

PET/CT DOTA-⁶⁸Ga

Autores: Marco Antônio Condé de Oliveira¹, Paola E. Poggio Smanio², Gustavo Gomes³, Allan de Oliveira Santos⁴

- 1. Médico nuclear do Grupo Fleury, Hospital Alemão Osvaldo Cruz e do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo - SP.*
- 2. Médica nuclear e Cardiologista. Gerente médica do Centro de Diagnóstico do Grupo Fleury e chefe do serviço de medicina nuclear do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo - SP.*
- 3. Médico Nuclear e Diretor da Qualidade do Núcleo, Centro de Medicina Nuclear, Brasília- DF*
- 4. Médico Nuclear do Serviço de Medicina Nuclear da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e da Medicina Nuclear e Diagnóstico (MN&D), Campinas- SP*

Resumo:

Essa diretriz foi desenvolvida pela Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear com o objetivo de ajudar os médicos nucleares na recomendação, realização, interpretação e descrição do exame de PET/CT com análogos da somatostatina marcados com Gálio-68 (PET/CT DOTA-⁶⁸Ga). As determinações dessa diretriz devem ser vistas como um guia geral. Cada serviço de medicina nuclear e cada paciente têm suas particularidades que devem sempre ser levadas em consideração na criação de protocolos, indicação dos exames e interpretação das imagens.

Palavras chave:

Tumores neuroendócrinos, PET/CT DOTA-⁶⁸Ga, análogos da somatostatina marcados

Informações gerais sobre o exame:

Os tumores neuroendócrinos são um grupo heterogêneo de neoplasias com origem em células endócrinas de diversos órgãos e tecidos como, medular da adrenal, hipófise,

paratireoide, tireoide, pâncreas ou do trato respiratório ou gastrointestinal. Existem várias formas de classificação desses tumores, sendo a da Organização Mundial da Saúde uma das mais utilizadas pela praticidade e pelo potencial de predição prognóstica. Essa classificação leva em consideração a contagem mitótica e a expressão do Ki67 e divide os tumores em G1, G2 e G3. Os tumores G1 são os mais diferenciados e apresentam maior expressão dos receptores de somatostatina, enquanto os tumores G3, chamados de carcinomas neuroendócrinos, são menos diferenciados, apresentam pouca ou nenhuma expressão de receptores e tendem a apresentar alto metabolismo glicolítico, sendo melhor caracterizados nas imagens com PET/CT com FDG-¹⁸F.

O objetivo básico do exame PET/CT DOTA-⁶⁸Ga é caracterizar a presença de lesões que tenham expressão dos receptores de somatostatina. Os análogos marcados da somatostatina disponíveis para imagem PET (DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE) apresentam alta afinidade para os receptores de somatostatina, com maior resolução e melhor farmacocinética e devem ser preferidos em relação aos análogos marcados com Índio-111 (Octreoscan®) e Tecnécio-99m. Na indisponibilidade do PET/CT DOTA-⁶⁸Ga, esses últimos ainda continuam ótimas opções de imagem no manejo dos pacientes com tumores neuroendócrinos.

A sensibilidade do exame está relacionada ao tamanho e ao grau de expressão dos receptores da somatostatina nas lesões. Algumas causas relevantes de falso positivo que podem afetar a especificidade do exame incluem: captação fisiológica no processo uncinado do pâncreas, captação fisiológica em baço acessório ou esplenose, captação inespecífica em processos inflamatórios e em alterações osteodegenerativas, fraturas, meningioma, outras neoplasias e contaminação urinária. A análise conjunta detalhada com a tomografia computadorizada, preferencialmente contrastada, ajuda a eliminar grande parte dos falsos positivos. Em meta-análise recente com inclusão de 22 artigos e 2.105 pacientes, a sensibilidade e especificidade do exame foram de 93% e 96%, respectivamente.

Tumores com alta expressão de receptores da somatostatina:

Tumores gastroenteropancreáticos funcionantes e não funcionantes (carcinoides, gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma, etc), tumores do sistema simpático adrenal (feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma, ganglioneuroma), carcinoma medular de tireoide, adenoma hipofisário, meduloblastoma, carcinoma de células de

Merkel, câncer de pulmão de pequenas células e meningioma. Estes representam, portanto, atualmente as indicações mais frequentes do uso de PET DOTA-⁶⁸Ga.

Tumores com baixa expressão de receptores da somatostatina:

Câncer de mama, melanoma, linfoma, carcinoma de próstata, câncer de pulmão não pequenas células, sarcomas, carcinoma de células renais, câncer diferenciado de tireoide, astrocitoma e ependimoma. Por geralmente apresentarem baixa esses tumores não são habitualmente avaliados pelo método.

Indicações

A indicação básica do exame é a realização de imagens de tumores neuroendócrinos que apresentam expressão de receptores da somatostatina. Nesses tumores, o exame tem indicação para:

- 1) Estadiamento de doença conhecida.
- 2) Localização de tumor primário em pacientes com sinais clínicos ou laboratoriais de doença.
- 3) Localização de tumor primário em pacientes com metástase conhecida (por exemplo, linfonodo metastático).
- 4) Seguimento de pacientes com tumor neuroendócrino conhecido com objetivo de detecção de doença residual, recorrente ou progressiva (reestadiamento), inclusive naqueles com aumento de marcadores tumorais.
- 5) Determinação e quantificação da presença de receptores da somatostatina através de parâmetros visual e semiquantitativo (SUV), para fins de estratificação prognóstica e seleção terapêutica (terapia com análogos da somatostatina marcados ou não).
- ~~6) Selecionar pacientes com doença metastática para radiopeptideoterapia~~

Deve-se ter cautela na avaliação terapêutica com PET/CT DOTA-⁶⁸Ga em pacientes com tumores neuroendócrinos, pois a redução da captação nas lesões não necessariamente significa resposta terapêutica. A perda da diferenciação tumoral com redução da expressão dos receptores é uma hipótese que deve ser levada em conta nesses casos. A

análise da evolução morfológica das lesões com a tomografia do próprio PET/CT, com PET/CT FDG-¹⁸F ou com a ressonância magnética, bem como a análise clínica e laboratorial, devem ser incorporadas à avaliação funcional do PET DOTA-⁶⁸Ga.

Contra-indicações relativas: amamentação e gravidez. Cada caso deve ser analisado isoladamente e devem ser pesados os riscos e benefícios.

Duração do exame: cerca de 2 horas no total.

PREPARO

Informações pertinentes à realização do procedimento:

Existe controvérsia na literatura a respeito da necessidade de suspensão dos análogos da somatostatina não marcados antes da realização de PET/CT DOTA-⁶⁸Ga. Para os análogos de meia vida curta a suspensão por um dia é suficiente. Uma solução para os análogos de meia vida longa é realizar o exame logo antes da (próxima) dose mensal, não acarretando, assim, interrupção do tratamento.

Não há necessidade de jejum, exceto se houver opção por realizar a tomografia com contraste endovenoso.

Radiofármaco e Atividade adulto:

Pelo menos três análogos marcados com gálio-68 são descritos na literatura: DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE, sem superioridade evidente demonstrada de qualquer um deles. No Brasil, o radiofármaco pode ser obtido através de doses calibradas pelo IPEN ou *in loco* com geradores de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga e módulos de marcação.

O radiofármaco deve ser administrado em acesso venoso periférico com doses de 100 a 260 MBq – 2,7 a 7 mCi.

O órgão crítico é o baço, que recebe a maior quantidade de radiação, seguido pelo epitélio urotelial da bexiga, rins e fígado. A dose efetiva estimada por exame é de 4,8,

4,3 e 3,1 mSv para DOTA-TATE, DOTA-TOC e DOTA-NOC, respectivamente, sem incluir a exposição resultante das imagens CT.-

A definição da atividade a ser administrada deve levar em conta as características do aparelho de cada serviço de medicina nuclear, além do peso (uma atividade em torno de 185MBq [5 mCi] por 70 kg é recomendada) e faixa etária do paciente. Para pacientes pediátricos a atividade deverá ser reduzida ao mínimo para uma aquisição de boa qualidade diagnóstica (a dose pode ser ajustada por exemplo para 2,0 MBq/kg de peso corpóreo (cerca de 0,06 mCi/kg), principalmente em casos onde serão necessários exames seriados. A quantidade de análogo injetada não ultrapassa 50 µg e não é esperado efeito farmacológico.

Marcação e controle de qualidade:

Devem ser realizados de acordo com as normas do fabricante. No Brasil, as doses são fornecidas pelo IPEN ou a marcação é realizada em módulo específico com geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

Aquisição:

PET/CT dedicado.

Imagens realizadas cerca de 1 hora após administração do radiofármaco. Manter tempo de aquisição após administração do radiofármaco semelhante em relação aos exames anteriores.

Os parâmetros de aquisição da tomografia e do PET (tempo/bed, kV, mAs) devem ser estabelecidos em cada serviço levando em consideração a sensibilidade do equipamento, dose injetada, peso e idade do paciente e tipo de tomografia (apenas correção de atenuação / localização anatômica ou tomografia diagnóstica).

Aquisição de corpo inteiro (topo da cabeça até terço médio das coxas) com os braços elevados. Imagens dedicadas da cabeça e pescoço devem ser realizadas com os braços abaixados e adicionais dos membros superiores e inferiores, quando houver indicação.

Recomendado, a critério de cada serviço, aquisição de tomografia diagnóstica com administração de contraste iodado por via oral e endovenosa, se não houver contraindicação. Caso o paciente tenha exame contrastado recente, sugerimos não

administrar novamente o contraste iodado endovenoso. Se necessário, a água pode ser utilizada como contraste via oral negativo.

Em casos selecionados, a aquisição de série dedicada de tórax em inspiração pode melhorar a detectabilidade de lesões pulmonares.

A bexiga deve ser esvaziada antes da realização das imagens.

Avaliação das imagens

Dados relevantes para análise da imagem incluem: história completa, incluindo relato de biópsia, cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia com análogos da somatostatina marcados ou não, avaliação de sintomas funcionais, resultados de marcadores laboratoriais (como cromogranina A, enolase neurônio específica e ácido 5-hidroxi-indol-acético) e outros exames de imagem (incluindo cintilografia com análogos da somatostatina ou PET/CT DOTA-⁶⁸Ga anteriores ou com FDG-¹⁸F).

A distribuição fisiológica deve ser conhecida para evitar interpretações equivocadas. A distribuição fisiológica do radiofármaco inclui: fígado, baço, hipófise, tireoide, rins, adrenais, processo uncinado do pâncreas, glândulas salivares, estômago, mamas, intestino e próstata. A captação no fígado e baço são as mais marcantes, notadamente a do baço, e conferem a base para o escore de Krenning: sem captação (escore 0), captação muito baixa, tênue (escore 1), captação evidente, mas menor ou igual ao fígado (escore 2), maior que o fígado (escore 3) e maior que o baço (escore 4). ESTA ESCALA É VALIDADA APENAS PARA O OCTREOSCAN

As áreas de captação devem ser correlacionadas com a anatomia e com as características tomográficas. Lesões sem captação, mas com alterações tomográficas relevantes devem também ser relatadas e interpretadas. Achados adicionais relevantes da tomografia sem relação com a patologia de base devem ser relatados à parte. A intensidade da captação deve ser relatada de forma visual e semiquantitativa (SUV). É importante lembrar que alguns tumores apresentam tipicamente pouca expressão de receptores, seja devido à histologia ou secundária à indiferenciação. Causas de falso negativo e positivo devem ser consideradas na análise. A comparação deve sempre ser realizada com exames disponíveis, sejam eles com o mesmo radiofármaco, com FDG-¹⁸F ou com outras metodologias (tomografia computadorizada e ressonância magnética).

Sempre que possível, um diagnóstico claro deve ser relatado na conclusão. Se necessário e apropriado, exames complementares podem ser sugeridos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Virgolini I, Ambrosini V et al Bomanji JB. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Oct;37(10):2004-10.
- 2) Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Oct;40(11):1770-80.
- 3) Haug AR, Rominger A, Mustafa M, et al. Treatment with octreotide does not reduce tumor uptake of (68)Ga-DOTATATE as measured by PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2011 Nov;52(11):1679-83.
- 4) Walker RC, Smith GT, Liu E, et al. Measured human dosimetry of 68Ga-DOTATATE. J Nucl Med. 2013 Jun;54(6):855-60.