

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

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

Paula Lapa<sup>1</sup>, Miguel Jacobetty<sup>2</sup>, Margarida Marques<sup>3,4</sup>, Gracinda Costa<sup>1</sup>, Margarida Borrego<sup>2</sup>, João Pedroso de Lima<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Nuclear

<sup>2</sup>Serviço de Radioterapia

<sup>3</sup>Serviço de Tecnologias e Sistemas Informáticos  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,  
Coimbra, Portugal

<sup>4</sup>Laboratório de Bioestatística e Informática  
Médica da Faculdade de Medicina

<sup>5</sup>Instituto 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, 3° 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 adequadas<sup>1</sup>.

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 tumoral<sup>2</sup>. 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 individualizadas<sup>3</sup>. 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<sup>4,5</sup>.

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 intracelular<sup>6</sup>. 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)<sup>7</sup>.

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 alta<sup>8</sup>. Cada vez mais é utilizada, também, para o estadiamento inicial<sup>3</sup>, bem como para o seguimento e para a avaliação da resposta à terapêutica<sup>9</sup>. É considerada uma técnica imagiológica com ótimos resultados na identificação de metástases ganglionares do CaP<sup>10</sup>, e na deteção de metástases esqueléticas intramedulares deste tumor<sup>11</sup>. Na identificação da metastização óssea é considerada, atualmente, como sendo mais útil do que a cintigrafia óssea<sup>12</sup>. 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 risco<sup>13</sup>. 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%, respectivamente<sup>14</sup>. Esta elevada eficácia na identificação e localização da doença e na correta estratificação dos doentes tem-lhe atribuído um papel crescente na otimização das estratégias terapêuticas<sup>15</sup>. Consequentemente, a sua utilização tem vindo a intensificar-se, nomeadamente na seleção dos doentes que apresentam doença limitada com critérios para a realização de RT<sup>16</sup>.

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 ativa<sup>17</sup>.

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 limitados<sup>18</sup>, mas têm surgido diversas publicações valorizando as potencialidades da PET/CT com FCH-F18 como ferramenta imagiológica para o planeamento da RT do CaP<sup>19,20</sup>.

## 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**

<b>Número total de doentes</b>	<b>187</b>
<b>Idade</b>	<b>Anos</b>
Média ± DP	71 ± 7,6
Intervalo	48-90
<b>PSA no diagnóstico</b>	<b>(ng/mL)</b>
Média ± DP	27,9 ± 58,3
Intervalo	3,1-656
<b>Grau de Gleason</b>	<b>n(%)</b>
Gleason 5	11 (6%)
Gleason 6	67 (36%)
Gleason 7	73 (39%)
Gleason 8	24 (13%)
Gleason 9	12 (6%)
<b>Contexto da realização da PET/CT com FCH-F18</b>	<b>n(%)</b>
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 publicados<sup>21-23</sup>.

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  $95 \pm 18$  (75-121) dias.

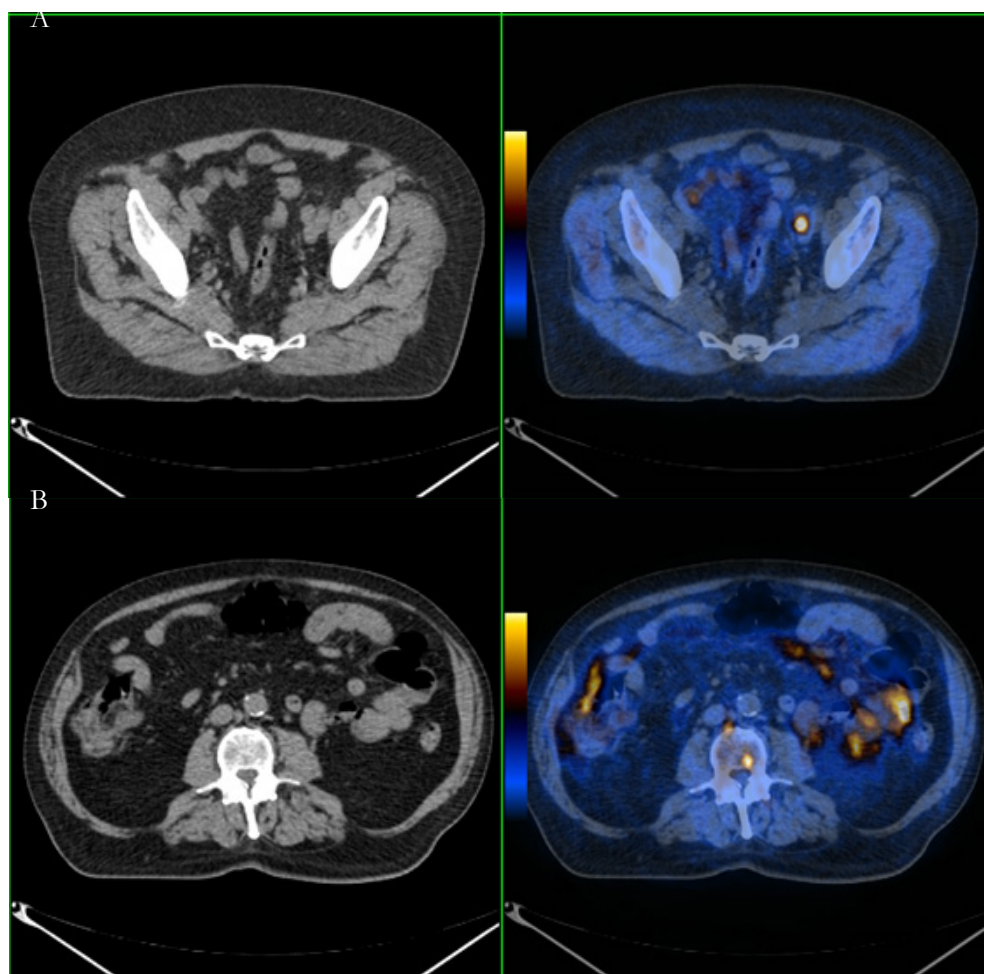
Na Tabela 2 são resumidos os dados referentes aos 41 doentes em estadiamento inicial.

### 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)
<b>Opção terapêutica nos doentes com doença localizada</b>		
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)
<b>Planeamento da Radioterapia</b>		
Sem influência no planeamento	5 (62,5%)	
Com influência no planeamento	3 (37,5%)	
<b>PSA antes da Radioterapia</b>	8 (24%)	26,8 ± 18,1 (7,8-65,8)
<b>PSA após a Radioterapia</b>	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  $98 \pm 14$  (76-126) dias.

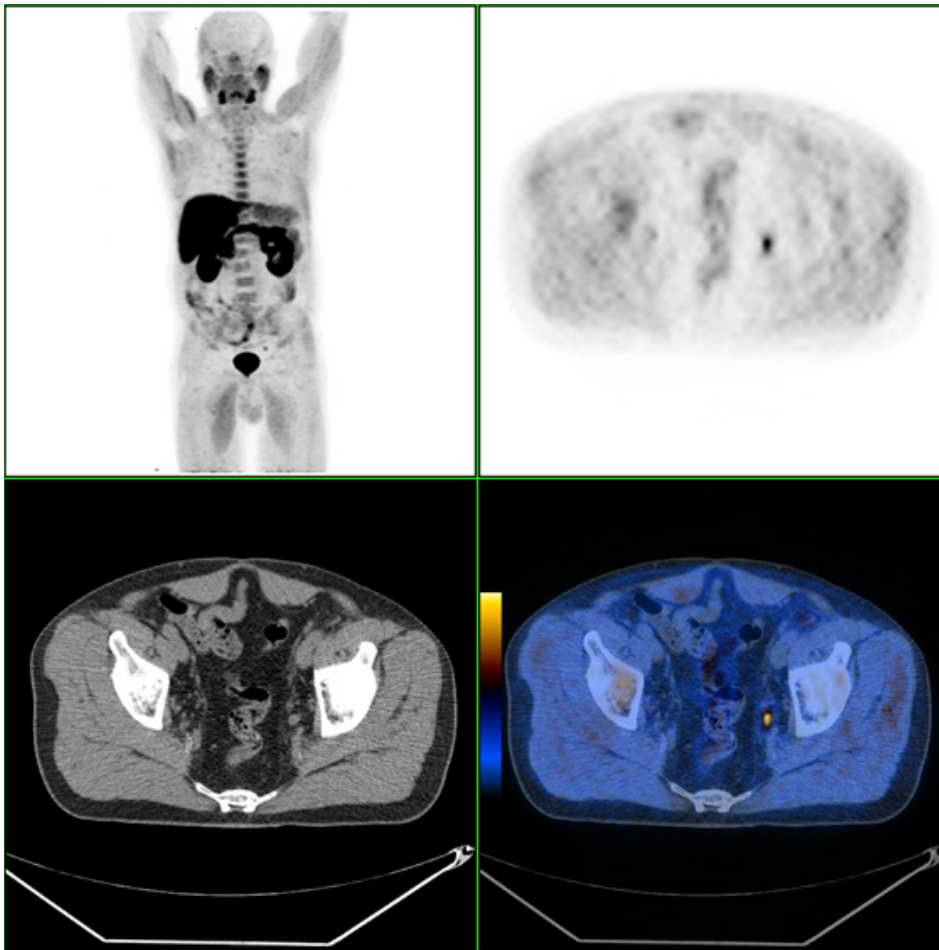
Na Tabela 3 são resumidos os dados referentes aos 146 doentes em restadiamento por recidiva bioquímica.

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)
<b>Opção terapêutica nos doentes com doença localizada</b>		
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)
<b>Planeamento da Radioterapia</b>		
Sem influência no planeamento	27 (59%)	
Com influência no planeamento	19 (41%)	
<b>PSA antes da Radioterapia</b>	46 (44%)	2,1 ± 2,7 (0,3-14)
<b>PSA após a Radioterapia</b>	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 convencional<sup>23</sup>.

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 administrar<sup>25</sup>, encontrando-se o seu uso associado a melhores e mais precoces respostas bioquímicas<sup>26,27</sup>. Permite, também, a monitorização da resposta ao tratamento<sup>18,27-29</sup>. A sua capacidade de deteção de metástases à distância, muitas vezes insuspeitadas, confere-lhe um papel relevante, principalmente em doentes de intermédio e alto risco, na exclusão da indicação para RT, ou seja, alterando a abordagem terapêutica de localizada para sistémica<sup>30</sup>. 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 sub grupo 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-regionais<sup>30</sup>. 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 avaliados<sup>15</sup>.

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 hormonal<sup>31</sup>. 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 sistémico<sup>32</sup>.

A grande maioria dos doentes com CaP de risco intermédio a alto, e com doença localizada à próstata, é tratada, atualmente, com doses superiores a 74-78 Gy. No entanto, esta escalada de dose aumenta o risco de toxicidade tardia, vesical e intestinal, nos sobreviventes de longa data. Técnicas de RT de elevada precisão, como a Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), a Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) e a Imaged Guided Radiotherapy (IGRT), têm vindo a emergir em muitos centros. Embora de utilização ainda não generalizada, a administração seletiva de incrementos de doses de RT a áreas tumorais na próstata parece promissora<sup>33</sup>. 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<sup>28, 34, 35</sup>.

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

em RT. Quando comparados com os doentes submetidos a RT planeada com base em imagiologia convencional, os doentes submetidos a *dose painting* guiada por PET/CT têm menor incidência de recorrência bioquímica, menor número de manifestações clínicas e maior sobrevivência livre de doença<sup>36</sup>. 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 prostático<sup>37</sup>. 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 distância<sup>28</sup>. 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 maior<sup>36</sup>.

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 especificidade<sup>38</sup>. 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 híbrida<sup>39</sup>.

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, Pruijm 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.