

**CORRELAÇÃO ENTRE PET-CT COM FLUORETO
E DENSITOMETRIA ÓSSEA EM PACIENTES
COM CÂNCER DE MAMA**

CLAUDIA ROSOLIA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima

São Paulo

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Rosolia, Claudia

Correlação entre PET-CT com Fluoreto e densitometria óssea em pacientes com câncer de mama/ Claudia Rosolia– São Paulo, 2017.

60p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:

Oncologia.

Orientador: Eduardo Nóbrega Pereira Lima

Descritores: 1. Tomografia por Emissão de Pósitrons/ Positron-Emission Tomography. 2. Tomografia Computadorizada por Raios X / Tomography, X-Ray Computed. 3. Neoplasias da Mama/ Breast Neoplasms. 4. Diagnóstico/ Diagnosis.

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Rosa Maria pelo amor e apoio incondicional em todas as circunstâncias da minha vida.

Ao Professor Doutor Eduardo Nóbrega Pereira Lima pela sabedoria, dedicação, integridade, incentivo, confiança e exemplo que influenciaram minha vida profissional e pessoal.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Eduardo Nóbrega Pereira Lima pela paciência, orientação e condução deste trabalho. Por contribuir para o meu aprimoramento como Pesquisadora, sempre me incentivando e inspirando na busca da excelência em nível profissional e pessoal.

Ao Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt pelos inesgotáveis auxílios e contribuições em diversos momentos da execução deste trabalho.

Ao Dr. Rubens Chojniak pelo apoio, amizade e conselhos no decorrer deste Projeto.

A todos os membros do Serviço de Medicina Nuclear, especialmente o Dr. Marcelo Cavicchioli e Dra Ivone do Carmo G. Torres, pelo auxílio e colaboração.

Ao Dr. Vinícius F. Calsavara pela realização das análises estatísticas.

À Enfermeira Juliana de Oliveira Souza do Grupo de Pesquisa do Departamento de Imagem.

À Pós-Graduação e Biblioteca, especialmente à Suely Francisco pela formatação e correção desta dissertação.

À CAPES pela concessão de bolsa que possibilitou a execução deste trabalho.

A todos os meus amigos, que me proporcionaram o incentivo, apoio e carinho nos momentos necessários e a todos que de alguma forma contribuíram para a conclusão desta etapa.

RESUMO

Rosolia C. **Correlação entre PET-CT com Fluoreto e densitometria óssea em pacientes com câncer de mama.** São Paulo; 2017. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: As metástases ósseas afetam aproximadamente 8% de todas as pacientes com câncer de mama, com uma incidência de 47 a 85%. A adjuvância tem um papel significativo no tratamento do câncer de mama, porém, a quimioterapia e a terapia endócrina estão relacionadas com a perda de densidade mineral óssea (DMO) e um aumento no risco de fraturas. Após o tratamento, aproximadamente 70% das pacientes com doença avançada cursam com metástases ósseas. A cintilografia óssea é tradicionalmente utilizada para a pesquisa de metástases em pacientes com câncer de mama porque permite avaliar o corpo todo num único exame. Entretanto, esse método não é específico. Recentemente, a Tomografia por Emissão de Pósitron/Tomografia Computadorizada (PET-CT) com Fluoreto tem permitido uma melhor avaliação dessas pacientes com maior resolução espacial e especificidade do que a cintilografia. O valor padronizado de captação (SUV) é um parâmetro usado nos exames de PET-CT para quantificar a concentração do radiofármaco nos tecidos. No entanto, até o momento não existem valores de referência para o SUV nos exames de PET-CT com $\text{NaF-}^{18}\text{F}$ e não há estudos que avaliem a influência da DMO nos valores de SUV. **Objetivo:** Avaliar a existência de uma correlação entre a densidade mineral óssea (DMO) e SUV através da PET-CT com $\text{NaF-}^{18}\text{F}$ em pacientes com câncer de mama. **Metodologia:** Revisamos retrospectivamente as imagens de 76 pacientes com câncer de mama que realizaram o exame PET-CT com Fluoreto. As imagens da PET-CT foram utilizadas para definição dos pontos anatômicos de atividade metabólica em L4 e no fêmur proximal. O SUV máximo ($\text{SUV}_{\text{máx}}$) foi comparado e correlacionado com a densidade obtida através da Tomografia

Computadorizada em Unidades Hounsfield (HU) e DMO. **Resultados:** O SUV e a DMO estão correlacionados na quarta vértebra lombar ($p < 0.05$) bem como no fêmur proximal direito (colo femoral) ($p < 0.01$). Também há uma correlação significativa entre o HU e a DMO em L4. Verificou-se a presença de uma correlação significativa entre o SUV e a DMO no fêmur proximal (colo femoral), entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre o HU e a DMO no fêmur proximal.

Conclusão: Este estudo demonstrou que há correlação entre a DMO e o SUV (L4) em pacientes com câncer de mama, sem evidência de metástases nos sítios utilizados para verificação da DMO nesse estudo. Também há uma correlação estatisticamente significativa entre o HU e DMO em L4 bem como entre o SUV e a DMO no fêmur proximal (colo femoral). Uma limitação encontrada nesse estudo é que há variação da captação do Fluoreto a depender dos valores de DMO.

SUMMARY

Rosolia C. [**Correlation between PET-CT with Fluoride and bone densitometry in patients with breast cancer**]. São Paulo 2017. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Bone metastases affect approximately 8% of all breast cancer patients, with an incidence ranging from 47% to 85% in advanced disease. Adjuvant therapy is playing a significant role in breast cancer treatment, but chemotherapy and endocrine therapy are related with accelerated bone mineral density (BMD) loss as well as increase in fracture risk. Besides treatment, around 70% of patients with advanced disease experience bone metastases. Bone scintigraphy has traditionally been used to search for metastases in breast cancer patients because it evaluates the entire body in a single examination. However, this method is not very specific. Recently, PET-CT (Positron Emission Tomography-Computed Tomography) with Sodium Fluoride (NaF-¹⁸F) has allowed a better evaluation of these patients, with a higher spatial resolution and specificity regarding scintigraphy. The SUV (Standard Uptake Value) is a parameter used in PET-CT scans to quantify the concentration of the radiopharmaceutical in the tissues. However, there are as yet no reference values for the SUV on PET-CT examinations with NaF-18F and there are no studies evaluating the influence of bone mineral density (BMD) on SUV values. **Main Objectives:** To evaluate the association between bone mineral density (BMD) and Standardized Uptake Value (SUV) on ¹⁸F-NaF PET-CT in patients with breast cancer. **Materials and Methods:** We retrospectively reviewed the Images of 76 breast cancer patients who underwent Fluoride PET-CT. PET-CT images were used to define the anatomical points of metabolic activity in L4 and in the proximal femur. Maximum SUV (SUVmax) was compared and correlated with density obtained through Computadorized Tomography in Hounsfield Units (HU) and BMD. **Results:** SUV and BMD are correlated in the fourth lumbar vertebrae (L4) ($p < 0.05$) as well as in the proximal femur (femoral neck) ($p < 0.01$). There is also a significant correlation between HU and BMD in L4. There was no statistically significant difference between HU and BMD in the proximal femur **Conclusion:** This study showed that there is a correlation between SUV and BMD (L4) in breast cancer patients with no evidence of metastases in the sites used to verify BMD in this study. There is also a statistically significant correlation between HU and BMD in L4 as well as between SUV and BMD in the proximal femur. A limitation found in this study is that there is variation in fluoride uptake depending on BMD values.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição de metástases ósseas detectadas pela cintilografia óssea em pacientes com câncer de mama avançado.....	2
Figura 2	Exame de Cintilografia Óssea.....	4
Figura 3	Equipamento de PET-CT A.C.Camargo Cancer Center.....	11
Figura 4	Imagens de PET-CT com FDG- ¹⁸ F.....	14
Figura 5	Imagens de PET-CT com NaF- ¹⁸ F.....	15
Figura 6	Densitometria óssea da coluna lombar (L1-L4).....	23
Figura 7	Localização da vértebra L4 para posicionamento da ROI.....	31
Figura 8	SUV L4 - DMO coluna lombar.....	38
Figura 9	SUV fêmur – DMO fêmur.....	39
Figura 10	HU L4 – DMO coluna lombar.....	40
Figura 11	HU fêmur – DMO fêmur.....	41
Figura 12	SUV L4 – HU L4.....	42
Figura 13	SUV fêmur – DMO fêmur.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Resultados histológicos dos espécimes cirúrgicos identificados no exame anatomopatológico.....	34
Tabela 2	Características histológicas e imunohistoquímicas dos espécimes cirúrgicos identificados no exame anatomopatológico.....	35
Tabela 3	Medicamentos oncológicos em uso.....	35
Tabela 4	Coeficiente de correlação linear de Pearson encontrados para cada uma das variáveis.....	37
Tabela 5	Coeficiente de correlação linear de Pearson do HU em relação ao SUV máximo encontrado na vértebra L4 e no fêmur proximal.....	41
Tabela 6	Comparação entre o SUV máximo e densidade mineral óssea pela DEXA.....	44

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

^{18}F	Flúor-18
DEXA	Absorciometria de Raios X por Energia Dupla
DG	2-Deoxi-D-Glicose
DMO	Densidade Mineral Óssea
FDA	Food and Drug Administration
FDG-^{18}F	^{18}F -flúor-2-Deoxi-D-Glicose
g/cm²	Gramas/Centímetro Quadrado
HU	Unidade Hounsfield
KeV	Kilo Elétron-Volt
MDP	Metilenodifosfonato
MDP-$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Metilenodifosfonato
MeV	Mili Elétron-Volt
NaF-^{18}F	Fluoreto de Sódio marcado com Flúor-18
OH⁻	Íon Hidroxila
PET	Tomografia por Emissão de Pósitron
PET/CT	Tomografia por Emissão de Pósitron/Tomografia Computadorizada
PTH	Paratormônio
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
SUV	Valor Padronizado de Captação
SUV_{máx}	Valor Padronizado de Captação máximo
TC	Tomografia Computadorizada

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Câncer de Mama	1
1.2	Cintilografia Óssea	3
1.3	Tomografia Computadorizada	7
1.4	Tomografia por Emissão de Fóton Único (Single Photon Emission Computed Tomography – SPECT).....	8
1.5	Tomografia por Emissão de Póstron (Positron Emission Tomography-PET).....	10
1.6	Flúor 18	13
1.7	FDG- ¹⁸ F	13
1.8	Fluoreto de Sódio	15
1.8.1	Biodistribuição de NaF- ¹⁸ F	17
1.9	Tratamento do Câncer de Mama e Alterações na Densidade óssea.	21
2	OBJETIVOS	27
3	MATERIAL E MÉTODOS	28
3.1	Aspectos Éticos	28
3.2	Desenho do Estudo	28
3.3	População do Estudo	28
3.4	Critérios de Inclusão.....	29
3.5	Critérios de Exclusão.....	29
3.6	Metodologia	29
3.7	Análise Estatística	31
4	RESULTADOS	33
4.1	Caracterização da Casuística.....	33
4.2	Correlação entre Densitometria Óssea e PET-CT com NaF- ¹⁸ F	36

5	DISCUSSÃO	45
6	CONCLUSÃO	50
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

ANEXO

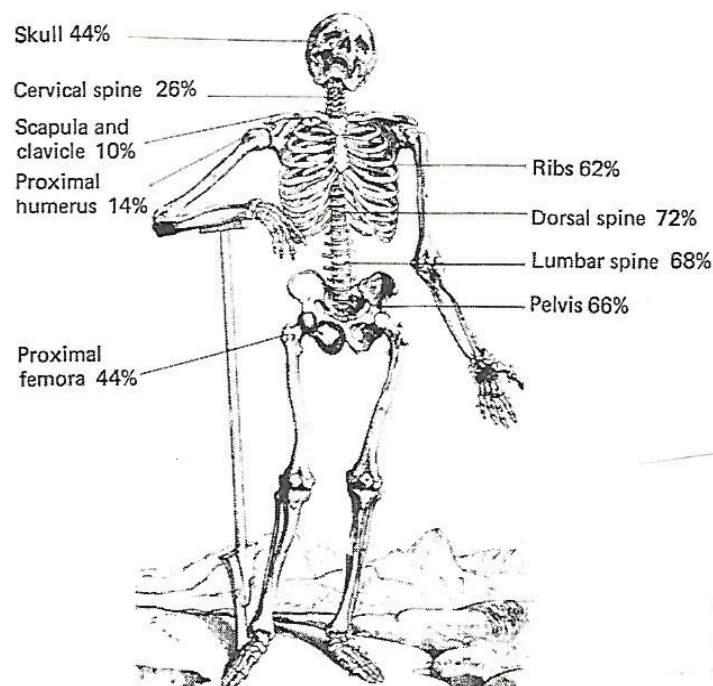
Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais frequente no mundo e a principal causa de morte por neoplasia entre mulheres no Brasil (Ministério da Saúde 2015). Na recorrência do câncer de mama o local mais comumente acometido é o osso. As metástases ósseas afetam aproximadamente 8% do total das pacientes com câncer de mama, com incidência variando entre 47 a 85% em pacientes com doença avançada (BEM-HAIM e ISRAEL 2009; ADAMS e YAGHAN 2016).

As metástases ósseas impactam a qualidade de vida, causando complicações como dor óssea, fraturas patológicas, hipercalcemia e compressão medular (STURGE et al. 2011). O sítio preferencial de acometimento é o esqueleto axial (crânio, vértebras, arcos costais e esterno - 80%) (Figura 1) ao invés do esqueleto apendicular (pelve e fêmur), embora possa ocorrer em qualquer um dos ossos (MEOHAS et al. 2005).



Fonte: GALASKO (1986)

Figura 1 – Distribuição de metástases ósseas detectadas pela cintilografia óssea em pacientes com câncer de mama avançado. Evidencia-se que o acometimento metastático em pacientes com câncer de mama em estágio avançado ocorre principalmente no esqueleto axial.

As metástases ósseas ocorrem predominantemente por disseminação hematogênica (as células neoplásicas são transportadas pelo sistema venoso até a medula). A incidência varia de acordo com o tipo do tumor primário (BUSSARD et al. 2008).

Existem diversos exames de diagnóstico por imagem e técnicas intervencionistas utilizadas na detecção inicial e seguimento da doença óssea metastática como cintilografia óssea, radiografia simples, tomografia computadorizada, ressonância magnética, aspiração com agulha fina e biópsia de fragmento com agulha (core biopsy). Nesse contexto, eles são utilizados para identificar as lesões, determinar a real extensão do

comprometimento ósseo, avaliar as complicações decorrentes das metástases, monitorar a resposta ao tratamento e eventualmente guiar um sítio de biópsia (O'SULLIVAN et al. 2015).

A cintilografia óssea é utilizada tradicionalmente para detectar o envolvimento metastático em pacientes com câncer de mama uma vez que permite avaliar o corpo todo num único exame (IAGARU et al. 2012; BASTAWROUS et al. 2014). No câncer de mama, a cintilografia óssea é aplicada no rastreamento de pacientes com alto risco de desenvolvimento metastático e em pacientes assintomáticas com suspeita de metástases (que apresentam elevação da fosfatase alcalina). Outras aplicações nessa população são seguimento após o tratamento e a presença de dor óssea em múltiplos sítios (CHAN et al. 2015; O'SULLIVAN et al. 2015).

1.2 CINTILOGRAFIA ÓSSEA

A cintilografia óssea (CO) é um método de diagnóstico por imagem funcional, obtido após a administração de traçador radioativo (radiofármaco) que apresenta afinidade pelo tecido ósseo ou por processo patológico de acometimento ósseo (HIRONAKA et al. 2008).

A distribuição do radiofármaco no organismo é visualizada por meio da obtenção de imagens cintilográficas (Figura 2) em um único plano por equipamentos conhecidos como gama câmaras ou câmaras de cintilação. A esses dispositivos podem estar associados tomógrafos, permitindo a aquisição das imagens em múltiplos cortes, possibilitando a avaliação de

uma estrutura em toda a sua profundidade e extensão (ULMERT et al. 2015).

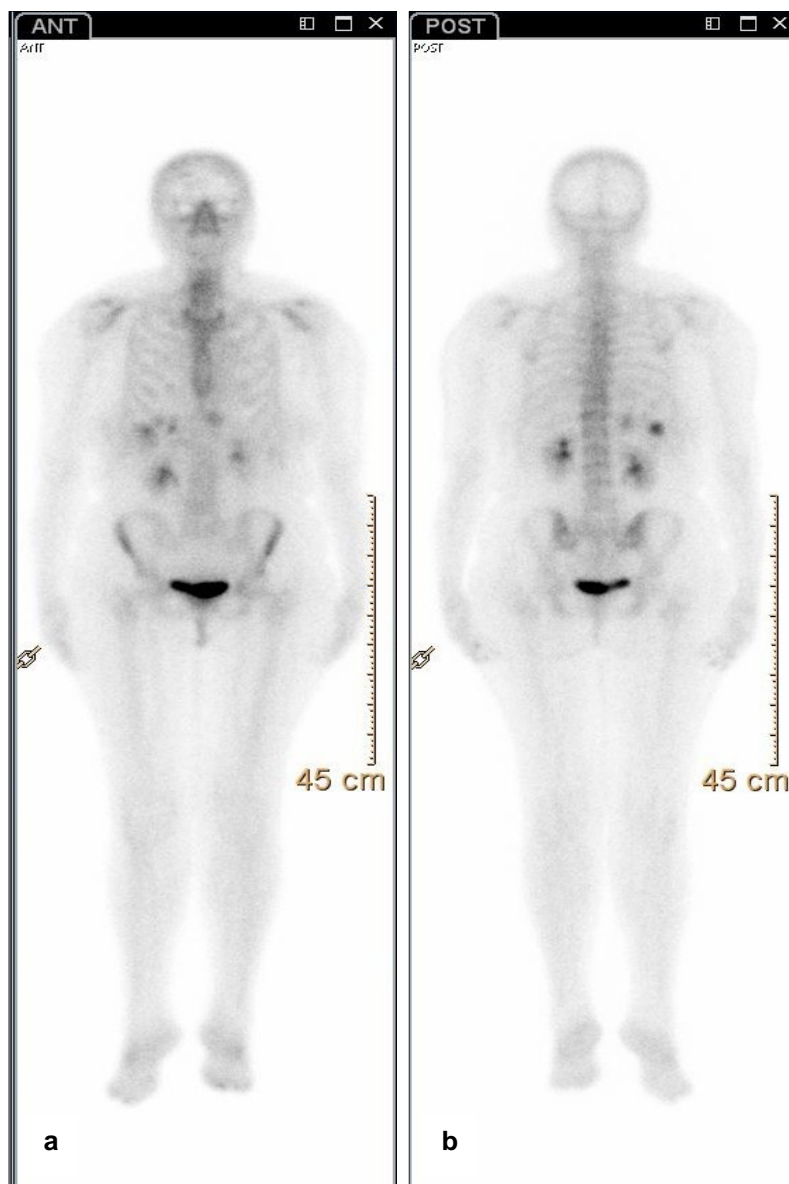


Figura 2 - Exame de cintilografia óssea. A.C.Camargo Cancer Center – Fundação Antônio Prudente, 2016. Varredura de corpo inteiro nas projeções anterior (a) e posterior (b). As projeções evidenciam captação fisiológica do radiofármaco na bexiga (via de eliminação do radiofármaco) e áreas de captação anômala nos rins e arcos costais.

As imagens cintilográficas adquiridas em um único plano (planares) são imagens de projeção, e cada ponto da imagem (pixel) representa a atividade do radioisótopo ao longo de uma linha de projeções dadas pelo paciente, constituindo assim mapas bidimensionais da distribuição do radioisótopo. O pixel é a representação da imagem pelo número de contagens detectadas pelo cristal de uma câmara de cintilação (gama câmara) (BUSHBERG et al. 2012).

O exame de cintilografia óssea baseia-se na capacidade do radiofármaco metilenodifosfonato (MDP) marcado com Tecnécio 99 meta-estável (^{99m}Tc) concentrar-se em áreas de atividade metabólica óssea, refletindo o aumento da vascularidade (fluxo sanguíneo local e permeabilidade vascular) e da atividade osteoblástica. Dessa forma, detecta a reação osteogênica desencadeada por diferentes patologias, com destaque para as metástases ósseas (ZIESSMAN et al. 2006; HIRONAKA et al. 2008).

Os traçadores de escolha pertencem à família dos difosfonatos e se distribuem rapidamente pelos fluídos do espaço extracelular. Esses compostos têm afinidade pela matriz óssea mineralizada e são incorporados nos cristais de hidroxiapatita na superfície óssea por adsorção durante a fase mineral (ULMERT et al. 2015; JAMBOR et al. 2015).

A distribuição regional de radiofármacos ósseos no esqueleto depende dos seguintes fatores: alterações locais no fluxo sanguíneo, permeabilidade vascular, atividade metabólica, osteogênese, área de

superfície disponível para a troca com o radiofármaco e volume do fluído intersticial (GALASKO 1986).

A detecção das metástases pela cintilografia óssea baseia-se na reação osteogênica do osso adjacente ao tumor. Os traçadores ósseos não se localizam no tecido neoplásico, mas no osso em processo de remodelação (metabolicamente ativo adjacente ou sendo invadido pelo tecido metastático).

Em estudos de imagem morfológicos, as metástases ósseas podem se apresentar nas formas lítica, esclerótica (blástica) ou mistas (HAMAOKA et al. 2005; IDOTA et al. 2016). O padrão mais frequentemente observado na cintilografia óssea é o de múltiplas áreas de hipercaptação focal, com predomínio de acometimento do esqueleto axial, devido à disseminação hematogênica por comunicação entre plexos venosos (HIRONAKA et al. 2008).

A cintilografia óssea apresenta algumas limitações quanto à sensibilidade (46-70%) e especificidade (32-57%) na detecção das metástases do câncer de mama (JAMBOR et al. 2015). A cintilografia óssea não é específica. Diversos processos osteogênicos benignos apresentam áreas hipercaptantes devido à remodelação (atividade osteoblástica aumentada). As lesões metastáticas apresentam diferenças quanto ao padrão de captação. O método é mais sensível em detectar lesões blásticas. Lesões líticas podem apresentar algum grau de reação esclerótica associada e também podem ser visualizadas (BOASQUEVISQUE et al. 2014).

Dessa forma, a localização anatômica e as diferenças no padrão de captação auxiliam na determinação da natureza da lesão. O estudo tomográfico através da emissão de fóton único (*Single Photon Emission Computed Tomography* - SPECT) aumenta a acurácia na detecção de metástases ósseas duvidosas que necessitam do uso de outras modalidades radiológicas (BOMBARDIERI et al. 2015).

1.3 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A Tomografia Computadorizada (TC) surgiu no início de 1970 e proporciona imagens de cortes anatômicos nos planos axial, sagital e coronal (WILSON e HOOPINGARNER 2005). A TC possui boa resolução anatômica e fornece bom contraste das estruturas ósseas em relação às partes moles, possibilitando o estudo morfológico dos componentes cortical e trabecular ósseos (BOASQUEVISQUE et al. 2014). A TC também exerce papel relevante na identificação das complicações ósseas relacionadas com as metástases e podem auxiliar na definição do trajeto mais apropriado caso seja necessária à realização de uma biópsia óssea (CHOI e RAGHAVAN 2012).

A sensibilidade e especificidade da TC na detecção de metástases ósseas encontradas na literatura variam de 66-73% a 56-95% respectivamente (CHOI e RAGHAVAN 2012).

No câncer de mama, a TC é empregada no estadiamento por permitir o acesso aos sítios mais comuns de metástases, particularmente nos

pulmões, esqueleto, linfonodos e fígado (GAETA et al. 2013). Durante o seguimento do câncer de mama, também tem sido utilizada para obtenção da definição anatômica de achados anormais vistos na cintilografia óssea (HEINDEL et al. 2014).

A adição de técnicas tomográficas aos métodos funcionais, como a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e a tomografia computadorizada por emissão de pósitron (PET) proporcionaram aumento da resolução anatômica e da acurácia na detecção de metástases ósseas (SAMPATH et al. 2015).

1.4 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO: SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY (SPECT)

Na década de 1970, os avanços em sistemas computacionais, principalmente no desenvolvimento de métodos de reconstrução, permitiram a realização de tomografias por emissão de fóton único (SPECT) (MORAES 2007).

A SPECT utiliza imagens tomográficas adquiridas por emissão de fóton único, reconstruídas a partir das projeções e apresenta os conteúdos em cortes ou volumes axiais. Dessa forma, é possível obter uma localização mais acurada da área de captação anormal do traçador (DAMLE et al. 2013).

O tomógrafo é composto por um conjunto de detectores, dispostos circularmente, que executam rotações de 180 ou 360 graus ao redor do paciente captando imagens do órgão ou da região de interesse ao longo do eixo longitudinal do mesmo. A partir da série de imagens bidimensionais produzidas, uma imagem tridimensional pode ser criada por reconstrução no computador (MORAES 2007).

A reconstrução tomográfica consiste na extração de informações a partir de projeções em vários ângulos ao redor do paciente. No caso da SPECT é encontrar a distribuição do radiofármaco depositado no órgão em estudo (ZIESSMAN et al. 2006).

A adição da SPECT aumentou a acurácia diagnóstica da cintilografia óssea (EVEN-SAPIR 2005; UTSUNOMIYA et al. 2006). Seu uso na avaliação de lesões vertebrais suspeitas na cintilografia óssea tem um valor preditivo negativo de 98% (SAVELLI et al. 2001; EVEN-SAPIR 2005). Fraturas osteoporóticas do corpo vertebral apresentam hiperconcentração do traçador na cintilografia óssea. A visualização tomográfica auxilia na diferenciação entre os processos degenerativos e as metástases, cujo padrão de concentração na cintilografia óssea é similar (GREENE et al. 2015).

A sensibilidade e especificidade do SPECT para o diagnóstico de metástases variam entre 87 a 96,2% e 91 a 94,2% respectivamente (HEINDEL et al. 2014; BOMBARDIERI et al. 2015).

1.5 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRON – POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET)

A ideia de utilizar emissores de pósitrons para detectar tumores cerebrais foi proposta em 1951 por Gordon L. Brownell (SANTOS-OLIVEIRA 2010).

O pósitron é uma partícula beta similar ao elétron, no entanto sua carga é positiva e originada do decaimento de radionuclídeos (ZIESSMAN et al. 2006).

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) (Figura 3) é uma técnica de medicina nuclear fundamentada na detecção simultânea dos dois fótons de radiação gama (511 KeV) diametralmente opostos emitidos pela aniquilação dos pósitrons (LIMA 2005).



Figura 3 – Equipamento de PET-CT A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente, 2016.

As informações são coletadas em diferentes ângulos, ao longo do eixo do corpo do paciente por meio de dois detectores múltiplos, que estão distribuídos em eixos hexagonais ou octogonais, utilizados na reconstrução das imagens da distribuição da atividade do radionuclídeo na área de interesse (BAILEY et al. 2012).

Em 2001 ocorreu a associação da PET com a tomografia computadorizada (PET-CT) com o objetivo de aumentar a resolução espacial e a sensibilidade, proporcionando uma aquisição dos dados mais rápida e diminuindo a dose de radiação nos pacientes. Equipamentos dedicados proporcionaram o aumento na sensibilidade de detecção quando

comparados aos sistemas com dois arcos detectores completos e reduziram o custo do equipamento (CARVALHO 2012).

Os sistemas modernos de PET dedicados possuem mais de 15.000 elementos de detecção, dispostos em 32 anéis adjacentes que registram os eventos de coincidência em janela de 10 a 12 nanossegundos. Estes sistemas permitem a aquisição simultânea de até 45 fatias. A resolução para imagens clínicas abrange 4 a 6 mm, limitando a visualização de achados inferiores a 10 mm. De forma similar ao SPECT, a PET utiliza a retroprojeção filtrada ou métodos iterativos para a reconstrução das imagens (CARVALHO 2012).

A qualidade da imagem é melhor em exames PET em comparação ao SPECT, devido à melhor resolução espacial do sistema. Entretanto, as funções estudadas dos órgãos e sistemas são diferentes para cada método. Além disso, a disponibilidade de isótopos emissores de pósitrons é inferior a dos demais radioisótopos emissores gama por apresentarem uma meia-vida muito curta da ordem de minutos ou pouco mais de uma hora (CZERNIN et al. 2010).

Na prática clínica o Valor Padronizado de Captação - *Standard Uptake Value* (SUV) é utilizado nos exames de PET-CT para quantificar a concentração do radiofármaco nos tecidos.

1.6 FLÚOR 18

O Flúor faz parte do grupo de elementos conhecidos como halogênios (F, Cl, Br e I) e são muito comuns na natureza. O Flúor-18 é um análogo do íon hidroxila encontrado em abundância nos cristais de hidroxiapatita do osso.

O radionuclídeo ^{18}F é o emissor de pósitron ideal para radiofármacos PET pelas seguintes características: com baixa energia de pósitrons (0,64 MeV) e curto alcance tecidual (Max. 2,4 mm). Esses fatores ajudam a fornecer imagens com alta resolução. Apresenta alta atividade específica. O decaimento ocorre por mais de 97% por emissão de pósitrons e tem meia-vida física de aproximadamente 110 minutos, proporcionando alta sensibilidade ao diagnóstico (VALLABHAJOSULA 2007; CARVALHO 2012).

1.7 FDG- ^{18}F

O radiofármaco Flúor-2-Desoxi-D-glicose (FDG- ^{18}F) foi desenvolvido em 1976 para estudo do metabolismo cerebral da glicose através da PET (VALLABHAJOSULA 2007).

A aplicação da PET-CT em oncologia é o estudo do metabolismo tumoral utilizando uma molécula de glicose modificada (FDG) marcada radioativamente pelo Flúor 18 (^{18}F). As células neoplásicas são altamente glicolíticas, mesmo em condições anaeróbias e a maioria dos tumores apresenta-se em estado hipermetabólico como demonstrado nas lesões da

Figura 4 (b e c). Esse método permite, de forma não invasiva, a mensuração do metabolismo tumoral através do SUV (KIM et al. 2004).

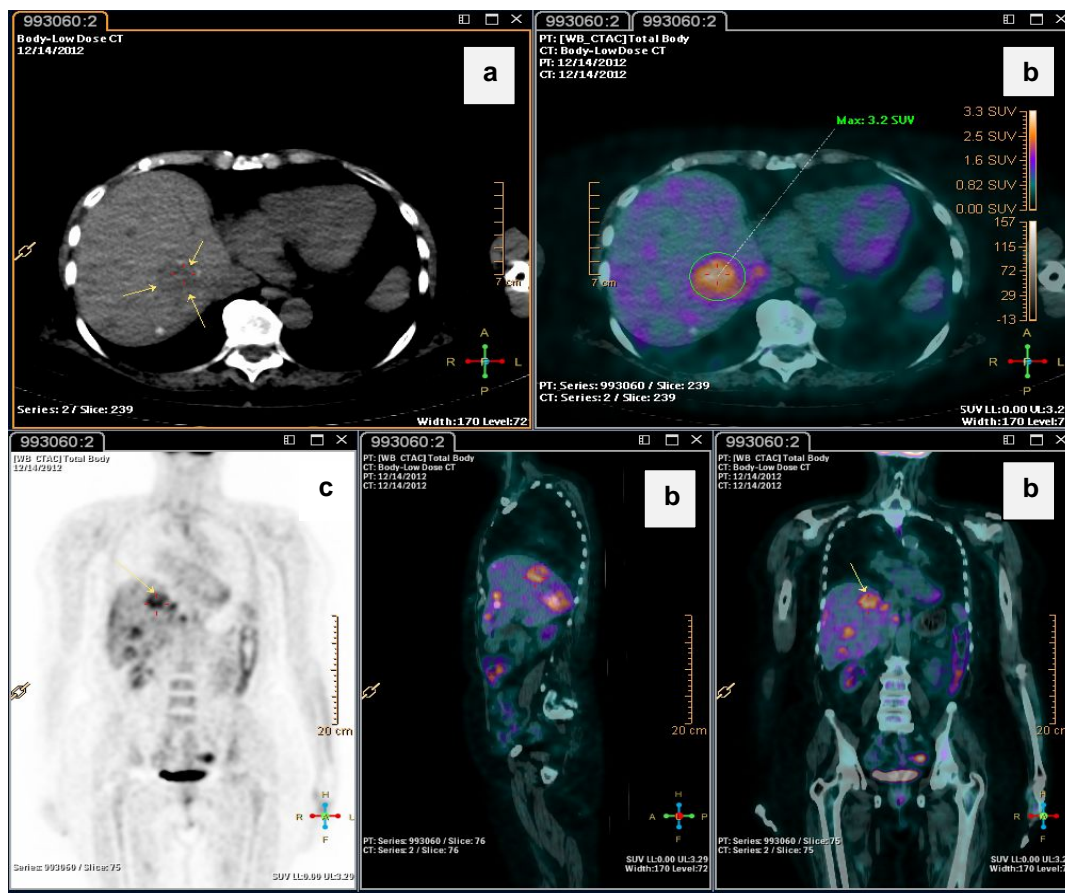


Figura 4 – Imagens de PET-CT com FDG- ^{18}F . a) Corte axial de TC evidenciando lesão no parênquima hepático (b) fusão das imagens de PET-CT (cortes axial, sagital e coronal) evidenciando áreas hipermetabólicas e (c) imagem metabólica da PET evidenciando áreas de concentração anômala de FDG- ^{18}F .

Em pacientes com câncer de mama, a PET-CT com FDG- ^{18}F tem papel comprovado na avaliação de resposta terapêutica, recorrência e detecção de metástases à distância (BITENCOURT et al. 2014; SAMPATH et al. 2015). A PET-CT com FDG- ^{18}F pode detectar lesões metastáticas em outros sítios além dos ossos num único exame. A sensibilidade e especificidade do FDG- ^{18}F na detecção de lesões ósseas varia entre 62-

100% e 96-100%, respectivamente (TARNAWSKA-PIERSCINSKA et al. 2011; GROUHEX et al. 2013).

1.8 FLUORETO DE SÓDIO

Décadas antes da introdução dos sistemas de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), o Fluoreto de Sódio marcado com Flúor-18 ($\text{NaF-}^{18}\text{F}$) foi reconhecido como um excelente radiofármaco para imagem óssea (Figura 5) (MICK et al. 2014).

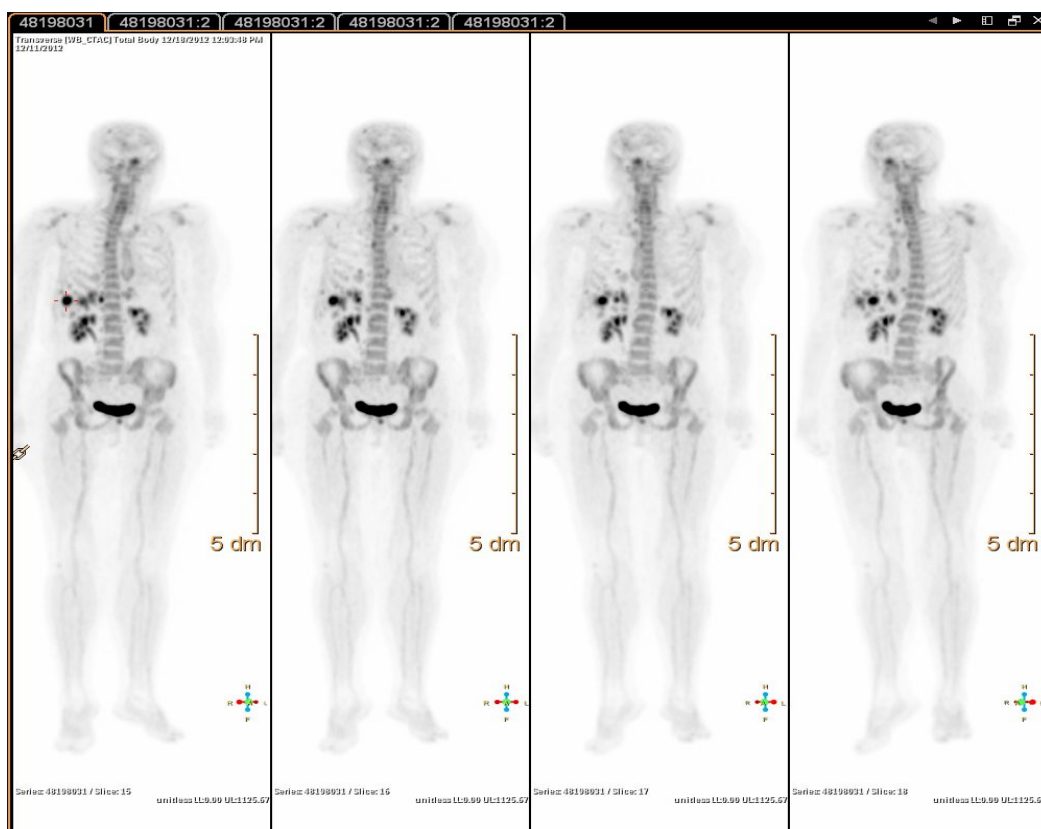


Figura 5 – Imagens de PET-CT com $\text{NaF-}^{18}\text{F}$. Varredura de corpo inteiro na projeção anterior evidenciando captação fisiológica na bexiga (eliminação do radiofármaco) e áreas de captação anômala nos rins e arcos costais.

Esse agente foi introduzido em 1962 por Blau et al. citado por TARNAWSKA-PIERSCINSKA et al. (2011, p 106) e foi aprovado para uso clínico em 1972 pelo *Food and Drug Administration* (FDA).

A principal limitação na obtenção da imagem óssea usando esse composto na época foi a produção de fótons de alta energia (511 keV) no decaimento do Flúor 18. Por essa razão, esse composto foi amplamente substituído na década de 1970 pelos compostos difosfonatos marcados com Tecnécio-99m, cujas características físicas permitiam a aquisição de imagens em gama câmaras convencionais (WONG e PIERT 2013).

Com a eliminação das limitações técnicas e logísticas que impossibilitavam seu uso rotineiro e o aumento da disponibilidade de sistemas PET, o interesse no uso do NaF-¹⁸F como traçador para obtenção de imagem óssea foi renovado (LI et al. 2012).

Entre as características que o tornam atraentes temos a alta afinidade e rápida captação pelo tecido ósseo. Imagens ósseas de alta qualidade podem ser obtidas com menos de uma hora após a administração intravenosa do NaF-¹⁸F (GRANT et al. 2008).

O NaF-¹⁸F e o MDP-^{99m}Tc apresentam dosimetria similar no paciente, porém, a vantagem no uso do Fluoreto é o menor tempo na obtenção das imagens. Enquanto com o MDP-^{99m}Tc é necessário aguardar de 3 a 4 h após a administração intravenosa para a obtenção das imagens, com o Fluoreto a imagem pode ser adquirida após 1h da administração (CZERNIN et al. 2010).

1.8.1 Biodistribuição do NaF-¹⁸F

Após a administração intravenosa, o NaF-¹⁸F é rapidamente removido do plasma (aproximadamente em 6 minutos). Essencialmente todo o NaF-¹⁸F que é entregue ao osso pelo sangue é retido num processo com duas fases. Na primeira fase há troca de dois íons ¹⁸F⁻ por um íon OH⁻ na superfície da matriz de hidroxiapatita do osso. Devido ao pequeno tamanho de cada cristal uma enorme área de superfície é exposta. Na segunda fase o íon ¹⁸F⁻ migra para a matriz cristalina do osso, onde é retido até que o osso seja remodelado. Uma hora após a administração de NaF-¹⁸F, apenas 10% da dose injetada permanece no sangue (GRANT et al. 2008).

O fator limitante na transferência de íons fluoreto do sangue para o osso é o fluxo sanguíneo. O padrão de não uniformidade de captação visto na distribuição do íon fluoreto e em outros radiofármacos com avidéz óssea, reflete as diferenças no fluxo sanguíneo regional bem com a acessibilidade não uniforme da superfície do cristal no osso. Há uma ligação mínima entre o NaF-¹⁸F pelas proteínas séricas. Esta é uma diferença importante entre o Fluoreto e o MDP, pois os agentes difosfonados marcados com Tecnécio-99m mostram significativa ligação com as proteínas séricas (GRANT et al. 2008). Em contraste com o MDP, certa fração de fluoreto extravascular é diretamente incorporada dentro da matriz óssea, devido à troca de íons fluoreto com grupos hidroxila no cristal de hidroxiapatita do osso formando fluoroapatita (LI et al. 2012; WONG e PIERT 2013).

Uma das primeiras aplicações bem descritas do PET com NaF-¹⁸F foi a imagem de tumores ósseos primários. Similarmente ao MDP, o NaF-¹⁸F

também se acumula em lesões benignas, sendo uma limitação do método em diagnósticos oncológicos. As indicações para o seu uso são: alto risco de disseminação óssea pelo tumor em cintilografia óssea com MDP-^{99m}Tc normal ou pouco elucidativa e no diagnóstico de doença neoplásica com metástase osteolítica. Atualmente, o uso do NaF-¹⁸F é indicado em neoplasias avançadas de próstata, mama e pulmão (TARNAWSKA-PIERSCINSKA et al.2011; CAPITANIO et al. 2016).

O Fluoreto de Sódio acumula-se em todas as áreas do sistema esquelético, particularmente na coluna vertebral, pelve e também em áreas periarticulares. O acúmulo aumentado desse traçador em focos metastáticos é observado tanto nas lesões osteoblásticas como nas lesões osteolíticas. Cada lesão osteolítica é sempre acompanhada por baixa atividade osteoblástica que pode ser observada na PET com NaF-¹⁸F, mas nem sempre é observada na SPECT (TARNAWSKA-PIERSCINSKA et al. 2011).

Houve um esforço coletivo dos profissionais de imagem molecular para o fornecimento de dados científicos sólidos sobre os benefícios de utilização da PET-CT com NaF-¹⁸F na detecção de lesões ósseas malignas. A partir de fevereiro de 2010, o *Medicare* e o *Medicaid Services* concluíram que já havia evidência suficiente corroborando o uso do Fluoreto de Sódio na detecção de metástases ósseas (LI et al. 2012).

Desde o advento do uso da PET-CT diversos estudos mostram o valor adicional da PET-CT com Fluoreto em relação a PET-CT com FDG e à cintilografia óssea em metástases ósseas de câncer de mama

(SCHIRMEISTER et al. 1999; EVEN-SAPIR et al. 2004; BEM-HAIM e ISRAEL 2009; BORTOT et al. 2012; IAGARU et al. 2013).

EVEN-SAPIR et al. (2004) avaliaram o desempenho da PET-CT com Fluoreto de Sódio em 26 pacientes com metástases ósseas provenientes de diversos tipos de tumores, incluindo 10 pacientes com câncer de mama com metástase óssea. A sensibilidade e especificidade global da PET-CT com NaF-¹⁸F na detecção de metástases foi de 99% e 97% respectivamente.

SCHIRMEISTER et al. (1999) realizaram um estudo prospectivo em 34 pacientes com câncer de mama com alto risco para doença metastática e a PET-CT com NaF-¹⁸F mostrou maior sensibilidade e acurácia comparada com a cintilografia óssea na detecção de metástases escleróticas e líticas levando também a mudança de conduta em quatro das 34 pacientes.

A PET-CT com FDG-¹⁸F pode ser menos sensível do que a cintilografia óssea e a PET-CT com Fluoreto para a detecção de metástases ósseas em pacientes com câncer de mama, em lesões predominantemente escleróticas, apresentando melhores índices de desempenho em lesões osteolíticas (BEM-HAIM e ISRAEL 2009). No entanto, o exame de PET-CT com FDG-¹⁸F é associado a uma maior especificidade em relação ao NaF-¹⁸F, pois além das lesões ósseas é possível detectar metástase nos tecidos moles, linfonodos e outras vísceras, sendo útil também na monitorização do controle de resposta terapêutica em pacientes com câncer de mama que apresentam metástase óssea (GREENE et al. 2015; GOULON et al. 2016).

BORTOT et al. (2012) verificaram que a PET-CT com NaF-¹⁸F é altamente eficaz em excluir metástases ósseas mesmo em pacientes com

cintilografia óssea inconclusivas ou duvidosas. Foram encontradas 96 lesões inconclusivas em cintilografias ósseas de 42 pacientes com diversos tumores malignos primários. A PET-CT com Fluoreto foi capaz de excluir corretamente metástases ósseas em 23 pacientes (68 lesões). Das 28 lesões classificadas pela PET-CT como metastáticas, cinco lesões foram classificadas como livre de doença metastática no seguimento. A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo foram respectivamente de 100%, 88%, 84% e 100% para a identificação de pacientes com metástases. Os fatores que tornam a cintilografia óssea inconclusiva não são afetados pela PET-CT com NaF-¹⁸F que mostra alta sensibilidade e valor preditivo negativo na exclusão de metástases ósseas mesmo em pacientes com cintilografias ósseas convencionais inconclusivas (BORTOT et al. 2012).

IAGARU et al. (2013) realizaram um estudo multicêntrico utilizando NaF-¹⁸F e FDG-¹⁸F simultaneamente num único exame. Os dois radiofármacos foram administrados seguidamente com uma diferença de menos de um minuto entre eles. A ordem de administração não foi controlada. O uso combinado mostrou que algumas lesões podem representar mudanças relacionadas com o tratamento e não metástases ativas, pois a população do estudo incluía pacientes tratados anteriormente (IAGARU et al. 2013).

Embora todo método diagnóstico apresente limitações e com o Fluoreto não seria diferente, recentemente a literatura vem mostrando que a

PET-CT com NaF-¹⁸F tem permitido uma melhor avaliação dessas pacientes (YOON et al. 2013; CHAN et al. 2015; HILLNER et al. 2015).

1.9 TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA E ALTERAÇÕES NA DENSIDADE ÓSSEA

Pacientes com câncer de mama frequentemente apresentam perda de densidade mineral óssea relacionada ao tratamento endócrino e quimioterápico (GAMPENRIEDER et al. 2014).

Em condições fisiológicas, o estrógeno age diretamente no *turnover* ósseo, inibindo citocinas inflamatórias que agem na ativação osteoclástica e reabsorção óssea (WRIGHT e GUISE 2014).

Na pré-menopausa, a deficiência estrogênica e a supressão ou ablação ovariana aumenta a reabsorção óssea osteoclástica. Além disso, a utilização do tamoxifeno pode levar a perda ou diminuição da densidade mineral óssea (SHAPIRO et al. 2001; GRALOW 2007).

Em mulheres pós-menopausadas, a idade, a supressão ovariana fisiológica e a adjuvância com inibidores de aromatase contribuem para um aumento na incidência de osteoporose e fraturas (GRALOW 2007).

Em 2003, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (American Society of Clinical Oncology - ASCO) reconheceu o impacto que o tratamento do câncer de mama causa na saúde óssea, chamando a atenção para o aumento do risco de osteoporose em pacientes com câncer de mama (BECORPI et al. 2014).

Os bifosfonados são amplamente utilizados na prevenção de complicações relacionadas com as metástases e perda óssea induzida pelo tratamento em pacientes com câncer de mama metastático (GAMPENRIEDER et al. 2014).

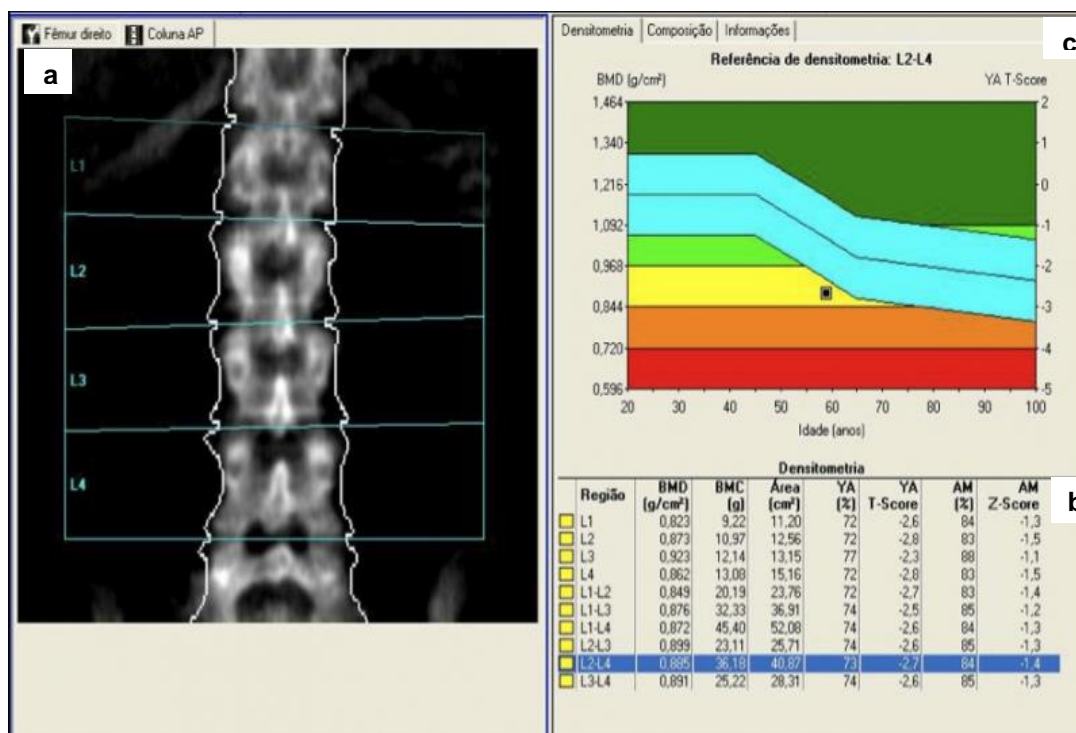
Mesmo na ausência de metástases, outras condições podem aumentar o risco de osteoporose, como a produção de fatores circulantes que estimulam a reabsorção óssea e a hipercalcemia (OTTANELLI 2015). O processo de remodelação contribui com a densidade óssea. Após atingir o pico de massa óssea a perda fisiológica sofre uma variação entre 0,3% a 0,5% ao ano aumentando a prevalência de osteoporose (VIEIRA 1999).

Para prevenir a perda da densidade mineral em mulheres pós-menopausadas, deve-se obter um exame inicial dos fatores de risco para osteoporose e mensurações da densidade mineral óssea durante o tratamento (KALDER e HADJI 2014).

Após o tratamento oncológico, aproximadamente 70% das pacientes com doença avançada cursam com metástase óssea e complicações decorrentes das metástases (fraturas patológicas, hipercalcemia e compressão medular). Há evidências indicando a influência das células metastáticas na fisiologia osteoblástica especialmente marcada pela osteoporose. O aumento dos fatores de crescimento na osteoporose pode enriquecer o microambiente local, promovendo o crescimento metastático (WU et al. 2010; PAGANI et al. 2015).

A densitometria óssea é o método padrão-ouro utilizado para verificação da densidade mineral óssea (DMO) (ADAMS 2013).

A densitometria óssea baseia-se na atenuação, pelo corpo de um paciente, de um feixe de radiação gerado por uma fonte de raios X com dois níveis de energia. Esse feixe atravessa o indivíduo no sentido anteroposterior e, é captado por um detector (Figura 6 a). Um programa calcula a densidade de cada amostra a partir da radiação que alcança o detector em cada um dos picos de energia gerados pelo feixe de radiação (WILSON e HOOPINGARNER 2005).



Fonte: CEDAV (2015)

Figura 6 – Densitometria óssea da coluna lombar (L1-L4). (a) Avaliação da DMO em L2-L4 (b); medidas do BMD, BMC, área óssea e a comparação com T-score e Z-score e (c) comparação entre os valores de BMD e o T-score.

A Absorciometria de Raios X por Energia Dupla (*Dual-energy x Ray absorptiometry* – DEXA) é a técnica de densitometria óssea mais utilizada nos estudos e no diagnóstico da osteoporose (CRISTENSEN et al. 2016).

O exame fornece medidas do valor absoluto do conteúdo mineral ósseo (Bone Mineral Content - BMC, em g), da área óssea (Bone Area, em cm^2) e da densidade mineral óssea da área estudada (Areal Bone Mineral Density – BMD em g/cm^2) (Figura 6 b) (ADAMS 2013).

Embora a densidade seja uma medida volumétrica e a DMO seja o resultado do conteúdo mineral ósseo dividido pela “área” e não por “volume” de osso, existe uma grande correlação entre a densidade por “área” e a densidade real, volumétrica, medida pela TC (WILSON e HOOPINGARNER 2005).

Os dois padrões usados para comparar as medidas das densidades ósseas no paciente são o índice Z e o índice T. O índice Z compara os dados do paciente com uma média individual entre indivíduos da mesma idade e sexo. Já o índice T compara o paciente com uma média individual de jovens saudáveis no pico de massa óssea (Figura 6 c) (WILSON e HOOPINGARNER 2005).

A osteoporose é caracterizada por alterações na microarquitetura óssea com redução qualitativa da matriz óssea, devido à perda de elasticidade e homogeneidade, bem como a redução na quantidade de massa óssea, acarretando fragilidade e aumento no risco de fraturas (LIPPUNER 2012; GOLOB e LAYA 2015).

Essa diminuição pode ocorrer simultaneamente ou de modo secundário às alterações ocorridas na matriz mesenquimal proteica óssea

(composta pelo colágeno tipo I) que sofre deterioração em sua estrutura tri-helicoidal e acarreta maior suscetibilidade às fraturas. As trabéculas ósseas vão se tornando descontínuas, sofrem um aumento gradativo no processo de reabsorção óssea e vão desaparecendo, dando lugar a espaços acelulares, essas transformações caracterizam o osso osteoporótico (IANETTA 2006).

A osteoporose característica da pós-menopausa reflete a perda de massa óssea provocada pela deficiência de estrógenos, com aumento da atividade osteoclástica e envolvimento do osso trabecular. Já a osteoporose característica do período senil é causada pela deficiência crônica de cálcio, com aumento do Paratormônio (PTH) e decréscimo na formação óssea pelos osteoblastos, envolvendo, perdas ósseas do componente cortical dos ossos longos facilitando a ocorrência de fraturas transtrocantéricas (IANETTA 2006).

A prevalência de osteoporose e a incidência de fraturas variam em função do sexo, raça e etnia. O uso da densitometria óssea está indicado em mulheres acima dos 65 anos ou naquelas com 55 ou mais anos e um ou mais fatores de risco para fraturas (CUMMINGS et al. 2002; LEWIECKI et al. 2016).

Embora a densitometria óssea seja amplamente utilizada para verificar a presença de osteoporose e o risco de fraturas, há um lapso de tempo considerável na detecção de mudanças no metabolismo ósseo, limitações com implicações prognósticas relevantes, já que não é possível realizar estudos mais dinâmicos e em menor intervalo de tempo (ADAMS 2013).

Tanto na densitometria óssea como na tomografia computadorizada o princípio básico é a atenuação diferencial da radiação pelos tecidos. Os tecidos ósseos possuem absorção diferencial maior do que outros tecidos devido ao número atômico e a grande quantidade de cálcio presente nos ossos. Os ossos do organismo não são iguais, sendo que o padrão de absorção para um mesmo osso varia quando comparados diferentes indivíduos (MOUNACH et al. 2009). A diminuição da massa óssea interfere na absorção diferencial da radiação. Nesse caso há menor absorção do feixe que também é vista na osteopenia e osteoporose (MOURÃO 2009).

Recentemente, a PET-CT com NaF-¹⁸F começou a ser utilizada para quantificação dos valores normais de SUV encontrados nas diferentes estruturas ósseas (WIN e APARICI 2014).

O valor do SUV sofre alteração em decorrência de doenças metabólicas e metástases ósseas. Diversos pesquisadores tentam utilizar os valores do SUV com NaF-¹⁸F para diferenciar a doença metastática da doença degenerativa, através do estabelecimento de um cut-off (MUZAHIR et al. 2015; OLDAN et al. 2016).

No entanto, ainda não existem valores de referência para o SUV em exames de PET-CT com NaF-¹⁸F e não existem estudos que avaliem a influência da densidade mineral óssea (DMO) nos valores de SUV.

2 OBJETIVO

Verificar a existência de correlação entre a densidade mineral óssea (DMO) através dos valores de densidade obtidos na densitometria óssea (L1-L4 e em fêmur proximal), os valores de densidade óssea (HU) obtidos na tomografia computadorizada e os valores de captação (SUV) com PET-CT NaF-¹⁸F encontrados na quarta vértebra lombar (L4) e no fêmur proximal de pacientes com câncer de mama em seguimento clínico (após tratamento cirúrgico e em adjuvância) e sem metástases ativas nos sítios de avaliação do estudo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A. C. Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente (Nº 2116/15) antes do início da coleta dos dados.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal, retrospectivo, unicêntrico, baseado na análise do banco de dados de pacientes com câncer de mama que foram submetidas a exames de densitometria óssea e PET-CT com Fluoreto de Sódio no Departamento de Imagem do A. C. Camargo Cancer Center.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

De um total de 344 pacientes com câncer de mama que foram submetidas a exames de densitometria óssea e PET-CT com Fluoreto de Sódio no Departamento de Imagem do A. C. Camargo Cancer Center foram selecionadas 76 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, assumindo-se valor de $\alpha=0,05$, DP = 1 e poder do teste 90%.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com carcinoma primário de mama que foram submetidas a exames de densitometria óssea e PET-CT com Fluoreto no Departamento de Imagem do A. C. Camargo Cancer Center no período de 2014 a 2015.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com câncer de mama com doença metastática, cirurgia ou fratura nos sítios utilizados para verificação da densidade neste estudo (L4 e fêmur proximal).

3.6 METODOLOGIA

As pacientes com câncer de mama submetidas aos exames de Densitometria Óssea e PET-CT com $\text{NaF-}^{18}\text{F}$ no Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center no período entre 2014-2015 e que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão foram selecionadas retrospectivamente. Foram obtidos os valores numéricos dos laudos densitométricos realizados no equipamento de densitometria óssea Lunar Prodigy Advance (Lunar Corp., Madison, WI) pelo método de absorção de fótons de Raios-X de dupla energia nas regiões da coluna lombar (L1-L4) e fêmur proximal direito (colo femoral).

As imagens dos exames de PET-CT com NaF-¹⁸F foram realizadas em aparelho dedicado PET-CT Gemini (Philips Medical Systems). Foram obtidas retrospectivamente as imagens anatômicas dos cortes tomográficos do PET-CT no visualizador de fusão de imagens Entegra, versão 1.0, Philips como referência para definição dos pontos anatômicos e localização das imagens metabólicas do PET com NaF-¹⁸F das regiões da coluna lombar (vértebra L4) e fêmur proximal direito.

A Figura 7 mostra os cortes utilizados para localização das estruturas anatômicas e posicionamento do ROI tridimensional. Utilizamos o corte sagital para localização da vértebra L4 e o corte axial para realizar as mensurações (a) e o corte coronal para localização e mensuração no fêmur proximal direito (b). Foram realizadas seis medidas em cada uma das regiões (L4 e fêmur proximal direito) para obtenção dos valores médios do SUV máximo (SUV_{máx}) e densidade óssea obtida a partir da aquisição tomográfica da CT da PET, aferida em unidades Hounsfield (HU).

O critério de escolha da seis medidas teve como objetivo a verificação das densidades de modo a abranger a totalidade da vértebra L4 e a região proximal do fêmur. As medidas obtidas foram comparadas com os valores de densidade mineral óssea (DMO) da vértebra (L1-L4) e do fêmur proximal dos laudos densitométricos.

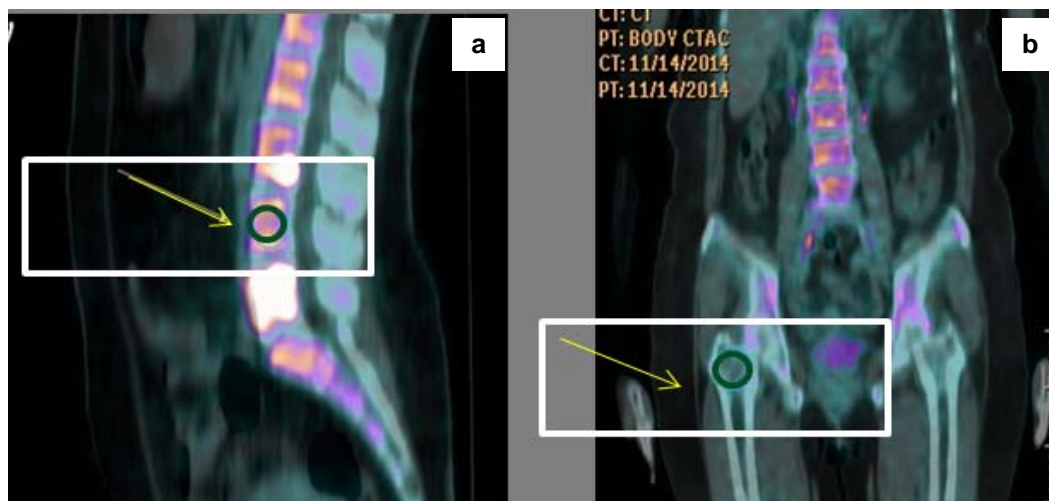


Figura 7 – Imagens metabólicas do PET-CT com NaF-¹⁸F A.C.Camargo Cancer Center – Fundação Antônio Prudente, 2016. (a) Corte sagital da coluna lombar utilizado no posicionamento do ROI em L4 e (b) corte coronal de abdome total e região proximal dos MMII para posicionamento do ROI no fêmur proximal direito.

Os dados histológicos e clínicos foram obtidos a partir dos documentos eletrônicos contidos no prontuário informatizado do hospital (Sistema MV).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados em um banco de dados para análise estatística através do programa SPSS versão 23.0. A análise descritiva das variáveis categóricas consistiu no cálculo das frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas contínuas foram descritas como medidas-resumo: média, mediana, desvio-padrão (DP), valores mínimos e máximos.

Na análise estatística foi utilizado o teste t de Student (ou não paramétrico de Mann-Whitney, nas situações em que a suposição de normalidade foi violada) para comparação das variáveis quantitativas.

Nas situações em que há três ou mais grupo foi aplicado o teste de Análise de Variância (ANOVA), ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (conforme indicação). As comparações múltiplas foram realizadas por meio do teste de Tukey.

Foi calculado o coeficiente linear de Pearson e correlação entre as variáveis DMO vértebra e SUV vértebra, DMO fêmur e SUV fêmur, DMO vértebra e HU vértebra e DMO fêmur e HU fêmur, HU e SUV e ajustado o modelo de Regressão Linear a fim de explicar o comportamento da variável SUV em relação às demais variáveis (DMO e HU).

Foi adotado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

Setenta e seis mulheres foram incluídas no estudo. A idade média das pacientes foi de 57 anos (DP: 12,4 anos; mínimo: 32 anos e máximo: 89 anos).

Histórico familiar de câncer de mama esteve presente em 23 mulheres (30,2%), sendo oito em parentes de primeiro grau (mãe ou filha) e 15 em parentes de segundo grau (avó, tia ou prima). Seis pacientes (7,9%) apresentaram diagnóstico prévio de câncer de mama e 17 (22,3%) apresentaram outras neoplasias (tireoidiana, pulmonar, pancreática, linfonodal, colorretal e intraocular).

Vinte e seis pacientes (34,2%) possuíam histórico de neoplasia familiar, sendo 12 (15,8%) em parentes de primeiro grau (pai, mãe, filha ou filho) e 14 (18,4%) em parentes de segundo grau (irmão, irmã, avô, avó, tio, tia, primo ou prima).

Vinte e sete pacientes (35,5%) apresentaram metástases. Os principais sítios de acometimento foram ossos, pulmão, linfonodos, fígado, SNC.

Dezoito pacientes (23,7%) apresentaram metástase óssea e nove delas (11,8%) apresentaram múltiplas lesões ósseas em sítios diferentes

dos estudados, por esse motivo não foram excluídas do estudo. Entre essas pacientes, 13 (17,1%) fizeram uso de ácido zolendrônico (zometa).

Apenas uma paciente (1,3%) apresentou fratura patológica na vértebra L1.

Cinquenta e duas pacientes (68,4%) apresentavam osteopenia ou osteoporose. Trinta e nove (51,3%) apresentavam osteopenia e treze osteoporose (17,1%). Os resultados histológicos dos espécimes cirúrgicos e as características histológicas e imunohistoquímicas dos mesmos, identificados no exame anatomopatológico, disponíveis em prontuário, estão descritos nas Tabelas 1 e 2 respectivamente.

Tabela 1 – Resultados histológicos dos espécimes cirúrgicos identificados no exame anatomopatológico (n=63).

<i>Resultados histológicos</i>	<i>N%</i>
Carcinoma ductal invasivo	48 (76,2%)
Carcinoma lobular invasivo	7 (11,1%)
Carcinoma ductal in situ	5 (7,4%)
Carcinoma ductal com componente lobular	3 (5,3%)

Tabela 2 - Características histológicas e imunohistoquímicas dos espécimes cirúrgicos identificados no exame anatomopatológico.

Características	N (%)
Grau histológico	50
I	11 (22,0%)
II	23 (46,0%)
III	16 (32,0%)
Grau nuclear	48
I	6 (12,5%)
II	13 (27,1%)
III	29 (60,4%)
Imunofenótipo	62
Luminal A	9 (14,5%)
Luminal B	23 (37,1%)
Her-2	24 (38,7%)
Triplo-negativo	6 (9,7%)
Expressão de Ki-67	39
≤ 15%	17 (43,6%)
> 15%	22 (56,4%)

A Tabela 3 ilustra os principais medicamentos oncológicos utilizados pelas pacientes.

Tabela 3 - Medicamentos Oncológicos Utilizados

Medicamentos Oncológicos	N%
Tamoxifeno	30 (39,5%)
Anastrozol	32 (42,1%)
Ácido Zolendrônico	13 (17,1%)
Metrotexate	02 (2,6%)
Erlotinibe	01 (1,3%)
Exemestane	02 (2,6%)
Lapatinibe	01 (1,3%)

Quanto aos medicamentos não-oncológicos os principais medicamentos foram: atenolol, alendronato, cálcio, levotiroxina, sinvastatina e vitamina D.

4.2 CORRELAÇÃO ENTRE DENSITOMETRIA ÓSSEA E PET-CT COM NaF-¹⁸F

Os valores médios obtidos nas vértebras L1-L4 através do exame de densitometria óssea foram 0,707 g/cm² (DP: 0,17; mediana: 1,079; valor mínimo: 0,707 e máximo: 1,491). Na região do colo femoral os valores médios encontrados foram 0,878g/cm² (DP: 0,14; mediana: 0,878; valor mínimo: 0,585 e máximo: 1,236). Para o fêmur total os valores médios foram 0,585g/cm² (DP: 0,14; mediana: 0,910; valor mínimo: 0,585 e máximo: 1,358).

Quanto aos valores médios obtidos na vértebra L4 através da TC do exame de PET foram 1109,0 HU (DP: 94,2; mediana: 1109,1; valor mínimo: 797,5 e máximo: 1278,0). Na região do fêmur proximal (colo femoral) os valores médios encontrados foram 1271,4 HU (DP: 106,5; mediana: 1285,0; valor mínimo: 850,8 e máximo: 1455,0).

Os valores de SUV máximos obtidos na vértebra L4 através do exame de PET com NaF-¹⁸F foram 12,7 (DP: 4,50; mediana: 12,5; valor mínimo: 4,66 e máximo: 30,49). Na região do fêmur proximal (colo femoral) os valores médios encontrados foram 5,68 (DP: 1,81; mediana: 5,54; valor mínimo: 2,28 e máximo: 9,67).

Para avaliar presença de correlação ou o grau de dependência entre as variáveis DMO L1-L4 e SUV vértebra L4, DMO fêmur direito e SUV fêmur direito, DMO L1-L4 e HU vértebra L4, DMO fêmur direito e HU fêmur direito, HU vértebra L4 e SUV vértebra L4 e HU fêmur direito e SUV fêmur direito, foi utilizado o coeficiente de correlação linear de Pearson. Os valores dos coeficientes encontrados para cada uma das variáveis estão descritos nas Tabelas 4 e 5.

O modelo de Regressão Linear sofreu ajuste a fim de explicar o comportamento da variável SUV em cada um dos sítios (vértebra e fêmur) em relação ao DMO e HU do mesmo sítio.

Tabela 4 – Coeficiente de correlação linear de Pearson encontrado para a DMO em relação ao HU e SUV em cada um dos sítios.

	DMO (L1-L4)	valor p vértebra	DMO fêmur	valor p fêmur
SUV	0,239	0,038	0,369	0,001
HU	0,458	0,000	0,120	0,302

A correlação linear de Pearson ($\rho = 0,038$) entre os valores densitométricos encontrados nas vértebras L1-L4 e o SUV máximo na vértebra L4 são demonstrados na Figura 8.

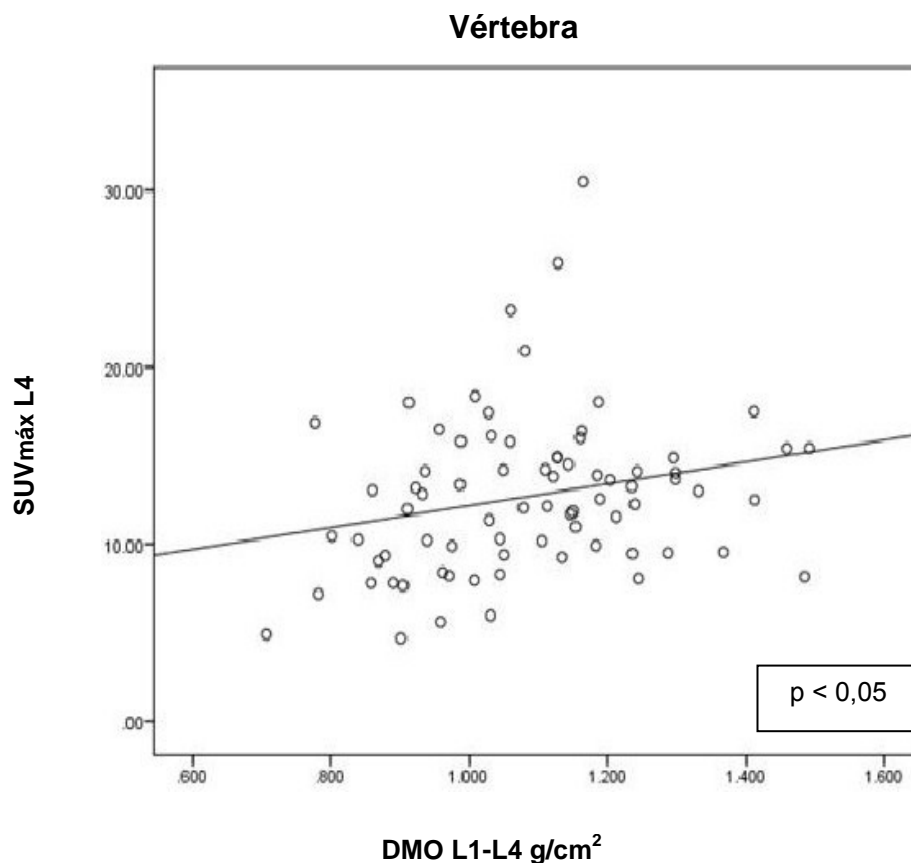


Figura 8 - SUV L4 - DMO coluna lombar. Gráfico de dispersão demonstrando correlação entre o valor do SUV máximo em L4 e a DMO (L1-L4). A.C.Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente 2016.

Houve correlação significativa entre o $SUV_{m\acute{a}x}$ na vértebra L4 e a DMO de L1 a L4 ($p < 0,05$). Pelo modelo de Regressão Linear ajustado, espera-se que o SUV máximo aumente em 6,18 para o incremento de uma unidade na DMO.

A correlação linear de Pearson ($\rho = 0,001$) entre os valores densitométricos encontrados no fêmur proximal direito (colo femoral) e o $SUV_{m\acute{a}x}$ são demonstrados na Figura 9.

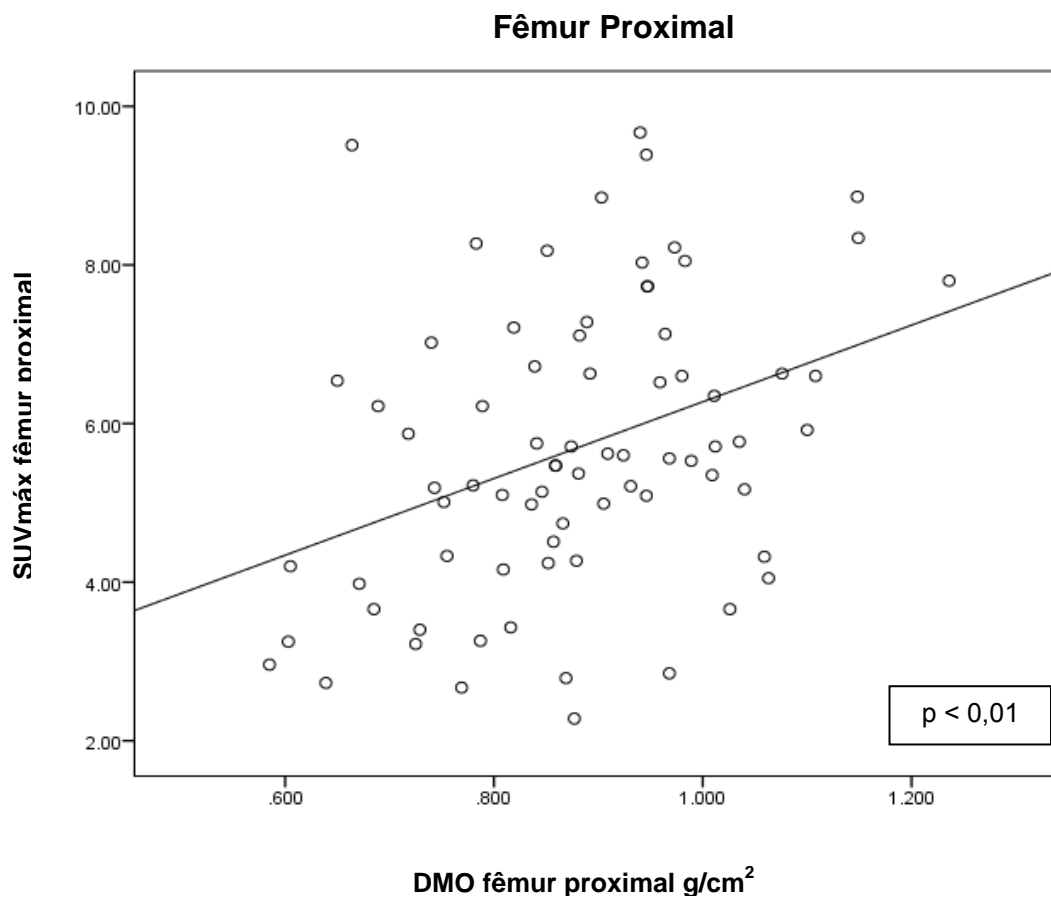


Figura 9 - SUV fêmur – DMO fêmur. Gráfico de dispersão demonstrando correlação entre o valor do SUV máximo e a DMO no fêmur proximal. Houve correlação significativa ($p < 0,01$). A.C.Camargo Cancer Center – Fundação Antônio Prudente 2016.

Houve correlação significativa entre o $SUV_{máx}$ e a DMO no fêmur proximal (colo femoral) ($p < 0,01$). Pelo modelo de Regressão Linear ajustado, espera-se que o SUV máximo aumente em 4,84 para o incremento de uma unidade na DMO do fêmur proximal (colo femoral).

A Figura 10 demonstra a correlação linear de Pearson ($\rho = 0,000$) entre os valores densitométricos encontrados nas vértebras L1-L4 e o HU da vértebra L4. Houve correlação significativa ($\rho < 0,01$).

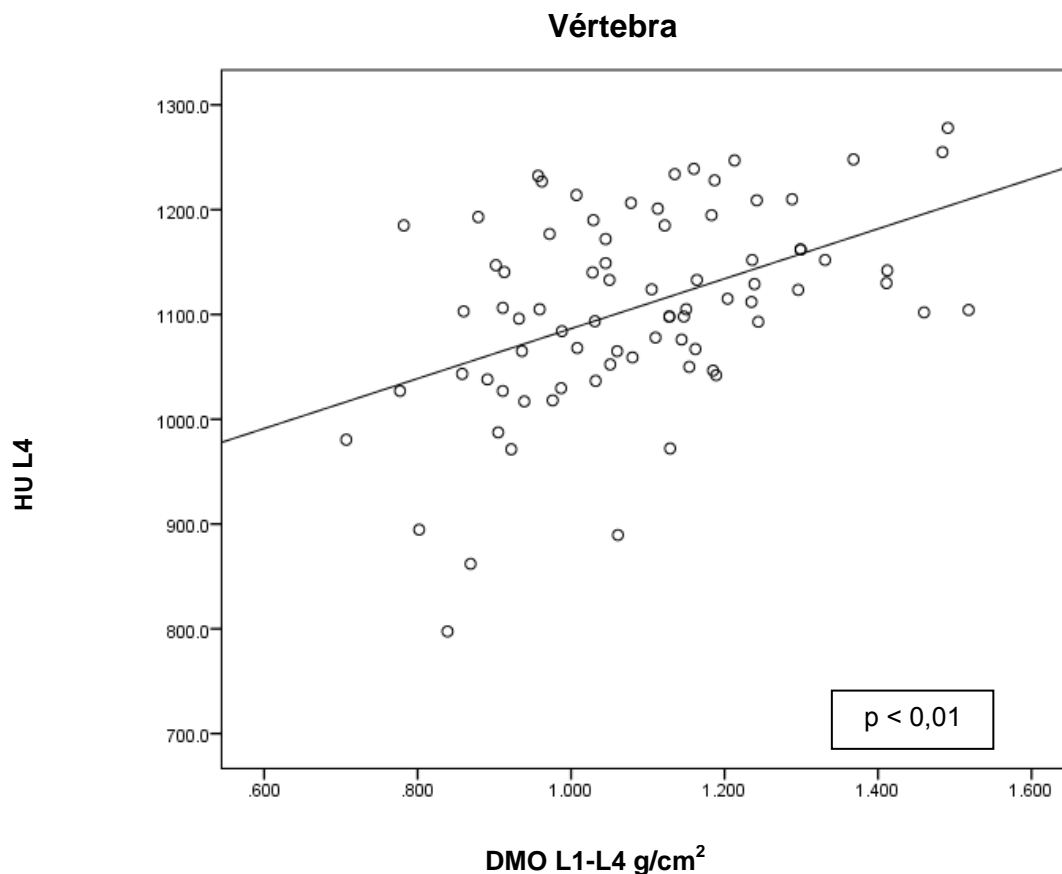


Figura 10 - HU L4 – DMO coluna lombar. Houve correlação significativa ($\rho < 0,001$). Gráfico de dispersão demonstrando correlação entre o valor do HU (L4) e a DMO L1-L4. A.C.Camargo Cancer Center – Fundação Antônio Prudente 2016.

A Figura 11 revela que não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de HU e DMO no fêmur proximal através do coeficiente de correlação linear de Pearson.

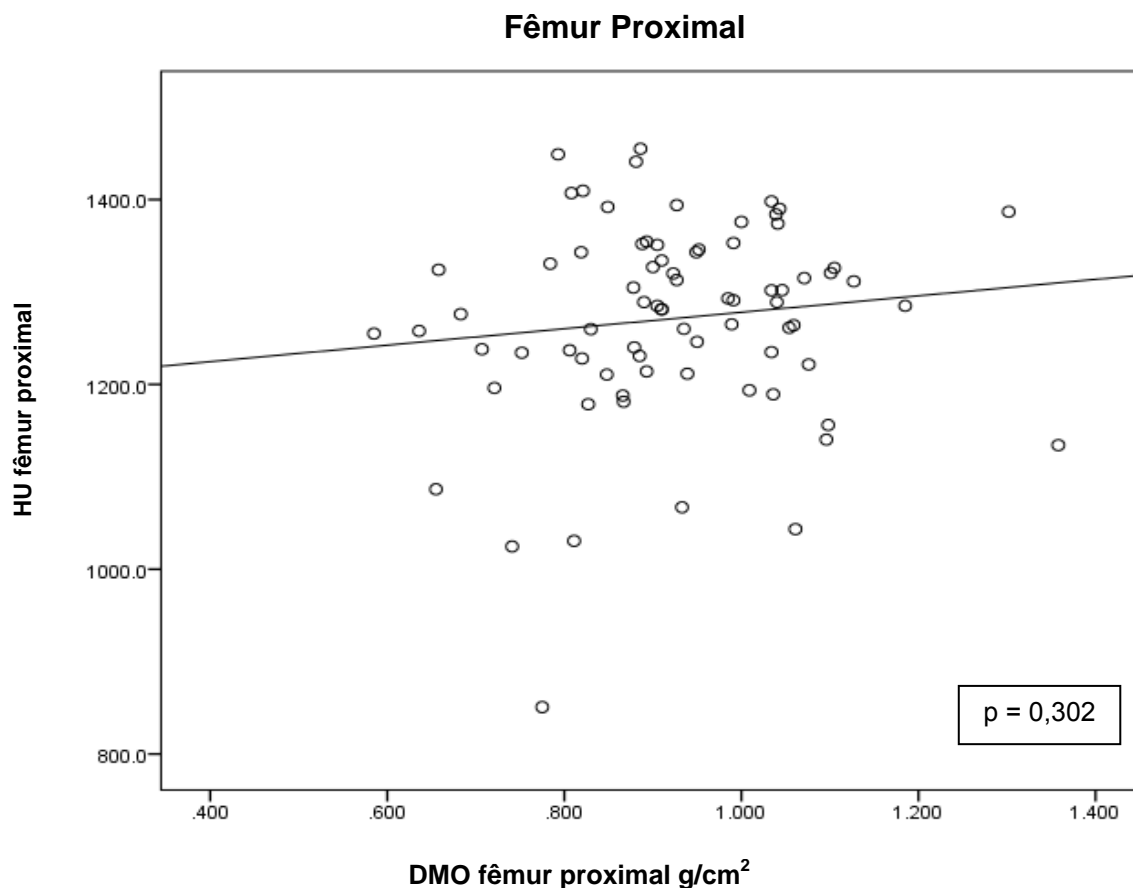


Figura 11 - HU fêmur – DMO fêmur. Não houve correlação significativa ($p = 0,302$). Gráfico de dispersão demonstrando ausência de correlação entre o valor do HU e a DMO no fêmur proximal. A.C.Camargo Cancer Center – Fundação Antônio Prudente 2016.

A Tabela 5 mostra o coeficiente de correlação de Pearson do HU em relação ao SUV máximo encontrado na vértebra L4 e no fêmur proximal.

Tabela 5 – Coeficiente de correlação linear de Pearson do HU em relação ao SUV máximo encontrado na vértebra L4 e no fêmur proximal.

	<i>HU (L4)</i>	<i>Valor p vértebra</i>	<i>HU fêmur</i>	<i>Valor p fêmur</i>
SUV	0,730	0,525	0,202	0,790

A Figura 12 revela que não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de SUV e HU na vértebra L4 através do coeficiente de correlação linear de Pearson.

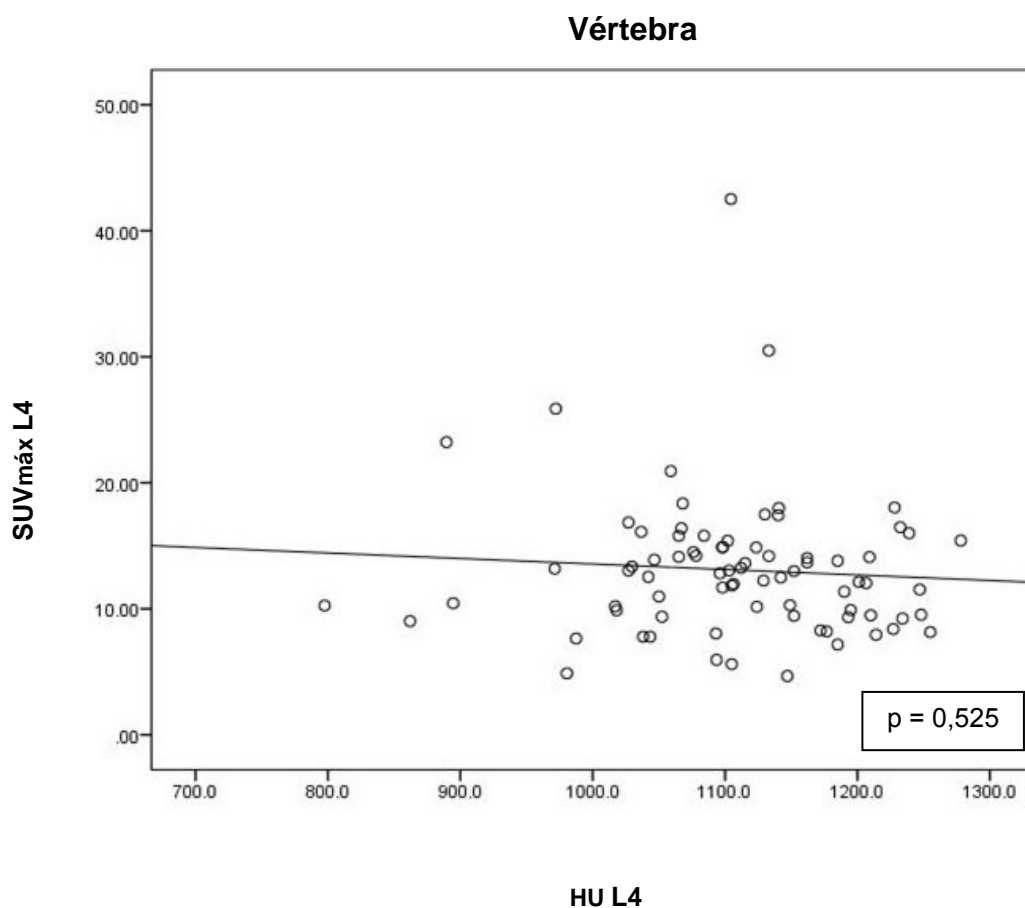


Figura 12 - SUV L4 – HU L4. Não houve correlação significativa ($p = 0,525$). Gráfico de dispersão demonstrando ausência de correlação entre o valor do SUV máximo e o HU na vértebra L4. A.C.Camargo Cancer Center – Fundação Antônio Prudente 2016.

A correlação linear de Pearson ($\rho = 0,790$) entre os valores do SUV_{máx} e o HU encontrados no fêmur proximal são demonstrados na Figura 13.

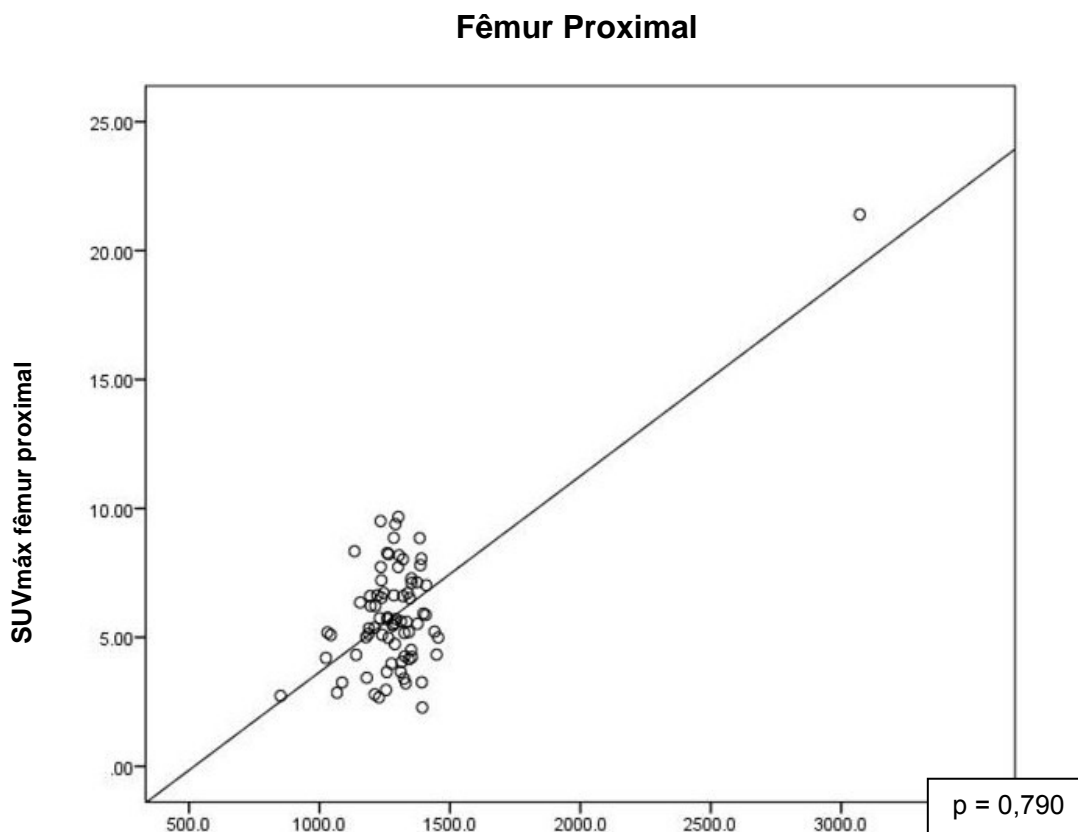


Figura 13 - SUV fêmur – HU fêmur proximal não significativa ($p = 0,790$). Gráfico de dispersão demonstrando ausência de correlação entre o valor do SUV máximo e o HU no fêmur proximal. A.C.Camargo Cancer Center – Fundação Antônio Prudente 2016.

A média do $SUV_{máx}$ em L4 e no fêmur proximal foi alta para as pacientes com densidade óssea compatível com a normalidade quando comparadas as pacientes com diagnóstico de osteopenia ou osteoporose na DEXA, entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação entre o SUV_{\max} e densidade mineral óssea pela DEXA.

Densidade mineral óssea na DEXA	SUV $_{\max}$ L4		SUV $_{\max}$ femur proximal	
	Média	DP	Média	DP
Normal	13.5	4.6	6.6	1.5
Osteopenia	12.7	3.9	5.4	1.6
Osteoporose	11.2	5.7	4.1	1.2

5 DISCUSSÃO

Este estudo foi o primeiro a avaliar a correlação entre a DMO e o SUV em pacientes com câncer de mama sem evidência de doença óssea metastática no local de análise. O estudo demonstrou correlação significativa entre a DMO e SUV e também entre HU e DMO na quarta vértebra lombar.

O SUV é o parâmetro comumente utilizado em PET-CT para quantificar a concentração do radiofármaco nos tecidos. No entanto, ainda não existem valores de referência para o SUV em exames de PET-CT com NaF-¹⁸F e não existem estudos que avaliem a influência da densidade mineral óssea (DMO) nos valores de SUV.

A captação de SUV está diretamente relacionada com a mineralização óssea e atividade osteoblástica (TARNAWSKA-PIERSCINSKA et al. 2011). Há o aumento da captação nos sítios de alta atividade osteoblástica onde os íons fluoreto encontram o osso recém-mineralizado (WONG e PIERT 2013).

Alguns autores mensuraram os valores de SUV através da PET-CT com NaF-¹⁸F em esqueletos saudáveis. Estes estudos mostram que os valores de SUV apresentam diferenças em relação ao sítio. Essa diferença pode ser explicada pela composição óssea e idade. Com o aumento da idade há uma diminuição da perfusão óssea o que acarreta um menor fluxo sanguíneo e menor captação do Fluoreto. Assim, as mudanças relacionadas

com a faixa etária são mais pronunciadas em alguns sítios do que em outros (PURI et al. 2013; MINAMIMOTO et al. 2015).

Geralmente, o corpo da vértebra lombar apresenta um valor alto de $SUV_{máx}$, variando de 5 a 7. Os dados encontrados na literatura mostram que a vértebra lombar possui maior fluxo sanguíneo em comparação com o fêmur proximal por essa razão apresentam maior valores de captação do $SUV_{máx}$ (WIN e APARICI 2014; MUZAIR et al. 2015) .

A idade média das pacientes desse estudo foi de 57 anos de idade e encontramos cinquenta e duas pacientes com osteopenia ou osteoporose. Entretanto, não houve diferença significativa entre os valores de SUV em relação aos grupos cujo laudo densitométrico estava dentro dos limites normais, apresentavam osteopenia, osteoporose ou doença metastática em outro sítio. Uma possível explicação para o fato dessas pacientes não apresentarem diferença estatisticamente significativa foi que treze pacientes fizeram uso de ácido zolendrônico e outras pacientes utilizaram cálcio e vitamina D. Novos estudos com esses subgrupos devem ser conduzidos para esclarecer esses achados.

O tipo ósseo também influencia os valores de captação do Fluoreto. Os ossos esponjosos possuem menor densidade do que os ossos compactos, no entanto, apresentam maior área de superfície e maior fluxo sanguíneo. Também são responsáveis por aproximadamente 80% do metabolismo ósseo, acarretando maior captação do Fluoreto em comparação com os ossos compactos (MINAMIMOTO et al. 2015).

Outros autores utilizaram os valores de captação do Fluoreto para quantificar os valores de SUV em lesões benignas e malignas em pacientes com câncer de próstata. Os resultados destes estudos demonstraram que lesões benignas e malignas apresentam o mesmo padrão de captação do que as metástases, porém, há diferenças nos valores de SUV nos processos benignos e malignos (LI et al. 2012; MUZAIR et al. 2015; OLDAN et al. 2016).

Outro estudo recente utilizou os valores de corte estabelecidos pela curva ROC para classificar a captação do NaF-¹⁸F como normal ou maligna (VALADARES et al. 2015). Esse estudo demonstrou que o estabelecimento de um valor de corte de SUV adequado varia de acordo com a região óssea em análise, o úmero apresentou um valor de captação menor do que o fêmur e ambos apresentam um valor de captação menor do que a primeira vértebra lombar.

A captação do NaF-¹⁸F é proporcional ao metabolismo ósseo e varia de acordo com a idade, localização óssea e tipo de lesão. Lesões metastáticas apresentam valores de captação mais altos do que as lesões benignas e geralmente há o envolvimento do corpo vertebral posterior e do pedículo. Na doença metastática avançada há destruição extensiva do corpo vertebral. Estabelecer um valor de corte confiável para diferenciação das lesões através do valor de captação do SUV permanece um desafio uma vez que as mensurações do SUV variam muito (MALGORZATA et al. 2011; WONG e PIERT 2013; MINAMIMOTO et al. 2015; MUZAIR et al. 2015). Nestas circunstâncias, a correlação com os achados clínicos e outras

modalidades imaginológicas são úteis. O método de análise semi-quantitativo obtido através do SUV tem sido criticado por alguns autores porque a captação depende de diversos fatores (WAHL et al 2009; ADAMS et al. 2010).

Nesse grupo específico de pacientes que estudamos observamos SUV maiores em pacientes cuja DMO encontrava-se compatível com a normalidade em L4 e fêmur proximal direito (colo femoral) em comparação com aquelas com osteopenia ou osteoporose, porém, sem significância estatística.

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, encontramos algumas limitações como o número de pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, ausência de dados nos prontuários em relação a dados histológicos e imunohistoquímicos, utilização de medicamentos, como por exemplo, o ácido zolendrônico e variação na captação do Fluoreto a depender dos valores de DMO e HU de acordo com a região.

Embora a captação do Fluoreto dependa dos valores da DMO, essa limitação não influenciou o objetivo primário deste estudo, que foi avaliar a associação entre a DMO e o SUV em pacientes com câncer de mama e sem evidência de doença óssea metastática (nos sítios utilizados para verificação da densidade nesse estudo).

Frost et al. analisaram a relação entre o metabolismo ósseo mensurado pela PET com NaF-¹⁸F e as mudanças na DMO. Os autores observaram que há relação entre o metabolismo ósseo mensurado diretamente pelo SUV com as mudanças ocorridas na DMO (FROST et al.

2007). A PET-CT com NaF-¹⁸F permite mensurar, de maneira não invasiva, o metabolismo ósseo e as mudanças na DMO em sítios específicos, o que não é possível com a utilização de outros métodos disponíveis atualmente.

Até o momento, há pouca experiência no uso dos valores de referência do SUV no metabolismo ósseo, e são necessários mais estudos, que permitam avaliar se um valor alto ou baixo de SUV máximo pode prever o risco de fratura ou outras complicações relacionadas à osteoporose.

6 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que há correlação entre a DMO e o SUV (L4) em pacientes com câncer de mama, sem evidência de doença óssea metastática.

Verificou-se a presença de uma correlação significativa entre o HU e DMO na quarta vértebra lombar.

Encontramos uma correlação significativa entre o SUV e a DMO no fêmur proximal (colo femoral).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o HU e a DMO no fêmur proximal.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong Tz. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. **AJR** 2010; 195:310-320.

Adams JE. Advances in bone imaging for osteoporosis. **Nat Rev Endocrinol** 2013; 9:28-42.

Adams KM, Yaghan RJ. Effectiveness of ¹⁸F-FDG-PET/CT vs bone scintigraphy in treatment response assessment of bone metastases in breast cancer. **Medicine** 2016; 95:1-5.

Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, et al. Positron emission tomography basic sciences. In: Carvalho LG **Desenvolvimento do radiofármaco ¹⁸F-Acetato para detecção de tumores primários através do PET-CT**. São Paulo; 2012 [Dissertação de Mestrado-IPEN].

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; 34:1295-316.

Becorpi A, Sisti G, Sorbi F, Malosso ERM, Guaschino S. Management options of breast cancer related osteoporosis. **Clin Cases Miner Bone Metab** 2014; 11:110-3.

Bem-Haim S, Israel O. Breast Cancer: Role of SPECT and PET in imaging bone metastases. **Semin Nucl Med** 2009; 39:408-15.

Bitencourt AGV, Lima ENP, Chojniak R et al. Correlação entre resultado do PET/CT e achados histológicos e imuno-histoquímicos em carcinomas mamários. **Radiol Bras** 2014; 47:67-73.

Boasquevisque GS, Boasquevisque ETS, Mello MED. Rastreamento de metástases: detecção e caracterização. In: Chojniak R, Guimarães MD, editores. **Oncologia**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. p.15-37.

Bombardieri E, Setti L, Kirienko M et al. Which metabolic imaging, besides bone scan with ^{99m}Tc -phosphonates, for detecting and evaluating bone metastases in prostatic cancer patients? An open discussion. **Q J Nucl Med Imaging** 2015; 59:381-99.

Bortot DC, Amorim BJ, Oki GC, et al. ^{18}F -fluoride PET-CT is highly effective for excluding bone metastases even in patients with equivocal bone scintigraphy. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2012; 39:1730-39.

Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM, Bone JM. The essential physics of medical imaging. In: Carvalho LG **Desenvolvimento do radiofármaco ^{18}F -Acetato para detecção de tumores primários através do PET-CT**. São Paulo; 2012 [Dissertação de Mestrado-IPEN].

Bussard KM, Gay CV, Mastro AM. The bone microenvironment in metastasis: what is special about bone? **Cancer Metastasis Rev** 2008; 27:41-55.

Capitanio S, Bongioanni F, Picardo A et al. Comparisons between glucose analogue 2-deoxy-2- (^{18}F) fluoro-D-glucose and (^{18}F) -sodium fluoride positron emission tomography/computed tomography in breast cancer patients with bone lesions. **World J Radiol** 2016; 8:200-9.

Carvalho LG **Desenvolvimento do radiofármaco ^{18}F -Acetato para detecção de tumores primários através do PET-CT**. São Paulo; 2012 [Dissertação de Mestrado-IPEN].

[CEDAV] Centro Diagnóstico Água Verde. **Densitometria óssea**. Disponível em: <URL:<http://www.cedav.com.br/exames.php?exa=3>> [2015 maio 18]

Chan HP, Hu C, Yu CC, Huang, TC, Peng NJ. Added value of using a cocktail of F-18 Fluorodeoxyglucose in Positron Emission Tomography/Computed Tomography for detecting bone metastasis. **Medicine** 2015; 94:1-3.

Choi J, Raghavavan M. Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases. **Cancer Control** 2012; 19:102-12.

Cristensen CO, Cronin-Fenton D, Froslev T, Hermann AP, Ewertz M. Change in bone mineral density during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. **Support Care Cancer** 2016; 24:4229-36.

Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry—scientific review **JAMA** 2002; 288:1889-97.

Czernin J, Nagichettiar S, Schiepers C. Molecular mechanisms of bone ^{18}F -NaF deposition. **J Nucl Med** 2010; 51:1826-9.

Damle NA, Bal C, Bandopadhyaya GP, et al. The role of ^{18}F -fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: a comparison with FDG PET/CT and $^{99\text{mTc}}$ -MDP bone scan. **Jpn J Radiol** 2013; 31:262-9.

Even-Sapir E, Metzger U, Flusser G, et al., Assessment of malignant skeletal disease: Initial experience with ^{18}F -fluoride PET-CT and comparison between ^{18}F -fluoride PET and ^{18}F -fluoride PET-CT. **J Nucl Med** 2004; 45:272-8.

Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphy and hybrid modalities. **J Nucl Med** 2005; 46:1356-67.

Frost ML, Cook GJR, Blake G, Marsden PK, Fogelman I. The relationship between regional bone turnover measured using ^{18}F -fluoride positron emission tomography and changes in BMD is equivalent to that seen for biochemical markers of bone turnover. **J Clin Densit** 2007;10:46-54.

Gaeta CM, Vercher-Conejero JL, Sher AC et al. Recurrent and metastatic breast cancer PET, PET/CT, PET/MRI: FDG and new biomarkers. **Q J Nucl Med Mol Imaging** 2013; 57:352-66.

Galasko CSB. **Skeletal metastases**. Butterworth: England; 1986. Incidence and distribution of skeletal metastases; p.14-21.

Gampenrieder P, Rinnerthaler G e Greil R. Bone-targeted in metastatic breast-cancer – all well-established knowledge? **Breast Care** 2014; 9:323-30.

Golob AL, Laya MB. Osteoporosis: screening, prevention, and management. **Med Clin N Am** 2015; 99:587-606.

Goulon D, Necib H, Henaff B, et al. Quantitative evaluation of therapeutic response by FDG-PET-CT in metastatic breast cancer. **Front Med** 2016; 3:1-10.

Gralow JR. Bone density in breast cancer: when to intervene? **J Clin Oncol** 2007; 25:3194-7.

Grant FD, Fahey FH, Packard AB et al., Skeletal PET with ^{18}F -Fluoride: applying new technology to an old tracer. **J Nucl Med** 2008; 49:68-78.

Greene LR, Wilkinson D. The role of general nuclear medicine in breast cancer. **J Med Radiat Sci** 2015; 62:54-65.

Grouhex D, Espié M, Giachetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. **Radiology** 2013; 266:388-405.

Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 2005; 22:2924-53.

Heindel W, Gübitz R, Vieth V et al. The diagnostic imaging of bone metastases. **Dtsch Arztebl Int** 2014; 111:741-7.

Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, et al. ^{18}F - Fluoride PET used for treatment monitoring of systemic cancer therapy: results from the National Oncologic PET Registry. **J Nucl Med** 2015; 56:222-8.

Hironaka FH, Buschpigel CA, Sapienza MT. **Medicina Nuclear em Oncologia**. São Paulo: Atheneu; 2008. Tumores ósseos; p. 143-151.

Iagaru A, Mitra E, Dick DW, Gambhir SS. Prospective evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP scintigraphy, ^{18}F NaF PET/CT, and ^{18}F FDG PET/CT for detection of skeletal metastases. **Mol Imaging Biol** 2012; 14:252-9.

Iagaru A, Mitra E, Mosci C, et al. Combined ^{18}F - Fluoride and ^{18}F -FDG PET-CT scanning for evaluation of malignancy: results of an International Multicenter Trial. **J Nucl Med** 2013; 54:176-83.

Ianetta O. **Osteoporose uma ex-enfermidade silenciosa**. Ribeirão Preto: Tecmedd; 2006. Introdução à osteoporose; p31-9.

Idota A, Sawaki M, Yoshimura A, et al. Bone scan index predicts skeletal-related events in patients with metastatic breast cancer. **Springer Plus** 2016; 5:1-6.

Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, ^{18}F -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** 2015; early online:1-9.

Kalder M, Hadji P. Breast cancer and osteoporosis – management of cancer treatment-induced bone loss in postmenopausal women with breast cancer. **Breast Care** 2014; 9:312-17.

Kim SJ, Kim SK, Lee ES, Ro J, Kang SH. Predictive value of [^{18}F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. **Ann Oncol** 2004; 15:1352-57.

Lewiecki EM, Binkley N, Morgan SL. Best practices for Dual-Energy X-ray Absorptiometry measurement and reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. **J Clin Densitom** 2016; 19:127-40.

Li Y, Schiepers C, Lake R, Dadparvar S, Berenji GR. Clinical utility of ^{18}F -fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases. **Bone** 2012; 50:128-39.

Lima ENP. **Aplicação das imagens de fusão PET-CT não dedicado com ^{18}F -FDG como método de avaliação das lesões pulmonares em pacientes oncológicos**. São Paulo 2005 [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Lippuner K. The future of osteoporosis treatment: a research update. **Swiss Med Wkly** 2012; 142:w13624, 1-11.

Malgorzata TP, Lukasz H, Janusz B, et al., Bone metastases diagnosis possibilities in studies with the use of ^{18}F -NaF and ^{18}F -FDG **Nuclear Med Rev** 2011; 14 (2):105-108.

Meohas W, Probstner D, Vasconcellos RAT, et al. Metástase óssea: revisão da literatura. **Rev Bras Cancerol** 2005; 51:43-7.

Mick CG, James T, Hill JD, Williams P, Perry M. Molecular imaging in oncology: ^{18}F -Sodium Fluoride PET imaging of osseous metastatic disease. **Nucl Med Mol Imaging** 2014; 203:263-71.

Minamimoto R, Mosci C, Jamali M et al. Semiquantitative analysis of the Biodistribution of the combined ^{18}F -NaF and ^{18}F -FDG administration for PET/CT imaging. **J Nucl Med** 2015; 56:688-694.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Estimativas/2014 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2015.

Moraes AF. **Manual de medicina nuclear**. São Paulo: Atheneu; 2007. Radiofarmácia; p. 13-27.

Mounach A, Abayi DAM, Ghazi M et al. Discordance between hip and spine bone mineral density using DXA: Prevalence and risk factors. **Semin Arthritis Rheum** 2009; 38:467-71.

Muzahir S, Jeraj R, Liu G et al. Differentiation of metastatic vs degenerative joint disease using semi-quantitative analysis with ^{18}F -NaF PET/CT in castrate resistant prostate cancer patients. **Am J Nucl Med Mol** 2015; 5:162-8.

Oldan JD, Hawkins AS, Chin BB. ^{18}F Sodium Fluoride PET/CT in patients with prostate cancer: quantification of normal tissues, benign degenerative lesions, and malignant lesions. **World J Nucl Med** 2016; 15:102-8.

O'Sullivan GJ, Carthy FL, Cronin CG. Imaging of bone metastasis: an update. **World J Radiol** 2015; 7:202-11.

Ottanelli S. Prevention and treatment of bone fragility in cancer patient. **Clin Cases Miner Bone Metab** 2015; 12:116-29.

Pagani S, Fini M, Giavaresi G, Salamanna F, Borsari V. The active role of osteoporosis in the interaction between osteoblasts and bone metastases. **Bone** 2015; 79:176-82.

Puri T, Frost ML, Curran KM et al. Differences in regional bone metabolism at the spine and hip: a quantitative study using (^{18}F) -fluoride positron emission tomography. **Osteoporos Int** 2013; 24:633-9.

Sampath SC, Sampath SC, Mosci C et al. Detection of osseous metastasis by ^{18}F -NaF/ ^{18}F -FDG PET/CT versus CT alone. **Clin Nucl Med** 2015; 40:173-77.

Santos-Oliveira R. **Radiofarmácia**. São Paulo: Atheneu; 2010. Radiofármacos PET e ^{18}F -FDG; p.25-36.

Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, et al. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. **Q J Nucl Med** 2001; 45:27-37.

Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. **J Clin Oncol** 2001; 19:3306-11.

Schirmeister H, Guhlmann CA, Kotzerke J, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with ^{18}F -fluoride ion and positron emission tomography. **J Clin Oncol** 1999; 17:2381-89.

Sturge J, Caley MP, Waxman J. Bone metastasis in prostate cancer: emerging therapeutic strategies. **Nat Rev Clin Oncol** 2011; 8:357-68.

Tarnawska-Pierscinska M, Holody L, Braziewicz J, Królicki L. Bone metastases diagnosis possibilities in studies with the use of ^{18}F -NaF and ^{18}F -FDG. **Nuclear Med Rev** 2011; 14:105-8.

Ulmert D, Solnes L, Thorek DLJ. Contemporary approaches for imaging skeletal metastasis. **Bone Res** 2015; 3:15024.

Utsunomiya D, Schiraishi S, Imuta M et al. Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and non-fused scintigraphy and CT. **Radiology** 2006; 238:264-71.

Valadares AA, Duarte PS, Woellner EB, et al. Comparison of standardized uptake values measured on ^{18}F -NaF PET/CT scans using three different tube current intensities. **Radiol Bras** 2015; 48:17-20.

Vallabhajosula S. ^{18}F -Labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. **Semin Nucl Med** 2007; 37:400-19.

Vieira JGH. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1999; 43:415-22.

Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. **J Nucl Med** 2009; 50(Suppl 1): 122S–150S. doi:10.2967/jnumed.108.057307

Wilson CH, Hoopingarner BK. Procedimentos diagnósticos adicionais. In: Bontrager KL, editor. **Tratado de posicionamento radiográfico e anatomia associada**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p.777-83.

Win AZ, Aparici CM. Normal SUV values measured from NaF 18-PET/CT bone scan studies. **Plos One** 2014; 9:1-6.

Wong KK, Piert M. Dynamic Bone Imaging with ^{99m}Tc-Labeled Diphosphonates and ¹⁸F-NaF: Mechanisms and Applications. **J Nucl Med** 2013; 54:590-99.

Wright LE, Guise TA. The microenvironment matters: estrogen deficiency fuels cancer bone metastases. **Clin Cancer Res** 2014; 20:2817-21.

Wu YP, Chen WS, Xu SJ, Zhang N. Osteoporosis as a potential contributor to the bone metastases. **Med Hypotheses** 2010; 75:514-6.

Yoon SH, Kim KS, Kang SY et al. Usefulness of ¹⁸F-fluoride PET/CT in breast cancer patients with osteosclerotic bone metastases. **Nucl Med Mol Imaging** 2013; 47:27-35.

Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. **Nuclear medicine: the requisites in radiology**. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2006. Skeletal scintigraphy; p.113-26.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 07 de outubro de 2015.

**Ao
Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima
Aluna: Claudia Rosolia (Mestrado)**


**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2116/15
“Correlação entre PET-CT com Fluoreto e Densitometria Óssea em pacientes com câncer de mama.”**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 06/10/2015, **aprovaram** a realização do projeto (datado de 2015) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Imagem;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Imagem;
- Cronograma do Estudo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa