

CONTRIBUTO DA PET/CT COM FLUOROCOLINA-F18 NA RADIOTERAPIA EXTERNA DO CARCINOMA DA PRÓSTATA

18F-FLUOROCOLINE PET/CT CONTRIBUTION FOR PROSTATE CANCER RADIOTHERAPY

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

¹Serviço de Medicina Nuclear

²Serviço de Radioterapia

³Serviço de Tecnologias e Sistemas Informáticos
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Coimbra, Portugal

⁴Laboratório de Bioestatística e Informática
Médica da Faculdade de Medicina

⁵Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à
Saúde - ICNAS

Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Correspondência

Paula Alexandra Amado Lapa Matos dos Santos
Rua António Pinho Brojo – Quinta da Romeira,
Lote 5, 3º Esq
3030-784 Coimbra
e-mail: paula.alexandra.lapa@gmail.com

Recebido a 31/08/2016

Aceite a 30/11/2016

Resumo

Objetivo: A radioterapia é uma opção terapêutica no carcinoma da próstata. Pretendemos avaliar o contributo da PET/CT com Fluorocolina-F18 (FCH-F18) na identificação dos doentes com indicação para essa estratégia terapêutica e o impacto no seu planeamento. **Material e Métodos:** Analisámos retrospectivamente 282 PET/CT com FCH-F18. Seleccionámos 187 doentes sem antecedentes de radioterapia prévia (41 estadiamentos iniciais/146 recidivas bioquímicas). Registámos os resultados da PET/CT com FCH-F18 (doença localizada com indicação para radioterapia versus doença à distância) e investigámos a opção terapêutica assumida em cada doente. No grupo que realizou radioterapia identificámos as situações em que a PET/CT com FCH-F18 otimizou o planeamento e anotámos os valores do PSA após radioterapia. **Resultados:** Apresentavam doença localizada 139 doentes (34 estadiamentos/105 recidivas). Destes, 54 realizaram radioterapia (8 estadiamentos/46 recidivas). A PET/CT com FCH-F18 contribuiu para a otimização de 22 (41%) planeamentos com intuito curativo ou de salvação, e, ainda, de 3 doentes para radioterapia paliativa. Os valores do PSA após radioterapia diminuíram significativamente sugerindo uma evolução favorável. **Conclusão:** A PET/CT com FCH-F18 foi útil na orientação terapêutica dos doentes com carcinoma da próstata, nomeadamente na seleção daqueles que tinham indicação para radioterapia e contribuiu para a otimização do seu planeamento numa percentagem significativa de casos.

Palavras-chave

PET/CT com FCH-F18, Carcinoma da próstata, Planeamento da radioterapia

Abstract

Aim: Radiotherapy is one of the treatment options in prostate carcinoma. We intended to evaluate the usefulness of PET/CT with 18F-Fluorocholine (18F-FCH) to identify those patients with clinical indication for this therapeutic option and, also, its impact on radiotherapy planning. **Material and Methods:** 282 18F-FCH-PET/CT exams were retrospectively analysed. From these, 187 were selected, corresponding to patients without previous radiotherapy (41 staging and 146 recurrences). The 18F-FCH-PET/CT results were registered (local disease with indication for radiotherapy versus distant disease) as well as the therapy option adopted for each patient. The impact of 18F-FCH-PET/CT on the treatment planning was investigated in those patients selected to undergo radiotherapy. PSA values after radiotherapy were also recorded. **Results:** 139 patients had localized disease (34 staging / 105 recurrences). From these, 54 underwent radiotherapy (8 staging / 46 recurrences). 18F-FCH-PET/CT contributed to the optimization of curative or salvation radiotherapy planning in 22 patients (41%) and, also, in 3 for palliative radiotherapy. The PSA values significantly decreased after radiotherapy suggesting a favourable evolution. **Conclusion:** 18F-FCH-PET/CT was useful in the therapeutic orientation of prostate cancer patients, namely in those who underwent radiotherapy, and contributed to the optimization of the radiotherapy planning in a significant percentage of cases.

Key-words

FCH-F18 PET/CT, Prostate cancer, Radiotherapy planning

Introdução

A radioterapia externa (RT) é uma opção terapêutica bem estabelecida no tratamento de várias neoplasias malignas, incluindo o carcinoma da próstata (CaP). Após o diagnóstico inicial de CaP, se a doença estiver confinada à próstata ou, no máximo, se existir doença loco-regional, pode recorrer-se à RT como terapêutica primária, com intuito curativo. A RT pode ser usada, também, de forma complementar, após a prostatectomia, nos doentes com factores histológicos de mau prognóstico na peça operatória. No contexto de recidiva após

prostatectomia, para doentes com recidiva na loca prostática ou com recorrência loco-regional, e que não tenham ainda sido submetidos a RT, a RT de salvação pode ser a abordagem terapêutica escolhida. Em qualquer dos casos, a opção pela RT beneficia de uma identificação correta dos diversos locais de doença, de modo a justificar a sua utilização ou a orientar os doentes para outras abordagens terapêuticas mais adequadas¹.

A seleção dos doentes com CaP com indicação para realizar RT tem sido feita recorrendo, principalmente, a nomogramas clínicos, com o intuito de prever a probabilidade de

disseminação linfática e de metastização extra ganglionar. Estes nomogramas têm por objetivo estratificar os doentes em categorias, os chamados grupos de risco de recorrência (baixo risco, risco intermédio ou alto risco), e baseiam-se no valor do Prostate Specific Antigen (PSA), no score de Gleason e no estadio tumoral². Estes parâmetros, nomeadamente os valores aumentados do PSA, podem sugerir a presença e a extensão extra glandular do CaP mas não permitem, de forma inequívoca, distinguir entre envolvimento loco regional e doença à distância, e não são capazes de localizar as lesões. As técnicas de imagiologia médica podem ser, por isso, uma mais-valia na abordagem desta neoplasia. A tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (PET/CT) com Fluorocolina-F18 (FCH-F18) é uma técnica imagiológica híbrida, anatomo-molecular, de corpo inteiro e multi órgão que, reconhecidamente, fornece informações de elevado valor prognóstico e contribui para a optimização de estratégias terapêuticas individualizadas³. As técnicas radiológicas, como a ecografia trans-retal, a tomografia computadorizada (CT) e a ressonância magnética (RM) apresentam acuidade limitada na deteção de doença à distância bem como na identificação de metástases ganglionares, sendo consideradas sub-ótimas na abordagem do CaP. Pelo contrário, a PET/CT com FCH-F18 apresenta-se como uma técnica capaz de identificar os diversos locais de doença, independentemente de critérios puramente dimensionais, o que, na prática clínica, se traduz em maior precocidade e melhor sensibilidade na deteção de lesões^{4,5}.

A colina é o precursor da fosfatidilcolina, um dos fosfolípidos mais abundantes da membrana celular. É incorporada no meio intracelular através de um transportador específico onde é fosforilada em fosfocolina, processo catalisado pela enzima colina quinase. No CaP há uma marcada sobre expressão desta enzima resultando na maior captação de colina para o meio intracelular⁶. A colina, marcada com Carbono-11 (C11) ou Flúor-18 (F18), é considerada, assim, como um excelente biomarcador imagiológico desta neoplasia maligna. Ambos os radiofármacos (Colina-C11 e FCH-F18) fornecem informações semelhantes. No entanto, a FCH-F18 apresenta como vantagem o tempo de semivida físico mais prolongado do Flúor-18 (110 minutos versus 20 minutos para o C11) o que facilita o seu uso mais generalizado, nomeadamente em centros afastados dos locais de produção (ciclotrões)⁷.

A PET/CT com FCH-F18 tem o grande potencial de poder avaliar, num único procedimento diagnóstico, a correta extensão da doença, ganglionar loco-regional e a doença à distância, óssea e extra-óssea. Tem sido muito utilizada para o restadiamento das recidivas bioquímicas onde o seu papel se encontra reconhecido e a sua acuidade é assumidamente alta⁸. Cada vez mais é utilizada, também, para o estadiamento inicial³, bem como para o seguimento e para a avaliação da resposta à terapêutica⁹. É considerada uma técnica imagiológica com ótimos resultados na identificação de metástases ganglionares do CaP¹⁰, e na deteção de metástases esqueléticas intramedulares deste tumor¹¹. Na identificação da metastização óssea é considerada, atualmente, como sendo mais útil do que a cintigrafia óssea¹². Está demonstrado que a PET/CT com FCH-F18 suplanta quer a cintigrafia óssea quer a CT na deteção de disseminação óssea em doentes com CaP de alto risco¹³. Uma meta análise de 19 trabalhos, num total de 1555 doentes incluídos, identifica para a PET/CT com FCH-F18 no restadiamento do CaP em recidiva bioquímica, valores globais de sensibilidade e de especificidade para todos os locais de doença (fossa prostática, adenopatias e

doença óssea) de 85,6% e 92,6%, respectivamente¹⁴. Esta elevada eficácia na identificação e localização da doença e na correta estratificação dos doentes tem-lhe atribuído um papel crescente na otimização das estratégias terapêuticas¹⁵. Consequentemente, a sua utilização tem vindo a intensificar-se, nomeadamente na seleção dos doentes que apresentam doença limitada com critérios para a realização de RT¹⁶.

A PET/CT com FCH-F18 pode ter utilidade em três fases do processo de decisão e planeamento da RT: 1) como estudo pré tratamento com o objetivo de seleccionar os doentes que têm indicação para realizar RT; 2) nos doentes com indicação para RT, usando a informação anatomo-molecular para o planeamento dos volumes a irradiar; 3) nos volumes a irradiar, recorrendo à informação molecular para o planeamento de doses a administrar, incluindo incrementos de dose em locais de doença mais ativa¹⁷.

A utilidade da PET/CT com FCH-F18 na seleção de doentes que têm indicação para realizar RT é praticamente consensual. No entanto, a sua utilização para o planeamento dos volumes a irradiar e das doses a administrar é ainda assunto em debate, não se encontrando recomendada a sua utilização, por rotina, com esta finalidade. Atualmente não existe consenso quer sobre os volumes a irradiar, quer sobre as doses a aplicar, quer no tratamento do tumor primitivo, quer no tratamento da recorrência após prostatectomia. Os dados disponíveis sobre o papel desta técnica, com aqueles objetivos, são ainda muito limitados¹⁸, mas têm surgido diversas publicações valorizando as potencialidades da PET/CT com FCH-F18 como ferramenta imagiológica para o planeamento da RT do CaP^{19,20}.

Objectivo

No estudo efectuado pretendeu-se avaliar a utilidade da PET/CT com FCH-F18 na definição da opção terapêutica e no planeamento da RT em doentes com CaP.

Procurou-se determinar qual o impacto desta técnica imagiológica, na seleção de doentes com indicação para RT com fins curativos (diagnóstico inicial) ou como terapêutica de salvação (recidiva bioquímica), e na orientação de doentes para outras modalidades terapêuticas. Pretendeu-se ainda avaliar a influência da informação anatomo-molecular da PET/CT com FCH-F18 no processo de planeamento da RT.

Material e Métodos

População estudada

Foram retrospectivamente analisados 282 exames de PET/CT com FCH-F18, realizados entre dezembro de 2009 e fevereiro de 2016 a doentes com CaP, para estadiamento inicial ou restadiamento por recidiva bioquímica. Excluímos da nossa análise 95 (33,7%) exames correspondentes a doentes que tinham previamente realizado RT curativa ou de salvação. Assim, foram seleccionados para avaliação 187 (66,3%) exames, correspondentes a doentes sem história de RT prévia, apresentando idades com uma média±desvio padrão (DP) de 71±7,6 anos (48-90). Dos 187 exames, 41 (22%) foram realizados em contexto de estadiamento inicial e 146 (78%) para restadiamento em contexto de recidiva bioquímica. Dos doentes em restadiamento, 113 (77,4%) tinham realizado prostatectomia, 14 (9,6%) braquiterapia e 19 (13%) hormonoterapia.

A caracterização da população incluída no estudo encontra-se resumida na Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização da população

Número total de doentes	187
Idade	Anos
Média ± DP	71 ± 7,6
Intervalo	48-90
PSA no diagnóstico	(ng/mL)
Média ± DP	27,9 ± 58,3
Intervalo	3,1-656
Grau de Gleason	n(%)
Gleason 5	11 (6%)
Gleason 6	67 (36%)
Gleason 7	73 (39%)
Gleason 8	24 (13%)
Gleason 9	12 (6%)
Contexto da realização da PET/CT com FCH-F18	n(%)
Estadiamento inicial	41 (22%)
Restadiamento por recidiva bioquímica	146 (78%)
Pós Prostatectomia	113 (77,4%)
Pós Braquiterapia	14 (9,6%)
Pós Hormonoterapia	9 (13%)

Legenda: DP-Desvio Padrão; PSA-Antigénio Específico da Próstata

Protocolo de realização da PET/CT com FCH-F18

Todos os doentes propostos para a realização da PET/CT com FCH-F18 foram informados sobre os objetivos e procedimentos do exame, tendo concordado com a sua realização e assinado um termo de consentimento informado. O protocolo de realização do exame implicou a administração endovenosa de cerca de 3 MBq/kg de FCH-F18, com aquisição imediata de uma sequência dinâmica de imagens da pélvis durante 5 minutos. Estas imagens iniciais tiveram por objetivo permitir o estudo pélvico antes da chegada do radiofármaco à bexiga resultante da sua normal eliminação urinária, o que dificultaria, pela sua proximidade, a avaliação da região prostática e periprostática. Posteriormente, cerca de 30 minutos após a administração do radiofármaco, procedeu-se à aquisição do estudo de corpo inteiro para pesquisa de metástases loco-regionais e à distância. Os doentes foram posicionados em decúbito dorsal com os braços acima da cabeça, num tomógrafo PET/CT *GE Discovery ST*. Os parâmetros de aquisição da CT para correção de atenuação e mapeamento anatómico foram os seguintes: 120 kV, *smart mA*: noise index de 35 com valores de corrente, compreendidos entre 10-200 mA, pitch 1,5:1, rotação de 0,5 s e uma espessura de corte de 3,75 mm. O estudo de emissão PET foi obtido em modo 3D com um diâmetro de *Field Of View* de 70 cm e foi adquirido um estudo de corpo inteiro com uma duração de 3 minutos de tempo de aquisição por cada posição de mesa. Os dados foram recolhidos em *list mode* e reconstruídos usando um algoritmo de reconstrução iterativo 3D *Ordered Subset Expectation Maximization*, com 20 *subsets* por duas iterações, matriz de 128 x 128 e um filtro pós-reconstrução de 5 mm *Full Width at Half Maximum*.

Interpretação das imagens

As imagens de PET/CT com FCH-F18 foram interpretadas à data da realização do exame, seguindo a prática habitual do serviço, por dois especialistas em medicina nuclear, por consenso, havendo conhecimento da história clínica do doente e acesso aos estudos analíticos e imagiológicos disponíveis.

Foi realizada análise semi-quantitativa calculando, para cada lesão, o valor de *maximum standardized uptake value* (SUVmax) que serviu como indicador da intensidade de captação do radiofármaco pelas lesões detetadas. A determinação do SUVmax baseou-se na criação de um volume de interesse (VOI) que envolvia completamente e apenas cada lesão.

A captação de FCH-F18 na próstata/loca prostática foi considerada anómala e sugestiva de doença em atividade, quando a sua intensidade foi superior à atividade de fundo.

O diagnóstico de metástases ganglionares baseou-se na intensidade de captação de FCH-F18. Gânglios linfáticos com captação aumentada de FCH-F18, superior à atividade de fundo, foram considerados como positivos, mesmo que não respeitassem os critérios anatómicos para adenopatias. Gânglios com critérios anatómicos de adenopatias mas sem captação de FCH-F18 não foram considerados como traduzindo metastização ganglionar. Formações ganglionares inguinais com discreta captação de FCH-F18, sem critérios morfológicos suspeitos, foram consideradas como tendo natureza reativa ou inflamatória. Esta interpretação foi realizada de acordo com critérios descritos em outros trabalhos publicados²¹⁻²³.

Locais de captação aumentada de FCH-F18 em estruturas ósseas foram considerados como malignos de acordo com a sua intensidade de captação, localização anatómica e características morfológicas (tomodensitométricas). Estes achados foram, ainda, correlacionados com as informações de estudos imagiológicos adicionais, como a PET/CT óssea com FNa-F18, a cintigrafia óssea ou a ressonância magnética, sempre que estes se encontravam disponíveis, utilizando, também, essas informações, para a atribuição ou exclusão de significado metastático às áreas de captação óssea de FCH-F18 encontradas.

Metodologia

Nos 187 doentes analisados investigámos o impacto que as informações prestadas pela PET/CT com FCH-F18 tiveram na opção terapêutica escolhida para cada doente, confirmando a utilidade da realização de RT ou excluindo a utilidade da sua realização. Nos doentes que realizaram RT investigámos, ainda, em quantos doentes as informações obtidas pela PET/CT com FCH-F18 influenciaram o planeamento da RT. No seguimento dos doentes que realizaram RT foram registados os valores do PSA após esta estratégia terapêutica.

Análise Estatística

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

Resultados

Influência da PET/CT com FCH-F18 na opção por radioterapia externa curativa

Dos 41 doentes em estadiamento inicial, 34 (83%) apresentaram doença localizada na PET/CT com FCH-F18,

tendo por isso indicação para a realização de RT, e 7 (17%) tinham doença à distância excluindo a indicação para uma estratégia terapêutica curativa. Os 7 doentes com doença à distância na PET/CT com FCH-F18 foram todos orientados para uma terapêutica sistêmica. Dos 34 doentes com doença localizada na PET/CT com FCH-F18, a opção clínica foi, em 8 (24%) doentes, a realização de RT com intuito curativo e nos restantes 26 (76%) foram escolhidas outras estratégias terapêuticas: em 54% (14/26) a prostatectomia e em 46% (12/26) a hormonoterapia.

Na Figura 1 apresenta-se o exame de um doente com CaP, com Gleason 7 e PSA de 6 ng/mL, em que a PET/CT com FCH-F18 identificou, além da doença prostática conhecida, também doença à distância, incluindo doença óssea. Esta informação excluiu a indicação para uma estratégia curativa, nomeadamente RT, orientando o doente para a realização de terapêutica sistêmica.

Influência da PET/CT com FCH-F18 no planeamento de radioterapia externa curativa

Em 3 dos 8 doentes (37,5%) que realizaram RT como terapêutica primária, o resultado da PET/CT com FCH-F18 teve influência no planeamento, nomeadamente em relação à delimitação dos volumes a irradiar, que foram otimizados para englobar a doença loco-regional descrita na PET/CT com FCH-F18.

Nestes 8 doentes os valores do PSA registados antes ($26,8 \pm 18,1$ ng/mL; 7,8-65,8) e após a RT ($0,17 \pm 0,15$ ng/mL; 0,04-0,5), sugerem uma evolução clínica favorável, constatando-se uma diminuição significativa ($p=0,012$)

daqueles valores. O intervalo que mediou entre a realização da RT e o doseamento do PSA após a terapêutica foi de 95 ± 18 (75-121) dias.

Na Tabela 2 são resumidos os dados referentes aos 41 doentes em estadiamento inicial.

Influência da PET/CT com FCH-F18 na opção por radioterapia externa de salvação

Dos 146 doentes em restadiamento por recidiva bioquímica, a PET/CT com FCH-F18 não identificou a presença de doença à distância em 105 (72%) tendo por isso indicação para a realização de RT de salvação. Por outro lado, em 41 doentes (28%) foi detetada doença à distância, o que excluiu a indicação para RT de salvação. Nenhum dos 41 doentes com doença à distância identificada pela PET/CT com FCH-F18 realizou RT (nem prostatectomia). Dos 105 doentes sem doença à distância, 46 (44%) realizaram RT como terapêutica de salvação, enquanto nos restantes 59 (56%) foram adotadas outras opções terapêuticas: 7% (4/59) a prostatectomia (estes doentes tinham realizado previamente braquiterapia) e 93% (55/59) a hormonoterapia.

Influência da PET/CT com FCH-F18 no planeamento de radioterapia externa de salvação

Dos 46 doentes que realizaram RT como terapêutica de salvação, as informações fornecidas pela PET/CT com FCH-F18 contribuíram para a optimização do desenho dos volumes a irradiar em 19 doentes (41,3%), englobando a doença loco-regional descrita na PET/CT com FCH-F18.

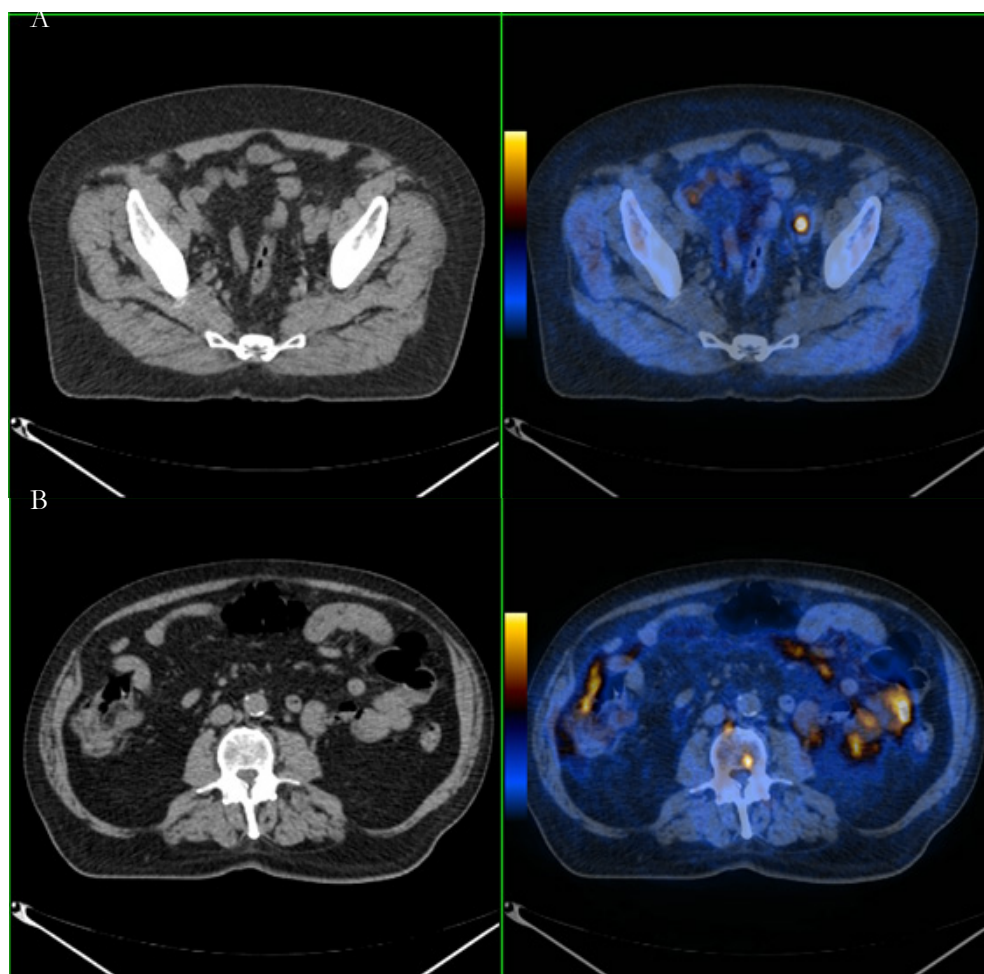


Figura 1 - Doente com carcinoma da próstata, com Gleason 7 e PSA de 6 ng/mL, no qual a PET/CT com FCH-F18 identificou, para além da doença prostática conhecida, metastização ganglionar pélvica (A) e metastização à distância, nomeadamente ganglionar inter-cavo-aórtica e óssea no hemicorpo esquerdo de L3 (B).

Tabela 2 - Resumo dos dados referentes aos 41 doentes em estadiamento inicial.

Resultados da PET/CT com FCH-F18	n(%)	PSA ng/mL Média ± DP (Intervalo)
Doença à distância	7 (17%)	57,1 ± 115,5 (5,3-656)
Doença localizada	34 (83%)	44 ± 68,4 (6-197)
Opção terapêutica nos doentes com doença localizada		
Hormonoterapia	26 (35%)	127,2 ± 177,4 (28-656)
Prostatectomia	14 (41%)	14,4 ± 6,4 (5,3-24)
Radioterapia	8 (24%)	26,8 ± 18,1 (7,8-65,8)
Planeamento da Radioterapia		
Sem influência no planeamento	5 (62,5%)	
Com influência no planeamento	3 (37,5%)	
PSA antes da Radioterapia	8 (24%)	26,8 ± 18,1 (7,8-65,8)
PSA após a Radioterapia	8 (24%)	0,17 ± 0,15 (0,04-0,5)

Legenda: DP-Desvio Padrão

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

Na Tabela 3 são resumidos os dados referentes aos 146 doentes em restadiamento por recidiva bioquímica.

Na Figura 2 apresenta-se o exame de um doente com CaP em recidiva bioquímica com PSA de 1,4 ng/mL após prostatectomia, em que a PET/CT com FCH-F18 identificou apenas uma adenopatia peri-centimétrica pélvica esquerda, sem doença na loca prostática ou à distância, confirmando a

Tabela 2 - Resumo dos dados referentes aos 146 doentes em restadiamento por recidiva bioquímica.

Resultados da PET/CT com FCH-F18	n(%)	PSA ng/mL Média ± DP (Intervalo)
Doença à distância	41 (28%)	42,4 ± 138,9 (1-798)
Doença localizada	105 (72%)	2,7 ± 3,1 (0,2-16)
Opção terapêutica nos doentes com doença localizada		
Hormonoterapia	55 (52%)	4,6 ± 6,7 (0,2-29)
Prostatectomia	4 (4%)	2,9 ± 0,7 (2-3,5)
Radioterapia	46 (44%)	2,1 ± 2,7 (0,3-14)
Planeamento da Radioterapia		
Sem influência no planeamento	27 (59%)	
Com influência no planeamento	19 (41%)	
PSA antes da Radioterapia	46 (44%)	2,1 ± 2,7 (0,3-14)
PSA após a Radioterapia	46 (44%)	0,22 ± 0,36 (0,03-2)

Legenda: DP-Desvio Padrão

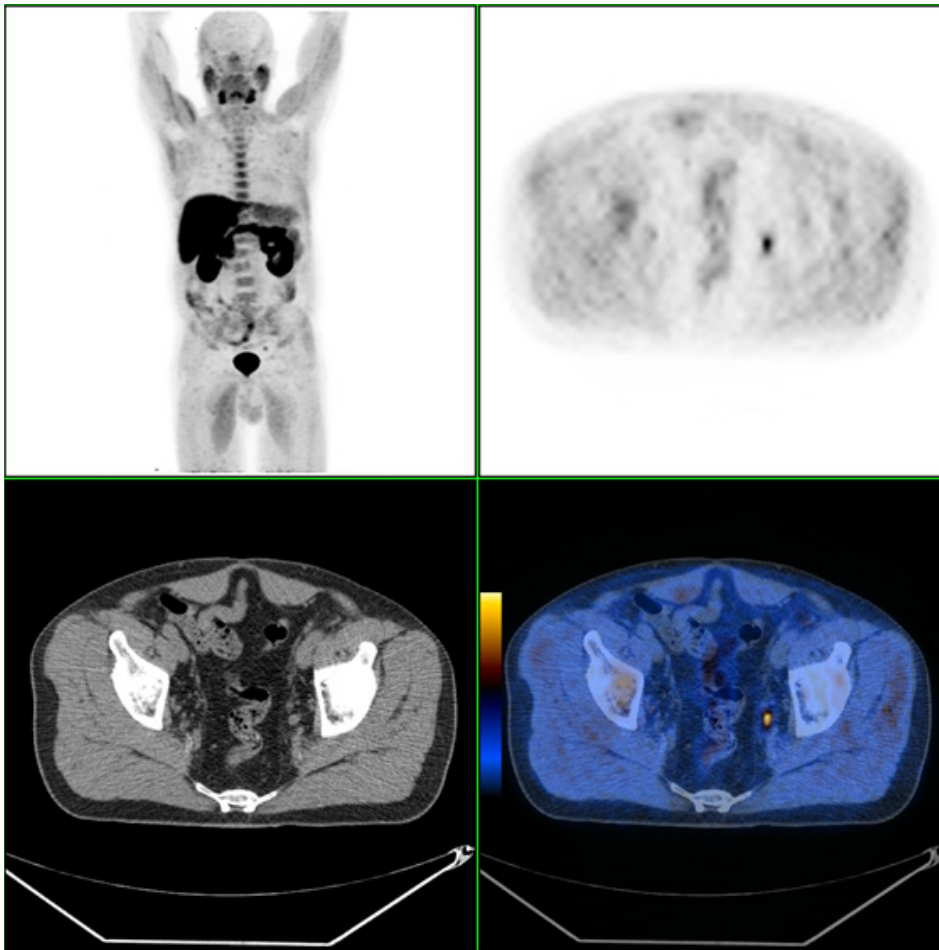


Figura 2 - Doente submetido a prostatectomia por carcinoma da próstata, em recidiva bioquímica com PSA de 1,4 ng/mL, no qual a PET/CT com FCH-F18 identificou uma metástase ganglionar pélvica esquerda única com cerca de 8 mm de eixo axial. Esta informação orientou o doente para a realização de radioterapia de salvação e influenciou o seu planeamento.

indicação para realização de RT de salvação e influenciando o planeamento da radioterapia.

Do conjunto de 54 doentes que realizaram RT (8 com intuito curativo e 46 de salvação), as informações fornecidas pela PET/CT com FCH-F18 influenciaram o planeamento da RT em 22 (41%) tratamentos (3 com intuito curativo e 19 de salvação).

Em 3 doentes que realizaram o exame PET/CT com FCH-F18 em contexto de recidiva bioquímica após prostatectomia, as informações prestadas pela técnica imagiológica permitiram excluir a indicação de RT de salvação ao identificar doença à distância. No entanto, nestes doentes, a identificação de metastização óssea pela PET/CT teve influência adicional na opção pela realização de RT paliativa direccionada às metástases ósseas identificadas. Nestes doentes, as informações prestadas pela técnica tiveram, também, influência no planeamento da RT paliativa.

Discussão

O objetivo final de um esquema terapêutico é conseguir, para cada doente, o máximo controlo da doença com o menor número possível de efeitos secundários. A introdução da PET/CT na prática clínica veio modificar significativamente o panorama do tratamento do cancro ao possibilitar uma abordagem mais individualizada do doente. Relativamente ao planeamento da RT, a sua utilidade encontra-se demonstrada para vários tipos de cancro, com melhores resultados do que os conseguidos pela imagiologia convencional²³.

A PET/CT com FCH-F18 vem sendo referida em publicações recentes como uma excelente modalidade imagiológica no âmbito da radioncologia do CaP, contribuindo para a seleção dos doentes a tratar por RT, para o planeamento dos volumes a irradiar e das doses a administrar²⁵, encontrando-se o seu uso associado a melhores e mais precoces respostas bioquímicas^{26,27}. Permite, também, a monitorização da resposta ao tratamento^{18,27-29}. A sua capacidade de deteção de metástases à distância, muitas vezes insuspeitadas, confere-lhe um papel relevante, principalmente em doentes de intermédio e alto risco, na exclusão da indicação para RT, ou seja, alterando a abordagem terapêutica de localizada para sistémica³⁰. Na nossa população, a PET/CT com FCH-F18, ao identificar doença à distância, excluiu a indicação para realização de RT, curativa ou de salvação, em 26% (48/187) dos doentes, permitindo a sua orientação para estratégias terapêuticas mais adequadas à sua situação clínica. A importância desta informação foi mais evidente no subgrupo em estadiamento inicial onde os valores do PSA dos doentes com doença localizada e com doença à distância, não apresentavam diferença significativa entre si ($p=0,716$). Embora não incluídos no grupo de doentes que realizou RT curativa ou de salvação, constatámos que, em três doentes com doença à distância, a PET/CT com FCH-F18 foi igualmente importante para a decisão pela realização de RT, esta com intuito paliativo. Tratava-se de doentes com lesão óssea única e dor óssea associada.

Dos 139 doentes em que foi apenas identificada doença localizada, 18 (13%) optaram por realizar terapêutica

cirúrgica, uma opção terapêutica alternativa à RT. No entanto, na grande maioria dos doentes deste grupo, em 81 doentes (58%), a opção terapêutica adoptada foi a hormonoterapia, apesar de a PET/CT com FCH-F18 indicar apenas doença localizada. Essa opção terapêutica fundamentou-se nos nomogramas clínicos, nomeadamente nos elevados valores do PSA verificados quer no sub grupo dos doentes em estadiamento inicial ($127,2 \pm 177,4$; 28-656) quer no sub-grupo dos doentes em recidiva bioquímica ($4,6 \pm 6,7$; 0,2-29). Na doença local, ou loco-regional, a PET/CT com FCH-F18 pode influenciar o volume alvo a irradiar ao identificar adequadamente a extensão macroscópica da doença, nomeadamente para a gordura peri-postática ou para as vesículas seminais e, ainda, ao detetar metástases ganglionares loco-regionais³⁰. Na nossa amostra influenciou o planeamento do volume a irradiar em 41% (22/54) dos doentes. Os nossos resultados são semelhantes aos referidos em outros trabalhos publicados, como o de Escarlata e colaboradores que identificaram ter havido influência da PET/CT com FCH-F18 no planeamento da RT em 37,5% dos casos por eles avaliados¹⁵.

Os doentes com recorrência oligometastática, limitada a um máximo de três metástases síncronas, são cada vez mais tratados por RT estereotáxica com recurso a co-registo por PET/CT com FCH-F18, como alternativa à terapêutica cirúrgica ou hormonal³¹. Num estudo de Pasqualetti e colaboradores, 29 doentes com doença oligometastática, num total de 45 lesões, foram tratados com RT estereotáxica de salvação, guiada por PET/CT com FCH-F18. A RT foi efectuada repetidamente até à progressão da doença, tendo sido bem tolerada e atrasado a introdução do tratamento sistémico³².

A grande maioria dos doentes com CaP de risco intermédio a alto, e com doença localizada à próstata, é tratada, atualmente, com doses superiores a 74-78 Gy. No entanto, esta escalada de dose aumenta o risco de toxicidade tardia, vesical e intestinal, nos sobreviventes de longa data. Técnicas de RT de elevada precisão, como a Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), a Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) e a Imaged Guided Radiotherapy (IGRT), têm vindo a emergir em muitos centros. Embora de utilização ainda não generalizada, a administração seletiva de incrementos de doses de RT a áreas tumorais na próstata parece promissora³³. Recorrendo a estes procedimentos, as informações fornecidas pela PET/CT com FCH-F18 podem oferecer a oportunidade de realizar *dose painting*, administrando incrementos de dose nas zonas da próstata com doença tumoral ativa, em vez de irradiar uniformemente toda a glândula. Esta metodologia permite obter melhores resultados terapêuticos, enquanto evita a irradiação desnecessária dos tecidos saudáveis ou, pelo menos, minimiza as doses recebidas e a sua correspondente toxicidade, reduzindo, ainda, a irradiação da bexiga e da parede do reto^{28, 34, 35}.

A imagiologia molecular é o único método que permite definir um volume alvo ativo para a realização de *dose painting*

em RT. Quando comparados com os doentes submetidos a RT planeada com base em imagiologia convencional, os doentes submetidos a *dose painting* guiada por PET/CT têm menor incidência de recorrência bioquímica, menor número de manifestações clínicas e maior sobrevivência livre de doença³⁶. Pinkawa e colaboradores avaliaram o uso da PET/CT com FCH-F18 na identificação de áreas intra-prostáticas de doença mais ativa utilizando um limiar de SUVmax de duas vezes a atividade de fundo e concluíram que estes locais são potencialmente os melhores alvos para administrar incrementos de dose dentro do volume prostático³⁷. Wurschmidt e colaboradores avaliaram a utilidade da PET/CT com FCH-F18 no planeamento de incrementos de dose a metástases ganglionares loco-regionais e concluíram que os doentes submetidos a essa estratégia experimentaram, num período de seguimento de 28 meses, valores elevados de sobrevivência global, de sobrevivência livre de recidiva bioquímica e, ainda, de sobrevivência livre de doença à distância²⁸. Kairemo e colaboradores, compararam os dados clínicos e laboratoriais de dois grupos de doentes com CaP tratados por RT com recurso a VMAT, um em que o planeamento foi feito com base na PET/CT com FCH-F18, e outro com base em imagiologia convencional. Concluíram que no primeiro grupo houve menor incidência de recidivas bioquímicas, menos toxicidade e a sobrevivência livre de recidiva bioquímica foi maior³⁶.

Novos avanços na imagiologia do CaP estão constantemente a emergir e a ser integrados para a otimização da RT deste carcinoma. Uma modalidade imagiológica muito promissora é a PET com *Prostate Specific Membrane Antigen* (PSMA) marcado com Ga68 que parece combinar uma elevada sensibilidade, mesmo em doentes com valores baixos do PSA, a uma elevada especificidade³⁸. É, ainda, previsível que a PET/RM contribua, também, para a optimização da RT ao permitir a identificação e localização de lesões ativas de um modo mais preciso e numa fase muito precoce da doença, aproveitando os excelentes contraste e resolução espacial da componente RM da técnica imagiológica híbrida³⁹.

A principal limitação do nosso trabalho prende-se com a sua natureza retrospectiva. O facto de não ter sido utilizada, na totalidade dos doentes avaliados, a informação da PET/CT com FCH-F18 na seleção daqueles com indicação para RT e no seu planeamento constitui, também, uma limitação do nosso estudo. No entanto, acreditamos que a progressiva introdução das novas técnicas de RT de elevada precisão venha a favorecer um acréscimo significativo do contributo da imagiologia molecular no planeamento da RT.

Conclusões

Na nossa experiência, apesar de inicial, a PET/CT com FCH-F18 apresentou bons resultados no que respeita à escolha da estratégia terapêutica mais adequada a cada doente com CaP, nomeadamente a opção pela RT, e influenciou o seu planeamento numa percentagem significativa de doentes.

Referências Bibliográficas

1. Jereczek-Fossa BA, Rodari M, Bonora M, Fanti P, Fodor C, Pepe G, et al. [11C]choline PET/CT impacts treatment decision making in patients with prostate cancer referred for radiotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(3):155-9.
2. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and

local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-37.

3. Picchio M, Mapelli P, Panebianco V, Castellucci P, Incerti E, Briganti A, et al. Imaging biomarkers in prostate cancer: role of PET/CT and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(4):644-55.

4. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2014;171:2122-7.

5. Hricak H, Choyke P, Eberhardt S, Leibel S, Scardino P. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007;243:28-53.
6. Kent C. Regulation of phosphatidylcholine biosynthesis. *Prog Lipid Res*. 1990;29(2):87-105.
7. Fox JJ, Schöder H, Larson SM. Molecular imaging of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2012;22(4):320-7.
8. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, et al. 11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):878-86.
9. Kelloff GJ, Choyke P, Coffey DS, Group PCIW. Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(6):1455-70.
10. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med*. 2014;55(2):223-32.
11. Brenot-Rossi I. [Focus: Prostate cancer and PET-choline]. *Prog Urol*. 2014;24(1):3-8.
12. Sharma S. Imaging and intervention in prostate cancer: Current perspectives and future trends. *Indian J Radiol Imaging*. 2014;24(2):139-48.
13. Lecouvet FE, Lhommel R, Pasoglou V, Larbi A, Jamar F, Tombal B. Novel imaging techniques reshape the landscape in high-risk prostate cancers. *Curr Opin Urol*. 2013;23(4):323-30.
14. Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate-to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2013;63:1040-1048.
15. López E, Lazo A, Gutiérrez A, Arregui G, Núñez I, Sacchetti A. Influence of (11)C-choline PET/CT on radiotherapy planning in prostate cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015;20(2):104-12.
16. Castellucci P, Ceci F, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *J Nucl Med*. 2014;55(9):1424-9.
17. Picchio M, Giovannini E, Crivellaro C, Gianolli L, di Muzio N, Messa C. Clinical evidence on PET/CT for radiation therapy planning in prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2010;96(3):347-50.
18. Souvatzoglou M, Krause BJ, Pürschel A, Thamm R, Schuster T, Buck AK, et al. Influence of (11)C-choline PET/CT on the treatment planning for salvage radiation therapy in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2011;99(2):193-200.
19. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;59(1):51-60.
20. Alongi F, Fersino S, Giaj Levra N, Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, et al. Impact of 18F-Choline PET/CT in the Decision-Making Strategy of Treatment Volumes in Definitive Prostate Cancer Volumetric Modulated Radiation Therapy. *Clin Nucl Med*. 2015.
21. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, et al. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:1387-98.
22. Schmid D, John H, Zweifel R, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology*. 2005;235:623-8.
23. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. [18F]choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010;254:925-33.
24. Sharma P, Mukherjee A. Newer positron emission tomography radiopharmaceuticals for radiotherapy planning: an overview. *Ann Transl Med*. 2016;4(3):53.
25. Garcia JR, Jorcano S, Soler M, Linero D, Moragas M, Riera E, et al. 11C-holine PET/CT in the primary diagnosis of prostate cancer: impact on treatment planning. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014.
26. Garcia JR, Cozar M, Soler M, Bassa P, Riera E, Ferrer J. Salvage radiotherapy in prostate cancer patients. Planning, treatment response and prognosis using (11)C-choline PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016.
27. Picchio M, Berardi G, Fodor A, Busnardo E, Crivellaro C, Giovacchini G, et al. (11)C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(7):1270-9.
28. Würschmidt F, Petersen C, Wahl A, Dahle J, Kretschmer M. [18F] fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. *Radiat Oncol*. 2011;6:44.
29. Chang JH, Lim Joon D, Lee ST, Gong SJ, Anderson NJ, Scott AM, et al. Intensity modulated radiation therapy dose painting for localized prostate cancer using 11C-choline positron emission tomography scans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(5):e691-6.
30. Schwarzenböck SM, Kurth J, Gocke C, Kuhnt T, Hildebrandt G, Krause BJ. Role of choline PET/CT in guiding target volume delineation for irradiation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40 Suppl 1:S28-35.
31. Vavassori V, Alongi F, D'agostino GA, Della Bosca E, Scorsetti M. Lymph-node relapsed prostate cancer management and PET-driven external beam radiotherapy: salvage or palliative treatment? *Q J Nucl Med Mol Biol Imaging*. 2015;59(4):411-9.
32. Pasqualetti F, Panichi M, Sainato A, Matteucci F, Galli L, Cocuzza P, et al. [(18)F]Choline PET/CT and stereotactic body radiotherapy on treatment decision making of oligometastatic prostate cancer patients: preliminary results. *Radiat Oncol*. 2016;11(1):9.
33. Kuang Y, Wu L, Hirata E, Miyazaki K, Sato M, Kwee SA. Volumetric modulated arc therapy planning for primary prostate cancer with selective intraprostatic boost determined by 18F-choline PET/CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(5):1017-25.
34. De Jong IJ, De Haan TD, Wiegman EM, Van Den Bergh AC, Pruim J, Breeuwsma AJ. PET/CT and radiotherapy in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54(5):543-52.
35. Chan J, Syndikus I, Mahmood S, Bell L, Vinjamuri S. Is choline PET useful for identifying intraprostatic tumour lesions? A literature review. *Nucl Med Commun*. 2015;36(9):871-80.
36. Kairemo K, Rasulova N, Kiljunen T, Partanen K, Kangasmäki A, Joensuu T. PET/CT Dose Planning for Volumetric Modulated Arc Radiation Therapy (VMAT) -Comparison with Conventional Approach in Advanced Prostate Cancer Patients. *Curr Radiopharm*. 2015;8(1):2-8.
37. Pinkawa M, Holy R, Piroth MD, Klotz J, Nussen S, Krohn T, et al. Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer implementing molecular imaging with 18F-choline PET-CT to define a simultaneous integrated boost. *Strahlenther Onkol*. 2010;186(11):600-6.
38. Dewes S, Schiller K, Sauter K, Eiber M, Maurer T, Schwaiger M, et al. Integration of (68)Ga-PSMA-PET imaging in planning of primary definitive radiotherapy in prostate cancer: a retrospective study. *Radiat Oncol*. 2016;11:73.
39. Xie W, Tan AE, Cheng C, Whatt AG. Occult Prostate Cancer Detected with 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *World J Nucl Med*. 2014;13(3):205-8.