas tracejadas finas)

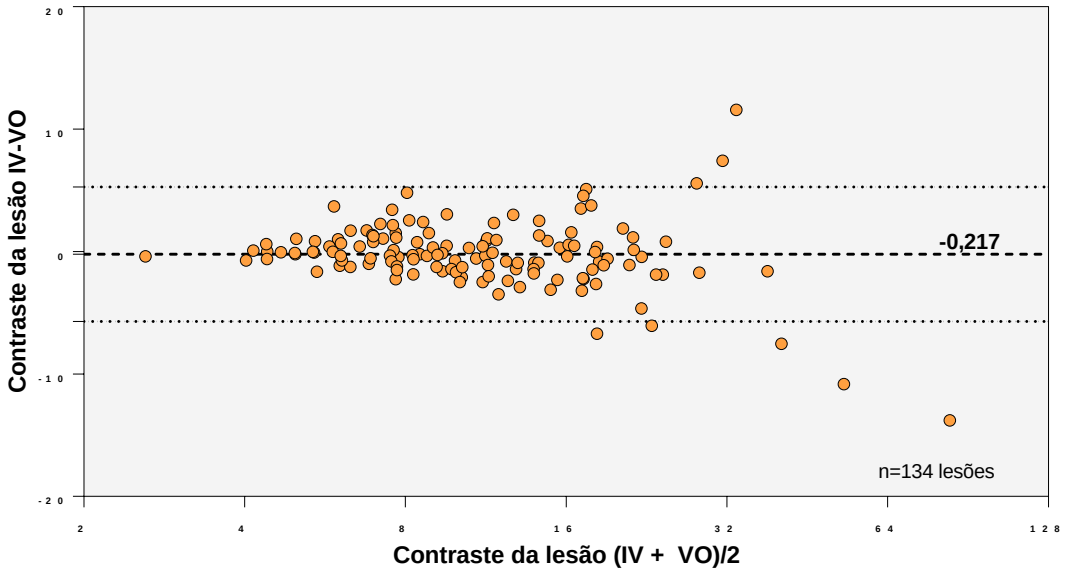
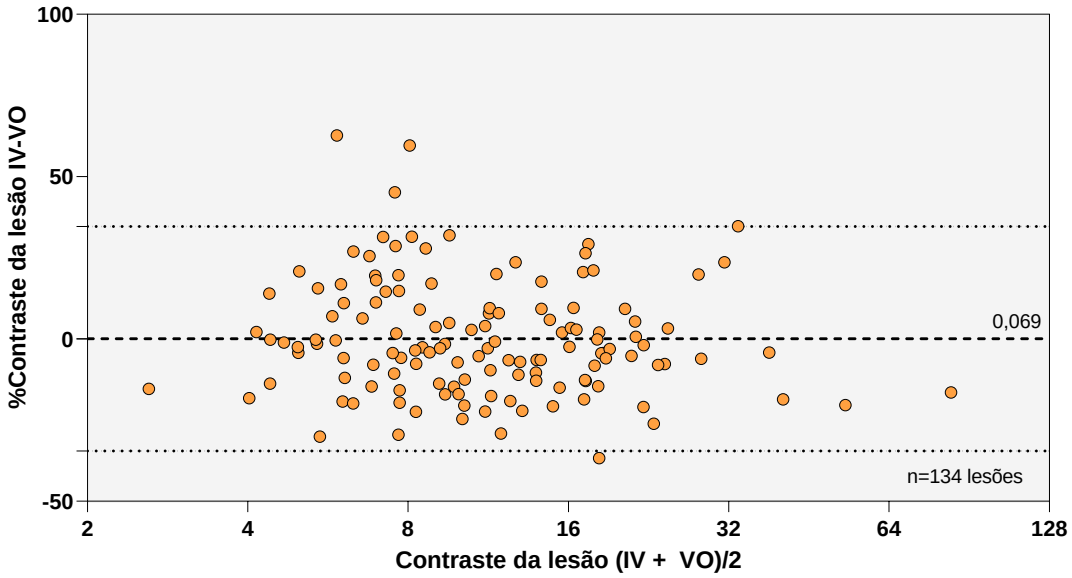


Gráfico 7 - Gráfico Bland-Altman com a porcentagem da diferença: análise da concordância entre o contraste da lesão determinado nos estudos intravenoso e via oral. Os limites de concordância (95%) foram de -34,66 e +34,66 (linhas tracejadas finas)



4.3.2 Análise por subgrupos

Os dados semiquantitativos também foram analisados entre os subgrupos dos pacientes que fizeram ou não a aquisição dinâmica antes da estática (Tabelas 5 e 6). Devido a posição em decúbito, o subgrupo dinâmico não fez a ingesta hídrica no período de 1 hora antes da aquisição estática.

Tabela 5 - Dados semiquantitativos do subgrupo dinâmico (n=7 pacientes)

	Grupo dinâmico (23 lesões)		
	IV	VO	P
SUV *osso**	2,46 (2,38 – 3,21)	1,84 (1,45 – 2,17)	0,016
SUV lesões	29,43 (18,63 – 47,30)	18,36 (13,14 – 31,40)	<0,001
Contrastes das lesões	9,58 (6,96 – 18,11)	10,95 (8,40 – 18,14)	0,315

Valores expressos em mediana (IC). *SUV*osso* pareado entre os 7 pacientes

Tabela 6 - Dados semiquantitativos do subgrupo não dinâmico (n=29 pacientes)

	Grupo não dinâmico (111 lesões)		
	IV	VO	P
SUV *osso* *	2,76 (2,63 – 3,48)	2,38 (2,08 – 2,67)	<0,001
SUV lesões	33,85 (23,02 – 47,72)	27,92 (18,87 – 38,64)	<0,0001
Contrastes das lesões	10,45 (7,53 – 15,87)	10,80 (6,61 – 16,27)	0,328

Valores expressos em mediana (IC). *SUV*osso* pareado entre os 29 pacientes.

4.3.3 Análise de caso

Apesar de não fazer parte da metodologia do estudo, um participante necessitou realizar a aquisição duas vezes no estudo por via oral devido a artefato ocasionado pela atividade no cateter urinário (Figura 8), uma aquisição com 43 min de intervalo da administração e outra mais tardia, com intervalo de 110 min da administração do radiofármaco. Na segunda aquisição (110 min), o SUV*osso* subiu de 1,50 para 2,96, um aumento de 97%. Contudo, embora as imagens mais precoces apresentassem captação do esqueleto total menor em relação ao estudo “tardio” VO e em relação ao estudo IV (SUV*osso* de 3,76), as lesões já apresentam visualmente uma relação com a radiação de fundo elevada, o que é demonstrado também ao analisar os valores de SUV de uma lesão e os valores de contraste, como a lesão no úmero esquerdo que apresenta nos estudos VO precoce, VO tardio e IV os seguintes valores de SUVmax da lesão e contraste, respectivamente: 27,6 (contraste de 18,4); 55,8 (contraste de 18,8) e 67,8 (contraste de 18,0).

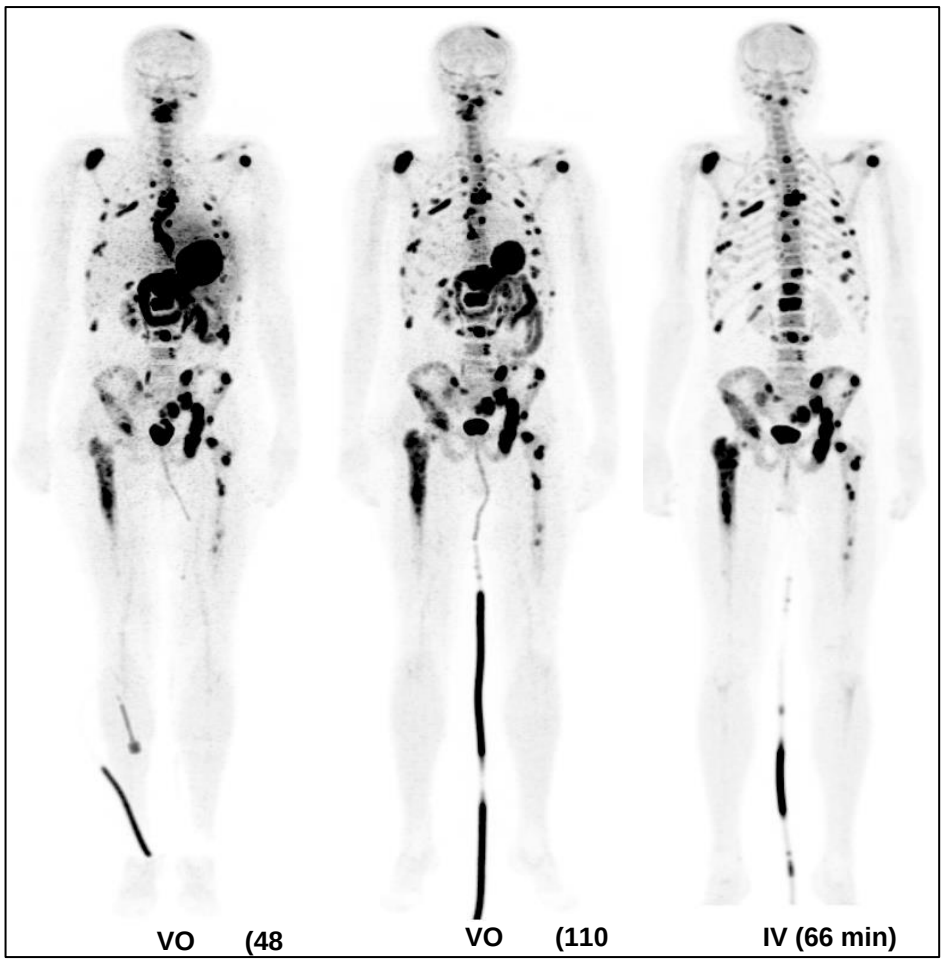


Figure 8 - Estudo de PET-CT nas projeções MIP do paciente 3 que necessitou repetir o estudo VO devido ao artefato

4.4 ANÁLISE DAS IMAGENS PELOS OBSERVADORES

4.4.1 Concordância dos observadores nos estudos individuais

A tabela 7 pormenoriza o número de lesões por paciente avaliados por cada observador.

Tabela 7 - Identificação do número de lesões suspeitas de cada exame por via intravenosa (IV) e por via oral (VO) observadores 1 e 2

PACIENTES	OBSERVADOR 1		OBSSERVADOR 2	
	IV	VO	IV	VO
1	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	20
2	1	1	1	1
3	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais
4	7	7	6	6
5	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais
6	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais
7	1	1	1	1
8	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	15
9	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais
10	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais
11	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais
12	18	18	21 ou mais	21 ou mais
13	3	3	4	4
14	1	1	9	9
15	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais
16	5	5	3	3
17	6	6	7	7
18	1	1	Nenhuma	Nenhuma
19	20	18	16	16
20	1	1	1	1
21	2	2	2	3
22	1	1	1	1
23	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais
24	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais
25	1	1	1	1
26	10	10	11	11
27	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
28	1	1	Nenhuma	Nenhuma
29	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais
30	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais
31	1	1	1	1
32	2	2	2	2
33	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
34	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais	21 ou mais
35	19	18	19	19
36	8	9	10	10

Para cada um dos observadores foi avaliada a concordância da classificação dos pacientes conforme o número de metástases ósseas suspeitas por meio do estudo VO *versus* IV, visando analisar a reprodutibilidade nas categorias de metástases. Foram obtidos os valores do Kappa, Kappa ponderado, concordância e o intervalo de confiança (IC), conforme as tabelas 8 a 11.

Tabela 8 - Análise de concordância entre os observadores quanto à classificação com o número de metástases no estudo VIA ORAL.

Observador 2	**Observador 1**				
	Nenhuma	1 a 5	6 a 20	21 ou mais	**TOTAL**
Nenhuma	2	2	0	0	**4**
1 a 5	0	10	0	0	**10**
6 a 20	0	1	6	2	**9**
21 ou mais	0	0	1	12	**13**
TOTAL	**2**	**13**	**7**	**14**	**36**

Kappa: 0,76 (P 0,0000) Concordância: 83,33% IC (67,19 – 93,63)
Kappa ponderado: 0,82

Tabela 9 - Análise de concordância entre os observadores quanto à classificação com o número de metástases no estudo INTRAVENOSO

Observador 2	**Observador 1**				
	Nenhuma	1 a 5	6 a 20	21 ou mais	**TOTAL**
Nenhuma	2	2	0	0	**4**
1 a 5	0	10	0	0	**10**
6 a 20	0	1	6	0	**7**
21 ou mais	0	0	1	14	**15**
TOTAL	**2**	**13**	**7**	**14**	**36**

Kappa: 0,84 (P 0,0000) Concordância: 88,89% IC (73,94 – 96,89)
Kappa ponderado: 0,87

Nas análises de concordância dos estudos pareados de cada paciente (intravenoso e via oral) por observador, não houve mudança significativa de categoria. O observador 1 teve concordância de 100% entre os exames (Tabela 10) e o observador 2, concordância de 94,44% (Tabela 11).

Tabela 10 - Análise de concordância entre os estudos IV e VO quanto à classificação com o número de metástases avaliado pelo OBSERVADOR 1

Via Intravenosa	**Via Oral**				
	Nenhuma	**1 a 5**	**6 a 20**	**21 ou mais**	**TOTAL**
Nenhuma	2	0	0	0	**2**
1 a 5	0	13	0	0	**13**
6 a 20	0	0	7	0	**7**
21 ou mais	0	0	0	14	**14**
TOTAL	**2**	**13**	**7**	**14**	**36**

Kappa: 1 (P 0,0000) Concordância: 100% IC (92,02 – 100)
Kappa ponderado: 1

Tabela 11 - Análise de concordância entre os estudos IV e VO quanto à classificação- com o número de metástases avaliado pelo OBSERVADOR 2

Via Intravenosa	**Via Oral**				
	Nenhuma	**1 a 5**	**6 a 20**	**21 ou mais**	**TOTAL**
Nenhuma	4	0	0	0	**4**
1 a 5	0	10	0	0	**10**
6 a 20	0	0	7	0	**7**
21 ou mais	0	0	2	13	**15**
TOTAL	**4**	**10**	**9**	**13**	**36**

Kappa: 0,92 (P 0,0000) Concordância: 94,44% IC (81,34 – 99,32)
Kappa ponderado: 0,96

4.4.2 Análise dos estudos agrupados IV e VO por paciente

Quanto aos questionamentos sobre a percepção subjetiva da qualidade diagnósticas dos exames, ambos observadores classificaram 100% dos exames como similares IV e VO pareado por paciente na capacidade diagnóstica.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 ASPECTOS GERAIS

A realização de PET/CT com ^{18}F-NaF por via intravenosa já é um método reconhecido e consolidado na literatura para avaliar lesões ósseas secundárias (Beheshti et al., 2015). Contudo, apesar de estudos pioneiros demonstrarem a possibilidade da realização após administração via oral do radiofármaco, não há dados consistentes comparando essas duas possibilidades (oral *versus* intravenosa). No presente trabalho exploramos o potencial diagnóstico da realização do PET/CT com ^{18}F-NaF com administração via oral do radiofármaco.

Neste estudo, os pacientes foram controles de si mesmos. Assim, espera-se que variáveis como idade e gênero não influenciem os resultados, embora a amostra contenha mais participantes mulheres e pacientes idosos. Nenhum dos pacientes analisados tinha insuficiência renal dialítica, o que poderia acarretar alteração na farmacocinética do fluoreto. Outro fator que poderia interferir na farmacocinética, não levantado de forma sistemática neste estudo, seriam doenças do trato gastrintestinal que levassem a retardo do esvaziamento gástrico ou redução da absorção pela mucosa.

Quanto às variáveis adotadas para avaliação, apesar de Marin et al. (2019) ter demonstrado em seu estudo que o SUV normalizado pelo volume ósseo, em vez de pela massa do paciente, apresenta menor variabilidade, essa normalização não interfere no presente estudo, pois o paciente é pareado com ele mesmo e não são realizadas análises comparativas das medidas entre pacientes.

Na comparação do intervalo de tempo entre a administração do radiofármaco e a aquisição da imagem, houve diferença estatisticamente significativa entre IV e VO (Tabela 3), sendo maior o intervalo no estudo VO, com uma diferença das medianas de 13%. Este fator pode ter contribuído para que algumas das lesões no estudo por via oral tivessem maior valor do contraste em relação ao estudo IV.

5.2 ANÁLISE DA FARMACOCINÉTICA DO ^{18}F-FLUORETO

Os parâmetros cinéticos obtidos da análise após a administração do ^{18}F-NaF em PET/CT dinâmico em humanos por via intravenosa são documentados na literatura, porém não existem estudos demonstrando esses mesmos parâmetros pela via de administração oral. Entretanto, devido ao uso amplamente difundido do íon fluoreto em programas de saúde bucal e na fluoretação da água, existem trabalhos robustos relativos à farmacocinética da administração oral deste íon (Whitford, 1994; Buzalaf, Whitford. 2011).

A análise do estudo dinâmico fornece parâmetros relevantes quanto à farmacocinética do radiofármaco, tanto temporal quanto espacial, enquanto a imagem estática representa somente um período no tempo (Muzi et al., 2012). Não existem dados na literatura demonstrando a farmacocinética *in vivo* após a administração por via oral do ^{18}F-NaF no estudo dinâmico, sendo este o primeiro trabalho pelo nosso conhecimento, a documentar a curva de atividade do radiofármaco pelo estudo dinâmico de PET/CT após a administração por via oral.

A redução da atividade gástrica decorre de dois fatores: o esvaziamento gástrico pelo trato gastrintestinal e a absorção do radiofármaco pela mucosa, que

não podem ser diferenciados nas imagens adquiridas. É possível, portanto, que um retardo no esvaziamento gástrico também retarde a absorção. Adicionalmente, nas situações em que o fluoreto não é absorvido, pode haver um aumento da dose de radiação absorvida pelo estômago. Em nossa casuística, dos 7 pacientes analisados de forma dinâmica, houve um único caso com expressiva retenção gástrica (paciente 11-Apêndice A). Ressalta-se que a análise dinâmica impôs a necessidade de os pacientes permanecerem deitados e com redução da ingesta hídrica, o que pode ter contribuído para uma maior retenção gástrica, que não foi observada em nenhum dos casos com aquisição tardia, exceto pelo paciente 3 que realizou a primeira aquisição antes dos 60 minutos, não persistindo na imagem tardia.

Analisando as curvas de atividade *versus* tempo (TAC) no estudo VO, observa-se que a captação do radiofármaco pela lesão e pelo osso apresentam curva com inclinação ascendente, não atingindo o platô, o que se observa também na aquisição intravenosa. Este dado sugere que imagens adquiridas mais tardias tanto nos estudos VO como IV podem ter maior contraste e possível aumento de detecção de lesões.

Atualmente, a cinética do fluoreto-18 é foco também de estudos com o objetivo de analisar doença coronariana, sendo demonstrado que há melhora na relação da captação do ^{18}F-NaF administrado por intravenosa em lesões coronarianas em relação à radiação de fundo (*target-to-background*) comparando as imagens PET de 01 hora com a de 03 horas (Kwiecinski et al., 2018). Estudos já mostraram também o benefício das imagens tardias da aquisição de PET em aplicações com ^{18}F-FDG. O que justifica a imagem tardia

é a redução da atividade de fundo, o que melhora a qualidade da imagem, facilitando a análise visual, apesar de aumentar o ruído (Kwiecinski et al., 2018).

Estudo de 1973, realizado por Jones e colaboradores, submeteu 210 pacientes à realização de cintilografia óssea após a administração de 37 MBq (01mCi) de ^{18}F-Fluoreto por via oral, com aquisição das imagens em dois momentos: 01 e 03 horas após a administração, demonstrando que as melhores imagens eram as obtidas tardiamente (03 horas). No entanto, a justificativa apresentada na época foi a diminuição da atividade no trato gastrointestinal (TGI) e bexiga urinária nas imagens tardias, evitando a sobreposição de estruturas. Esta sobreposição poderia reduzir a qualidade diagnóstica do estudo devido às limitações técnicas do equipamento, uma vez que as imagens eram planas e adquiridas em cintígrafo retilíneo. Tal fato não é mais um empecilho nos estudos atuais devido à aquisição tomográfica pelo PET.

No presente estudo, na curva de atividade *versus* tempo (TAC) das áreas de interesse (ROIs) no estudo dinâmico intravenoso, observamos que o padrão da curva e os dados correspondem ao descrito em literatura, com atividade de menos de 10% da atividade inicial do coração (*pool* cardíaco) após uma hora da administração do radiofármaco. É demonstrada também a ótima relação lesão-osso normal, com essa relação maior na lesão evidente já nos primeiros minutos do estudo.

5.3 ANÁLISE DAS IMAGENS ESTÁTICAS

Quanto à análise dos parâmetros das imagens estáticas, o nosso estudo demonstrou que, embora os valores de SUVmax das lesões e os valores de

SUVmean do esqueleto (SUV*osso*) tenham uma diferença estatisticamente significativa entre os estudos IV e VO, os valores do *contraste* da lesão são similares, com até tendência de estes apresentarem maiores valores no estudo VO. Esse fato pode ser justificado analisando as curvas dinâmicas do estudo VO, onde se observa que as lesões apresentam uma taxa de extração mais elevada do que o osso sadio, mantendo a performance de detecção visual das lesões, ainda que o SUV*osso* seja mais baixo.

Ao avaliar o gráfico Bland-Altman do contraste das lesões, nota-se que os valores que mais desviaram dos limites de concordância dos métodos foram aqueles que apresentaram valores elevados de contraste, inferindo que não houve alteração da detecção.

Na administração por via oral, a atividade administrada efetivamente absorvida é menor do que a atividade aferida no calibrador de dose, que é o valor que é incluído para cálculo do SUV. Isso ocorre porque a atividade residual do radiofármaco que permanece na boca e nas alças intestinais é incluída no denominador do cálculo de SUV, de difícil correção pela dificuldade de mensuração direta e pela variabilidade individual da absorção do radiofármaco no TGI, como demonstrado no presente estudo pelas TACs do estômago e das ROIs. Desse modo, os valores absolutos do SUVmax das lesões no estudo por via oral podem ser subestimados em relação ao IV.

Por conseguinte, no estudo VO, o valor isolado do SUVmax não é um bom parâmetro na análise da captação pelas lesões. Nesta via de administração, o coerente é normalizar os valores por algum outro parâmetro, tendo sido adotado neste estudo o *contraste*, pela relação do SUVmax com o SUV*osso*. Convém salientar, que existem poucos dados disponíveis em literatura sobre

análise semiquantitativa de PET/CT pela administração de traçador por via oral, não somente em relação ao ^{18}F-NaF, mas em relação aos outros traçadores pósitrons, uma vez que grande parte dos estudos é pré-clínicos (Takashima et al., 2013), bem como relato ou série pequena de casos (Franc et al., 2003; Nair et al., 2007; Zhang et al., 2013).

5.4 ANÁLISE PELOS OBSERVADORES

Pesquisas já analisaram a concordância entre observadores nos estudos de PET/CT com ^{18}F-NaF para análise de lesões suspeitas de metástases, com valores de Kappa variando. Quando consideramos a concordância intraobservador na análise de metástases ósseas por grupos dos exames pareados IV e VO, encontramos valores de Kappa no nosso estudo com concordância considerada quase perfeita (Kappa ponderado de 1 para o OB1 e de 0,96 para o OB2), demonstrando que a via de administração do radiofármaco apresenta alta concordância.

Os pacientes que tiveram discordância entre os observadores 1 e 2 no que diz respeito à mudança de classificação de *nenhuma lesão* para classificação *1 a 5 lesões*, foram os mesmos discordantes tanto no estudo intravenoso como na via oral, demonstrando que essa discordância não diz respeito ao método, mas é referente à percepção individual dos observadores.

5.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cabe aqui destacar algumas limitações do estudo. Primeiramente, uma amostra maior de pacientes seria mais satisfatória para evitar a interferência das características relacionadas ao paciente na análise das lesões, como o número de lesões por paciente.

Uma das críticas ao trabalho pode ser em relação às lesões analisadas, as mais captantes observadas no estudo IV, ou seja, com um valor elevado da relação entre o SUVmax da lesão em relação ao SUV do esqueleto, o que poderia ocasionar um viés de seleção. Contudo, devido à fisiopatologia das metástases ósseas já estabelecida em literatura, sabe-se que as lesões metastáticas apresentam maior relação e esse viés foi reduzido pela análise posterior dos observadores, onde foi demonstrada concordância quase perfeita na comparação entre os estudos IV e VO. Não houve também a confirmação histológica das lesões suspeitas, uma vez que o objetivo do estudo foi a comparação entre métodos e observadores na detecção de lesões, e não a sensibilidade e especificidade do método no diagnóstico de lesões secundárias.

Na avaliação dinâmica da cinética do fluoreto radioativo, existe a limitação de o equipamento ter uma AFOV de 15 cm, o que restringe a região incluída na aquisição do estudo, impossibilitando a avaliação por imagem do metabolismo e distribuição do fármaco nos demais segmentos. Além disso, a aquisição do estudo por via oral apresentou artefatos que limitaram a análise de dois pacientes, devido à atividade elevada do radiofármaco na câmara gástrica. Para análises futuras, estudos com equipamentos de PET/CT de corpo inteiro se mostram promissores, os quais apresentam AFOV aproximado de 194 cm,

possibilitando a análise qualitativa e quantitativa não invasiva da cinética dos radiofármacos emissores pósitrons (Badawi et al., 2019).

Embora não realizada análise da biodistribuição e da dosimetria interna devido ao protocolo adotado, estudos anteriores com administração oral de fluoreto-18 em modelos caninos mostraram que o pico plasmático do ^{18}F-NaF oral ocorre na primeira hora após sua administração e o percentual da dose acumulada por grama de tecido ósseo é de 3 a 10 vezes maior que nos tecidos moles (Rao et al., 1995), resultando em baixa irradiação destes últimos, além de outros dados em literatura fornecendo informações relacionadas à dosimetria interna após a ingestão do ^{18}F- Fluoreto (Jones et al., 1973).

Outra limitação que percebemos posteriormente foi relacionada ao não questionamento de histórico de gastroparesia, gastrite atrófica ou outras doenças gastrintestinais. A observação de pacientes com retenção gástrica e menor absorção do radiofármaco sugere que talvez haja predomínio da absorção do fluoreto em delgado proximal em relação ao estômago, como apontado em estudos pré-clínicos em ratos (Messer e Ophaug et al., 1991). Além disso, conseguimos demonstrar que, mesmo que pacientes apresentem acentuada atividade gástrica, ainda assim é possível um exame satisfatório para análise diagnóstica de metástases ósseas. Os fatores relacionados no retardo do esvaziamento gástrico ou na absorção, vão desde medicamentos, patologias ou aumento do pH gástrico, interferindo na farmacocinética do fluoreto.

Segundo nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro a analisar de forma sistemática por diferentes variáveis a administração via oral em pacientes de um estudo clínico em comparação com a administração intravenosa. Esta investigação dá suporte para o uso clínico de ^{18}F-NaF nos

casos em que a via intravenosa não está acessível, embora a via de administração intravenosa mantenha-se como preferencial.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

O exame de PET/CT com ^{18}F-NaF realizado com administração por via oral foi similar nos parâmetros analisados e demonstrou capacidade semelhante na detecção de lesões suspeitas de metástases ósseas em comparação com a via de administração intravenosa, referente às análises semiquantitativas e às análises realizadas por observadores.

Quanto às associações e correlações pode-se concluir que:

a)na análise qualitativa das curvas de atividade *versus* o tempo no estudo dinâmico nas vias de administração intravenosa e oral, as lesões suspeitas não atingiram o platô ao final do estudo (60 min);

b)o SUV*osso* no estudo VO e o SUVmax das lesões no estudo VO foram menores em relação ao estudo IV ($p<0,001$);

c)o contraste das lesões no estudo VO em comparação com o contraste no estudo IV não teve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,21$);

d)a concordância pelos observadores na comparação do estudo VO com IV obteve um índice *kappa* de 1 (OB1) e de 0,96 (OB2), demonstrando ótima concordância e boa reprodutibilidade entre os métodos.

7 ANEXOS

7.1 ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **21/05/2014, APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **007/14** intitulado: **"COMPARAÇÃO ENTRE AS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA E ORAL DO 18F-FLUORETO PARA A REALIZAÇÃO CINTILOGRAFIA ÓSSEA UTILIZANDO EQUIPAMENTOS DE PET/CT."** apresentado pelo **Instituto do Câncer do Estado de São Paulo "Octávio Frias de Oliveira".**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12).

Pesquisador (a) Responsável: Marcelo Tatit Sapienza
Pesquisador (a) Executante: Samara Riguete Zacchi

CEP-FMUSP, 28 de Maio de 2014.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: cep.fm@usp.br

7.2 ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Disponível em 30/01/2014
Por: [illegible]
Pesquisa Clínica - ICESP

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde,
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – VERSÃO 1.1

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: COMPARAÇÃO ENTRE AS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA E ORAL DO ^{18}F-FLUORETO PARA A REALIZAÇÃO CINTILOGRAFIA ÓSSEA UTILIZANDO EQUIPAMENTOS DE PET/CT.

PESQUISADOR: DR MARCELO TATIT SAPIENZA.

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE ***INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº***: 69553

UNIDADE DO HCFMUSP: ICESP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.

Disponível em
30/05/2014
Por: [illegible]
Pesquisa Clínica - ICESP

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Estudo clínico é toda pesquisa que envolve seres humanos. O Instituto do Câncer do Estado de São Paulo aprova e exige a prática de proteção e correta informação dos pacientes que participam de estudos clínicos. As informações a seguir são fornecidas para que você decida se deseja ou não participar deste estudo clínico.

1 – Desenho e objetivo do estudo: o objetivo deste estudo é avaliar se a administração por via oral do ^{18}F-fluoreto de sódio (^{18}F-NaF) permite detectar a extensão do seu tumor para os ossos tão bem quanto a administração do mesmo composto diretamente na veia. O ^{18}F-NaF é um tipo de contraste concentrado principalmente pelo osso doente e que emite uma baixa dose de radiação. A radiação emitida é detectada pelo equipamento PET/CT (tomografia por emissão de pósitrons + tomografia computadorizada), formando as imagens que mostram as lesões ósseas (metástases). Para que se comparem as imagens após as duas vias de administração, você inicialmente fará o exame da forma habitual (injeção na veia) e na semana seguinte irá repeti-lo após ingerir por boca o líquido contendo o material radioativo.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: se você concordar em participar do estudo, o exame para pesquisa de metástases ósseas solicitado pelo seu médico será realizado duas vezes, com intervalo máximo de 01 semana entre elas. Na primeira, o material radioativo será administrado por via intravenosa (*injeção dentro da veia*), que é a forma comumente utilizada até o momento. Na segunda, a mesma quantidade do material radioativo será administrada por via oral para testar sua eficiência.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: o estudo PET/CT após injeção do ^{18}F-NaF na veia é o procedimento de rotina para detecção das lesões ósseas, com as imagens sendo realizadas após 1h dessa injeção. O estudo será repetido após intervalo máximo de 1 semana, só que o material radioativo será bebido (via oral), sem necessidade de injeção.

No caso de você já ter lesões ósseas identificadas em exames anteriores, você poderá ser um dos 10 pacientes convidados a realizar imagens adicionais imediatamente e nos intervalos de 0,5, 2 e 3 horas após a administração do material por ambas as vias. Cada uma das quatro imagens adicionais demora cerca de 15 minutos e tem por finalidade avaliar a velocidade de concentração do "contraste" pelo osso e um cálculo mais preciso da baixa dose de radiação do exame.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3: os desconfortos esperados no exame são relacionados a injeção na veia (que já é parte do procedimento de rotina, com risco eventual de dor ou hematoma no lugar da injeção), além da necessidade de se

Disponível em
30/09/2014
Por: Barbara
Pesquisa Clínica - ICESP

manter deitado durante a obtenção das imagens. Não é descrita reação alérgica ao material injetado. A exposição à radiação no exame de PET/CT, tanto pela radiação emitida pelo radiofármaco ^{18}F-NaF, quanto pela radiação emitida pela tomografia computadorizada, é baixa e não existem relatos na literatura de malefícios causados pela exposição à radiação no exame de PET/CT com ^{18}F-NaF.

5 – Benefícios para o participante: você não terá benefícios diretos ao participar deste estudo, no entanto, você indiretamente pode ajudar outras pessoas que necessitam realizar este exame, através dos resultados desta pesquisa. É frequente na nossa instituição pacientes com dificuldades de acesso venoso que necessitam de múltiplas tentativas de injeção, por vezes sem sucesso. A presente pesquisa pode mostrar que a via oral tem resultado similar a via venosa na detecção de metástases ósseas pela PET/CT com 18F-NaF e, portanto, a via oral poderá ser utilizada naqueles pacientes com acesso venoso difícil, evitando sofrimento desnecessário.

6 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Marcelo Tatit Sapienza que pode ser encontrado no Serviço de Medicina Nuclear (4ºSS) do Icesp (av. Dr. Arnaldo, 251, Cerqueira César, São Paulo/SP, Brasil) e no telefone (011) 3893-4563. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 1º andar – tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004 – E-mail: cep.fm@usp.br.

7 – Se optar por não participar do estudo: caso você não queira participar deste estudo, o seu exame será realizado somente com a administração do material radioativo pela via endovenosa, conforme a rotina da instituição.

8 – Cancelamento deste consentimento e autorização: você pode retirar o consentimento de participação neste estudo a qualquer momento, sem causar comprometimento ao seu atendimento médico. Você pode inclusive impedir que os pesquisadores divulguem qualquer informação coletada ao seu respeito. Caso isso ocorra, os médicos irão parar de coletar seus dados, mas poderão publicar as informações não-pessoais coletadas antes do seu cancelamento consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

9 – Direito de confidencialidade: seu nome não será divulgado. Os pesquisadores identificarão você através de um número exclusivo do estudo e das iniciais do seu nome, ao invés do seu nome completo.

10 – Despesas e compensações: a única despesa que você terá é o custo do transporte para vir ao Serviço de Medicina Nuclear do Icesp para realização do exame em que o material radioativo será

Disponível em
30 / 05 / 2014
Por:
Pesquisa Clínica - ICESP

administrado pela via oral. Não há outras despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa: os dados obtidos serão utilizados apenas para avaliações relacionadas a este projeto.

Disponível em
30/05/2019
Por:
Pesquisa Clínica - ICESP

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO E CERTIFICAÇÃO DE PARTICIPAÇÃO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo ***"Comparação entre as vias de administração intravenosa e oral do ^{18}F-Fluoreto para a realização cintilografia óssea utilizando equipamentos de PET/CT"***.

Eu discuti com o Dr. Marcelo Tatit Sapienza sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente /representante legal Data ___/___/___

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

7.3 ANEXO C – TERMO DE MÚTUA COOPERAÇÃO TÉCNICA CIENTÍFICA ENTRE CNEN/IPEN E ICESP

TERMO DE MÚTUA COOPERAÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA QUE CELEBRAM ENTRE SI A COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR/INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES- CNEN/IPEN-SP E O INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO NA FORMA ABAIXO:

1) OBJETO

O Centro de Radiofarmácia do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (CNEN/IPEN-SP) fornecerá o Radiofármaco Fluoreto de Sódio (^{18}F-NaF) à título de remessas bonificadas (em doação), ao Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), com fins exclusivos de utilização para projeto de pesquisa clínica.

2) FORMA DE EXECUÇÃO

O radiofármaco flúor-18, na forma de Fluoreto de sódio (^{18}F-NaF), será fornecido para sua administração por uma via alternativa (via oral), conforme previsto no projeto de pesquisa protocolado no ***CEP-FMUSP*** sob o número ***007/14*** em sessão de ***21/05/2014***, intitulado ***"Comparação entre as vias de administração intravenosa e oral do ^{18}F-Fluoreto para a realização cintilografia óssea utilizando equipamentos de PET/CT"***, bem como, registrado no núcleo de pesquisa do ICESP como ***NP 452/13***. Como o projeto prevê o recrutamento de 40 pacientes, serão cedidas 40 doses do material radioativo.

3) RESPONSABILIDADES DOS PARTICIPES

O Centro de Radiofarmácia, na qualidade de desenvolvedora e produtora do radiofármaco supracitado, irá fornecê-lo em condições adequadas para o uso em pacientes, em processos documentados de controle de qualidade e estas doses serão fornecidas como atividade extra nos dias normais de fornecimento do material radioativo adquirido pelo ICESP.

O ICESP e os pesquisadores envolvidos assumem a responsabilidade pela aprovação de seu projeto no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), mantendo a utilização do radiofármaco dentro de princípios éticos e com consentimento esclarecido do paciente. Cópia da documentação relativa à aprovação no CEP será encaminhada ao IPEN.

O ICESP e os pesquisadores assumem também o compromisso de transmitir ao IPEN, ou organismo por ele definido, os dados resultantes da comparação da acurácia diagnóstica entre as duas vias de administração do ^{18}F-NaF, com destaque para a análise da não-inferioridade da via oral (alternativa) em comparação à intravenosa.

São Paulo, 14 de Agosto de 2015.

Jair Mengatti
Gerente
Centro de Radiofarmácia - CR

7.4 ANEXO D – TERMO DE MÚTUA COOPERAÇÃO TÉCNICA CIENTÍFICA ENTRE CINRAD E ICESP

HOSPITAL DAS CLINICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE RADIOLOGIA - InRad
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cep: 05403-900 SÃO PAULO –SP

InRad
HC-FMUSP

TERMO DE MÚTUA COOPERAÇÃO TÉCNICO CIENTÍFICA QUE CELEBRAM ENTRE SI O CENTRO DE PRODUÇÃO DE RADIOFÁRMACOS DO INSTITUTO DE RADIOLOGIA (CinRad) E O INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO NA FORMA ABAIXO:

1) OBJETO

O Centro de Produção de Radiofármacos do Instituto de Radiologia - HCFMUSP (CinRad – HCFMUSP) fornecerá Fluoreto de Sódio (^{18}F-NaF) à título de remessas bonificadas (em doação), ao Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), com fins exclusivos de utilização para projeto de pesquisa clínica.

2) FORMA DE EXECUÇÃO

O radiofármaco flúor-18, na forma de Fluoreto de sódio (^{18}F-NaF), será fornecido para sua administração por uma via alternativa (via oral), conforme previsto no projeto de pesquisa protocolado no **CEP-FMUSP** sob o numero **007/14** em sessão de **21/05/2014**, intitulado **" Comparação entre as vias de administração intravenosa e do oral do ^{18}F-Fluoreto para a realização cintilografia óssea utilizando equipamentos de PET/CT"**, bem como, registrado no núcleo de pesquisa do ICESP como NP 452/13.

O fornecimento como bonificação será mantido por tempo indeterminado, o ConDir do InRad pode revogar esta decisão. O ICESP será comunicado com 30 dias de antecedência da interrupção do fornecimento.

3) RESPONSABILIDADES DOS PARTICIPES

O CinRad, na qualidade de desenvolvedora e produtora do radiofármaco supracitado, irá fornecê-lo em condições adequadas para o uso em pacientes, em processos documentados de controle de qualidade e estas doses serão fornecidas toda segunda e terça-feira às 09:00hs.

O ICESP e os pesquisadores envolvidos assumem a responsabilidade pela aprovação de seu projeto no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), mantendo a utilização do radiofármaco dentro de princípios éticos e com consentimento esclarecido do paciente. Cópia da documentação relativa à aprovação no CEP será encaminhada ao IPEN.

O ICESP e os pesquisadores envolvidos assumem também o compromisso de transmitir ao CinRad, os dados resultantes da comparação da acurácia diagnóstica entre duas vias de administração do ^{18}F-NaF, com destaque para a análise da não-inferioridade da via oral (alternativa) em comparação à intravenosa.

São Paulo, 22 de Fevereiro de 2018.

Prof. Carlos Alberto Buchpiguel Professor titular Depto de Radiologia e Oncologia HCFMUSP	Dra. Marisa Madi Diretora executiva do InRad HCFMUSP

8 REFERÊNCIAS

Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician*. 1983;32:307-17.

Badawi RD, Shi H, Hu P, Chen S, Xu T, Price PM, Ding Y, Spencer BA, Nardo L, Liu W, Bao J, Jones T, Li H, Cherry SR. First Human Imaging Studies with the EXPLORER Total-Body PET Scanner*. *J Nucl Med*. 2019;60(3):299–303.

Bastawrous S, Bhargava P, Behnia F, Djang DSW, Haseley DR. Newer PET Application with an Old Tracer: Role of 18F-NaF Skeletal PET/CT in Oncologic Practice. *Radiographics.* 2014;34(5):1295–316.

Beheshti M, Mottaghy FM, Paycha F, Behrendt FFF, Wyngaert T, Fogelman I, Strobel K, Celli M, Fanti S, Giammarile F, Krause B, Langsteger W. 18F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(11):1767–77.

Ben-Haim S, Israel O. Breast Cancer: Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. *Semin Nucl Med.* 2009;39(6):408–15.

Blau M, W N, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med.* 1962;3:332–4.

Blau M, Ganatra R, Bender MA. Fluoride for bone Imaging. *Semin Nucl Med.* 1972 Jan;2(1):31-7.

Brenner AI, Koshy J, Morey J, Lin C, DiPoce J. The Bone Scan. *Semin Nucl Med.* 2012;42(1):11–26.

Buck AC, Chisholm GD, Merrick MV, Lavender JP. Serial Fluorine-18 Bone Scans in the Follow-up of Carcinoma of the Prostate. *Brit J Urol.* 1975;47(3):287–94.

Buzalaf MAR, Whitford GM. Fluoride metabolism. *Monogr Oral Sci*. 2011;22:20-36.

Camp-Sorrell D. Clinical Dilemmas: Vascular Access Devices. *Seminars Oncol Nurs.* 2007;23(3):232–9.

Chen W, Dilsizian V. PET Assessment of Vascular Inflammation and Atherosclerotic Plaques: SUV or TBR? *J Nucl Med.* 2015;56(4):503–4.

Cheran SK, Herndon JE, Patz EF. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer.* 2004;44(3):317–25.

Chua S, Gnanasegaran G, Cook GJR. Miscellaneous Cancers (Lung, Thyroid, Renal Cancer, Myeloma, and Neuroendocrine Tumors): Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. *Semin Nucl Med.* 2009;39(6):416–30.

Crowley M, CEN M, Brim C, CEN C, Proehl J, CEN C, Barnason FS. Clinical Practice Guideline: Difficult Intravenous Access. Des Plaines, IL: *Emergency Nurses Association* Retrieved April. 2011 Jan 1;25:2014.

Cury JA, Fiol FSD, Tenuta LMA, Rosalen PL. Low-fluoride Dentifrice and Gastrointestinal Fluoride Absorption after Meals. *J Dent Res.* 2005;84(12):1133–
Dworkin HJ, Moon NF, Lessard RJ, LaFleur P. A Study of the Metabolism of Fluorine-18 in Dogs and its Suitability for Bone Scanning. *J Nuc Med.* 1966;7:510–20.

Dworkin HJ, Moon NF, Lessard RJ, LaFleur P. A Study of the Metabolism of Fluorine-18 in Dogs and its Suitability for Bone Scanning. *J Nuc Med*. 1966;7:510–20.

Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 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.

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.

Franc B, Carlisle MR, Segall G. Oral administration of F-18 FDG to evaluate a single pulmonary nodule by positron emission tomography in a patient with poor intravenous access. *Clin Nucl Med*. 2003 Jul;28(7):541-4.

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.* 2007;49(1):68–78.

Gulyás B, Halldin C, Sóvágó J, Sandell J, Cselényi Z, Vas Á, Kiss B, Kárpáti E, Farde L. Drug distribution in man: a positron emission tomography study after oral administration of the labelled neuroprotective drug vinpocetine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(8):1031–8.

Hoop B. The infiltrated radiopharmaceutical injection: risk considerations. *J Nucl Medicine*. 1991;32(5):890–1.

Iagaru A, Mittra E, Dick DW, Gambhir SS. Prospective Evaluation of 99mTc MDP Scintigraphy, 18F NaF PET/CT, and 18F FDG PET/CT for Detection of Skeletal Metastases. *Mol Imaging Biol.* 2012;14(2):252–9.

Jacobson AF, Winslow EH. Variables influencing intravenous catheter insertion difficulty and failure: An analysis of 339 intravenous catheter insertions. *Hear Lung J Acute Critical Care.* 2005;34(5):345–59.

Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, Huovinen R, Sandell M, Kajander S, Kemppainen J, Kauppila E, Auren J, Merisaari H, Saunavaara J, Noponen T, Minn H, Aronen HJ, Seppänen M. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. *Acta Oncol.* 2016;55(1):59-67.

Jones AE, Ghaed N, Dunson GL, Hosain F. Clinical evaluation of orally administered fluorine-18 for bone scanning*. Radiology*. 1973;

Kwiecinski J, Berman DS, Lee SE, Dey D, Cadet S, Lassen ML, Germano G, Jansen MA, Dweck MR, Newby DE, Chang HJ, Yun M, Slomka PJ. Three-Hour Delayed Imaging Improves Assessment of Coronary 18 F-Sodium Fluoride PET. *J Nucl Med*. 2018;60(4):530–5.

Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159.

Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):110–5.

Loening AM, Gambhir SS. AMIDE: A Free Software Tool for Multimodality Medical Image Analysis. *Mol Imaging*. 2003;2(3):131–7.

Marin JFFG, Duarte PS, Carvalho JW de A de, 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 18F-Fluoride PET/CT. *J Nucl Med Technol.* 2019;47(1):60–3.

Messer HH, Ophaug R. Effect of delayed gastric emptying on fluoride absorption in the rat. *Biol Trace Elem Res*. 1991;31(3):305–15.

Monreal M, Oller B, Rodriguez N, Vega J, Torres T, Valero P, Mach G, Ruiz AE, Roca J. Infusion Phlebitis in Post-Operative Patients: When and Why. *Pathophysiol Haemo T.* 2000;29(5):247–54.

Moon NF, Dworkin HJ, LaFluer PD. The Clinical Use of Sodium Fluoride F 18 in Bone Photoscanning. *Jama*. 1968;204(11):974–80.

Muzi M, O'Sullivan F, Mankoff DA, Doot RK, Pierce LA, Kurland BF, Linden HM, Kinahan PE. Quantitative assessment of dynamic PET imaging data in cancer imaging. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1203–15.

Nair N, Agrawal A, Jaiswar R. Substitution of Oral 18F-FDG for Intravenous 18F-FDG in PET Scanning. *J Nucl Medicine Technology*. 2007;35(2):100–4.

Rao HV, Beliles RP, Whitford GM, Turner CH. A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Fluoride Uptake by Bone. *Regul Toxicol Pharm*. 1995;22(1):30–42.

Schirrmeister H, Glatting G, Hetzel J, Nüssle K, Arslandemir C, Buck AK, Dziuk K, Gabelmann A, Reske SN, Hetzel M. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and (18)F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med*. 2001;42(12):1800–4.

Segall G, Delbeke D, Stabin MG, Even-Sapir E, Fair J, Sajdak R, Smith GT. SNM Practice Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans 1.0. *J Nucl Med*. 2010;51(11):1813–20.

Shulman ER, Vallejo M. Effect of gastric contents on the bioavailability of fluoride in humans. *Pediatr Dent*. 1990;12(4):237–40.

Tateishi U, Morita S, Inoue T. Diagnostic accuracy of 18F-fluoride PET and PET/CT in patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis update. *Clin Transl Imaging*. 2013;1(2):123–34.

Whitford GM. Intake and Metabolism of Fluoride. *Adv Dent Res*. 1994;8(1):5-14.

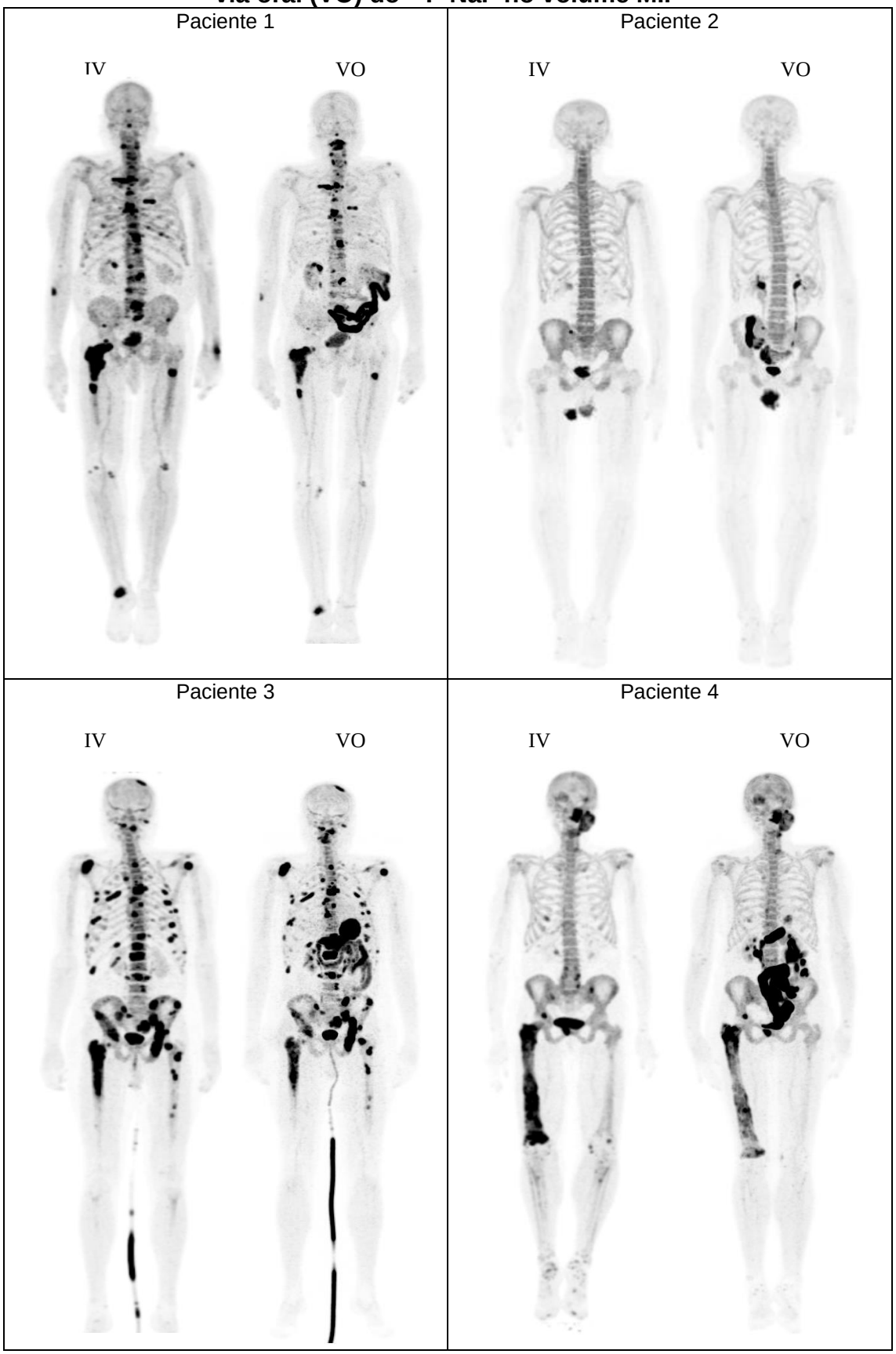
Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, Mohan HK, Gnanasegaran G, Delgado-Bolton R, Weber WA, Beheshti M, Langsteger W, Giammarile F, Mottaghy FM, Paycha F. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(9):1723–38.

Zacchi SR, Valadares AA, Duarte PS, Sapienza MT, Buchpiguel CA. PET/CT Study Performed After an Oral Administration of 18F-Fluoride. *Clin Nucl Med.* 2013;38(12):1012–4.

Zacchi S, Vale R do, Duarte P, Sapienza M, Buchpiguel C. Preliminary Comparison of PET/CT Studies Performed After Intravenous and Oral Administration of 18F-Fluoride. *Clin Nucl Med.* 2016;41(1):79.

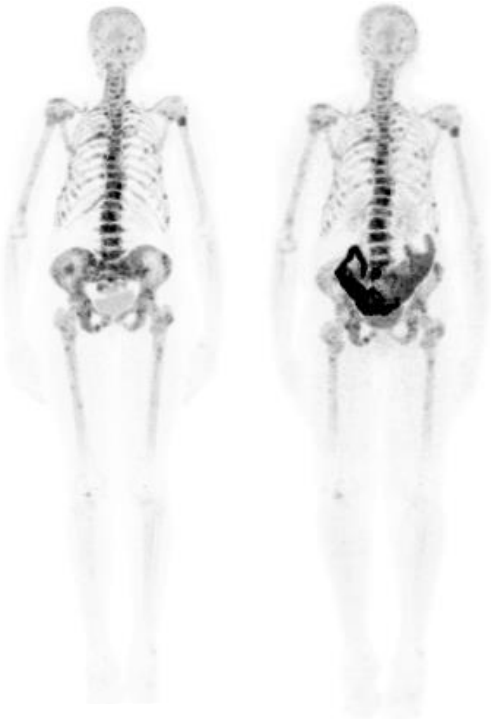
Zhang K, Wang X, Hao L, Zhao Z, Han C. Dynamic observation of 18F-FDG uptake after oral administration in a healthy subject. *J Nucl Med Technol*. 2013 Jun;41(2):78-80.

APÊNDICE 1 – Imagens da aquisição dos estudos de PET/CT dos pacientes do estudo após a administração por via intravenosa (IV) e por via oral (VO) do ^{18}F-NaF no volume MIP



Paciente 5

IV VO

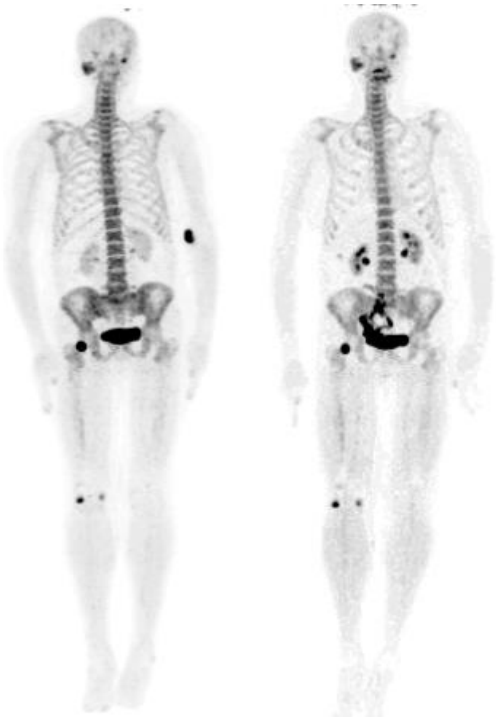


Paciente 6

IV VO

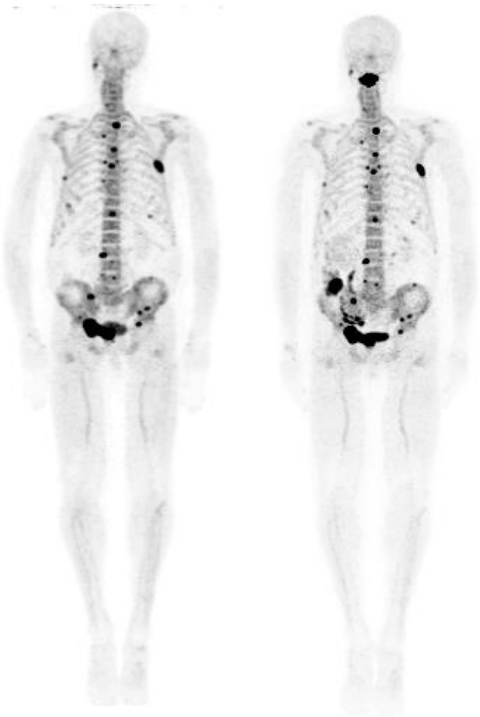
Paciente 7

IV VO



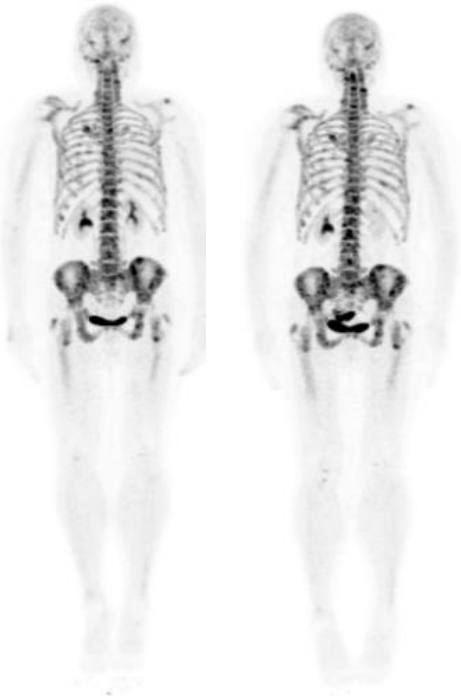
Paciente 8

IV VO



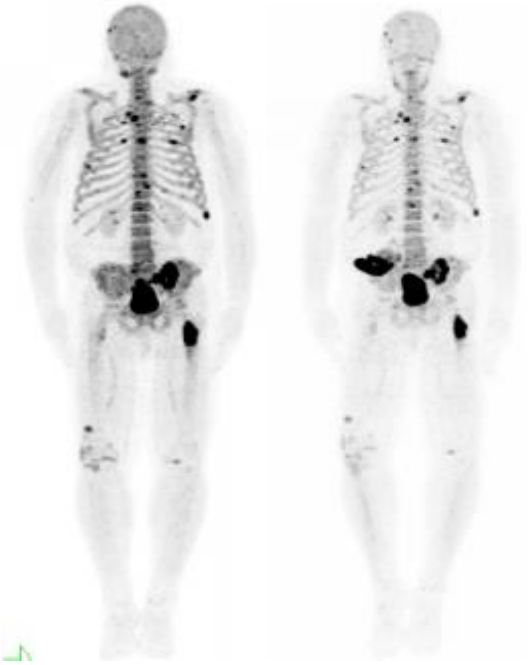
Paciente 9

IV VO



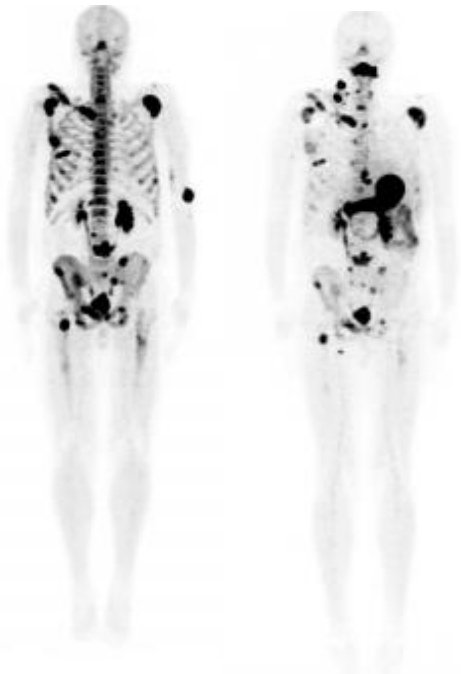
Paciente 10

IV VO



Paciente 11

IV VO



Paciente 12

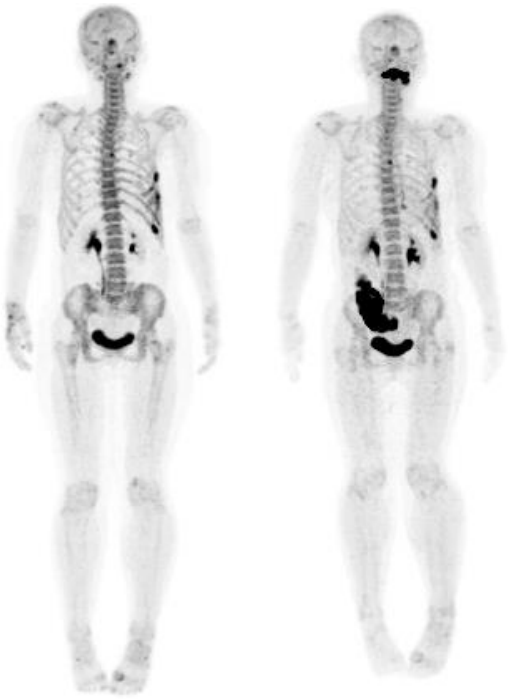
IV VO

Paciente 13

IV VO

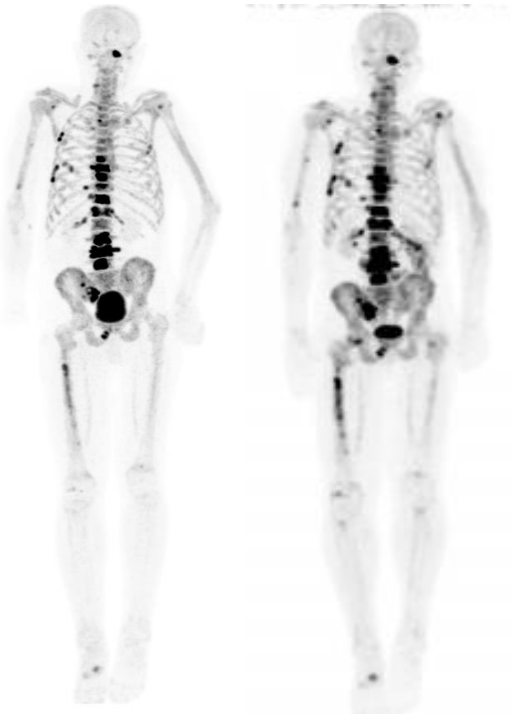
Paciente 14

IV VO



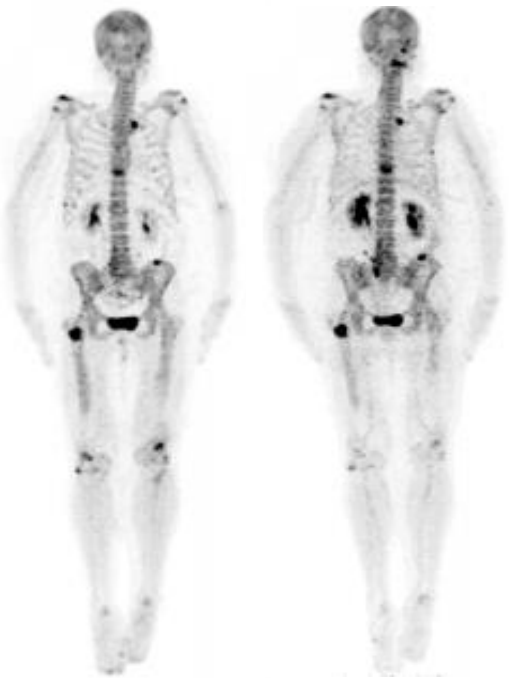
Paciente 15

IV VO



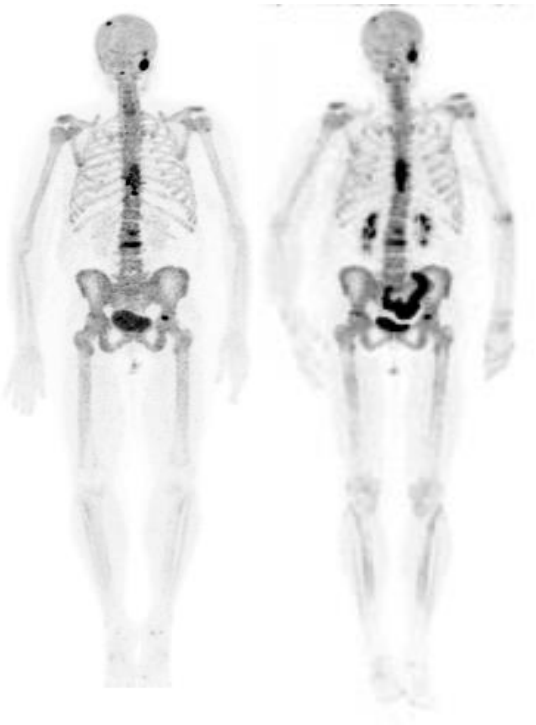
Paciente 16

IV VO



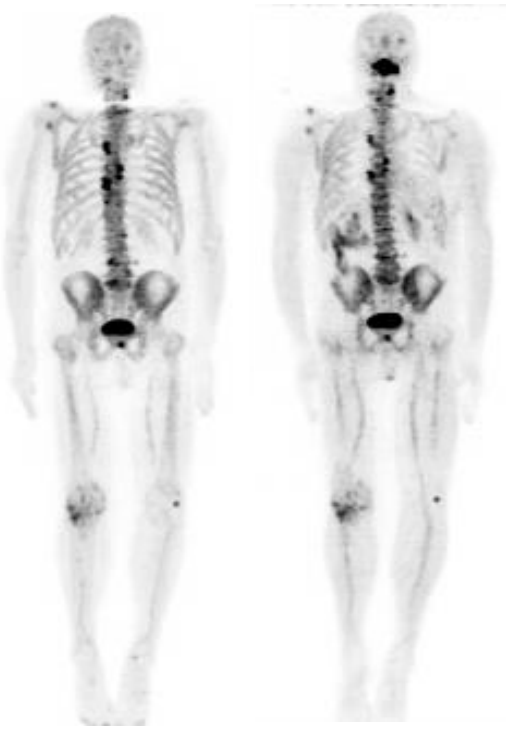
Paciente 17

IV VO



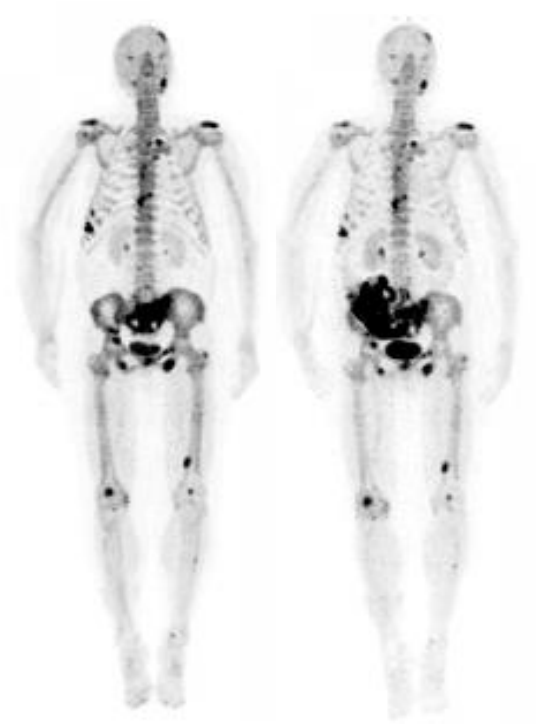
Paciente 18

IV VO



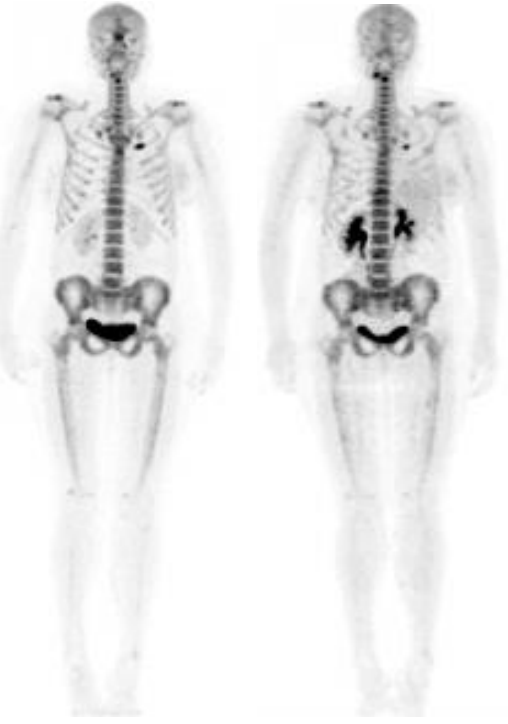
Paciente 19

IV VO



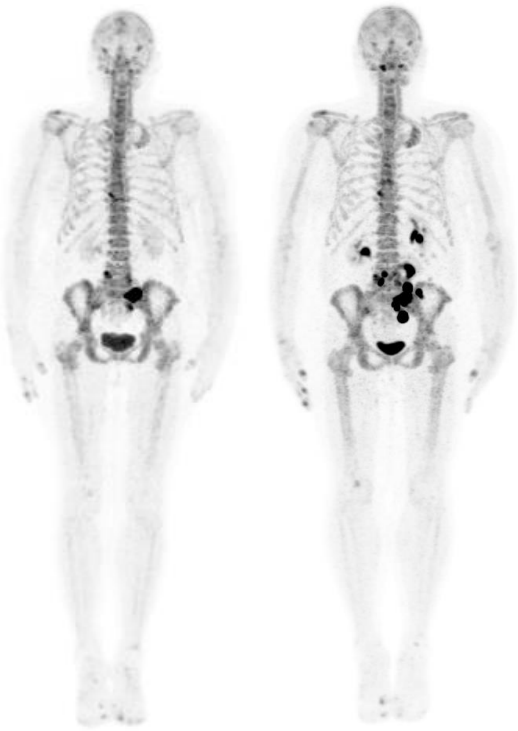
Paciente 20

IV VO



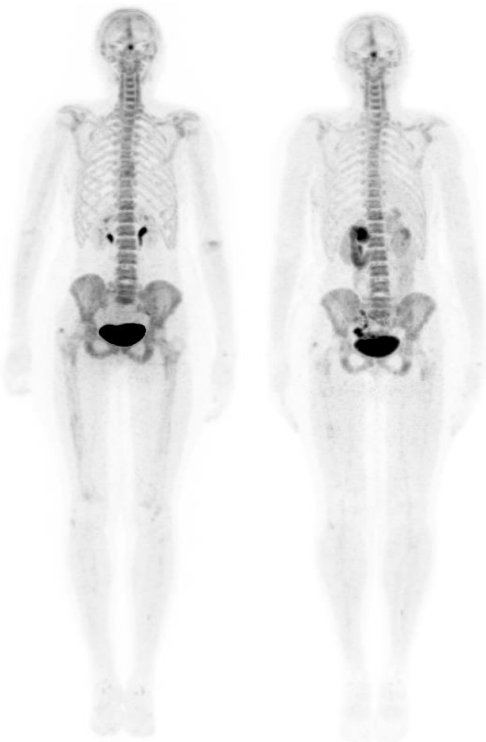
Paciente 21

IV VO



Paciente 22

IV VO

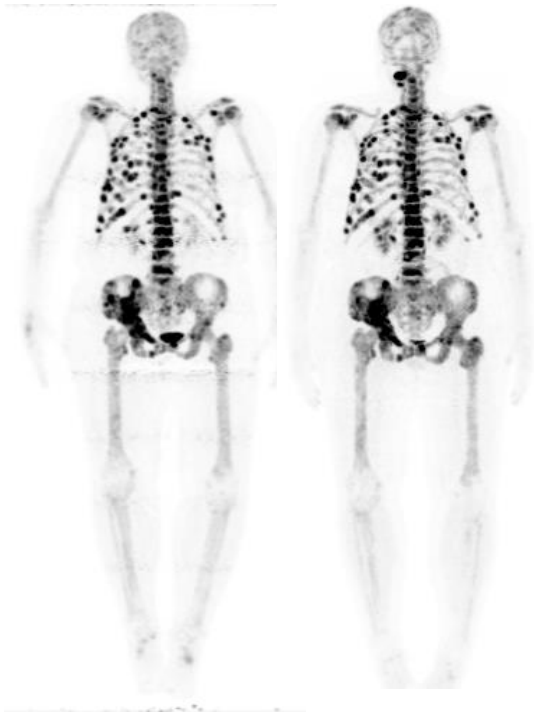


Paciente 23

IV VO

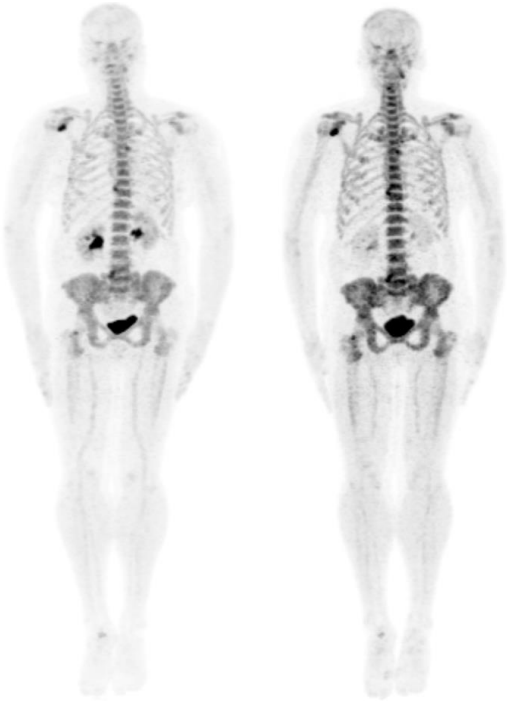
Paciente 24

IV VO



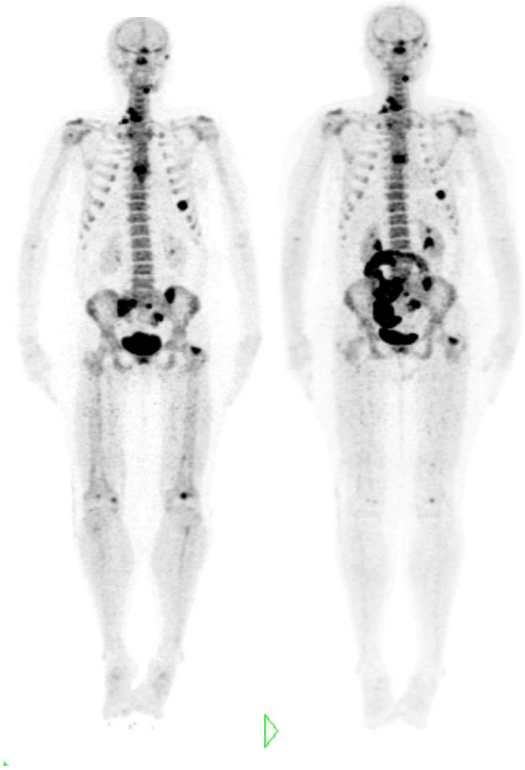
Paciente 25

IV VO



Paciente 26

IV VO

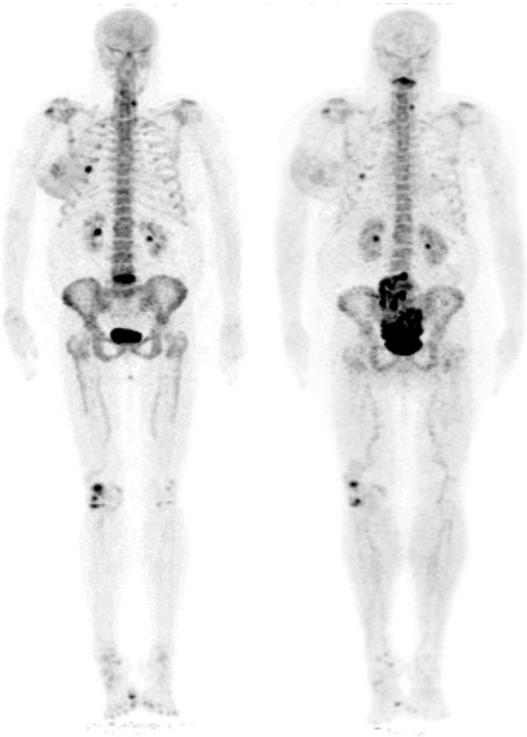


Paciente 27

IV VO

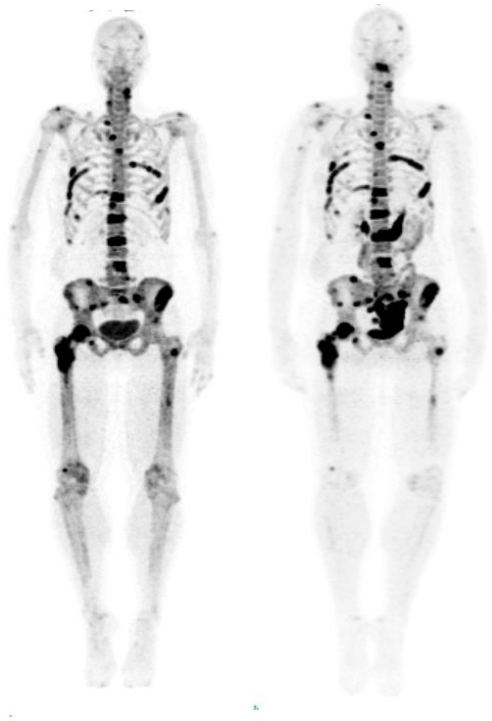
Paciente 28

IV VO



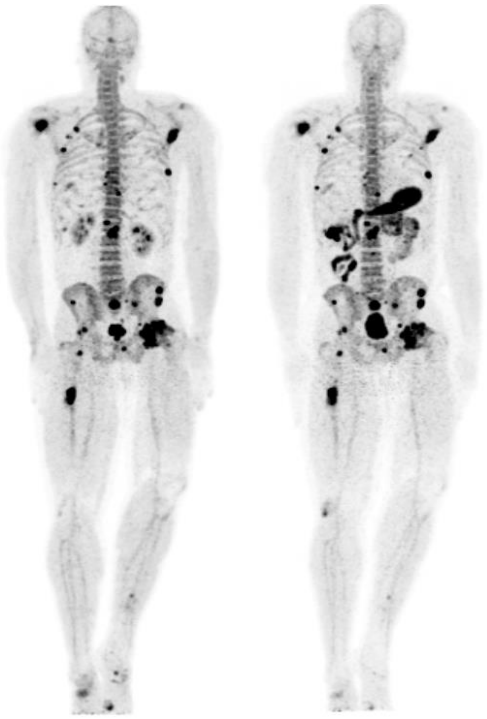
Paciente 29

IV VO



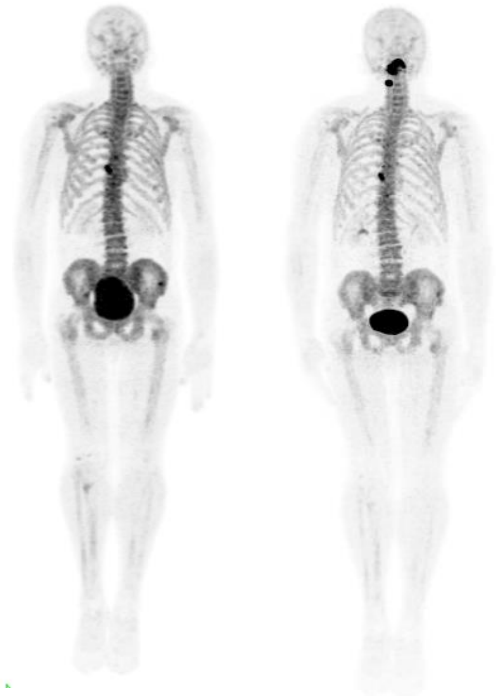
Paciente 30

IV VO



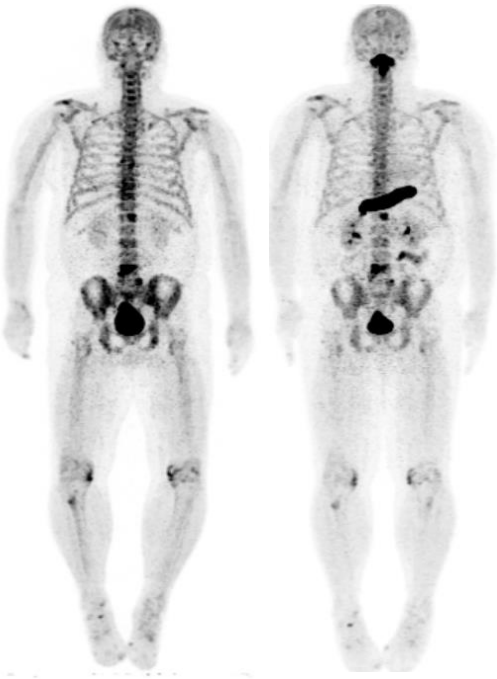
Paciente 31

IV VO



Paciente 32

IV VO

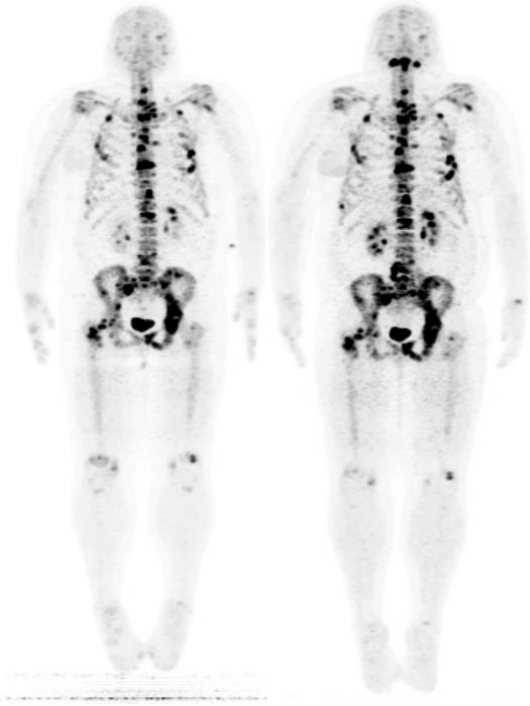


Paciente 33

IV VO

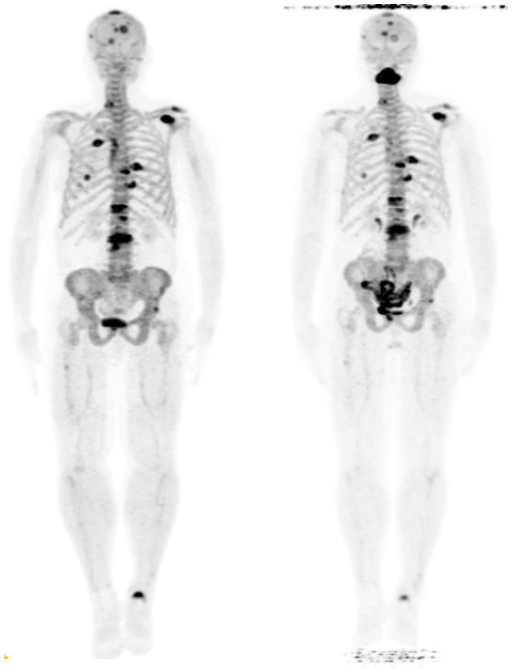
Paciente 34

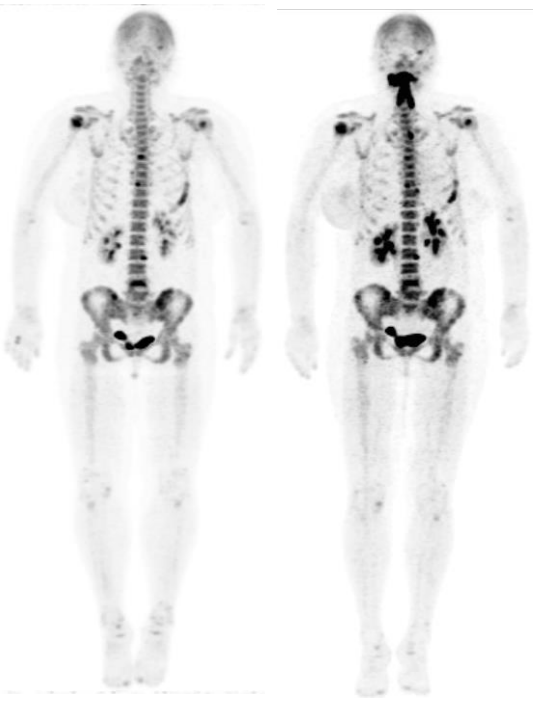
IV VO



Paciente 35

IV VO



Paciente 36

IV VO