

Prevalência de metástases exclusivas em membros inferiores em exames de PET/TC com $^{18}\text{F-NaF}$ *

Prevalence of exclusive lower extremity metastases at $^{18}\text{F-NaF}$ PET/CT

Monique Beraldo Ordones¹, Agnes Araujo Valadares², Paulo Schiavom Duarte³, Heitor Naoki Sado³, Marcos Santos Lima⁴, Giovanna Carvalho⁴, Marcelo Tatit Sapienza⁵, Carlos Alberto Buchpiguel⁶

Ordones MB, Valadares AA, Duarte PS, Sado HN, Lima MS, Carvalho G, Sapienza MT, Buchpiguel CA. Prevalência de metástases exclusivas em membros inferiores em exames de PET/TC com $^{18}\text{F-NaF}$. Radiol Bras. 2015 Mai/Jun;48(3):143-147.

Resumo **Objetivo:** Avaliar a prevalência de metástases exclusivas em membros inferiores, subdivididas em lesões femorais e abaixo dos joelhos, em exames de PET/TC com $^{18}\text{F-NaF}$.

Materiais e Métodos: Mil exames consecutivos foram retrospectivamente avaliados para a presença de captações exclusivas em membros inferiores sugestivas de comprometimento metastático. Os diagnósticos presuntivos dessas captações foram posteriormente obtidos pela avaliação de outros exames realizados.

Resultados: Não foram observadas captações exclusivas sugestivas de metástases abaixo dos fêmures na nossa casuística. Foi observada captação exclusiva no terço superior do fêmur com diagnóstico de metástase em dois pacientes.

Conclusão: A prevalência de metástase exclusiva abaixo dos fêmures é baixa e a realização do exame da cabeça até os joelhos é adequada na maioria dos casos.

Unitermos: PET/TC; $^{18}\text{F-NaF}$; Cintilografia; Osso; Metástase.

Abstract **Objective:** To evaluate the prevalence of exclusive lower extremity metastases, specifically in the femur and below the knee, observed at $^{18}\text{F-NaF}$ PET/CT.

Materials and Methods: One thousand consecutive PET/CT studies were retrospectively evaluated for the presence of exclusive uptake in lower extremities suggesting metastatic involvement. The presumptive diagnoses based on such uptakes were subsequently obtained by evaluation of other imaging studies.

Results: No exclusive uptake suggestive of metastasis below the femur was observed in the present series. Exclusive uptake was observed in the proximal femur with a presumptive diagnosis of metastasis in two patients.

Conclusion: The prevalence of exclusive metastasis below the femur is low and scanning from head to knees is appropriate in most cases.

Keywords: PET/CT; $^{18}\text{F-NaF}$; Scintigraphy; Bone; Metastasis.

* Trabalho realizado no Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira (Icesp) e no Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InRad/HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

1. Médica Residente do Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InRad/HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

2. Médica Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

3. Doutores, Médicos Assistentes do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira (Icesp), São Paulo, SP, Brasil.

4. Médicos Assistentes do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira (Icesp), São Paulo, SP, Brasil.

5. Livre-docente, Professor do Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

6. Livre-docente, Professor Titular do Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Monique Beraldo Ordones. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Setor de Medicina Nuclear. Avenida Doutor Arnaldo, 251, Sumaré. São Paulo, SP, Brasil, 01255-000. E-mail: moniqueordones@yahoo.com.br.

Recebido para publicação em 15/6/2014. Aceito, após revisão, em 10/11/2014.

INTRODUÇÃO

A cintilografia óssea é um dos exames mais realizados pela medicina nuclear, oferecendo a vantagem de avaliação do corpo inteiro em um único exame, relativo baixo custo e alta sensibilidade⁽¹⁻³⁾. Atualmente, o principal radiofármaco utilizado na maioria dos serviços é o metilendifosfonato marcado com tecnécio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$), no entanto, outros radiofármacos podem ser utilizados para avaliação de alterações ósseas, destacando-se o uso crescente do flúor-18 na forma de fluoreto de sódio ($^{18}\text{F-NaF}$)⁽²⁻⁴⁾.

O $^{18}\text{F-NaF}$, um emissor de pósitrons com meia-vida física de 110 minutos, foi o primeiro traçador utilizado para a realização de imagens de esqueleto, sendo introduzido por Blau et al. em 1962 e aprovado para uso clínico pela U.S. Food and Drug Administration em 1972^(5,6). Em meados da década de 70, o fluoreto foi substituído pelos $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -polifosfonatos, tanto pela maior disponibilidade de geradores $^{99\text{m}}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ como pelas melhores características dos $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -polifosfonatos para a utilização em gama câmaras. O meca-

nismo de captação do ¹⁸F-NaF é análogo ao do ^{99m}Tc-MDP, ocorrendo a troca de íons ¹⁸F- por OH- na superfície da matriz de hidroxiapatita do osso, porém, com melhores características farmacocinéticas, incluindo o rápido clareamento sanguíneo e a maior captação do fluoreto pelo osso (cerca de duas vezes maior que a do ^{99m}Tc-MDP), resultando em uma melhor relação alvo-não alvo em curto intervalo de tempo^(7,8). A superioridade farmacocinética do fluoreto associada a maior resolução espacial e maior sensibilidade da tomografia por emissão de pósitrons (PET) permitem a formação de imagens de melhor qualidade quando comparadas à cintilografia plana e à tomografia por emissão de fóton único.

No Brasil, o radiofármaco ¹⁸F-NaF é produzido desde 2008 pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares e o exame está sendo realizado em várias instituições brasileiras. Desta forma, torna-se indispensável uma avaliação mais adequada do uso dessa técnica e é indubitável a necessidade de definição do melhor protocolo para a aquisição das imagens, a fim de que os custos se tornem menos elevados, permitindo a disseminação mais rápida do exame no País. Neste sentido, não existe na literatura um protocolo definido da extensão do corpo a ser estudada, sendo frequentemente realizada aquisição de imagens de corpo inteiro de forma similar à cintilografia óssea. Por outro lado, a pesquisa de metástases por PET/CT com ¹⁸F-FDG ou outros radiofármacos frequentemente é realizada apenas até a porção proximal dos membros inferiores, em razão da baixa prevalência de lesões exclusivas na porção distal dos membros na maioria dos tumores. Devido à meia-vida física curta do radiofármaco, a redução do tempo decorrente da aquisição da imagem de uma menor extensão do corpo pode implicar em um aumento no número de exames realizados com a mesma atividade de radiofármaco entregue e, por consequência, em uma redução dos custos envolvidos.

Objetivo

Avaliar a prevalência de metástases exclusivas em membros inferiores, mais especificamente aquelas abaixo dos fêmures, em exames de PET/CT com ¹⁸F-NaF.

MATERIAIS E MÉTODOS

Mil exames consecutivos foram retrospectivamente avaliados. Estes exames foram realizados no período de junho de 2011 a janeiro de 2013. Os exames com captações exclusivas em membros inferiores foram inicialmente classificados em três categorias: pouco sugestiva de metástase; indefinida; sugestiva de metástase. Os diagnósticos presuntivos destas captações periféricas exclusivas foram posteriormente estabelecidos pela avaliação de outros exames realizados ou pela reanálise das imagens tomográficas dos exames de PET/CT por médico radiologista com experiência em imagens do sistema musculoesquelético. Com base nos diagnósticos presuntivos, os pacientes foram posteriormente realocados em duas categorias: captação provavelmente maligna e captação provavelmente benigna. As captações provavelmente

malignas foram posteriormente classificadas em femorais ou abaixo dos fêmures.

As imagens de PET/CT foram obtidas em equipamento Discovery GE 690. Foi administrada atividade de 185 MBq (5 mCi) de ¹⁸F-NaF para cada paciente e as aquisições foram iniciadas aproximadamente 60 minutos após administração do radiofármaco. As imagens de PET do corpo inteiro foram realizadas em formato tridimensional com *time-of-flight*, com 1 minuto por posição da maca, 15 cm de espessura do corte e 3 cm de sobreposição entre os cortes (totalizando 13 a 15 posições de maca na dependência da altura do paciente). A TC de corpo inteiro foi realizada com 120 kVp, 30 mAs, 0,5 segundo por rotação, *pitch* de 1,0 e espessura do corte de 3,75 mm.

RESULTADOS

Vinte e seis pacientes apresentaram captações exclusivas em membros inferiores. Em dois pacientes essas captações foram inicialmente classificadas como metástases, em 13 como indefinidas e em 11 como pouco sugestivas de metástases. Uma das captações exclusivas classificadas como metástases no trocanter maior do fêmur direito (Figura 1A) foi posteriormente classificada como provavelmente benigna, pois a imagem de TC de pelve realizada após 15 meses mostrou área de possível calcificação heterotópica nesta região (Figura 1B). A outra captação classificada inicialmente como metástase foi confirmada como maligna por exame de ressonância magnética (RM) e estava localizada no colo do fêmur direito (Figura 2) – o paciente apresentava neoplasia de pulmão. Dos 13 pacientes com captações exclusivas em membros inferiores classificadas como indefinidas, na reanálise das imagens e na avaliação de outros exames duas foram classificadas como provavelmente malignas. Uma delas se localizava na região intertrocanterica esquerda e foi considerada sugestiva de comprometimento secundário pela RM (Figura 3) – a paciente apresentava neoplasia de mama com metástases em fígado e pulmão. A outra se localizava na região distal do fêmur esquerdo e foi confirmada como maligna pela própria imagem da TC da PET/CT, que caracterizou infiltração óssea por metástase de melanoma em tecido mole adjacente (Figura 4) – o paciente apresentava múltiplas áreas nodulares em tecidos moles compatíveis com comprometimento pela doença de base. As demais captações indefinidas foram classificadas como provavelmente benignas pela reanálise da PET/CT ou por outros exames de imagem realizados posteriormente. As 11 captações originalmente classificadas como pouco sugestivas de metástase foram classificadas como benignas no acompanhamento e na reanálise das imagens. Desta forma, dos 1.000 pacientes analisados, somente 2 apresentaram captações ósseas exclusivas em membros inferiores sugestivas de metástases ósseas, as duas no terço proximal dos fêmures, e um terceiro paciente apresentava múltiplas metástases de melanoma em tecidos moles, com uma destas metástases infiltrando a região distal do fêmur esquerdo.

Figura 1. Imagem de PET com ¹⁸F-NaF (A) mostra reação osteogênica na região do trocanter maior e sulco intertrocanterico femoral à direita, suspeita para acometimento secundário pela doença de base. Imagens coronal (B) e axial (C) de TC de pelve realizada após 15 meses revelam área de possível calcificação heterotópica nesta região, classificada como lesão provavelmente benigna.

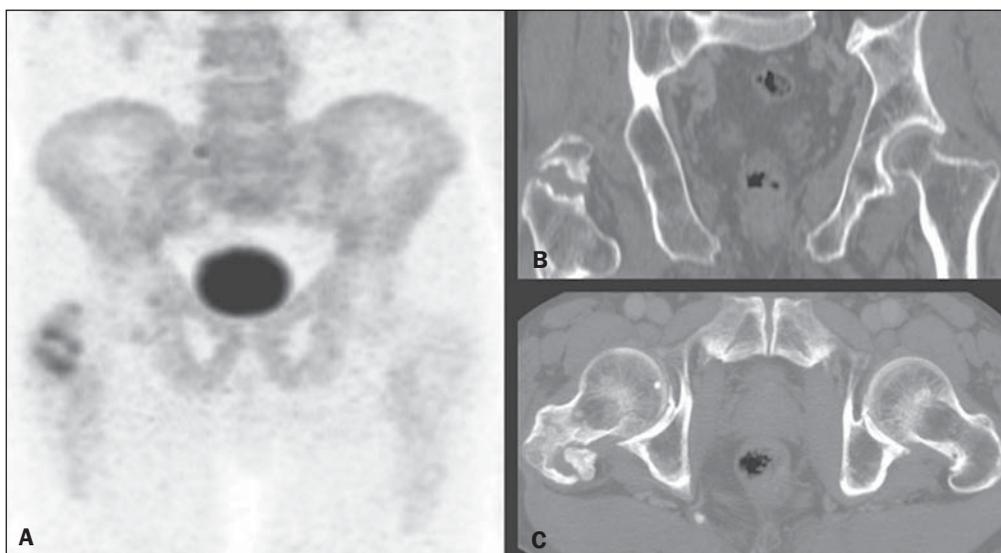


Figura 2. Imagens coronais de fusão PET-TC (A) e PET (B) com ¹⁸F-NaF mostram reação osteogênica em cabeça e colo de fêmur direito, suspeita de acometimento ósseo secundário à doença de base. Corte coronal de RM de pelve ponderada em T1 com supressão do sinal de gordura após infusão venosa de gadolínio (C) mostra lesão expansiva infiltrando a medular óssea da cabeça e colo femorais à direita, sugestiva de aspecto secundário. Nota-se ainda lesão medular na diáfise femoral, suspeita de acometimento secundário.

DISCUSSÃO

Apesar de a presença de metástases únicas no esqueleto não ser achado incomum, a prevalência de metástase exclusiva em membros inferiores detectada pela cintilografia óssea é baixa^(9,10). Esta prevalência já foi avaliada por exames realizados com ^{99m}Tc-MDP utilizando gama câmara^(9,10) e alguns relatos de caso descrevem este achado considerado raro, principalmente quando a metástase é localizada abaixo dos fêmures^(11,12). No entanto, apesar desta baixa prevalência de metástases em membros inferiores, os protocolos atuais para a realização de cintilografia óssea com ^{99m}Tc-MDP continuam a preconizar a realização de imagens de corpo inteiro^(13,14). Com o advento das imagens de cintilografia óssea com ¹⁸F-NaF em equipamento de PET/TC, surgiu a questão da extensão do segmento corporal a ser analisado, uma vez que a aquisição de imagens de uma menor extensão do corpo pode levar a uma redução do tempo de exame e, por consequência, a um maior número de exames a ser realizado com a mesma atividade de material radioativo rece-

bida. Apesar de o protocolo da Society of Nuclear Medicine sobre ¹⁸F-NaF PET/TC⁽⁸⁾ não deixar claro sobre a extensão do corpo a ser avaliada, no tópico que se refere ao posicionamento do paciente é citado o protocolo desta mesma sociedade sobre a utilização da ¹⁸F-FDG PET/TC, em que se preconiza a realização de imagens da base do crânio até a raiz das coxas⁽¹⁵⁾. Além disso, alguns serviços⁽¹⁶⁾ preconizam imagens até o meio das coxas, possivelmente também com base nos protocolos utilizados para a realização dos exames PET/TC com ¹⁸F-FDG^(15,17). Apesar dessa discussão, nenhum estudo foi publicado até o momento avaliando a prevalência de metástase óssea única em membros inferiores, mais particularmente daquela abaixo dos fêmures, detectada em exames de PET/TC com ¹⁸F-NaF. Nesta análise retrospectiva de 1.000 exames consecutivos realizados em nossa instituição, houve somente três casos de metástases exclusivas em membros inferiores, sendo que em um dos pacientes a metástase era, na realidade, para tecido mole com extensão para o tecido ósseo adjacente. Portanto, na nossa casuística

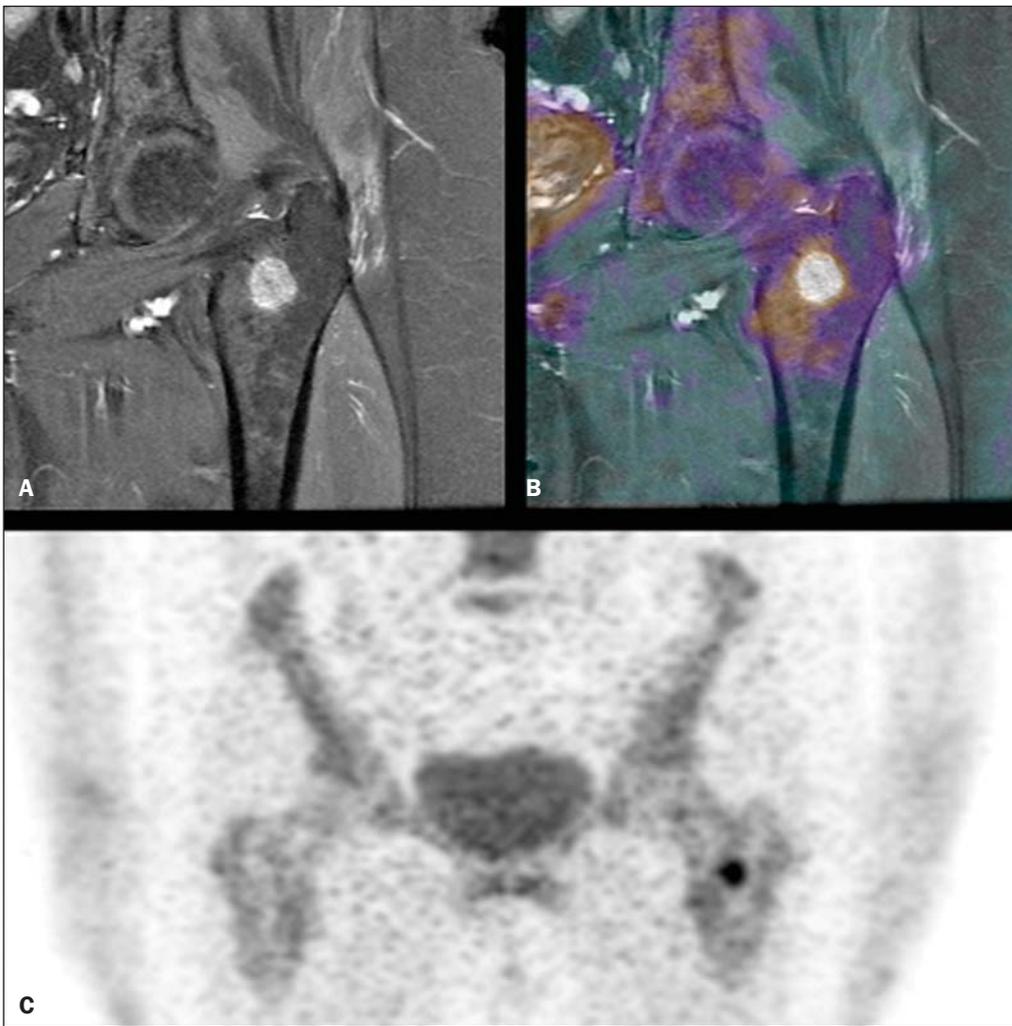


Figura 3. Corte coronal de RM de quadril esquerdo ponderada em T1 com supressão do sinal de gordura após infusão venosa de gadolínio (A) mostra lesão nodular com 1,7 cm na região introtrocantérica. Corte coronal de PET com ^{18}F -NaF (C) mostra hiper captação focal na mesma região, suspeita para acometimento secundário. Fusão de imagens coronais de PET com ^{18}F -NaF e RM de quadril esquerdo (B) revela a correspondência dos achados metabólicos e anatômicos.

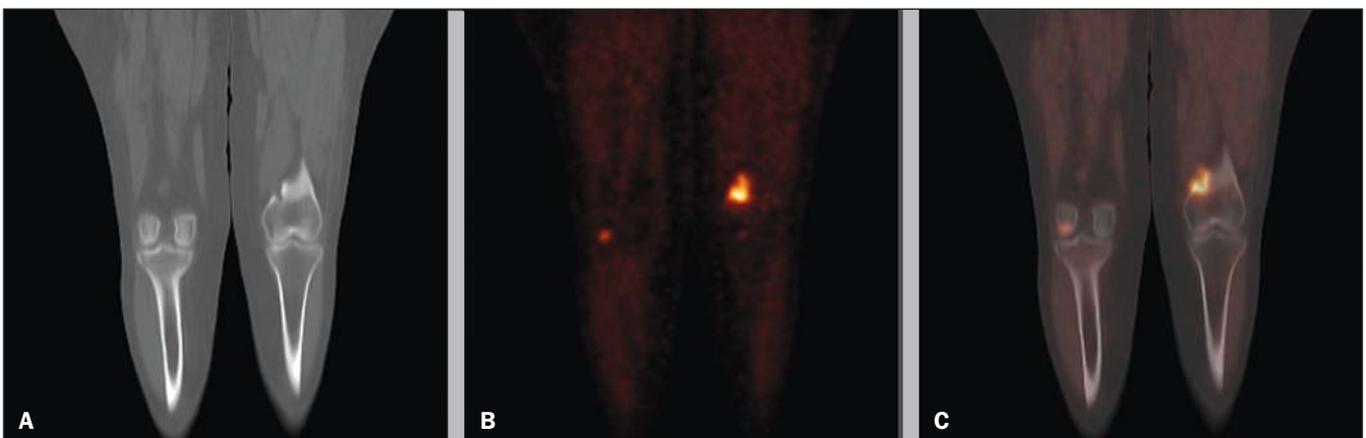


Figura 4. Imagens coronais de TC (A), PET (B) e fusão de PET/TC com ^{18}F -NaF (C) mostram reação osteogênica na região metafisária distal do fêmur esquerdo, sugestiva de infiltração óssea metastática de melanoma. Observa-se ainda reação osteogênica no joelho direito, de provável origem osteodegenerativa.

a prevalência de metástases ósseas exclusivas em membros inferiores foi apenas 0,2%, sendo que as duas metástases descritas ocorreram no terço proximal dos fêmures.

Logo, como demonstrado nos trabalhos prévios publicados para cintilografia óssea com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP^(9,10) e como confirmado pelos nossos resultados em exames com ^{18}F -NaF

em equipamento de PET/TC, a prevalência de metástases exclusivas em membros inferiores, principalmente as abaixo dos fêmures, é baixa, de maneira que a realização da imagem até os joelhos pode ser adequada na maioria dos casos. Esta redução na extensão do corpo a ser avaliada durante o exame pode reduzir o tempo de aquisição em cerca de 4

minutos (25%), o que implica num maior número de exames a ser realizado com a mesma atividade fornecida, dada a meia-vida curta do radiofármaco (110 minutos).

Outro aspecto a ser considerado na análise da nossa casuística é que, apesar de as metástases ósseas nos dois pacientes serem exclusivas em membros inferiores, em pelo menos um deles este não era o único sítio metastático e a paciente com neoplasia de mama apresentava também metástases pulmonares e hepáticas. Desta forma, nesta paciente a área de metástase óssea não é considerada, por definição⁽¹⁸⁾, metástase única, e, portanto, sua presença não muda o estágio da doença. Do ponto de vista de definição do estágio da doença, a realização de imagens de membros inferiores só alteraria este parâmetro em 0,1% dos pacientes na nossa amostra.

CONCLUSÃO

A prevalência de captações exclusivas nos membros inferiores sugestivas de metástases é baixa e estas metástases ósseas exclusivas ocorrem predominantemente nos fêmures. Desta forma, a realização do exame de ¹⁸F-NaF PET/TC no segmento corporal que vai da cabeça até os joelhos é adequada na maioria dos casos quando este exame é solicitado para a pesquisa de metástases.

REFERÊNCIAS

1. Brenner AI, Koshy J, Morey J, et al. The bone scan. *Semin Nucl Med.* 2012;42:11–26.
2. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1766–74.
3. Iagaru A, Mitra E, Yaghoubi SS, et al. Novel strategy for a cocktail 18F-fluoride and 18F-FDG PET/CT scan for evaluation of malignancy: results of the pilot-phase study. *J Nucl Med.* 2009;50:501–5.
4. Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med.* 1962;3:332–4.
5. Blau M, Ganatra R, Bender MA. 18 F-fluoride for bone imaging. *Semin Nucl Med.* 1972;2:31–7.
6. Grant FD, Fahey FH, Packard AB, et al. Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med.* 2008;49:68–78.
7. Segall G, Delbeke D, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for sodium 18F-fluoride PET/CT bone scans 1.0. *J Nucl Med.* 2010;51:1813–20.
8. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, et al. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2003;14:1234–40.
9. Boxer DI, Todd CE, Coleman R, et al. Bone secondaries in breast cancer: the solitary metastasis. *J Nucl Med.* 1989;30:1318–20.
10. Duarte PS. Metatarsal metastasis from lung cancer read as a benign process on Tc-99m MDP scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2007;32:501–3.
11. Wu B, Xiu Y, Jiang L, et al. SPECT/CT imaging of patella metastasis from a squamous carcinoma of the lung. *Clin Nucl Med.* 2013;38:125–7.
12. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, et al. Bone scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:BP99–106.
13. Donohoe KJ, Henkin RE, Royal HD, et al. Procedure guideline for bone scintigraphy: 1.0. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 1996;37:1903–6.
14. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med.* 2006;47:885–95.
15. Even-Sapir E, Mishani E, Flusser G, et al. 18F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2007;37:462–9.
16. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:181–200.
17. Hoshi M, Takada J, Ieguchi M, et al. Prognostic factors for patients with solitary bone metastasis. *Int J Clin Oncol.* 2013;18:164–9.
18. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;55:448–57.