



Instituto Politécnico
de Castelo Branco
Escola Superior
de Saúde
Dr. Lopes Dias



Cintigrafia com análogo de receptores de
somatostatina ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC -
adaptação de protocolo cintigráfico na avaliação de
Tumores Neuroendócrinos

Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias - Instituto Politécnico
de Castelo Branco

José Alexandre Domingues Silva

Trabalho de natureza profissional para suporte à candidatura ao Título de Especialista
em Medicina Nuclear

Castelo Branco, Julho de 2019

Preâmbulo

O presente trabalho, de carácter profissional, foi submetido ao Instituto Politécnico de Castelo Branco para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do Título de Especialista, de acordo com o Decreto-Lei n.º 206/2009 de 31 de Agosto publicado em Diário da República, 1ª Série – N.º 168.

A elaboração deste trabalho de investigação pretende abordar o processo de introdução de um novo Radiofármaco bem como a optimização do protocolo de aquisição, reflectindo a experiência profissional do autor no exercício das suas funções de Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica na Área de Medicina Nuclear, no Serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar Universitário do Porto.

No decorrer da sua atividade profissional a nível hospitalar, o autor deparou-se com a necessidade de modificação e optimização do protocolo de aquisição da Cintigrafia com análogo de receptores de somatostatina para avaliação de tumores neuroendócrinos, por introdução de um Radiofármaco com melhores características físicas, biológicas, comerciais e de acuidade diagnóstica.

Índice

Índice	4
1. Introdução.....	9
1.1. Metodologia	10
1.2. ^{99m} Tc-EDDA / HYNIC-TOC	11
1.2.1. Biodistribuição.....	12
1.2.2. Captação.....	12
1.2.3. Eliminação	13
2. Desenvolvimento	13
2.1. Indicações Clínicas	13
2.2. Pedido do exame	14
2.3. Preparação do doente	14
2.4. Recolha da Anamnese	15
2.5. Preparação do RF.....	15
2.6. Controlo de Qualidade do RF	15
2.7. Administração do RF.....	16
2.8. Aquisição de Imagens	16
2.9. Processamento de imagens.....	18
2.10. Cuidados pós-exame	18
3. Resultados/ Discussão	19
4. Considerações Finais.....	28
5. Bibliografia	31
Anexos	33
Anexo 1	33
Anexo 2.....	34

Índice de figuras

Figura 1- Estrutura do HYNIC-D-Phe 1 -Tyr 3 –octreotide (HYNIC-TOC).	11
Figura 2- Kit de Tektrotyd®.....	15
Figura 3- Representação esquemática dos protocolos de aquisição, tempo de aquisição de imagens com [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide] e com 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC.....	16
Figura 4- Varrimento de corpo inteiro às 24 e 48 horas com 111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide. Imagem realizada aquando do diagnóstico.....	19
Figura 5- Varrimento de corpo inteiro às 2 e 4 horas com 99mTc-EDDA/ HYNIC-TOC. Imagem de seguimento.....	20
Figura 6- Representação esquemática comparativa de ambos os protocolos analisados.....	22
Figura 9- Imagens estáticas do tórax e abdómen, A/P. Cintigrafia de 2014.....	24
Figura 10 – Imagens estáticas do abdómen, A/P. Cintigrafia de 2018.....	25
Figura 11- SPECT às 4h após a administração do RF, cortes axiais, sagitais e coronais, respectivamente. Cintigrafia de 2014.....	25
Figura 12- SPECT às 4h após a administração do RF, cortes axiais, sagitais e coronais, respectivamente. Cintigrafia de 2018.....	26
Figura 13- SPECT às 4h após a administração do RF, cortes axiais, sagitais e coronais, respectivamente. Cintigrafia de 2014.....	27
Figura 14- SPECT às 4h após a administração do RF, cortes axiais, sagitais e coronais, respectivamente. Cintigrafia de 2018.....	27

Índice de tabelas

Tabela 1- STT em tumores gastroenteropancreáticos neuroendócrinos (%).	9
Tabela 2- Parâmetros de aquisição do protocolo inicial.	18
Tabela 3- Parâmetros de aquisição do protocolo actual.....	22

Abreviaturas e siglas

A/P - Anterior e Posterior

NA - Não Aplicável

CHUP - Centro Hospitalar Universitário do Porto

CI - Corpo inteiro

MBq - MegaBecquerel

MN - Medicina Nuclear

mSv - MiliSievert

mGy - MiliGray

PET – *Positron Emission Tomography*/Tomografia por Emissão de Positrões

KeV – Kiloeléctron Volt

Kg - Quilograma

RF – Radiofármaco

RM – Ressonância Magnética

SPECT - *Single Photon Computed Tomography*/Tomografia Computorizada por Emissão de um Único Fotão

STT - Recetores de Somatostatina

TC – Tomografia Computorizada

TNEs - Tumores Neuroendócrinos

Resumo

Os Tumores Neuroendócrinos (TNEs) são neoplasias raras, que têm células com a capacidade de sintetizar aminas que podem funcionar como marcadores tumorais. Estes tumores expressam também uma grande quantidade de recetores de somatostatina (STT), que se revelam bastante úteis para o diagnóstico e tratamento dos mesmos. Como os TNEs têm uma elevada densidade de STT, é possível visualizar esses tumores com análogos de somatostatina radiomarcados.

O aparecimento de um novo RF (99mTc-EDDA/HYNIC-TOC), com características mais vantajosas para este fim, juntamente com o facto de não haver até à data *Guidelines* nacionais e/ou internacionais com protocolos estabelecidos e devidamente comprovados pela comunidade científica, levou a uma pesquisa sistemática da literatura procurando desenvolver um protocolo de aquisição ideal.

A realização deste trabalho, assente numa revisão bibliográfica mas sobretudo baseada na experiência profissional a nível hospitalar, tem como principal objectivo dar a conhecer as problemáticas e acções desenvolvidas na adaptação e optimização do protocolo para realização de uma Cintigrafia com análogo de receptores de somatostatina para avaliação de TNEs.

Uma comunicação mais eficaz com o médico assistente, aliada a alterações na preparação do doente e nos parâmetros de aquisição permitiu a redução do tempo total do exame e, em alguns casos, realizar o exame em apenas um dia. Estas alterações bem como uma maior experiência na realização e interpretação do exame levou à redução do número de imagens adquiridas, e, portanto, um menor tempo de exame, mantendo a acurácia diagnóstica.

Os protocolos cintigráficos devem ser alvo de constante avaliação e melhoria contínua para obter os melhores resultados e permitir tratamentos mais adequados para o doente.

1. Introdução

Os TNEs são neoplasias raras que surgem do tecido epitelial do sistema neuroendócrino. Existem cerca de 40 a 50 casos por milhão de habitantes, o que representa 0,5% de todos os tumores em adultos (Naima Al Bulushi, Marwa Al Aamri, Hafidh Al Jahdami, & Risi, 2019).

Os TNEs são neoplasias heterogêneas, de crescimento lento, com origem em células neuroendócrinas, que para além de se poderem localizar em diversos órgãos do corpo humano apresentam também diferentes comportamentos biológicos. Estas células neuroendócrinas têm a capacidade de sintetizar aminas que podem funcionar como marcadores tumorais para os TNEs, e expressam também uma grande quantidade de STT. Os STT são um neuropeptídeo segregado por células gastrointestinais e cerebrais, que funciona como uma hormona endócrina ou como um neurotransmissor e, exerce ações inibitórias à libertação da hormona de crescimento e outros peptídeos hormonais. Desta forma, os STT são divididos por 5 subtipos diferentes, como se verifica na Tabela 1 (Klimstra, Modlin, Coppola, Lloyd, & Suster, 2010; Kyung et al., 2014; Matović, 2012).

Tabela 1- STT em tumores gastroenteropancreáticos neuroendócrinos (%).

Fonte: (Baldelli et al., 2014)

	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
All	68	86	46	93	57
Insulinoma	33	100 ^b	33	100	67
Gastrinoma	33	50	17	83	50
Glucagonoma	67	100	67	67	67
VIPoma	100	100	100	100	100
N-F	80	100	40	100	60

Cerca de 25% destes tumores produzem hormonas que levam a sinais clínicos e sintomas específicos, enquanto cerca de 75% dos chamados TNEs não as produzem. Os últimos, muitas vezes são diagnosticados acidentalmente, e 40% a 50% já se encontram num estágio avançado (Kwadwo, Guillaume, Damian, & Emanuel, 2019).

Como os TNEs têm uma elevada densidade de STT, é possível visualizar esses tumores com análogos de somatostatina radiomarcados. A imagiologia de TNEs e outros tumores com STT positivos na Medicina Nuclear (MN) Convencional começou há mais de duas décadas com [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide] (Naima Al Bulushi et al., 2019). Verificou-se que os STT auxiliam bastante o diagnóstico e tratamento destes tumores (Klimstra et al., 2010; Kyung et al., 2014; Matović, 2012). Contudo, por o análogo de somatostatina ser marcado com Índio-111, verificam-se algumas limitações, dada a sua baixa disponibilidade, alto custo, elevada dose de radiação para o doente e para o técnico, para além de se reflectir numa qualidade de imagem sub-ótima (Naima Al Bulushi et al., 2019).

Em 2013 surgiu, em Portugal, um novo radiofármaco (RF) a utilizar na imagiologia com Câmara Gama: o ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TO. Apresenta algumas vantagens em relação ao utilizado anteriormente pois o ^{99m}Tc está amplamente disponível, tem um custo acessível, implica uma dose de radiação inferior para o doente, tem características físicas mais adequadas para aquisição de imagens com câmara gama e, conseqüentemente, permite obter melhor qualidade de imagem.

Esta escolha verifica-se no que diz respeito à MN Convencional, porém caso esteja disponível PET, RFs como DOTATOC, DOTANOC e DOTATATE marcados com ^{68}Ga , devem de ser preferidos aos análogos marcados com ^{111}In -pentetreotide e ^{99m}Tc , pois apresentam alta afinidade para os STT, com maior resolução e melhor farmacocinética. Na impossibilidade de realizar PET/CT com ^{68}Ga -DOTA, esses últimos ainda continuam ótimas opções de imagem no diagnóstico e seguimento dos pacientes com TNEs (Nanni, Fanti, & Rubello, 2007).

1.1. Metodologia

Este trabalho, feito com base numa revisão bibliográfica recorrendo a motores de busca como a PubMed e bibliotecas digitais como a B-On e a SciELO mas sobretudo baseado na experiência profissional a nível hospitalar, tem como principal objectivo dar a conhecer as problemáticas e acções desenvolvidas na adaptação e optimização do protocolo para realização de uma Cintigrafia com análogo de receptores de

somatostatina para avaliação de TNEs. Deste modo, descrever-se-ão as seguintes fases que compõem a aquisição cintigráfica: indicações clínicas e pedido do exame, preparação e anamnese do doente, preparação do RF e controlo de qualidade, administração do RF, aquisição, processamento de imagens e cuidados pós exame.

1.2. ^{99m}Tc-EDDA / HYNIC-TOC

O ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd®) é um RF indicado para o diagnóstico de tumores com superexpressão de STT, especialmente subtipo 2 e 5.

A substância ativa do Tektrotyd® é o Sal TFA de Hynic-[D-Phe1,Tyr3 -octreotido] ácido etilenodiamina-N-N'-diacético (EDDA), pode observar-se a sua estrutura química na Figura 1. Enquanto que a HÍNICA (6-hidrazinonicotinínica ácido) é a porção ligada a Phe1 e responsável pela complexação do Tecnécio-99m, o Tyr3-Octreotide é um peptídeo de oito aminoácidos, que é responsável pela ligação aos STT (Lakemedelsverket, 2016; ROTOP, 2019).

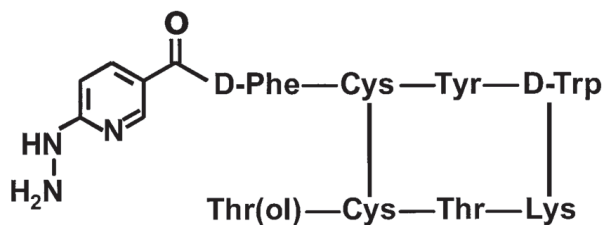


Figura 1- Estrutura do HYNIC-D-Phe 1 -Tyr 3 -octreotide (HYNIC-TOC).

Fonte: (Behe, Gohlke, & Maecke, 2017)

Depois da radiomarcagem com Tecnécio-99m, a substância ativa da preparação radioactiva final é ^{99m}Tc- (EDDA) 2HYNIC-Tyr3 – Octreotide (Lakemedelsverket, 2016; ROTOP, 2019).

1.2.1. Biodistribuição

O ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC é administrado intravenosamente e é rapidamente depurado do sangue. Apenas 10 minutos após a sua administração verifica-se uma acumulação de ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC nos principais órgãos de captação fisiológica, ou seja, o fígado, o baço e os rins, bem como em tumores que expressam STTs (ROTOP, 2019).

1.2.2. Captação

A distribuição fisiológica do Tektrotyd® reflete o padrão específico e não específico de ligação e excreção, os diferentes níveis de captação ao longo das horas após a injeção permite compreender a interação entre o RF e os tecidos, podendo obter-se também imagens tardias.

Os valores máximos na razão tumor vs. captação de fundo observam-se 4 horas após a injeção, porém as lesões tumorais são ainda visíveis após 24 horas, bem como o trato gastro-intestinal apresenta ainda uma ligeira excreção nas imagens tardias.

A captação nas glândulas salivares, tiróide, glândula pituitária e baço é mediada pela expressão de STT com diferentes densidades de subtipos de receptores. Os órgãos endócrinos, o trato gastrointestinal e o tecido linfático representam alguns dos locais importantes da expressão da STT no corpo humano. Vários tecidos linfáticos contêm STT incluindo tecido linfático associado ao timo, baço e intestino, consistindo principalmente em linfócitos activados. A maioria dos STT nos órgãos linfáticos pertence ao subtipo SSTR2, pelo que podem ligar-se a análogos de somatostatina radiomarcados com alta afinidade.

Devido à excreção hepática, a captação fisiológica da vesícula biliar é raramente vista especialmente em imagens tardias em condição de jejum. Actividades leves a moderadas do intestino também são visíveis, especialmente em exames tardios também (Behe et al., 2017).

Reconhecer esses padrões é essencial para diferenciar as variantes normais das patológicas. As variantes fisiológicas mais frequentes são a acumulação focal na cabeça

do pâncreas (1-2%), esplenomegalia associado ou esplenose (<2%) e captação pulmonar focal sem padrão morfológico (2,5%) (Behe et al., 2017).

1.2.3. Eliminação

Independentemente do tempo decorrido após a injeção, a actividade acumulada nas células sanguíneas é inferior a 5%, pelo que se conclui que o ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC é rapidamente eliminado a partir do sangue. A sua excreção ocorre principalmente por via renal, verificando-se uma excreção menos significativa a nível hepático (Lakemedelsverket, 2016; ROTOP, 2019).

A actividade máxima recomendada para um adulto com cerca de 70kg é de 740MBq, que implica aproximadamente uma dose total de 3,7mSv. Desta forma a dose típica de radiação para o órgão crítico, o rim, é de 14,8mGy (Lakemedelsverket, 2016; ROTOP, 2019).

2. Desenvolvimento

A Cintigrafia com análogo de receptores de somatostatina fornece informações quanto à presença de STT, que indica a eficácia para o tratamento com octreótido ou outros análogos de somatostatina. Além disso, existe evidência de uma correlação entre a quantidade de STT expresso e o prognóstico, pois doentes com TNE com resultado positivo na cintigrafia têm uma melhor resposta ao tratamento com análogos da somatostatina (Bombardieri et al., 2010).

2.1. Indicações Clínicas

- Detecção e localização de potenciais TNEs e alguns tumores não neuroendócrinos e suas metástases;
- Estadiamento de doentes com TNEs;
- Acompanhamento de doentes com doença conhecida para avaliar progressão ou recorrência (reestadiamento);

- Determinação do *status* do STT (doentes com tumores positivos para receptores de somatostatina podem ter maior probabilidade de responder à terapia com radionuclídeos de receptores de peptídeos) (Balon et al., 2013).

2.2. Pedido do exame

O pedido do exame deve incluir informação relevante tal como:

- Tipo de tumor primário suspeito ou conhecido;
- Actividade hormonal;
- Resultados de outros estudos de imagem (Ecografia, Ressonância Magnética (RM), Tomografia Computadorizada (TC));
- Resultados laboratoriais (marcadores tumorais);
- Cirurgias prévias;
- História de Quimioterapia, Radioterapia ou Terapia com Radionuclídeos para Recetores de Peptídeos deve ser obtida (Balon et al., 2013).

2.3. Preparação do doente

O doente deverá suspender os medicamentos análogos da somatostatina:

- Análogos de curta acção: pelo menos 3 semanas;
- Análogos de longa acção: Lanreotido- pelo menos 3 semanas; Octreótido- pelo menos 5 semanas.

Uma dieta líquida nos dois dias que antecedem o estudo contribui para uma melhor qualidade de imagem a nível abdominal, assim como a administração de um laxante no dia anterior ao estudo.

No dia do exame, o doente deverá estar em jejum até ao final da aquisição das imagens das 4 horas.

2.4. Recolha da Anamnese

Nesta fase é importante explicar o exame ao doente, confirmar todas as informações incluídas no pedido do exame, questionar acerca de antecedentes que possam influenciar a realização/resultado do exame e se o doente cumpriu a preparação recomendada. Por fim, instruir o doente a fazer uma boa hidratação e urinar frequentemente para promover a excreção do RF.

2.5. Preparação do RF

A preparação do RF é realizada de acordo com as instruções do fabricante (ROTOP Tektrotyd®).

O conjunto é composto por 2 frascos para injectáveis, como se verifica na Figura 2: o frasco para injectáveis 1 com a substância ativa sal TFA de HYNIC-[D-Phe1, Tyr3-octreotido] e o frasco para injectáveis 2 com a substância ativa ácido etilendiaminoN-N'-diacético (EDDA). Em anexo pode consultar-se o modo de preparação do *kit*.



Figura 2- Kit de Tektrotyd®.

Fonte: imagingequipment.co.uk

2.6. Controlo de Qualidade do RF

A determinação da pureza radioquímica deve ser realizada através de um dos procedimentos cromatográficos alternativos, A ou B, apresentados no Anexo 2.

2.7. Administração do RF

O intervalo, recomendado, de atividade a administrar para um doente adulto de 70 kg, situa-se entre os 370 e os 740MBq (ROTOP, 2019). A dose administrada, no Serviço de MN do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), é de cerca de 740MBq para permitir obter imagens com elevada estatística de contagens.

Ainda não existem dados relativos à dose recomendada para doentes pediátricos e no serviço ainda não se verificou essa necessidade.

A administração endovenosa requer a colocação prévia de um cateter de forma a diminuir a probabilidade de extravasão. Após a administração o acesso deverá ser lavado com soro fisiológico, de forma a prevenir a retenção do RF e ao mesmo tempo promover hidratação.

2.8. Aquisição de Imagens

Com o RF utilizado anteriormente, eram adquiridas imagens 24 e 48 horas após a sua administração. A alteração de RF levou a uma mudança inerente no protocolo de realização do exame, nomeadamente nos tempos de aquisição das imagens, que passaram a ser adquiridas 2, 4 e 24 horas após a administração do novo RF, tal como esquematizado na Figura 3.

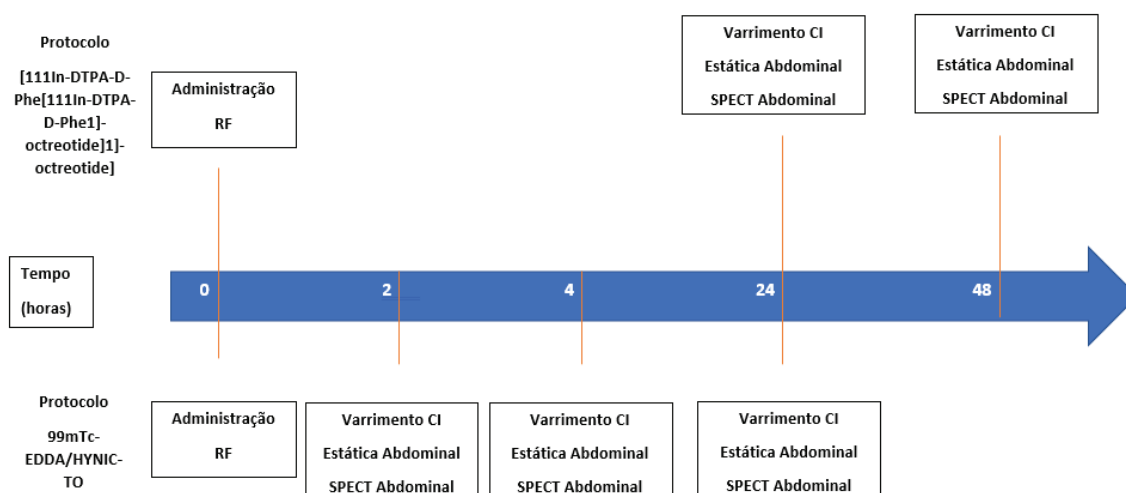


Figura 3- Representação esquemática dos protocolos de aquisição, tempo de aquisição de imagens com [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide] e com 99mTc-EDDA/ HYNIC-TOC.

Fonte: Elaboração própria.

Inicialmente, o protocolo cintigráfico foi aplicado seguindo inúmeras referências e recomendações de vários autores de modo a garantir que o exame continha a informação necessária para um correcto diagnóstico. Após a realização de alguns exames, e com base na evidência clínica, o protocolo foi sendo alterado até chegar aos moldes actuais que permitem obter excelentes resultados.

O protocolo de aquisição de imagens apresenta a seguinte dinâmica:

- Após a administração do RF o doente pode ausentar-se do serviço e voltar 2 horas após para realização das primeiras imagens;
- Antes de iniciar as imagens, deve urinar de modo a esvaziar a bexiga e não interferir na visualização da região pélvica. Retirar todos os objectos metálicos para não interferir com a obtenção de informação clínica;
- Para as imagens de varrimento de Corpo Inteiro (CI) o doente é posicionado em decúbito dorsal, com a linha média do corpo alinhada com a mesa, membros superiores estendidos ao longo do corpo, com almofadas para promover o conforto na cabeça e região poplíteia. Para a realização das imagens estáticas e para a *Single Photon Computed Tomography* (SPECT) os membros superiores são colocados acima da cabeça. Para isto, são utilizadas linhas de referência como a linha dos ombros e a linha das cristas ilíacas, que devem estar paralelas entre si bem como ao plano da mesa. O doente deve ser instruído a ficar o mais imóvel possível. O uso de fitas de velcro pode ajudar à imobilização.

Entre 2013 e 2019 foram estudados, no serviço de Medicina Nuclear do CHUP, 245 doentes recorrendo à cintigrafia com ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC, sendo que cada doente fez em média 3 exames. Todos os exames foram realizados recorrendo a uma Câmara Gama *Ecac Signature* da Siemens de 2 detectores e com o colimador de baixa energia alta resolução. As imagens foram adquiridas às 2, 4 e 24 horas sempre com a sequência de varrimento CI, Estática e SPECT Abdominal. Os parâmetros de aquisição são os descritos na Tabela 2.

Tabela 2- Parâmetros de aquisição do protocolo inicial.

Fonte: Elaboração própria.

Imagem / Parâmetro	CI 2 horas	Estática 2 horas	SPECT 2 horas	CI 4 horas	Estática 4 horas	SPECT 4 horas	CI 24 horas	Estática 24 horas	SPECT 24 horas
Total de Projeções	NA	NA	64	NA	NA	64	NA	NA	64
Matriz	256*2014	256*256	128*128	256*2014	256*256	128*128	256*2014	256*256	128*128
Tempo de imagem	NA	300 segundos	40 segundos	NA	300 segundos	40 segundos	NA	600 segundos	60 segundos
Velocidade	10cm/min	NA	NA	8 cm/min	NA	NA	6cm/min	NA	NA
Arco de rotação	NA	NA	360º	NA	NA	360º	NA	NA	360º
Tipo de órbita	NA	NA	<i>Autocontour</i>	NA	NA	<i>Autocontour</i>	NA	NA	<i>Autocontour</i>
Modo de aquisição	NA	NA	<i>Step and shoot</i>	NA	NA	<i>Step and shoot</i>	NA	NA	<i>Step and shoot</i>
Zoom	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Projeções	A/P	A/P		A/P	A/P		A/P	A/P	
Pico de energia	140KeV	140KeV	140KeV	140KeV	140KeV	140KeV	140KeV	140KeV	140KeV
Janela de energia	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%

2.9. Processamento de imagens

Actualmente, o processamento das imagens é um pré-requisito para a visualização e quantificação de todas as imagens em MN. O resultado, a interpretação e o diagnóstico clínico dependem diretamente da técnica e do tipo de processamento realizado. A qualidade diagnóstica das imagens pode ser drasticamente alterada, o que pode melhorar ou degradar a apresentação de informações importantes (Lyra & Ploussi, 2011).

O processamento das imagens passa pelo ajuste do brilho e contraste nas imagens de CI e estáticas e comparação com exames prévios. A SPECT era reconstruída por Retroprojeção Filtrada e por Métodos Iterativos com vários filtros e combinações de número de iterações de modo a obter a melhor qualidade possível.

2.10. Cuidados pós-exame

O doente pode retomar qualquer medicação que tenha sido interrompida de acordo com as indicações médicas, pode fazer uma alimentação normal e deve continuar a hidratação abundante para redução da dosimetria.

3. Resultados/ Discussão

Na Figura 4, estão representadas imagens obtidas de um doente em 2012 no exame para diagnóstico de um TNE e que correspondem a varrimentos de corpo inteiro às 24 e 48 horas com [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide]. Para o mesmo doente o exame foi repetido, para monitorização da terapêutica, em 2014 com 99mTc-EDDA/ HYNIC-TOC e as imagens obtidas encontram-se representadas na Figura 5 correspondendo a varrimentos de corpo inteiro às 2 e 4 horas.

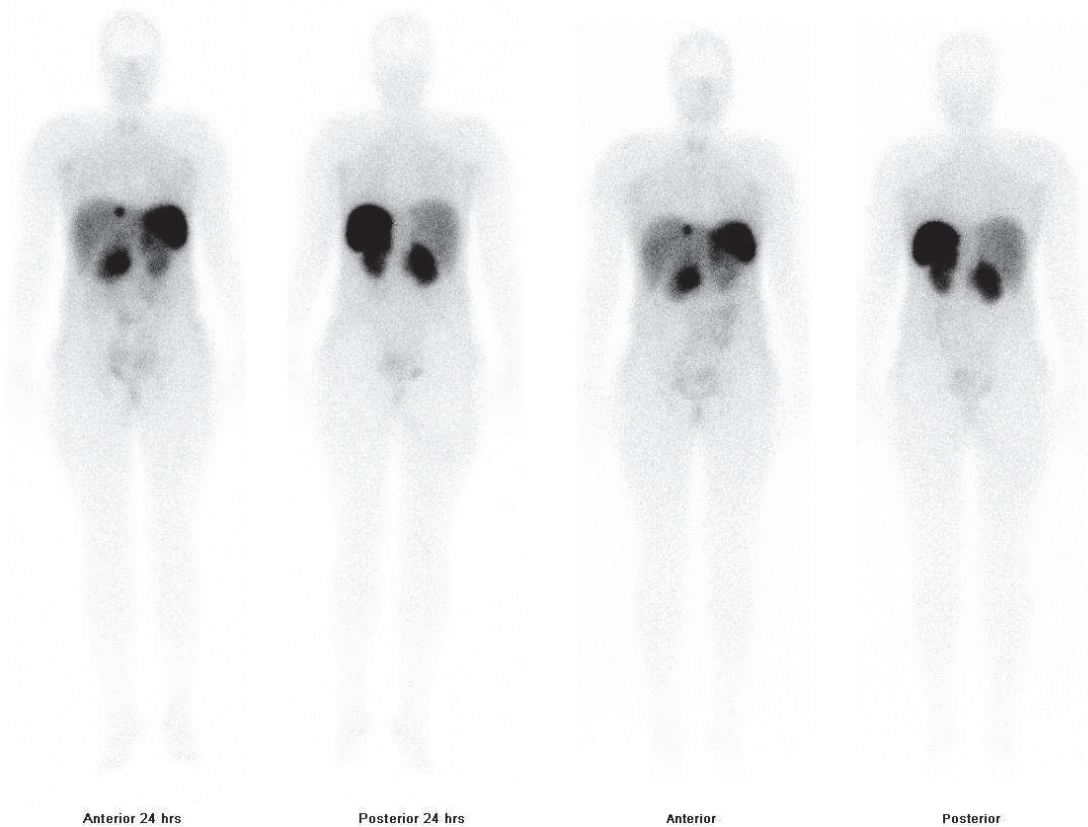


Figura 4- Varrimento de corpo inteiro às 24 e 48 horas com 111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide. Imagem realizada aquando do diagnóstico.

Fonte: Arquivo Serviço de MN do CHUP

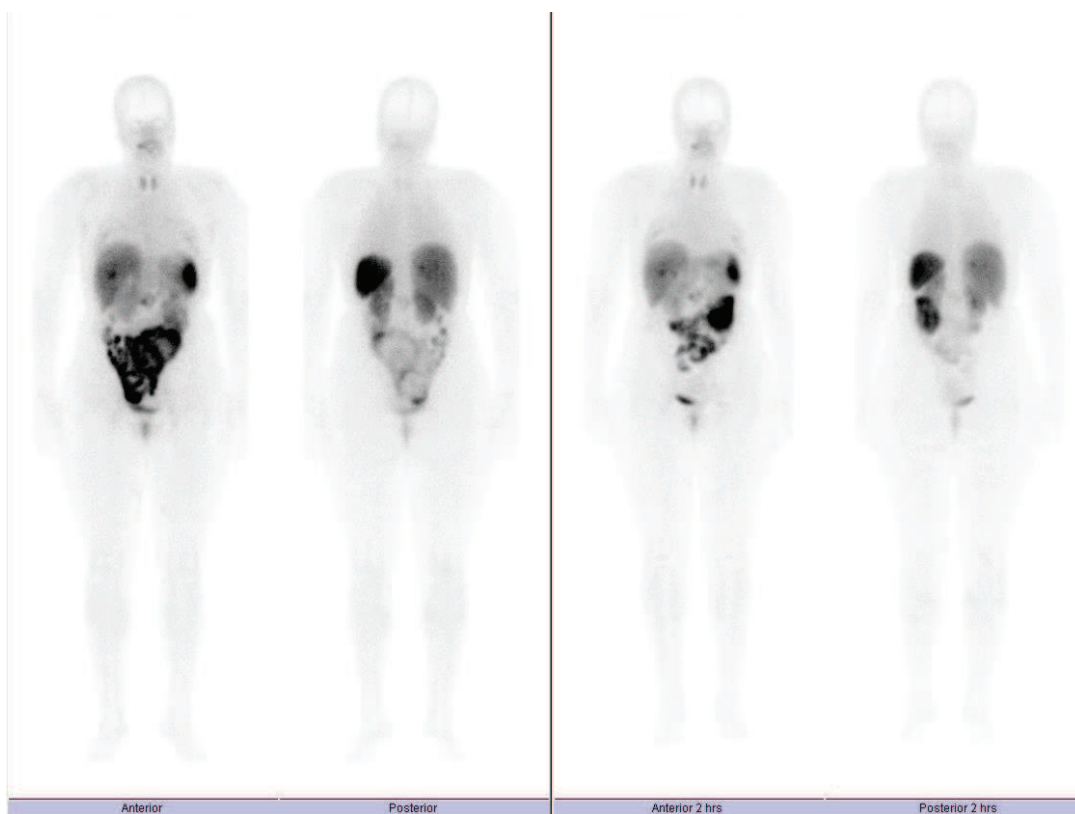


Figura 5- Varrimento de corpo inteiro às 2 e 4 horas com $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$. Imagem de seguimento.

Fonte: Arquivo Serviço de MN do CHUP.

O resultado da cintigrafia com $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$ feita em 2014 quando sobreposto ao da PET com $^{68}\text{Ga- DOTA}$, que é o exame com melhores resultados no estudo dos TNEs, mostrou-se muito semelhante, podendo-se até considerar sobreponíveis.

Após a realização de cerca de 50 estudos com $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$ e da análise dos resultados obtidos houve alguns ajustes que permitiram otimizar a realização do exame. Foram verificadas oportunidades de melhoria que serão descritas em seguida.

Concluiu-se que a alimentação nos dias antecedentes à realização do exame interferia com a qualidade diagnóstica das imagens devido aos resíduos que se visualizavam a nível intestinal. Foi, portanto, necessário definir quais os alimentos que o doente podia ingerir bem como os que deveria evitar nos dois dias que antecedem o exame de modo a garantir uma boa visualização da região abdominal, sem interferência

de actividade intestinal. Devem ser ingeridos alimentos que deixem poucos resíduos no intestino, como torradas, bolachas tipo água e sal, geleia, gelatina, pão branco, maisena, água de coco e chás.

No dia do exame, o doente deve comparecer em jejum para a administração do RF. Após a aquisição das imagens das 2 horas pode fazer uma refeição ligeira, chá e bolachas por exemplo, pois já não altera a biodistribuição do RF nem a interpretação das imagens.

A toma de um laxante deixou de ser considerada por rotina e só é realizada quando há dúvidas na interpretação das imagens de 4 horas. Nesses casos, o doente faz um laxante de efeito ligeiro/moderado (Laevolac, entre outros) nesse mesmo dia à noite, de modo a permitir a aquisição de imagens das 24 horas com boa qualidade.

A aquisição das imagens das 24 horas só é efectuada quando é a primeira vez que o doente realiza o exame, ou seja, quando não há informação clínica prévia e/ou quando surgem dúvidas na interpretação das imagens.

Verificou-se que a aquisição da SPECT é mais vantajosa às 4 horas por ser a altura em que obtemos uma melhor razão alvo/fundo pelo que só se faz essa imagem nesse momento. Tornou-se também evidente a necessidade de realizar imagens estáticas mas sobretudo de SPECT em outras regiões para além da região abdominal, nomeadamente região torácica.

Após realizar alguns exames com o novo protocolo constatou-se que a aquisição de imagens com uma duração mais curta, nomeadamente a SPECT, não prejudicava a qualidade da imagem e tornava o exame mais rápido e, portanto, menos desconfortável para o doente. A redução do tempo de aquisição foi testada com o processamento das imagens em tempo real e comparando-as com imagens adquiridas anteriormente percebeu-se que não prejudicava a obtenção de informação clínica. Desta forma, os parâmetros de aquisição foram ajustados gradualmente até chegar ao transposto na Tabela 3, que foi considerado o ideal pelo seu compromisso tempo/qualidade.

Tabela 3- Parâmetros de aquisição do protocolo actual.

Fonte: Elaboração própria.

Imagem Parâmetro	CI 2 horas	Estática 2 horas	CI 4 horas	Estática 4 horas	SPECT 4 horas	CI 24 horas	Estática 24 horas
Total de Projeções	NA	NA	NA	NA	64	NA	NA
Matriz	256*2014	256*256	256*2014	256*256	128*128	256*2014	256*256
Tempo de imagem	NA	300 segundos	NA	300 segundos	20 segundos	NA	600 segundos
Velocidade	10cm/min	NA	8 cm/min	NA	NA	6cm/min	NA
Arco de rotação	NA	NA	NA	NA	360º	NA	NA
Tipo de órbita	NA	NA	NA	NA	Autocontour	NA	NA
Modo de aquisição	NA	NA	NA	NA	Step and shoot	NA	NA
Zoom	1	1	1	1	1	1	1
Projeções	A/P	A/P	A/P	A/P		A/P	A/P e Laterais
Pico de energia	140KeV	140KeV	140KeV	140KeV	140KeV	140KeV	140KeV
Janela de energia	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%

Na Figura 6 encontram-se esquematizadas as alterações efectuadas no protocolo de aquisição em termos de tempos e tipo de imagens a adquirir.

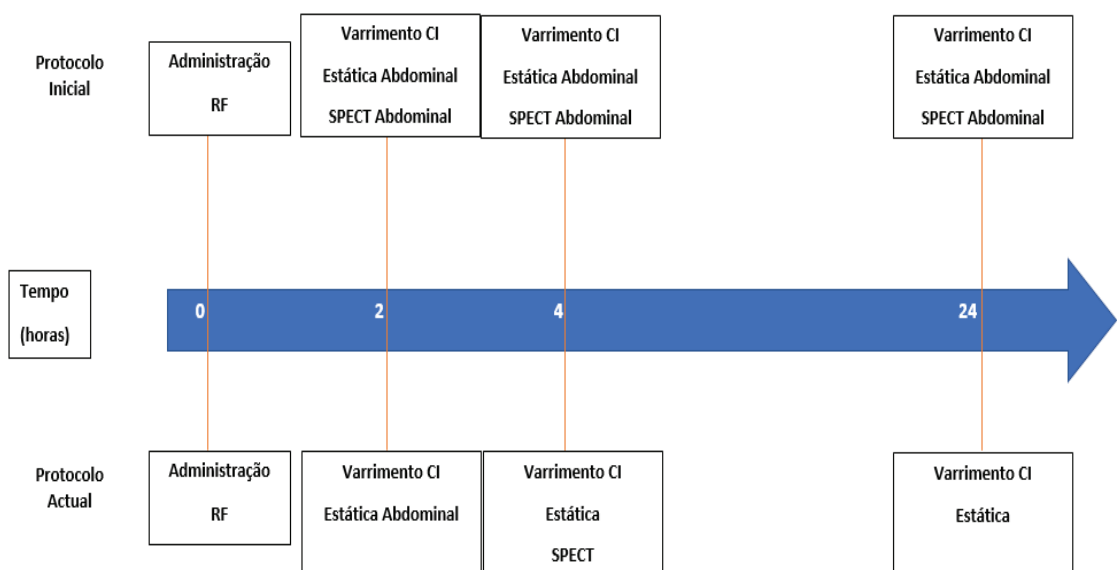


Figura 6- Representação esquemática comparativa de ambos os protocolos analisados.

Fonte: Elaboração própria.

Nas Figuras 7 e 8 encontram-se exemplos de imagens de varrimento de CI às 2 e 4 horas após a administração do RF, realizadas a um doente em 2014 e em 2018, ou seja, as primeiras com os parâmetros iniciais e as segundas já com as alterações introduzidas.

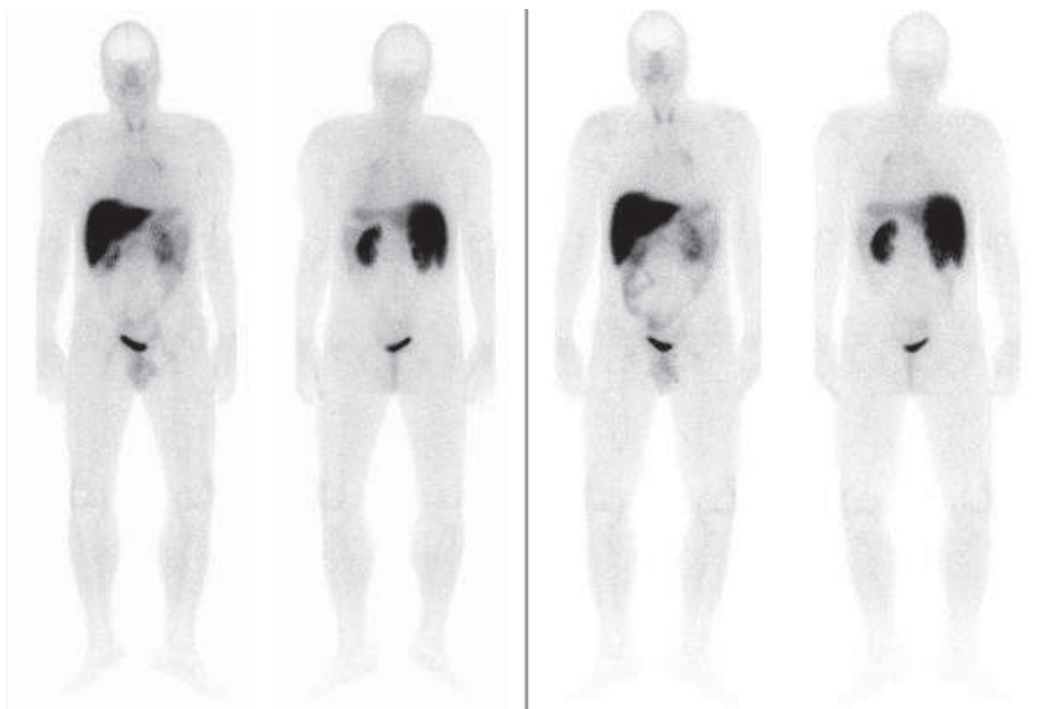


Figura 7- Varrimentos CI às 2 e às 4 horas após a administração, respectivamente. Cintigrafia de 2014.

Fonte: Arquivo Serviço de MN do CHUP.

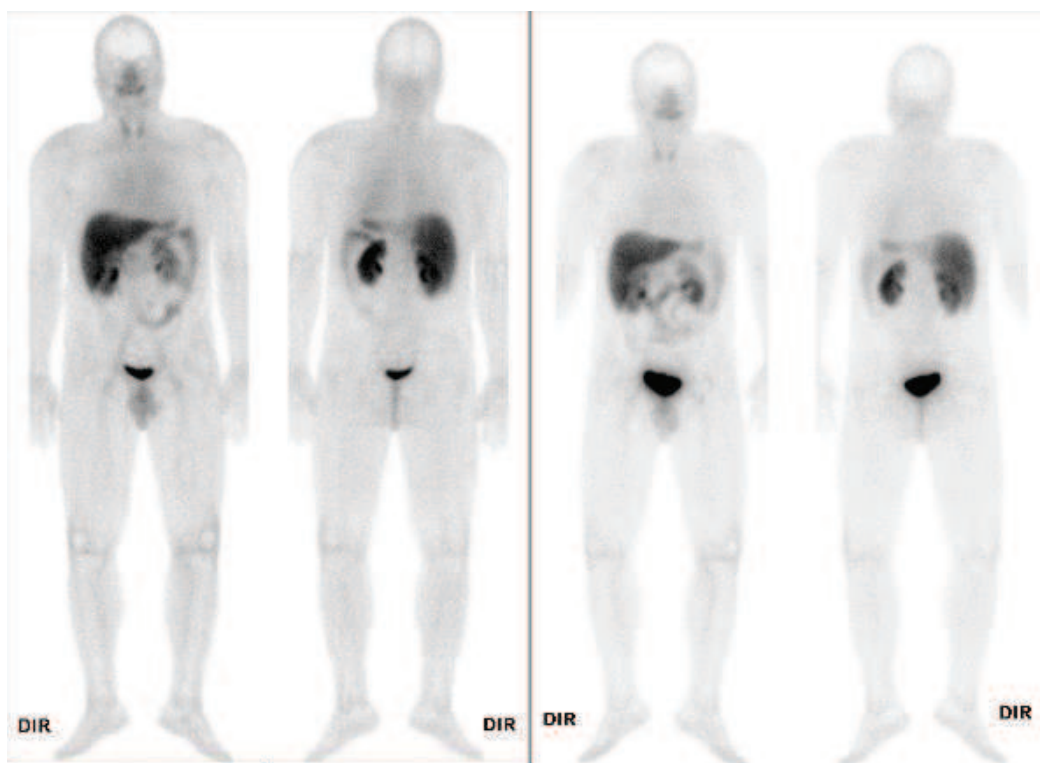


Figura 8- Varrimento CI às 2 e às 4 horas após a administração, respectivamente. Cintigrafia de 2018.

Fonte: Arquivo Serviço de MN do CHUP.

Na Figura 7, constam varrimentos de CI de 2014 às 2 e às 4 horas após a administração do RF, visualizam-se em ambos os campos pulmonares e na região do epigastro focos anómalos de captação do RF e significativamente aumentados, sugestivos de lesões tumorais com expressão dos STT. Já na Figura 8, verificam-se varrimentos de CI de 2018 às 2 e 4 horas, após terapêutica com Lanreotido, não se visualizam focos de captação anómalos do RF sugestivos de lesões tumorais com expressão dos STT.

Abaixo na Figura 9, imagens estáticas às 2 e 4 horas de 2014, podem-se observar focos de captação do RF aumentado em ambos os campos pulmonares, mais intensa à esquerda, nas imagens do tórax e na região do epigastro existem que sugerem lesões tumorais com expressão dos STT.

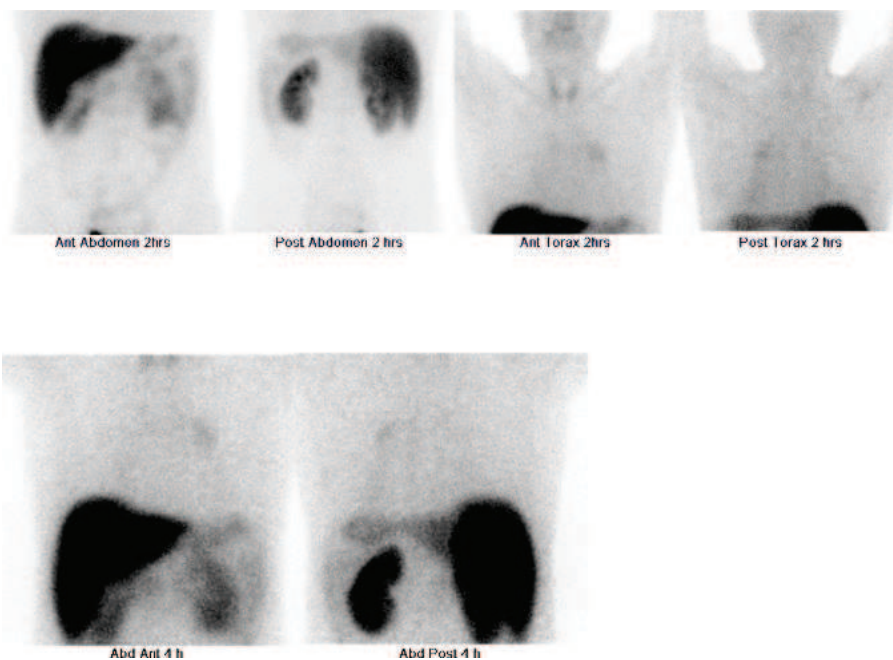


Figura 7- Imagens estáticas do tórax e abdômen, A/P. Cintigrafia de 2014.

Fonte: Arquivo Serviço de MN do CHUP.

Na Figura 10, constam imagens estáticas às 2 e 4 horas de 2018, não existem focos anómalos de captação do RF que sugiram lesões tumorais com expressão STT.

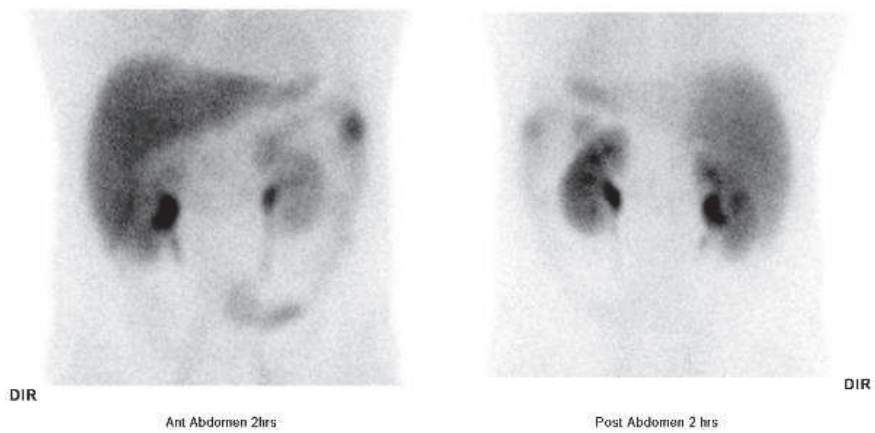


Figura 8 – Imagens estáticas do abdómen, A/P. Cintigrafia de 2018.

Fonte: Arquivo Serviço de MN do CHUP.

Na Figura 11, SPECT realizada às 4 horas após administração do RF em 2014, observa-se captação esplênica normal do RF após processamento das imagens nos cortes axiais, sagitais e coronais.

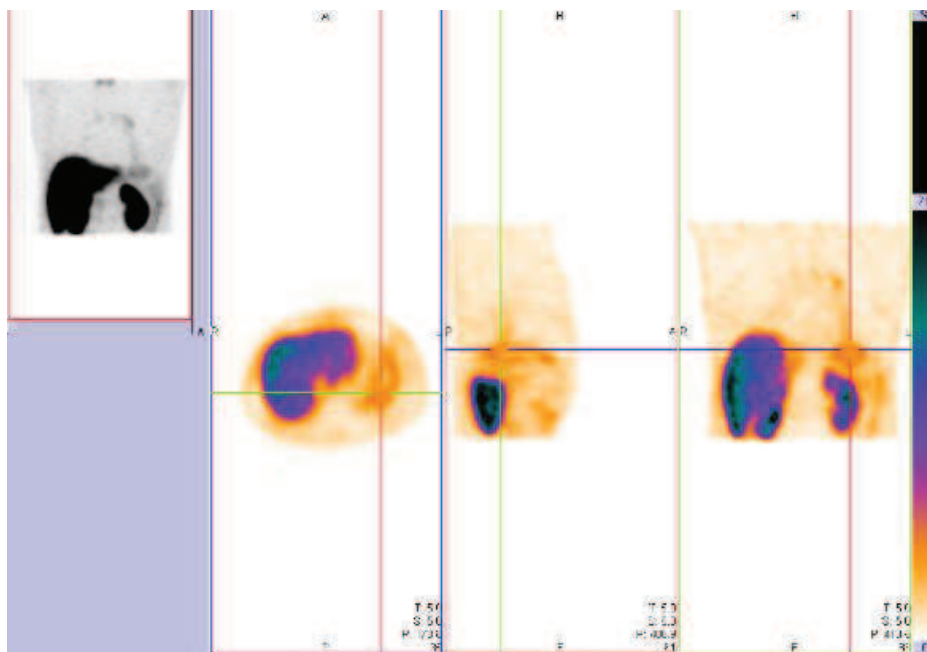


Figura 9- SPECT às 4h após a administração do RF, cortes axiais, sagitais e coronais, respectivamente. Cintigrafia de 2014.

Fonte: Arquivo Serviço de MN do CHUP.

Na Figura 12, SPECT realizada às 4 horas após administração do RF em 2018, observa-se captação esplênica normal do RF após processamento das imagens nos cortes axiais, sagitais e coronais.

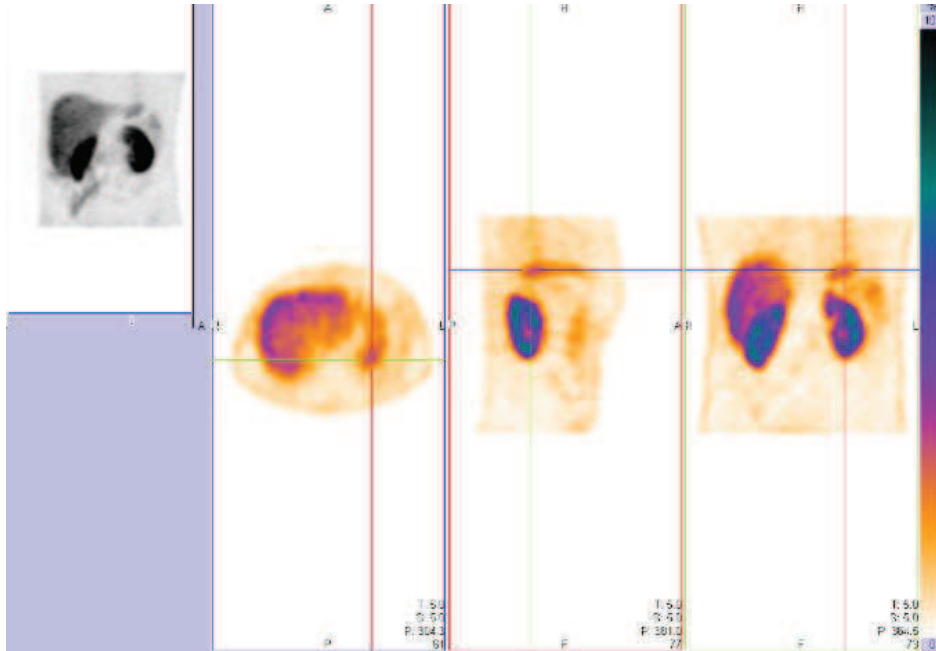


Figura 10- SPECT às 4h após a administração do RF, cortes axiais, sagitais e coronais, respectivamente. Cintigrafia de 2018.

Fonte: Arquivo Serviço de MN do CHUP.

Observem-se agora as seguintes imagens:

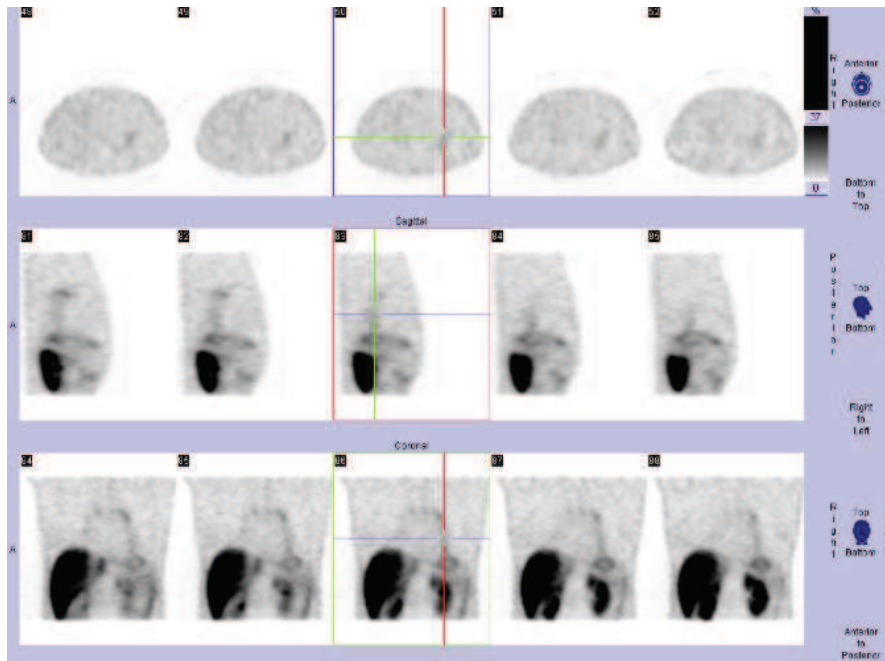


Figura 11- SPECT às 4h após a administração do RF, cortes axiais, sagitais e coronais, respectivamente. Cintigrafia de 2014.

Fonte: Arquivo Serviço de MN do CHUP.

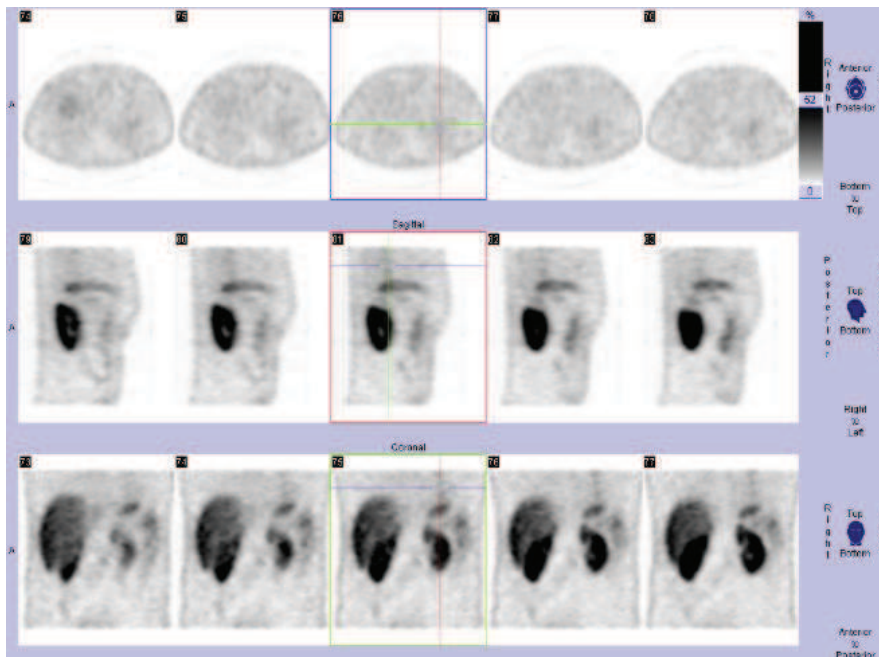


Figura 12- SPECT às 4h após a administração do RF, cortes axiais, sagitais e coronais, respectivamente. Cintigrafia de 2018.

Fonte: Arquivo Serviço de MN do CHUP.

Enquanto que na Figura 13, SPECT realizada às 4 horas após administração do RF em 2014, se observa captação anómala e aumentada no pulmão esquerdo do RF após processamento das imagens nos cortes axiais, sagitais e coronais, sugestivo de lesão tumoral que expressa STT. Na Figura 14, SPECT realizada às 4 horas após administração do RF já em 2018, observa-se ausência de captação anómala e aumentada do RF no pulmão esquerdo após processamento das imagens nos cortes axiais, sagitais e coronais, ou seja, sem lesão tumoral que expressa STT.

Como é perceptível através da análise das figuras acima, a redução do tempo total de aquisição de imagens sensivelmente para metade e do número de imagens obtidas, permite manter a qualidade das imagens e a informação clínica obtida, otimizando a gestão do tempo de ocupação do equipamento e contribuindo para a diminuição de desconforto para o doente.

A SPECT passou a ser reconstruída por Métodos Iterativos com o filtro *Butterworth* com *cutoff 5 order 0,5* e um número de iterações 4:8 de modo a obter as imagens com melhor nitidez nos cortes axiais, sagitais e coronais.

A complementaridade de outros exames imagiológicos como a TC e a RM mostrou-se fundamental para uma localização mais precisa das lesões tumorais.

4. Considerações Finais

Durante décadas, o análogo da somatostatina marcado radioativamente, (DTPA- [D - Phe1]-Octreotide)-Índio-111 foi utilizado na imagem de TNEs. Pacientes com TNEs foram estadiados e operados apenas com base nos achados da TC e RM (Fraenkel, Kim, Faggiano, Herder, & Valk, 2014). No CHUP, durante anos estes exames eram realizados apenas em alguns doentes, principalmente devido ao alto custo e baixa disponibilidade do RF.

A introdução do ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC para substituir o [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide] permitiu a obtenção de imagens com melhor qualidade, em menor tempo, a realização do exame mais rapidamente devido à sua disponibilidade e diminuição do

tempo necessário para aquisição de imagens pela sua biodistribuição e semi-vida. Isto é, além de menos exposição à radiação tanto para os doentes como para os profissionais, este RF tem revelado melhor acurácia diagnóstica.

A Cintigrafia com análogo de STTs com ^{99m}Tc -Tektrotyd é um exame muito útil para o diagnóstico, estadiamento e acompanhamento de pacientes com suspeita de TNEs. Também é útil na escolha e na monitorização da eficácia da terapia, incluindo a radionuclídica.

A utilização de um protocolo mais completo, numa fase inicial, com maior número de imagens e com mais opções de comparação e análise permite um melhor conhecimento do RF. É importante que qualquer alteração no protocolo cintigráfico seja bem ponderada e avaliada antes e após a sua introdução. A experiência adquirida, da equipa multidisciplinar do serviço, ao longo de anos permitiu reduzir o tempo de imagem para cerca de metade e em alguns casos a realização do exame em apenas 1 dia.

Os parâmetros de aquisição devem ser sempre adequados para obter o máximo de informação no mínimo de tempo possível. Sempre considerando que assegurar que a preparação e colaboração do doente para o exame são cumpridas é um factor determinante na qualidade e sucesso do exame realizado.

Tornou-se muito importante o contacto directo com o médico assistente do doente para efectuar a marcação do exame e garantir que, no caso de doentes a realizar terapêutica com péptidos análogos da somatostatina, o doente realmente interrompia a toma o tempo necessário de modo a diminuir os falsos negativos devido à competição dos ligandos.

A aquisição de uma Camara SPECT com TC acopolada é uma das perspectivas futuras pois irá permitir a realização da TC melhorando a correcção de atenuação e uma localização mais precisa das lesões. A análise e correlação das várias modalidades imagiológicas é uma mais valia que deve ser sempre acautelada. Certamente que a confirmar-se esta perspectiva haverá lugar a nova avaliação e processo de ajuste do protocolo utilizado.

Os protocolos cintigráficos devem ser constantemente avaliados na procura da melhoria contínua. Isso requer o envolvimento de todos os profissionais, uma pesquisa bibliográfica constante e um investimento na formação contínua. O envolvimento de todos formando equipas multidisciplinares, a comparação constante dos resultados obtidos com a evolução do doente e outros exames permite atingir níveis de qualidade elevados e conseqüentemente proporcionar o melhor tratamento para o doente.

5. Bibliografia

- Baldelli, R., Barnabei, A., Rizza, L., Isidori, A. M., Rota, F., Milella, M., & Elena, R. (2014). Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors : current aspects and new perspectives, 5(February), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00007>
- Balon, H. R., Brown, T. L. Y., Goldsmith, S. J., Silberstein, E. B., Krenning, E. P., Lang, O., ... Stabin, M. G. (2013). The SNM Practice Guideline for Somatostatin Receptor Scintigraphy 2.0 *, 317–324. <https://doi.org/10.2967/jnmt.111.098277>
- Behe, M., Guhlke, S., & Maecke, H. (2017). Original article Detection of somatostatin receptor-positive tumours, (February). <https://doi.org/10.1007/s002590050556>
- Bombardieri, E., Ambrosini, V., Aktolun, C., Baum, R. P., Bishof-delaloye, A., Vecchio, S. Del, ... Chiti, A. (2010). In-pentetretotide scintigraphy : procedure guidelines for tumour imaging, 1441–1448. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1473-6>
- Fraenkel, M., Kim, M., Faggiano, A., Herder, W. W. De, & Valk, G. D. (2014). Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours : a systematic review of the literature, 153–163. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0125>
- IEL. (2019). No Title. Obtido de <https://imagingequipment.co.uk/products/tektrotyd/>
- Klimstra, D. S., Modlin, I. R., Coppola, P. D., Lloyd, R. V., & Suster, S. (2010). The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors A Review of Nomenclature , Grading , and Staging Systems, 39(6), 707–712.
- Kwadwo, A., Guillaume, N., Damian, W., & Emanuel, C. (2019). Molecular imaging for neuroendocrine tumours, (March), 1–8. <https://doi.org/10.4414/smw.2019.20017>
- Kyung, W. K., M. Krajewski, K., Nishino, M., Jagannathan, J., Shinagare, A. B., Tirumani, S. H., & Ramaiya, N. H. (2014). Update on the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors With Emphasis on the Role of Imaging, 201(4), 811–824. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.10240.Update>
- Lakemedelsverket. (2016). SE / H / 1509 / 01 / DC, 46(0), 1–17.
- Lyra, M., & Ploussi, A. (2011). 29.pdf. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2011.

<https://doi.org/10.115/2011/693795>

Matović, M. (2012). Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors : Case series, *20*(3), 143–148. <https://doi.org/10.2298/AOO1204143M>

Naima Al Bulushi, B. A. S., Marwa Al Aamri, A. A. H., Hafidh Al Jahdami, M. A. Z., & Risi, M. Al. (2019). Diagnostic accuracy of technetium - 99m - octreotide in imaging neuroendocrine tumors , Oman hospital experience with literature review. <https://doi.org/10.4103/wjnm.WJNM>

Nanni, C., Fanti, S., & Rubello, D. (2007). F-DOPA PET and PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*, *48*(10), 1577–1580. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.041947>

ROTOP. (2019). Resumo das características do medicamento 1., 1–2.

Anexos

Anexo 1

Preparação do RF

A preparação do EDDA/HYNIC-TOC marcado com Tecnécio 99mTc do conjunto Tektrotyd deve ser realizada de acordo com o seguinte procedimento asséptico:

1. Desinfetar o sistema de fecho dos dois frascos para injetáveis com uma compressa com álcool e deixar secar ao ar.

2. Adicionar 1 ml de água para injetáveis ao frasco para injetáveis 2 utilizando uma seringa estéril. Agitar suavemente durante 15 segundos para garantir uma dissolução completa (incluindo movimentos de inversão).

3. Transferir 0,5 ml de solução de coligando/tampão do frasco para injetáveis 2 para o frasco para injetáveis 1, utilizando uma seringa estéril e com a mesma seringa retirar um volume igual de gás de forma a igualar a pressão. Agitar suavemente durante cerca de 30 segundos para garantir uma dissolução completa (incluindo movimentos de inversão).

4. Colocar o frasco para injetáveis 1 dentro dum protetor de chumbo adequado.

5. Adicionar 1 ml de solução de pertecnetato (99mTc) de sódio (até 1.600 MBq) ao frasco para injetáveis 1 utilizando uma seringa estéril protegida e igualar a pressão.

Aquecer o frasco para injetáveis num banho de água ou bloco de aquecimento a 100 °C durante 10 minutos.

6. Deixar arrefecer o frasco para injetáveis à temperatura ambiente (30 minutos). Não acelerar o arrefecimento, por exemplo com água fria.

7. Se necessário, diluir o radiofármaco até 5 ml com cloreto de sódio 0,9% para injetáveis.

8. Conservar o frasco marcado a uma temperatura inferior a 25 °C. Utilizar no prazo de 4 horas após a preparação.

9. A pureza radioquímica deve ser verificada antes da administração ao doente.

Nota: Não utilizar o radiofármaco se a pureza radioquímica for inferior a 90%.

10. Eliminar todos os materiais não utilizados e recipientes através de uma via autorizada.

11. O radiofármaco preparado permite a realização do exame a dois doentes.

Anexo 2

Controlo qualidade

Equipamento e eluentes:

1. Duas tiras ITLC SG (2 cm x 10 cm): Tiras de fibra de vidro impregnadas com sílica gel

2. Duas câmaras de eluição com tampa

3. Solventes:

- Metiletilcetona (MEK) para a impureza A, [99mTc]pertechnetato - Mistura de acetonitrilo e água na proporção 1:1 (ACNW) para a impureza B, [99mTc]tecnécio na forma coloidal: Misturar cuidadosamente volumes iguais de acetonitrilo e água.

A mistura deve ser preparada diariamente.

4. Seringa de 1 ml com agulha para injeção subcutânea

5. Equipamento de contagem apropriado

Método

1. Encher as câmaras de eluição com as soluções preparadas de MEK e ACNW até uma altura não superior a 0,5 cm. Cobrir as câmaras e deixar equilibrar os vapores de solvente.

2. Marcar duas tiras ITLC SG com um lápis a 1 cm da margem inferior (o local onde será aplicada uma gota da preparação analisada) e uma secção a 0,5 cm da margem superior (o local para onde se deslocará a frente de solvente de desenvolvimento).

3. Aplicar uma gota (cerca de 5 μ l) da solução de ^{99m}Tc -EDDA/HYNICTOC para injeção utilizando uma agulha para injeção subcutânea, no meio da linha marcada a 1 cm da margem inferior de cada tira e não deixar secar as gotas. PRECAUÇÕES: Não tocar na superfície da tira com a agulha.

4. Colocar as câmaras cromatográficas atrás da proteção de chumbo.

5. Colocar uma tira ITLC SG na câmara com MEK e a outra na câmara com a solução de ACNW. Colocar as tiras em posição vertical para garantir que o local de aplicação das gotas de ^{99m}Tc -EDDA/HYNICTOC se encontra acima da linha de solvente, com a parte superior de cada tira encostada na parede da câmara.

6. PRECAUÇÕES: a superfície da tira não pode contactar com as paredes da câmara. As câmaras devem ser cobertas.

7. Aguardar até que a frente de solvente se desloque até à linha marcada a 0,5 cm da margem superior da tira.

8. Remover as tiras das câmaras e deixar secar atrás da proteção de chumbo.

9. Cortar as tiras conforme descrito abaixo:

ITLC SG MEK: no meio entre a frente de solvente e a linha marcada para aplicação da gota da preparação ($R_f = 0,5$ a $1,0$) ITLC SG ACNW: a uma distância de 3,5 cm da margem inferior da tira ($R_f = 0$ a $0,3$).

10. Medir a radioatividade de cada parte da tira e calcular o resultado da forma seguinte:

TLC com MEK: $R_f = 0,5$ a $1,0$

TLC com ACNW: $R_f = 0$ a $0,3$

11. Calcular a percentagem de radioatividade de ^{99m}Tc -EDDA/HYNICTOC através da fórmula seguinte: $100\% - (A + B)$. Limite: mínimo 90% da atividade total

Procedimento B. Cromatografia em camada fina

Equipamento e eluentes

1. Duas tiras ITLC-SA (1 cm x 8 cm): Tiras de fibra de vidro impregnadas com sílica ácida
2. Duas câmaras de eluição com tampa
3. Solventes: - Metiletilcetona (MEK) para a impureza A, [99mTc]pertechnetato - Água/acetonitrilo/ácido acético glacial 1:1:2 (WAE) para a impureza B, [99mTc]tecnécio na forma coloidal
4. Seringa de 1 ml com agulha para injeção subcutânea
5. Equipamento de contagem apropriado

Método

1. Encher as câmaras de eluição com as soluções preparadas de MEK e WAE até uma altura de 0,5 cm. Cobrir as câmaras e deixar equilibrar os vapores de solvente.
2. Marcar duas tiras ITLC-SA com um lápis a 1 cm da margem inferior (o local onde será aplicada uma gota da preparação analisada) e uma secção a 2 cm da margem superior (o local para onde se deslocará a frente de solvente de desenvolvimento). Marcar também as posições de corte.
3. Aplicar uma gota (cerca de 1-2 μ l) da solução de 99mTc-EDDA/ HYNIC-TOC para injeção no meio da linha de origem. PRECAUÇÕES: Não tocar na superfície da tira com a agulha.
4. Colocar as câmaras cromatográficas atrás da proteção de chumbo.
5. Colocar uma tira ITLC-SA na câmara com MEK e a outra na câmara com a solução de WAE. Colocar as tiras em posição vertical para garantir que o local de aplicação das gotas de 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC se encontra acima da linha de solvente.
6. PRECAUÇÕES: a superfície da tira não pode contactar com as paredes da câmara. As câmaras devem ser cobertas.
7. Aguardar até que a frente de solvente se desloque até à linha de frente marcada.
8. Remover as tiras das câmaras e deixar secar atrás da proteção de chumbo.

9. Digitalizar ou cortar as tiras ITLC-SA, no caso da TLC com MEK, 1 cm abaixo da linha de frente, e a 0,5 cm acima da origem no caso da TLC com WAE. Medir a atividade de cada peça. Relacionar a atividade das peças com a atividade total. Calcular a percentagem das impurezas.

TLC com MEK: $R_f > 0,8$

TLC com WAE: $R_f < 0,2$

10. Calcular a percentagem de radioatividade $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$ através da fórmula seguinte: $100\% - (A + B)$. Limite: mínimo 90% da atividade total