

Caso Clínico / Radiological Case Report

AVALIAÇÃO DE HIPÓXIA TUMORAL POR PET/CT COM FLUOROMISONIDAZOL (18 F) NO PLANEAMENTO EM RADIOTERAPIA. EXPERIÊNCIA INICIAL.*IMAGING TUMOR HYPOXIA WITH FLUOROMISONIDAZOLE-F18 PET/CT IN RADIOTHERAPY PLANNING. INITIAL EXPERIENCE***Paula Lapa¹, Miguel Jacobetty², Tânia Teixeira², Rodolfo Silva¹, Tiago Saraiva¹, Rui Ferreira¹, Gracinda Costa¹, Margarida Borrego², João Lima¹**Serviços de Medicina Nuclear¹ e de Radioterapia²
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra**Correspondência**Paula Lapa
Serviço de Medicina Nuclear
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
e-mail: paula.alexandra.lapa@gmail.comRecebido a 28/09/2015
Aceite a 24/11/2015**Resumo**

A hipóxia está frequentemente presente nos tumores sólidos malignos, encontrando-se associada a agressividade tumoral e a resistência à terapêutica. A sua detecção tem elevada importância clínica porque o prognóstico das lesões malignas com baixos níveis de oxigenação é desfavorável. O Fluoromisonidazol (18 F) (FMISO-F18) é um radiofármaco desenvolvido com o objectivo de identificar hipóxia tumoral. Há forte evidência da importância desta informação funcional que permite a estratificação de doentes e a adaptação individualizada de estratégias e doses terapêuticas. Efetuou-se uma revisão da literatura com o objetivo de avaliar o interesse e a utilidade da tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (PET/CT) com FMISO-F18 na identificação de hipóxia tumoral, nomeadamente para o planeamento da radioterapia. Esta técnica apresenta-se como uma modalidade imagiológica capaz de indicar e quantificar, de modo não invasivo, a presença de hipóxia, identificando sub-volumes tumorais hipóxicos que podem beneficiar de incrementos de dose. Ilustra-se esta temática com os dois primeiros exames realizados na nossa Instituição e, também, os primeiros a nível nacional. Trata-se de dois doentes com carcinoma da cabeça e pescoço, em que o planeamento da radioterapia externa teve em consideração, de forma relevante, as informações funcionais fornecidas pela PET/CT com Fluorodesoxiglicose (18 F) (FDG-F18) e, ainda, pela PET/CT com FMISO-F18.

Palavras-chavePET/CT com FMISO-F18; Hipoxia; Radio
resistência; Planeamento da radioterapia.**Abstract**

Hypoxia is frequently present in malignant solid tumors, being associated with tumor aggressiveness and resistance to therapy. Hypoxia detection has high clinical importance because the prognosis of malignant lesions with low oxygen levels is unfavorable. Fluoromisonidazole-F18 (FMISO-F18) is a radiopharmaceutical developed with the objective of identifying tumor hypoxia. There is strong evidence of the importance of this functional information, allowing patients stratification and individualized adaptation of strategies and therapeutic doses. We conducted a literature review in order to assess the interest and usefulness of positron tomography emission/computed tomography (PET/CT) with FMISO-F18 in identifying tumor hypoxia, in particular for the radiotherapy planning. This technique presents itself as an imaging modality able to indicate and quantify, non-invasively, the presence of hypoxia, identifying hypoxic tumor sub-volumes that may benefit from dose increments. This theme is illustrated with the first two scans performed in our Institution and also the first at national level. These are two patients with head and neck carcinoma in whom external beam radiation therapy planning took into consideration, in a relevant way, the functional information provided by PET/CT with Fluorodesoxyglucose-F18 (FDG-F18) and also by PET/CT with FMISO-F18.

Key-wordsFMISO-F18 PET/CT; Hypoxia; Radio
resistance; Radiotherapy planning.**Introdução**

A heterogeneidade funcional das lesões tumorais influencia o prognóstico da doença. Existe, cada vez mais, a percepção de que as terapêuticas oncológicas, para serem eficazes, têm que ser direccionadas e ajustadas às características e comportamentos funcionais das diversas lesões malignas, culminando na chamada medicina personalizada.

Saber quais são as características morfológicas das lesões tumorais não é suficiente. É, também, importante conhecer e perceber o que se passa no micro ambiente tumoral.

Actualmente, é possível obter este tipo de informações através do uso de técnicas de imagiologia médica funcional. Nestas técnicas recorre-se a bio marcadores que permitem identificar e mapear diferentes comportamentos funcionais. A partir desse conhecimento poderão ser delineadas estratégias terapêuticas personalizadas e mais adequadas à situação clínica de cada doente¹.

Uma característica tumoral reconhecida como tendo elevada importância prognóstica é a hipóxia tumoral. A hipóxia é um acontecimento tumoral bastante comum, estando, na realidade, presente na maioria dos tumores sólidos². Nos tumores sólidos localmente avançados, estima-se que as

áreas de redução ou ausência de suprimento de oxigénio, resultando em hipóxia ou anoxia, possam atingir 60% da massa tumoral, sendo mais frequentes nas suas porções centrais³.

A hipóxia, resultante da desorganização vascular frequentemente presente nas massas tumorais⁴, é responsável por, nesse micro ambiente, promover o aparecimento de importantes alterações da expressão génica. Estas alterações são mediadas, sobretudo, pelos factores indutores de hipóxia 1 e 2 (HIF-1 α e HIF-2), e ativam uma sequência de mecanismos adaptativos do metabolismo celular à hipóxia, nomeadamente a substituição da respiração oxidativa por respiração não oxidativa⁵, a promoção da angiogénese, favorecendo o crescimento tumoral⁶ e, ainda, a promoção da fuga celular à hipóxia estimulando a capacidade metastática das células malignas⁷. Assim, a hipóxia é considerada como um dos mecanismos mais importantes no desenvolvimento da agressividade tumoral, da metastização e do prognóstico desfavorável⁸.

A hipóxia tumoral encontra-se, ainda, associada a piores prognósticos, porque aumenta a resistência tumoral quer à quimioterapia (QT), quer à radioterapia (RT)⁹ pelo que a possibilidade da sua identificação tem sido uma preocupação, e alvo de investigação, desde os finais da década de 70. O conhecimento da sua presença e a sua quantificação, pré RT, podem levar a optar pelo uso de substâncias radio sensibilizantes (entre elas o oxigénio), pelo incremento da dose de irradiação nesses locais, ou mesmo pela escolha de outras abordagens terapêuticas¹⁰.

Este conceito tem sido particularmente estudado nos doentes com carcinoma da cabeça e pescoço, e os trabalhos publicados evidenciam a utilidade da identificação, previamente ao início do tratamento, de hipóxia tumoral, como informação prognóstica e para seleccionar os doentes que podem beneficiar de esquemas terapêuticos mais intensivos¹¹. Com efeito, com o advento da *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT) e, por exemplo, com a *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT), tornou-se possível administrar doses mais elevadas que o habitualmente protocolado em planeamento 3D, dirigidas a pequenos sub volumes dentro do volume global a irradiar^{9, 12, 13}.

A tomografia por emissão de positrões/tomografia computadorizada (PET/CT) com radiofármacos marcadores de hipóxia apresenta-se como uma alternativa aos métodos invasivos que implicam a punção com eléctrodos polarográficos para identificação de locais de hipóxia tumoral. É um método imagiológico não invasivo que tem ainda, como vantagem, permitir a distinção entre a hipóxia associada a células tumorais viáveis da hipóxia associada a necrose. Esta é uma informação importante que não é possível obter através dos sistemas de eléctrodos polarográficos¹⁴.

Vários radiofármacos PET, tendo nitroimidazóis como seus componentes base, têm sido desenvolvidos como agentes imagiológicos de hipóxia. O mais divulgado é o Fluoromisonidazol (18 F) (FMISO-F18), mas existem outros como o Fluoroazomicina-arabinósido (18 F) (FAZA-F18), o 2-(2-nitro-1H-imidazol-1-ilo)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida (18 F) (EF5-F18) e o Cu(II) diacetil-bis-N-(4)-metiltiosemicarbazona (64 Cu) (ATSM-Cu64)^{10, 13}.

O FMISO-F18, apresentado em 1986¹⁵, foi o primeiro bio marcador de hipóxia a ser testado clinicamente¹⁶. Tem sido amplamente usado com esta finalidade¹⁷ e continua a ser, em imagiologia funcional, o radiofármaco PET mais utilizado

para a identificação e quantificação de hipóxia tumoral¹⁸. Tal como todos os elementos da família dos 2-nitroimidazóis, este radiofármaco é lipofílico e, após a sua administração endovenosa, difunde-se, livremente, do compartimento vascular para o interior das células, por difusão passiva. Uma vez no meio intracelular, os 2-nitroimidazóis presentes nestes radiofármacos sofrem um processo de redução mediada pela enzima nitro redutase. Na presença de oxigénio, este processo é reversível, podendo o radiofármaco facilmente voltar a sair, de novo por difusão passiva, para o espaço extra-celular. Pelo contrário, se estiverem presentes níveis baixos de oxigénio, nomeadamente se a pO₂ for igual ou inferior a 10 mmHg, a redução do FMISO-F18 continua e, mais ainda, acentua-se com uma segunda redução, não sendo possível reverter o processo. Na sua forma reduzida, o FMISO-F18 estabelece ligações covalentes a determinadas moléculas intracelulares ficando retido no interior das células hipóxicas¹⁹.

Foi confirmado, por polarografia e por métodos imunohistoquímicos indirectos, que a intensidade de captação (retenção) de FMISO-F18 é influenciada pelos níveis de O₂ nos tecidos tumorais, sendo tanto mais intensa quanto menor a pO₂²⁰. Esta intensidade de captação pode ser estimada, em imagem funcional, através de análise semi quantitativa calculando, para cada área de captação do radiofármaco, o valor de *Maximum Standard Uptake Value* (SUV_{max}), simples ou corrigido para a atividade de fundo.

Objectivo

O objectivo deste trabalho foi rever e discutir a importância que a PET/CT com FMISO-F18 pode ter, como modalidade imagiológica capaz de identificar, *in vivo* e de modo não invasivo, a presença de hipóxia tumoral, no prognóstico e na estratégia terapêutica dos doentes oncológicos, nomeadamente no planeamento da RT.

Ilustrando esta questão apresentam-se os casos clínicos de dois doentes da nossa Instituição, ambos com carcinomas da cabeça e pescoço, que foram os primeiros doentes do nosso País a realizar PET/CT com FMISO-F18.

Protocolo de Realização da PET/CT com FMISO-F18

Os dois doentes propostos para a realização da PET/CT com FMISO-F18 foram informados dos objectivos e procedimentos do exame tendo concordado com a sua realização, através da assinatura de um termo de consentimento informado.

O protocolo de aquisição de exame incluiu a administração endovenosa de 370 MBq (10 mCi) de FMISO-F18. Após um tempo de biodistribuição de 240 minutos procedeu-se à aquisição da imagem de PET/CT, focando a lesão tumoral em estudo.

Os doentes foram posicionados em decúbito dorsal, com os braços ao longo do corpo, num tomógrafo PET/CT *GE Discovery ST*. Os parâmetros de aquisição da CT para correcção de atenuação e mapeamento anatómico foram: 120 kV, 40-100 mA, *pitch* 1.375, rotação de 1s e espessura de corte de 3,75 mm. O estudo de emissão PET foi obtido em 3D com um diâmetro de *Field Of View* (FOV) de 70 cm e foram adquiridas 2 posições de mesa, centradas à lesão tumoral em estudo, com uma duração de 10 minutos de emissão, por posição. Os dados foram recolhidos em *list mode* e reconstruídos usando um algoritmo de reconstrução

Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) iterativo 3D, com 20 subsets por duas iterações, matriz de 128 x 128 e um filtro pós-reconstrução de 5 mm *Full Width at Half Maximum* (FWHM).

Interpretação das imagens

As imagens de PET/CT com FMISO-F18 foram interpretadas, à data de realização do exame, por dois especialistas em Medicina Nuclear, por consenso.

Realizou-se uma avaliação semi-quantitativa, recorrendo ao *Standard Uptake Value* (SUV), que foi calculado através da seguinte fórmula:

$$\text{SUV (g/ml)} = \frac{\text{actividade (Bq/ml)}}{[\text{actividade injetada (Bq)} / \text{massa do doente (g)}]}$$

Para cada área de captação de FMISO-F18 foi calculado o SUV_{max} , que corresponde ao valor de SUV do pixel com o SUV_{max} mais elevado num volume de interesse envolvendo completamente cada sub-volume tumoral que exibiu captação do radiofármaco. Com o objetivo de normalizar a captação de FMISO-F18, foi desenhado um volume de interesse no cerebelo e calculado o respectivo SUV_{max} . Calculou-se, de acordo com o que se encontra publicado, um rácio alvo/cerebelo (T/B) e considerou-se existir hipóxia valorizável quando o rácio foi superior a 1,2²¹.

Doente 1

Tratava-se de um do sexo masculino, com 70 anos de idade, que tinha recorrido ao serviço de urgência por tumefacção retro auricular direita com sinais inflamatórios locais. Após avaliação inicial, o doente foi orientado para a consulta de cirurgia maxilo facial. Nesta consulta realizou biópsia excisional da massa cujo resultado histopatológico revelou tratar-se de um carcinoma epidermóide de localização pré e retro auricular.

Realizou CT cervico facial que mostrou um processo expansivo na dependência da parótida direita, com cerca de 5,5 cm de maior extensão. Existia, também, um volumoso conglomerado adenopático latero cervical homolateral (níveis III e IV) e, ainda, adenopatias intra parotídeas bem como reticulação da gordura adjacente. Tratava-se, portanto, de um doente com carcinoma epidermóide pré e retro auricular com invasão da parótida direita e com metastização ganglionar latero-cervical e cutânea homolateral. Atendendo à extensão loco-regional da doença, com lesão envolvendo praticamente a totalidade da parótida e extensamente a hemiface homolateral, aderente aos planos profundos e com metastização ganglionar irrissecável na continuidade da massa, considerou-se como uma situação clínica ultrapassada para tratamento cirúrgico. A estratégia terapêutica proposta para o doente foi RT com carácter paliativo, tendo em consideração que o doente não apresentava, também, condições para realizar QT.

O doente realizou PET-CT com FDG-F18 para estadiamento loco-regional e à distância. Este exame revelou a presença de uma massa hipermetabólica latero-cervical direita centrada à parótida. A distribuição de FDG-F18, na massa tumoral, apresentou-se marcadamente heterogênea, sugerindo heterogeneidade funcional intra lesional. O exame demonstrou, ainda, a metastização peri lesional já conhecida, exibindo hipercaptação anómala de FDG-F18, o que sugeria tratar-se, tal como o tumor primitivo, de metastização de alto grau metabólico. Contudo, foram observados nos locais de metastização, diferentes intensidades de captação de FDG-F18, traduzidas por valores diferentes de SUV_{max} . Este comportamento funcional sugeria, para

além da heterogeneidade intra-lesional acima referida, a presença, também, de heterogeneidade inter-lesional. Não foram visualizadas metastases à distância. O estadiamento final estabelecido foi T4a N2b M0 (Fig. 1).

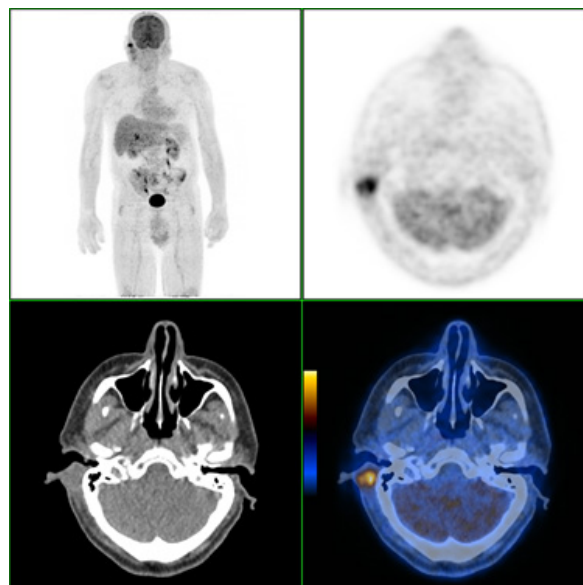


Figura 1 – Exame PET/CT com FDG-F18 que identifica o carcinoma epidermóide de localização pré e retro auricular (invadindo a parótida direita e com metastização, ganglionar latero-cervical e cutânea, homolateral). Sem localizações secundárias a outros níveis.

Para além do estadiamento global da situação clínica, a PET/CT com FDG-F18 foi utilizada para o planeamento da RT, nomeadamente para a determinação dos volumes a irradiar. Assim foi-lhe administrada a dose paliativa de 30Gy/10fr. Posteriormente, e tendo em vista a boa resposta loco-regional evidenciada, optou-se por administrar, passadas 4 semanas, um incremento de dose, visto o doente não apresentar outras alternativas terapêuticas.

Com o objectivo de avaliar as características biológicas da lesão, procurando identificar a presença de eventuais locais de hipóxia tumoral e otimizar o planeamento da dose da radioterapia externa, foi realizada PET/CT com FMISO-F18. A PET-CT com FMISO-F18 mostrou que a massa tumoral latero cervical direita apresentava captação heterogênea do radiofármaco, sugerindo a presença de áreas de hipóxia tumoral. Foi individualizada uma com maior intensidade de captação do radiofármaco, compatível com local de maior hipóxia tumoral, situada na porção mais superior da massa, em sede retro auricular (Fig. 2). O SUV_{max} determinado para este sub-volume tumoral foi 3,9. O SUV_{max} determinado para o cerebelo foi 1,6 e o T/B calculado foi 2,4 (>1,2).

Esta informação funcional foi relevante para a definição da segunda fase do tratamento ou incremento de dose, permitindo orientar a administração de uma dose mais elevada às regiões hipóxicas e que, em princípio, se poderiam considerar como sendo mais radio resistentes. Assim foi-lhe administrada a dose de 30 Gy/0fr (x2) em duas fases (Fig. 3). No seguimento do doente verificou-se uma resposta parcial à terapêutica tendo sido posteriormente equacionada a hipótese de ressecção cirúrgica. Contudo, no processo de restadiamento pré-operatório foram diagnosticadas metastases à distância pelo que o doente foi considerado ultrapassado para terapêutica curativa. Faleceu pouco tempo depois.

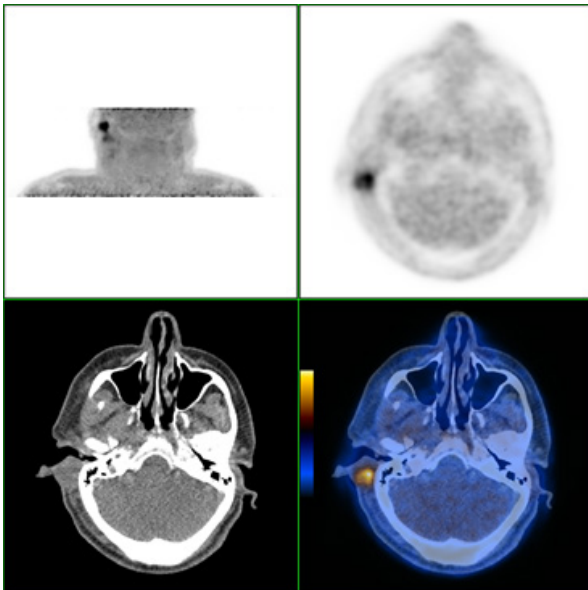


Figura 2 – Exame PET/CT com FMISO-F18 que identifica, na massa tumoral, áreas de captação do radiofármaco sugestivas de zonas de hipóxia tumoral, com individualização de uma zona de maior intensidade de captação, tradutora de hipóxia mais acentuada, em situação retroauricular.

Doente 2

Tratava-se de um doente do sexo feminino, com 39 anos de idade, que foi orientada para uma consulta de otorrinolaringologia por rouquidão. Na sua avaliação foi identificada uma lesão laríngea. A CT cervical revelou uma volumosa lesão expansiva envolvendo ambas as cordas vocais, medindo cerca de 3 x 2,4 cm de eixos axiais e aproximadamente 4 cm de extensão longitudinal. A biópsia da lesão revelou tratar-se de um carcinoma epidermóide da laringe. A doente foi proposta para a realização de quimio radioterapia.

Realizou PET/CT com FDG-F18 que mostrou a massa neoplásica maligna presente na laringe como sendo uma lesão com hipercaptação de FDG-F18 e, portanto, uma lesão de alto grau metabólico. Revelou, ainda, a presença de metastização ganglionar latero-cervical direita, sem individualização de alterações suspeitas de metástases à distância, classificando-se o tumor como T3 N2b M0 (Fig. 4). A PET/CT com FMISO-F18 revelou, na porção antero-superior da massa tumoral, uma área de evidente captação do radiofármaco, com cerca de 18x11 mm de eixo axiais, sugerindo a presença, a este nível, de hipóxia tumoral (Fig. 5). O SUV_{max} determinado para este sub-volume tumoral foi 2,3. O SUV_{max} determinado para o cerebello foi 1,6 e o T/B calculado foi 1,4 ($>1,2$).

Foi submetida a QT (com cisplatino) + RT concomitantes tendo-lhe sido administrada a dose de 70 Gy em 3 fases através de um planeamento 3D. As, 2ª e 3ª, fases de tratamento foram orientadas com base nas imagens funcionais da PET/CT (Fig. 6).

No seguimento, a doente revelou uma resposta completa à terapêutica instituída, não apresentando alterações suspeitas de doença em actividade, loco-regional ou à distância. Mantém-se em remissão 1 ano após o tratamento.

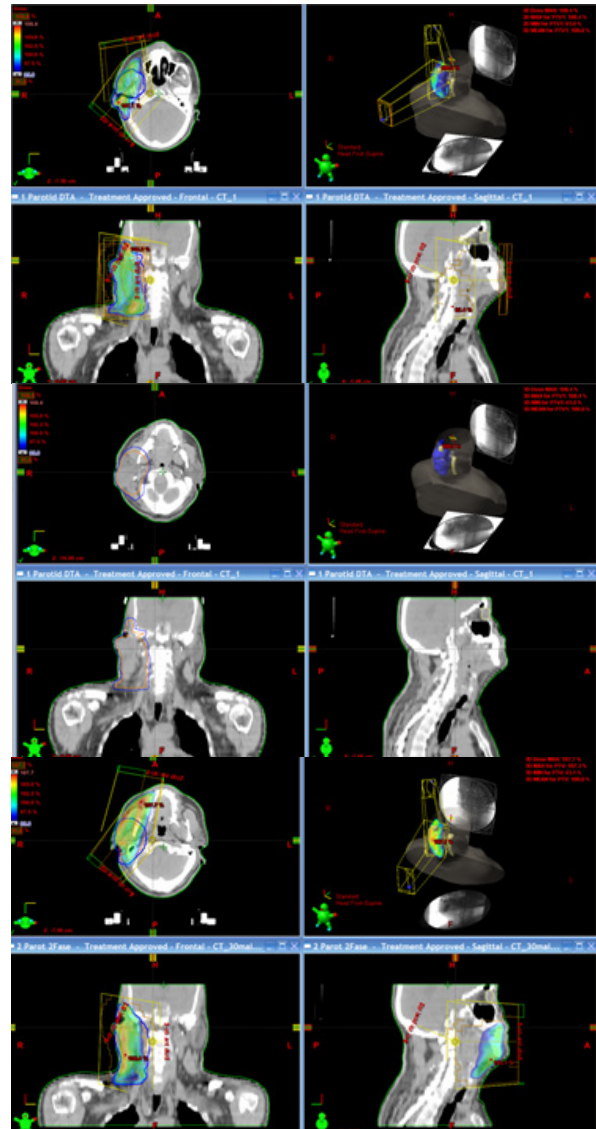


Figura 3 – Planeamento da RT do doente do caso clínico 1 com base nas imagens de PET/CT com FDG-F18 e FMISO-F18.

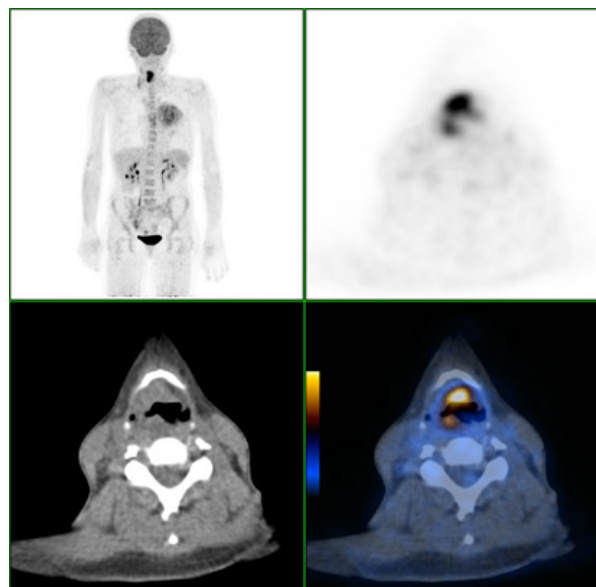


Figura 4 – Exame PET/CT com FDG-F18 da doente com carcinoma epidermóide da laringe com metastização ganglionar latero-cervical direita. Sem localizações secundárias a outros níveis.

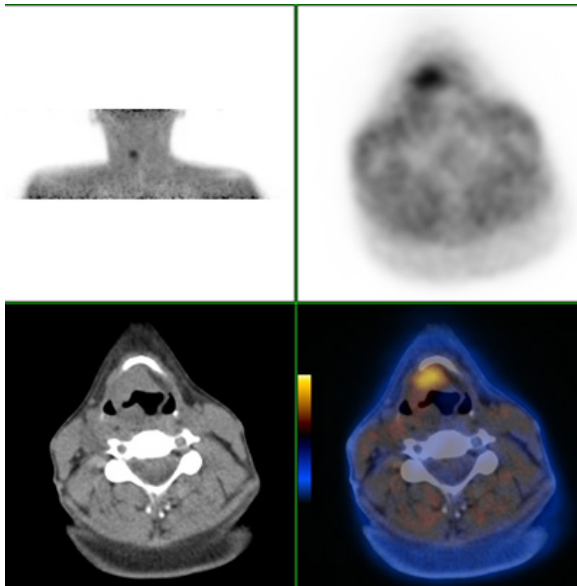


Figura 5 – Exame PET/CT com FMISO-F18 de mesma doente com carcinoma epidermóide da laringe com área de captação do radiofármaco sugestiva de zona de hipóxia tumoral na vertente antero lateral direita e superior da massa tumoral.



Figura 6 – Planeamento da RT da doente do caso clínico 2 com base nas imagens de PET/CT com FDG-F18 e FMISO-F18.

Discussão

A hipóxia é uma condição patológica que se desenvolve nos tecidos vivos quando o fornecimento de oxigénio não é suficiente para suprimir as necessidades metabólicas celulares. Caracteriza-se pela presença de valores de pressão parcial de oxigénio (pO_2) inferiores ou iguais a 10 mmHg enquanto, nos tecidos normais, se encontram valores de pO_2 de 24-66 mmHg²². Tem um importante papel na biologia celular, nomeadamente da célula neoplásica, através de alterações nas vias de transdução de sinal e na regulação e transcrição de genes envolvidos no crescimento tumoral e nos processos de metastização. Há forte evidência que este fenómeno condiciona agressividade e metastização tumoral, incrementa a resistência tumoral às terapêuticas instituídas e aumenta a probabilidade de recorrência^{23,24}.

Por tudo isto, tem crescido o interesse em desenvolver métodos que permitam medir os níveis de oxigénio nos tumores. As técnicas geralmente utilizadas como *gold standard* consistem na medição da concentração de oxigénio directamente, recorrendo à utilização de eléctrodos introduzidos nos tecidos a quantificar, ou através de técnicas imunohistoquímicas realizadas em biópsias tumorais. Contudo, estas técnicas são invasivas e não representam o fenómeno da hipóxia tumoral numa perspectiva tridimensional. A PET/CT com FMISO-F18 é uma técnica imagiológica não invasiva que, não só permite identificar e quantificar hipóxia tumoral tridimensionalmente mas, também, de modo longitudinal, ao longo do tempo, nomeadamente durante a terapêutica, servindo como suporte para as decisões terapêuticas que forem sendo tomadas²⁵. Outro aspecto fulcral é que o FMISO-F18 apenas detecta hipóxia em células viáveis e não em tecido necrótico, uma vez que após a morte celular a corrente de transporte de electrões que permite a redução do radiofármaco não está activa. Os eléctrodos polarográficos não permitem esta distinção^{22,26-28}.

O FMISO-F18 tem sido o radiofármaco mais utilizado para o diagnóstico não invasivo de hipóxia tumoral e alvo de avaliação em vários estudos clínicos e pré-clínicos²⁹. A sua captação é homogénea na maioria dos tecidos normais, estando a sua distribuição inicial dependente do fluxo sanguíneo. Dos vários trabalhos consultados conclui-se que, a partir das 2 horas, a pO_2 é o fator determinante na retenção deste radiofármaco. A captação do FMISO-F18 é, contudo, bastante lenta e a relação alvo/fundo, nos tecidos hipóxicos, aumenta ao longo do tempo. Por isso, as imagens adquiridas tardiamente são mais informativas, sendo o tempo de biodistribuição deste radiofármaco, mais consensual, o de 4h^{22,26-28}.

Vários métodos têm sido propostos para valorizar a intensidade de captação do FMISO-F18. Inicialmente foram desenvolvidos modelos cinéticos, que envolviam a realização de colheitas sanguíneas e aquisições dinâmicas e demonstrou-se que o rácio alvo/actividade vascular (T/B) permitia a quantificação da hipóxia tumoral, de modo exacto e consistente. Contudo, esta abordagem era demasiado complexa e provou-se que é possível recorrer à utilização de regiões de referência, com o objectivo de normalizar a captação de FMISO-F18. A elevada correlação entre a actividade vascular e a actividade em regiões de referência (ventrículo esquerdo, aorta ascendente ou cerebelo), parece permitir a supressão das colheitas sanguíneas, agilizando o procedimento e sem prejuízo, significativo, da quantificação³⁰.

Um rácio T/B de 1,2 ou superior é, considerado como útil para diferenciar sub volume hipóxico de tecido tumoral sem hipóxia²¹.

Vários estudos clínicos confirmaram a importância da PET/CT com FMISO-F18, realizada em pré-tratamento, como preditora de prognóstico, nomeadamente no carcinoma da cabeça e pescoço²⁶, no cancro do pulmão³¹, no carcinoma do pâncreas³², nos cânceros ginecológicos³³, nos sarcomas³⁴ e, ainda, no cancro da mama hormono dependente que apresente hiper expressão de receptores hormonais para o estrogénio (ER positivos). Nestes tumores mamários, a PET/CT com FMISO-F18 demonstrou poder ser usada para prever o aparecimento da resistência à terapêutica hormonal, porque este fenómeno é mais frequente na presença de hipóxia tumoral. A hipóxia tumoral diminui significativamente os efeitos do estradiol e os efeitos de inibição do crescimento normalmente condicionados pelos anti estrogénicos, nos tumores da mama ER positivos. A hipóxia parece, assim, estar relacionada com a resistência endócrina no cancro da mama³⁵.

Rischin *et al.* demonstraram, pela primeira vez, o valor preditivo da PET/CT com FMISO-F18 na resposta obtida à quimio radioterapia em doentes com carcinoma da cabeça e pescoço. Estes autores constataram que a identificação pré-tratamento de hipóxia tumoral estava associada a elevado risco de falência da quimio radioterapia e que uma melhoria considerável na resposta à terapêutica era conseguida quando os doentes com hipóxia identificada na PET/CT com FMISO-F18 eram submetidos a um esquema terapêutico combinado que incluía, também, a administração de Tirapazamina, citotoxina conhecida por actuar em micro ambientes tumorais hipóxicos. Nos doentes em que não foi identificada hipóxia na PET/CT com FMISO-F18 pré-tratamento, não se constataram melhores respostas à terapêutica apesar da associação da Tirapazamina³⁶.

Há, ainda, evidência a apoiar que as células tumorais hipóxicas são mais resistentes à RT e sabe-se que as células bem oxigenadas são mais sensíveis aos efeitos citotóxicos da radiação ionizante, quando comparadas com células hipóxicas³⁷⁻³⁹. A oxigenação dos tecidos tumorais influencia a resposta obtida porque a eficácia da RT está estreitamente relacionada com a quantidade de radicais de oxigénio livres presente. Consequentemente, a dose de RT necessária para obter os mesmos resultados é bastante superior nos tecidos tumorais hipóxicos⁴⁰. A experiência, clínica e laboratorial, indica que para a radioterapia ser eficaz e causar os mesmos efeitos citotóxicos, a dose de radiação necessária nos tecidos tumorais hipóxicos tem que ser cerca de 3 vezes superior à que é necessária nos tumores normóxicos⁴¹. A possibilidade da administração de incrementos de dose de radioterapia aos sub volumes hipóxicos, através de IMRT, foi investigada por Chang e colaboradores que conseguiram, através desta técnica, um melhor controlo tumoral, sem aumentar a toxicidade aos tecidos normais⁴². Nos tumores da cabeça e pescoço (como são os dois casos aqui apresentados), pode considerar-se como clinicamente demonstrado que a administração de doses de radiação mais elevadas às áreas hipóxicas melhora o

controlo tumoral⁴³. Para além do objectivo do controlo local da doença através de um boost local de dose, a informação pré tratamento do estado de oxigenação do tumor fornece informações sobre a agressividade tumoral que deve ser tida em conta na decisão terapêutica. Na presença de hipóxia é focal, pode haver benefício em recorrer à IMRT com administração de doses elevadas aos sub volumes hipóxicos. Perante hipóxia difusa pode ser útil o recurso à citotoxina Tirapazamina ou a outras substâncias similares ou, ainda, a outro tipo de fármacos como sejam os fármacos anti crescimento tumoral⁴⁴.

Embora os casos clínicos apresentados não tenham sido óptimos para expor a potencialidade da técnica de planeamento de RT com base em imagens funcionais de PET/CT com FMISO-F18, demonstram a exequibilidade desta metodologia. No Doente 1, apesar de ser um caso paliativo, foi possível identificar as áreas hipóxicas do tumor, de forma a tentar maximizar a dose nessas localizações. No Doente 2 foi realizado um protocolo de QT + RT com dose pré definida de 70Gy/35fr. O facto de não estar disponível o equipamento de IMRT na nossa Instituição, impossibilitou a administração de uma dose mais elevada sobre o referido volume alvo mas ficou evidente a viabilidade e a potencial mais valia da utilização da PET/CT com FMISO-F18 no âmbito do planeamento de RT.

Embora seja indiscutível o valor desta modalidade imagiológica, são necessários mais trabalhos e estudos randomizados com maior número de doentes, para a sua validação e implementação clínica, bem como para o estabelecimento de protocolos de realização e interpretação dos estudos e, ainda, de algoritmos de abordagem dos doentes.

Conclusões

A PET/CT com FMISO-F18 como imagem de hipóxia tumoral é exequível e de fácil realização. A captação de FMISO-F18 indica a presença de áreas tumorais hipóxicas com elevada acuidade diagnóstica, sendo possível realizar a sua avaliação semi quantitativa recorrendo ao SUV_{max} e ao T/B.

Esta técnica apresenta-se como um método imagiológico promissor, não invasivo, permitindo identificar e quantificar hipóxia tumoral, aspecto biológico de elevado valor prognóstico por estar relacionado com maior agressividade tumoral e desenvolvimento de resistência às terapêuticas. Pode contribuir, ainda, para a personalização das estratégias terapêuticas em oncologia, nomeadamente através da optimização do planeamento da dose de RT, permitindo identificar sub volumes tumorais hipóxicos passíveis de beneficiar de incrementos de dose.

A PET/CT com FMISO-F18 foi bem tolerada pelos dois primeiros doentes que realizaram este procedimento no nosso Hospital e forneceu, nestas duas situações clínicas, informação funcional relevante para a optimização do planeamento da RT.

Referências Bibliográficas

1. Waterton JC, Pylkkanen L. Qualification of imaging biomarkers for oncology drug development. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):409-15.
2. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26(2):225-39.

3. Mees G, Dierckx R, Vangestel C, Van de Wiele C. Molecular imaging of hypoxia with radiolabelled agents. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(10):1674-86.

4. Roh JL, Cho KJ, Kwon GY, Ryu CH, Chang HW, Choi SH, et al. The prognostic value of hypoxia markers in T2-staged oral tongue cancer. *Oral Oncol*. 2009;45(1):63-8.

5. Semenza GL. Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Semin Cancer Biol.* 2009;19(1):12-6.
6. Liao D, Johnson RS. Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26(2):281-90.
7. Ferrer Albiach C, Conde Moreno A, Rodríguez Cordón M, Morillo Macías V, Bouché Babiloni A, Beato Tortajada I, et al. Contribution of hypoxia-measuring molecular imaging techniques to radiotherapy planning and treatment. *Clin Transl Oncol.* 2010;12(1):22-6.
8. Sato J, Kitagawa Y, Yamazaki Y, Hata H, Okamoto S, Shiga T, et al. 18F-fluoromisonidazole PET uptake is correlated with hypoxia-inducible factor-1 α expression in oral squamous cell carcinoma. *J Nucl Med.* 2013;54(7):1060-5.
9. Geets X, Grégoire V, Lee JA. Implementation of hypoxia PET imaging in radiation therapy planning. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;57(3):271-82.
10. Hodolic M, Fettich J, Kairemo K. Hypoxia PET tracers in EBRT dose planning in head and neck cancer. *Curr Radiopharm.* 2015.
11. Höckel M, Schlenger K, Höckel S, Vaupel P. Hypoxic cervical cancers with low apoptotic index are highly aggressive. *Cancer Res.* 1999;59(18):4525-8.
12. Henriques de Figueiredo B, Zacharatos C, Galland-Girodet S, Benech J, De Clermont-Gallerande H, Lamare F, et al. Hypoxia imaging with [18F]-FMISO-PET for guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancers. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(3):217-24.
13. Lin A, Hahn SM. Hypoxia imaging markers and applications for radiation treatment planning. *Semin Nucl Med.* 2012;42(5):343-52.
14. Halmos GB, Bruine de Bruin L, Langendijk JA, van der Laan BF, Pruijm J, Steenbakkers RJ. Head and neck tumor hypoxia imaging by 18F-fluoroazomycin-araboside (18F-FAZA)-PET: a review. *Clin Nucl Med.* 2014;39(1):44-8.
15. Grierson JR, Link JM, Mathis CA, Rasey JS, Krohn KA. A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole. *J Nucl Med.* 1989;30(3):343-50.
16. Bollineni VR, Collette S, Liu Y. Functional and molecular imaging in cancer drug development. *Chin Clin Oncol.* 2014;3(2):17.
17. Rajendran JG, Mankoff DA, O'Sullivan F, Peterson LM, Schwartz DL, Conrad EU, et al. Hypoxia and glucose metabolism in malignant tumors: evaluation by [18F]fluoromisonidazole and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Clin Cancer Res.* 2004;10(7):2245-52.
18. Rajendran JG, Krohn KA. F-18 fluoromisonidazole for imaging tumor hypoxia: imaging the microenvironment for personalized cancer therapy. *Semin Nucl Med.* 2015;45(2):151-62.
19. Hoigebazar L, Jeong JM. Hypoxia imaging agents labeled with positron emitters. *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:285-99.
20. Troost EG, Laverman P, Philippens ME, Lok J, van der Kogel AJ, Oyen WJ, et al. Correlation of [18F]FMISO autoradiography and pimonidazole [corrected] immunohistochemistry in human head and neck carcinoma xenografts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(10):1803-11.
21. Muzi M, Peterson LM, O'Sullivan JN, Fink JR, Rajendran JG, McLaughlin LJ, et al. 18F-Fluoromisonidazole Quantification of Hypoxia in Human Cancer Patients Using Image-Derived Blood Surrogate Tissue Reference Regions. *J Nucl Med.* 2015;56(8):1223-8.
22. Kudo T, Ueda M, Kuge Y, Mukai T, Tanaka S, Masutani M, et al. Imaging of HIF-1-active tumor hypoxia using a protein effectively delivered to and specifically stabilized in HIF-1-active tumor cells. *J Nucl Med.* 2009;50(6):942-9.
23. Wang W, Lee NY, Georgi JC, Narayanan M, Guillem J, Schöder H, et al. Pharmacokinetic analysis of hypoxia (18F)-fluoromisonidazole dynamic PET in head and neck cancer. *J Nucl Med.* 2010;51(1):37-45.
24. Janssen HL, Haustermans KM, Balm AJ, Begg AC. Hypoxia in head and neck cancer: how much, how important? *Head Neck.* 2005;27(7):622-38.
25. Peeters SG, Zegers CM, Yaromina A, Van Elmpt W, Dubois L, Lambin P. Current preclinical and clinical applications of hypoxia PET imaging using 2-nitroimidazoles. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;59(1):39-57.
26. Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, Dittmann H, Welz S, Reischl G, et al. Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J Nucl Med.* 2005;46(2):253-60.
27. Krohn KA, Link JM, Mason RP. Molecular imaging of hypoxia. *J Nucl Med.* 2008;49 Suppl 2:129S-48S.
28. Padhani A. PET imaging of tumour hypoxia. *Cancer Imaging.* 2006;6:S117-21.
29. Peeters SG, Zegers CM, Lieuwes NG, van Elmpt W, Eriksson J, van Dongen GA, et al. A comparative study of the hypoxia PET tracers [¹⁸F]HX4, [¹⁸F]FAZA, and [¹⁸F]FMISO in a preclinical tumor model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(2):351-9.
30. Fleming IN, Manavaki R, Blower PJ, West C, Williams KJ, Harris AL, et al. Imaging tumour hypoxia with positron emission tomography. *Br J Cancer.* 2015;112(2):238-50.
31. Askoxyllakis V, Dinkel J, Eichinger M, Stieltjes B, Sommer G, Strauss LG, et al. Multimodal hypoxia imaging and intensity modulated radiation therapy for unresectable non-small-cell lung cancer: the HIL trial. *Radiat Oncol.* 2012;7:157.
32. Segard T, Robins PD, Yusoff IF, Ee H, Morandau L, Campbell EM, et al. Detection of hypoxia with 18F-fluoromisonidazole (18F-FMISO) PET/CT in suspected or proven pancreatic cancer. *Clin Nucl Med.* 2013;38(1):1-6.
33. Kim BW, Cho H, Chung JY, Conway C, Ylaja K, Kim JH, et al. Prognostic assessment of hypoxia and metabolic markers in cervical cancer using automated digital image analysis of immunohistochemistry. *J Transl Med.* 2013;11:185.
34. Eary JF, Link JM, Muzi M, Conrad EU, Mankoff DA, White JK, et al. Multiagent PET for risk characterization in sarcoma. *J Nucl Med.* 2011;52(4):541-6.
35. Cheng J, Lei L, Xu J, Sun Y, Zhang Y, Wang X, et al. 18F-fluoromisonidazole PET/CT: a potential tool for predicting primary endocrine therapy resistance in breast cancer. *J Nucl Med.* 2013;54(3):333-40.
36. Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, Binns D, Corry J, Porceddu S, et al. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2098-104.
37. Höckel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(4):266-76.
38. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med.* 2001;7(8):345-50.
39. Gagel B, Piroth M, Pinkawa M, Reinartz P, Zimny M, Kaiser HJ, et al. pO polarography, contrast enhanced color duplex sonography (CDS), [18F] fluoromisonidazole and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography: validated methods for the evaluation of therapy-relevant tumor oxygenation or only bricks in the puzzle of tumor hypoxia? *BMC Cancer.* 2007;7:113.
40. Arabi M, Piert M. Hypoxia PET/CT imaging: implications for radiation oncology. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;54(5):500-9.
41. Evans SM, Koch CJ. Prognostic significance of tumor oxygenation in humans. *Cancer Lett.* 2003;195(1):1-16.
42. Chang JH, Wada M, Anderson NJ, Lim Joon D, Lee ST, Gong SJ, et al. Hypoxia-targeted radiotherapy dose painting for head and neck cancer using (18)F-FMISO PET: a biological modeling study. *Acta Oncol.* 2013;52(8):1723-9.
43. Sovik A, Malinen E, Skogmo HK, Bentzen SM, Bruland OS, Olsen DR. Radiotherapy adapted to spatial and temporal variability in tumor hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(5):1496-504.
44. Hendrickson K, Phillips M, Smith W, Peterson L, Krohn K, Rajendran J. Hypoxia imaging with [F-18] FMISO-PET in head and neck cancer: potential for guiding intensity modulated radiation therapy in overcoming hypoxia-induced treatment resistance. *Radiother Oncol.* 2011;101(3):369-75.