



ESCOLA SUPERIOR DE  
TECNOLOGIA DA SAÚDE  
DE LISBOA

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA  
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE  
LISBOA**

**RESPOSTA À RADIOTERAPIA EM LESÕES  
METASTÁTICAS ÓSSEAS**

Ana Rita Camarate Ferrão

Orientadoras:

Professora Doutora Margarida Eiras, Escola Superior de Tecnologia da  
Saúde de Lisboa

Professora Doutora Elizabeth Moser, Fundação Champalimaud

IV<sup>a</sup> Edição do Mestrado em Radiações Aplicadas  
às Tecnologias da Saúde

*Lisboa, 2015*

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA  
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE  
LISBOA**

**RESPOSTA À RADIOTERAPIA EM LESÕES  
METASTÁTICAS ÓSSEAS**

Ana Rita Camarate Ferrão

Orientadoras:

Professora Doutora Margarida Eiras, Escola Superior de Tecnologia da  
Saúde de Lisboa

Professora Doutora Elizabeth Moser, Fundação Champalimaud

Júri:

Professor Doutor Nuno Teixeira, Escola Superior de Tecnologia da  
Saúde de Lisboa

Professor Doutor Francisco Alves, Escola Superior de Tecnologia da  
Saúde de Coimbra

IV<sup>a</sup> Edição do Mestrado em Radiações Aplicadas  
às Tecnologias da Saúde

Lisboa, 2015

## **RESPOSTA À RADIOTERAPIA EM LESÕES METASTÁTICAS ÓSSEAS**

*A Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor e que tal não viole nenhuma restrição imposta por artigos publicados que estejam incluídos neste trabalho.*



# ÍNDICE

	Pág.
AGRADECIMENTOS.....	7
INTRODUÇÃO.....	9
O TRATAMENTO DE METÁSTASES ÓSSEAS DE FRAÇÃO ÚNICA VS MÚLTIPLAS FRAÇÕES COM 3 DCRT OU SBRT: ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA.....	13
Resumo.....	13
Abstract.....	14
Introdução.....	14
Metodologia.....	16
Resultados.....	16
3D CRT.....	18
SBRT.....	20
Discussão/Conclusão.....	22
Referências bibliográficas.....	24
RESPOSTA À RADIOTERAPIA EM LESÕES METASTÁTICAS ÓSSEAS: UMA AVALIAÇÃO POR PET.....	27
Resumo.....	27
Abstract.....	28
Introdução.....	28

Objetivos.....	34
Metodologia.....	34
Resultados/Discussão.....	35
Conclusão.....	42
Referências Bibliográficas.....	43
TABELA DE DADOS.....	49
CONCLUSÕES GERAIS.....	63

## **AGRADECIMENTOS**

A realização desta tese envolveu muito esforço e muita dedicação, não só da minha parte como daqueles que me acompanharam ao longo deste projeto. Quero, por isso, agradecer:

-Às minhas orientadoras, Professora Margarida Eiras e Professora Doutora Lotte Moser, pela orientação dada neste trabalho, pelo interesse demonstrado e pelo tempo que ambas entregaram.

-Ao Técnico Bruno, por me ter acompanhado, por esclarecer todas as minhas dúvidas e tentar sempre solucionar os problemas que foram aparecendo.

-Ao Doutor Durval, por me aceitar no seu serviço e tentar estar sempre a par do meu trabalho.

-À Técnica Graça, pela partilha de conhecimento e pelo apoio dado durante o meu tempo na Fundação.

-À Física Sandra, pela ajuda que me prestou com os acessos aos computadores, tarefa nem sempre fácil, e pela disponibilidade que sempre demonstrou.

-À Bibliotecária da ESTeSL, Maria da Luz, que sempre me arranjou os artigos que precisei.

-Às minhas colegas de mestrado: Dora, Marlene, Inês e Flávia, que foram importantes ao longo desta etapa.

-À minha família e amigos, especialmente à Ana Ribeiro, pela paciência e força, sem eles, não teria sido possível fazer este mestrado.

Foi graças a este trabalho conjunto, que consegui chegar aqui.  
A todos, Muito Obrigada.

Rita Ferrão, Dezembro 2014



## **INTRODUÇÃO**

As células têm a capacidade de se dividir, de forma controlada, tantas vezes quanto necessário, ligando-se a outras células, permanecendo quase sempre no mesmo lugar.

As células tornam-se células cancerosas quando a sua proliferação é descontrolada, fazendo com que não fiquem contidas no lugar onde pertencem, levando à formação de metástases.

As metástases ósseas são uma complicação frequente em doentes com cancro em estados avançados. Os tumores primários que mais originam metástases no osso são os cancros da mama, da próstata e do pulmão, uma vez que correspondem a locais onde existe uma vasta zona ganglionar, o que torna acessível a passagem das células cancerosas para a corrente sanguínea, facilitando a chegada das mesmas à medula óssea.

As metástases no osso são geralmente dolorosas e de difícil tratamento, sendo por isso muito importante o seu controlo. Atualmente, dispomos de vários meios para o conseguir, nomeadamente através de terapias sistémicas, radioterapia, intervenção cirúrgica ou recorrendo a analgésicos para gestão da dor.

A radioterapia é um tratamento eficaz, quer isoladamente, quer em combinação com outras formas de terapia. Alcança o alívio da dor reduzindo a necessidade de narcóticos e outros analgésicos, destrói as células tumorais e reduz a inflamação.

Este tratamento, consiste na utilização de radiações ionizantes de vários tipos, capazes de destruir ou abrandar o processo de divisão das células malignas no decorrer das sessões de tratamento. Por norma, a radioterapia pode ser aplicada numa multitude de formas, nomeadamente:

- Método de eleição para destruir tumores malignos bem localizados e constituído por células anómalas, com grande sensibilidade aos seus efeitos;
- Meio de prolongar a vida do doente, ao controlar temporariamente o crescimento de um tumor que está confinado a uma região do corpo, mas em estado demasiado avançado para ser removido;
- Antes da cirurgia, para reduzir o tamanho do tumor, facilitando a intervenção cirúrgica;

- Método complementar que se utiliza após cirurgia, com a finalidade de destruir as células malignas residuais.
- Meio de alívio da dor, nos casos em que o tumor se considera incurável.

Os recentes avanços na tecnologia da radioterapia ajudam na distribuição de doses altamente conformacionais e com orientação por imagem para uma entrega mais precisa do tratamento, tornando assim possível aumentar as doses utilizadas.

O tratamento ideal das metástases ósseas é complexo e é sempre necessária uma abordagem multidisciplinar. O tratamento deve ser individualizado, para que se possa adequar aos sintomas e estado clínico de cada doente. A deteção precoce e o tratamento agressivo em metástases ósseas podem melhorar a qualidade de vida e independência funcional dos pacientes.

A tomografia por emissão de positrões-tomografia computadorizada, mais conhecida como PET-CT, é uma técnica de imagem médica que combina dois dispositivos num só, integrando num único sistema tanto a tomografia por emissão de positrões (PET), como a tomografia computadorizada por raios X (CT). Deste modo, ambos os exames podem ser obtidos na mesma sessão, através da criação de uma única imagem sobreposta.

A imagiologia funcional obtida por PET, que pode não só detetar mas também quantificar processos patológicos *in vivo*, de forma não invasiva, representa a distribuição espacial da atividade metabólica ou bioquímica no corpo e pode ser precisamente alinhada ou correlacionada com a imagem anatómica obtida pela tomografia computadorizada.

A PET-CT revolucionou o diagnóstico médico em muitos aspetos clínicos, adicionando precisão na localização anatómica da imagem funcional, por exemplo, na área da oncologia, no planeamento cirúrgico e na radioterapia.

Ainda assim, o dispositivo combinado/híbrido tem algumas desvantagens. É consideravelmente mais caro e necessita de radiofármacos para a obtenção de imagens PET. Estes radiofármacos têm custos associados de produção e transporte, uma vez que possuem atividades limitadas. Ainda assim, o facto de se poder realizar dois exames num só aparelho pode ser visto como uma mais-valia.

O *standard uptake value* (SUV) ou o valor de absorção padrão, é frequentemente utilizado em PET. O SUV é um método semi-quantitativo simples, que pode ser usado em vários radionuclídeos, para avaliar o volume/atividade dos tumores em doentes com cancro. O exame PET-CT é realizado e o SUV é calculado para cada doente através da região hipermetabólica detetada na imagem.

O SUV pode ser significativamente afetado, entre outras coisas, pelo ruído da imagem, baixa resolução ou, também, devido a uma seleção tendenciosa do volume de interesse. O SUV é uma boa medida para avaliar a resposta/monitorização à terapia e também para estudar comparações entre indivíduos. No entanto, deve haver cuidado na interpretação dos seus resultados.

Com este estudo, dividido em duas partes, pretende-se primeiramente fazer uma revisão da literatura sobre o fracionamento utilizado em metástases ósseas, seguido de uma avaliação por PET à população de doentes da Fundação Champalimaud (FC) tratados com radioterapia para as metástases ósseas. As variáveis estudadas foram: dose por fração, variação do SUV, mortalidade, relação com outros tratamentos sistémicos, localização das metástases e origem do tumor, observando a relevância estatística e as relações entre as variáveis em estudo, assim como a percentagem de resposta ao tratamento consoante as doses utilizadas.

A tese foi escrita sob a forma de dois artigos, submetidos na Revista Saúde & Tecnologia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. Assim, os artigos encontram-se redigidos segundo as normas da revista.



# O TRATAMENTO DE METÁSTASES ÓSSEAS DE FRAÇÃO ÚNICA VS MÚLTIPLAS FRAÇÕES COM 3 DCRT OU SBRT: ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

## Os diferentes fracionamentos em metástases ósseas

*Ana Rita Camarate Ferrão, pós-graduada em imagem molecular pela Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, licenciada em ciências da saúde pela Universidade de Lisboa.*

### RESUMO

**Introdução:** A escolha do tratamento depende de vários fatores, incluindo o estado clínico e prognóstico de cada doente. Estes fatores desempenham um papel importante na escolha da intervenção terapêutica em metástases ósseas. A deteção precoce e o tratamento adequado podem melhorar a qualidade de vida e independência funcional dos doentes.

**Metodologia:** Este artigo pretende realizar uma revisão sistemática da literatura dos últimos 15 anos, identificando os diferentes tipos de fracionamentos (fração única *versus* múltiplas frações) e técnicas utilizadas em radioterapia no tratamento de metástases ósseas.

**Resultados:** Os recentes avanços na tecnologia e nas técnicas de tratamento de radioterapia ajudam na distribuição de doses altamente conformacionais e com orientação por imagem para uma entrega mais precisa do tratamento. A radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) permite delimitar e aumentar a dose nos tumores a irradiar. No caso das metástases ósseas, os resultados de controlo local do tumor e da dor têm-se revelado promissores. A radioterapia convencional de 8Gyx1, no entanto, continua a ser o tratamento mais indicado nos doentes paliativos.

**Conclusão:** O tratamento de metástases ósseas é complexo, e uma abordagem multidisciplinar é sempre necessária. O tratamento deve ser individualizado para se adequar aos sintomas e estado clínico de cada doente.

**Palavras-chave:** Metástases ósseas, radioterapia, fração única e múltiplas frações.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The choice of treatment depends on several factors, including clinical status and prognosis of each patient. These factors play an important role in the choice of therapeutic intervention in bone metastases. Early detection and the right treatment can improve the quality of life and functional independence of patients.

**Methodology:** This article aims to systematically review the literature of the past 15 years, identifying the different types of fractionation (single fraction *versus* multiple fractions) and techniques used in radiotherapy in the treatment of bone metastases.

**Results:** Recent advances in technology and radiotherapy treatment techniques assist in the distribution of highly conformational doses and imaging guidance for a more precise delivery of treatment. The stereotactic body radiotherapy (SBRT) allows to, define and increase the dose in the tumor to irradiate. In the case of bone metastasis, results from the control of local tumor and pain have proved promising. Conventional radiotherapy 8Gyx1, however, remains the preferred treatment in palliative patients.

**Conclusion:** The treatment of bone metastases is complex, and a multidisciplinary approach is always necessary. Treatment should be individualized to fit the symptoms and clinical status of each patient.

**Key-words:** Bone metastases, radiotherapy, single fraction and multiple fractions.

## **1. INTRODUÇÃO**

Os locais mais frequentes de desenvolvimento de tumores primários em seres humanos são o pulmão, a mama e a próstata. Para além do local onde se desenvolvem, as células tumorais destes três locais compartilham outra

característica: todas elas tendem a separar-se dos locais de origem e a formar metástases no osso.<sup>1 2</sup>

As metástases ósseas podem causar dor crónica, hipercalcemia, fraturas e, em alguns casos, a compressão do nervo, o que contribui significativamente para a redução da mobilidade dos doentes com doença avançada. A presença de metástases ósseas também indica um mau prognóstico, pois estas disseminam-se através do sangue e da linfa.<sup>3</sup>

A remodelação constante do osso mantém um equilíbrio dinâmico entre a reabsorção óssea (por osteoclastos) e formação óssea (por osteoblastos). Um caso claro de fenótipos distintos de lesões metastáticas no osso é apresentado pela existência de tumores osteolíticos e osteoblásticos. Pode ainda surgir uma terceira categoria de lesões, que se caracteriza por uma mistura dos dois fenótipos anteriores.<sup>1 3</sup>

As metástases ósseas com origem em diferentes órgãos têm divergências no efeito sobre a função dos osteoblastos e osteoclastos. Um aumento da estimulação patológica de osteoclastos leva à intensificação da osteólise com tendência para a hipercalcemia. O aumento da estimulação dos osteoblastos provoca excesso de produção da matriz óssea com hipercalcificação.<sup>4</sup> No entanto, é de notar que ambas as situações descritas ocorrem em simultâneo num elevado número de doentes.

Existem várias modalidades disponíveis para tratar as metástases ósseas, tanto de forma local (radioterapia e cirurgia) como de forma sistémica (terapia hormonal, quimioterapia, bifosfonatos e outros).<sup>5</sup> Como a cirurgia só é indicada em casos selecionados, a radioterapia convencional com feixes externos de radiação a 3D continua a ser o tratamento base para as metástases ósseas. Com o avanço das técnicas de tratamento existe uma grande diversidade de fracionamentos e, com a evolução das tecnologias, estes são cada vez mais precisos, com doses mais elevadas e feitos num menor número de sessões. É preciso compreender as vantagens de cada fracionamento bem como qual o tratamento que melhor se adequa a cada doente.

O principal objetivo deste artigo é conhecer, através da revisão bibliográfica, os diferentes fracionamentos existentes em radioterapia usados no tratamento de metástases ósseas, quais os seus resultados e principais benefícios.

## **2. METODOLOGIA**

A revisão da literatura foi realizada na base de dados PubMed, com restrição de tempo dos últimos 15 anos até Maio de 2014. Pesquisaram-se estudos relacionados com o fracionamento utilizado no tratamento de metástases ósseas usando as seguintes palavras-chave (isoladamente ou em combinação): fração única, metástases ósseas, múltiplas frações, radioterapia.

Utilizou-se a pesquisa avançada e foram excluídos artigos escritos em outras línguas que não inglês ou português, que não tivessem *free full text* ou que não fossem realizados em humanos.

Como critérios de inclusão, os artigos selecionados tinham obrigatoriamente de referir o tratamento de metástases ósseas por radioterapia, independentemente da localização e do tumor de origem.

Os estudos foram classificados segundo o nível de evidência em estudos terapêuticos, conforme a definição de Wright, et al.<sup>6</sup>

- Revisão sistemática;
- Estudo prospetivo;
- Estudo retrospectivo;
- *Case report*;
- Opinião de um especialista.

## **3. RESULTADOS**

Foram selecionados 12 estudos, num total de 6136 doentes tratados com radioterapia para as metástases ósseas. Todos os artigos estão resumidos na tabela 1, incluindo os principais resultados obtidos.

Tabela 1: Artigos selecionados após revisão sistemática.

<b>Autor</b>	<b>Referência</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>n</b>	<b>Resultados</b>
Nozaki, I., et al.	2	<i>Case report</i>	1	Um ano de vida e melhoras neurológicas foram as vantagens atingidas neste estudo com radioterapia convencional.
Hess, G., et al.	12	Retrospectivo	98	Nos EUA, os doentes com metástases ósseas, são submetidos maioritariamente à radioterapia paliativa em regime de tratamento multifracionado.
Steenland, E., et al.	13	Prospetivo	1171	Na radioterapia paliativa, os dois tratamentos (8Gyx1 vs 4Gyx6) mostraram-se equivalentes.
Konski, A., et al.	15	Prospetivo comparativo	166	O grupo tratado com 8Gy numa fração teve um custo mais baixo, atingiu maiores taxas de re-irradiação e o alívio da dor foi igual ao grupo tratado com 30Gyx10.
Meeuse, J. J., et al.	17	Prospetivo	274	Não houve diferenças na avaliação da dor nos grupos tratados com fração única vs múltiplas frações.
Howell, D. D., et al.	18	Retrospectivo comparativo	909	A radioterapia de fração única produziu menos toxicidade e uma maior taxa de re-irradiação quando comparada com a radioterapia de múltiplas frações.
Wu, J. S., et al.	19	Meta-analise	3260	Não foram encontradas diferenças no alívio da dor entre os grupos de tratamento com fração única vs múltiplas frações.
Moulding, H. D., et al.	20	Retrospectivo	21	A SBRT na coluna após descompressão cirúrgica revela ser uma técnica segura e eficaz no controlo local do tumor.
Garg, A. K., et al.	21	Prospetivo	59	A SBRT obteve bons resultados no controlo local das metástases ósseas na coluna e uma toxicidade limitada.
Yamada,	25	Prospetivo	93	O tratamento de fração única

Y., et al.				teve uma taxa de controlo local do tumor de 90% num período médio de follow up de 15 meses e uma toxicidade aguda baixa.
Ryu, S., et al.	26	Prospetivo	10	A recuperação completa e parcial da função motora foi alcançada em pacientes com compressão da medula óssea, através do tratamento com SBRT. Não houve casos de toxicidade aguda nos 6 meses de follow up.
Gibbs, I., et al.	27	Prospetivo	74	84% dos doentes tratados com SBRT apresentaram melhorias ou resolução dos sintomas após tratamento.

A escolha do tratamento de fração única ou múltiplas frações depende de fatores do doente e do próprio tumor, como a radioresistência à radiação, a sua localização em relação aos órgãos de risco e a existência ou não de re-irradiações.<sup>7</sup> A situação é complexa porque uma fração única de radioterapia não se adequa a todos os doentes.<sup>8</sup> Diretrizes recentes dizem-nos que qualquer recomendação de tratamento deve atender à necessidade individual de um determinado doente e que deve ser escolhido o tipo de tratamento adequado entre várias opções de fracionamento.<sup>9 10</sup>

### ➤ 3D CRT

Nos tratamentos de radioterapia convencional, a dose total de radiação varia entre os 8 e os 30Gy, fracionada geralmente entre 1 a 10 sessões para permitir a recuperação do tecido normal, uma vez que os mesmos são irradiados devido às margens incluídas nos campos de tratamento. Estas margens têm por base o desvio padrão dos erros aleatórios (f) e dos erros sistemáticos (E) baseado na fórmula  $2.5E+0.7f$  de Herk, M.

O *clinical target volume* (CTV) é definido clinicamente e o *planning target volume* (PTV) é a margem que leva em conta as variações devidas ao posicionamento diário do doente (*setup*), movimento do órgão, erro associado

ao equipamento como por exemplo, a incerteza na posição da gantry, o colimador e a mesa, mudança da geometria do doente (ganho ou perda de peso) e outros erros associados ao tratamento. A fórmula mencionada acima teve em conta todos estes erros e é utilizada na prática clínica de forma a compensar os movimentos internos dos órgãos.<sup>11</sup>

Três grandes estudos clínicos randomizados administraram tratamentos convencionais de 8Gy vs tratamentos multifracionados (20 a 30Gy), concluindo que a terapia com uma só fração é tão eficaz quanto múltiplas frações no tratamento de metástases ósseas.<sup>11 12 13</sup>

As decisões relativas ao fracionamento devem ser individualizadas. Para os doentes cuja esperança de vida é inferior a 3 meses, a radioterapia convencional paliativa de curta duração (como 8Gy numa única fração) pode fornecer uma palição eficaz, minimizando o número de deslocações ao centro de tratamento.<sup>14</sup>

A Sociedade Americana de Radiação Oncológica *Task Force* afirma não haver nenhuma evidência de que uma única fração de tratamento com 8Gy possua um alívio inferior da dor em doentes com metástases ósseas, nem demonstra efeitos colaterais significativos a longo prazo após o tratamento com fração única.<sup>11</sup> Para consolidar a eficiência de uma única fração, ensaios clínicos randomizados de diferentes programas de radioterapia para metástases ósseas observaram que uma única fração de 8Gy, numa fase inicial, foram igualmente eficazes aos tratamentos mais prolongados com uma dose total superior. No entanto, os doentes que receberam 8Gy, apesar de terem um melhor controlo da dor, eram mais propensos a re-irradiação.<sup>15 16</sup>

No estudo de Meeuse, et al. todos os doentes que não completaram o tratamento planeado, devido ao seu estado de saúde, foram submetidos ao regime de frações múltiplas,<sup>17</sup> o que vem corroborar a ideia de que uma fração única em doentes paliativos é a opção mais acertada.

## ➤ SBRT

Com o avanço da tecnologia deixou de existir apenas a radioterapia convencional, tendo mais recentemente surgido a radiocirurgia corporal estereotáxica (SBRT), uma modalidade da radioterapia que aplica uma alta dose de radiação ao tumor enquanto a minimiza a exposição de radiação aos tecidos vizinhos saudáveis.<sup>11</sup> A margem adicionada ao *gross tumor volume* (GTV) é menor que em 3D CRT. É, por isso, importante ter uma rigorosa imobilização da parte a tratar, para poder oferecer uma dose o mais conformacional possível. O tratamento é fracionado num menor número de sessões (uma a cinco), com variações de dose total, entre 16 e 27Gy.

O uso de SBRT diminui o número de visitas do doente e seus cuidadores à unidade de radioterapia, oferece um tratamento mais curto e não invasivo. Economiza custos de transporte, alojamento, e ainda outras despesas indiretas e difíceis de contabilizar.<sup>16</sup> O uso de SBRT também poupa tempo aos prestadores de cuidados de saúde e reduz o uso do equipamento.<sup>18</sup> Por outro lado, o tempo de ocupação diária da máquina é muito maior uma vez que, como o tempo de tratamento é menor, mais doentes são tratados diariamente através desta técnica.

Wu, et al. realizaram uma meta-análise que incluiu todos os ensaios clínicos randomizados relatados entre 1966 e 2000 e não observaram qualquer diferença na taxa de resposta entre um tratamento efetuado através de SBRT ou através de radioterapia convencional. Neste estudo verificaram-se, ainda, diferenças na taxa de re-irradiação, registando-se: entre 11% e 25% de re-irradiações nos doentes que receberam SBRT comparativamente aos doentes que receberam tratamento convencional, com uma taxa de re-irradiação situada entre os 0% e 12%.<sup>19</sup>

No estudo com SBRT de Greco, et al. os doentes tratados com uma única fração tiveram um risco significativamente menor de recorrência local do tumor, em comparação com o grupo que recebeu um tratamento hipofracionado.<sup>20</sup>

Tradicionalmente, as doses nos tratamentos de radioterapia são limitadas pela tolerância dos órgãos de risco, sendo desaconselhado re-irradiar a mesma

área que foi tratada anteriormente devido ao risco de lesão; porém, com a fração-única guiada por imagem, a re-irradiação com uma dose biologicamente equivalente torna-se possível.<sup>16</sup>

A SBRT permite a administração de uma alta dose de radiação, minimizando a dose nos órgãos de risco. Para localizações previamente irradiadas, a SBRT é uma técnica valiosa para re-irradiar o mesmo local de forma segura, com doses suficientes para palição e / ou controlo local do tumor.<sup>14</sup> A terapia de fração única com uma dose elevada em SBRT é clinicamente eficaz, com igual qualidade de vida, mais conveniente para o doente, e menos dispendiosa do que os tratamentos com múltiplas frações. No entanto, nem todos os centros de radioterapia têm as condições necessárias para fazer este tipo de tratamento.<sup>15</sup>

Garg, et al. avaliaram prospectivamente 58 doentes re-irradiados com SBRT. Foram administradas 5 frações com uma dose de 30Gy a 8 doentes; os outros 50 doentes receberam 3 frações de 27Gy. Com um seguimento médio de 17,6 meses, as taxas de sobrevivência foram ambas de 76%, sendo que a maioria dos tumores que progrediram no pós-tratamento, encontravam-se muito perto da medula (5mm) antes do tratamento.<sup>21</sup>

A radioterapia guiada por imagem (IGRT) permite verificar a posição do doente e fazer a administração correta da dose planeada, o que é especialmente importante do ponto de vista da segurança para não ultrapassar os limites de dose nos órgãos de risco.<sup>22</sup>

A imobilização e a verificação da posição final, imediatamente antes ou durante o tratamento, são cruciais na SBRT. A orientação da posição do doente pela imagem, através de um sistema de raios-x ou da tomografia computadorizada, garante que o PTV está na mesma posição antes e durante cada tratamento, de acordo com o planeado. Com estes sistemas, desvios de translação e rotação são calculados comparando o planeamento com as *digitally reconstructed radiography* (DRR) em tempo real, determinando a necessidade de pequenos ajustes para compensar desvios mínimos.<sup>16</sup>

Com base nos resultados do grupo RTOG 97-14, a SBRT é segura e eficaz para o tratamento de metástases ósseas vertebrais.<sup>17</sup> Para tratar estes doentes temos de ser capazes de administrar a dose hipofracionada prescrita no PTV sem comprometer a medula óssea. Concluiu-se, assim, com base nos resultados supramencionados, que a prescrição destas doses não pode ser administrada através dos métodos convencionais da radioterapia, sendo a SBRT a técnica mais vantajosa para estes doentes.<sup>23</sup>

Moulding, et al. relataram, num estudo retrospectivo com 21 doentes tratados com SBRT de fração única, que a taxa de controlo local do tumor num ano foi de 81%, e de que o controlo local do tumor foi alcançado em 81% dos doentes até à sua morte. Foi ainda demonstrada uma relação dose-resposta em que os doentes que receberam 24Gy tiveram melhor controlo local do tumor do que aqueles que receberam 18 ou 21Gy.<sup>20</sup>

Embora existam evidências clínicas de que o alívio da dor nas metástases ósseas, o controlo local do tumor e a re-irradiação, possam ser alcançados a partir de uma única fração de radioterapia com uma dose elevada, este tratamento ainda não é prática comum entre os radioterapeutas.<sup>24</sup> Os tratamentos com radioterapia convencional continuam a ser os mais utilizados, apesar do tratamento de metástases ósseas utilizando a SBRT, estar bem definido.<sup>25 26 27</sup>

#### **4. DISCUSSÃO/CONCLUSÃO**

A gestão da doença oncológica com metástases ósseas é um desafio e é sempre uma intervenção individualizada, adequada a cada paciente e que deve reunir a opinião de vários profissionais. Na maioria dos doentes, o tratamento de metástases ósseas é paliativo e os objetivos do tratamento passam por aliviar a dor, melhorar a função motora e prevenir complicações.

Uma combinação de analgésicos, tratamento sistémico, radioterapia e intervenção cirúrgica, com uma abordagem pluridisciplinar e personalizada para cada doente oferecem a oportunidade de otimizar os objetivos do tratamento. Neste sentido, este artigo vem nos dar a conhecer os vários

fracionamentos (*single vs multiple*) e as doses mais utilizadas no tratamento de metástases ósseas, referindo quais as principais vantagens e desvantagens de cada tratamento.

A radioterapia paliativa desempenha um papel fundamental no controlo das metástases ósseas, é eficaz no controlo da dor e prevenção da fratura, mantendo a qualidade de vida do doente e a prevenção ou estabilização da progressão da lesão óssea. A radioterapia convencional paliativa deve ser considerada em doentes com um diagnóstico terminal e recomenda-se um tratamento de fração única de 8Gy.

A administração de uma dose radioterapêutica com a tecnologia emergente SBRT guiada por imagem pode permitir administrar uma dose biologicamente efetiva para melhorar o alívio da dor e obter um potencial controlo local do tumor. Estudos prévios indicam que a SBRT é promissora, sendo uma modalidade de tratamento segura e eficaz e com vantagens para o doente, nomeadamente na redução do número de viagens para efetuar o tratamento e os custos associados.

Observou-se que uma única fração é, equivalente aos tratamentos com múltiplas frações no alívio da dor, apesar das taxas de re-irradiação serem geralmente maiores nos tratamentos de fração única com doses elevadas. É por isso importante selecionar o tipo de fracionamento mais adequado para cada doente, visto que tanto a radioterapia convencional como a SBRT são opções viáveis no tratamento das metástases ósseas.

Em conclusão, a literatura consistentemente demonstrou que um bom controlo local das metástases ósseas pode ser conseguido usando as novas tecnologias (guiadas por imagem) para administrar uma dose biologicamente mais elevada, com um baixo risco de toxicidade e eficaz nas metástases ósseas, independentemente do tipo de tumor. No entanto, deve ser sempre uma decisão multidisciplinar e específica para cada doente.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patel, L. et al. Mechanisms of cancer cell metastasis to the bone: a multistep process. *Future oncology* **7**, 1285–1297 (2012).
2. Nozaki, I., Tsukada, T., Nakamura, Y., Takanaka, T. & Yamada, M. Multiple Skull Metastases from Hepatocellular Carcinoma Successfully Treated with Radiotherapy. *Internal Medicine* **49**, 2631–2634 (2010).
3. Ben-Haim, S. & Israel, O. Breast cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Seminars in nuclear medicine* **39**, 408–15 (2009).
4. Bączyk, M. Radioisotope therapy of bone metastases. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe* **14**, 96–104 (2011).
5. De Giorgi, U. et al. 18F-FDG PET/CT findings and circulating tumor cell counts in the monitoring of systemic therapies for bone metastases from breast cancer. *Journal of nuclear medicine* □: official publication, Society of Nuclear Medicine **51**, 1213–8 (2010).
6. Wright, J. G., Swiontkowski, M. F., Heckman, J. D. Introducing levels of evidence to the journal. *The journal of bone and joint surgery* **85**, 1-3 (2012).
7. Zelefsky, M. J. et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **82**, 1744–8 (2012).
8. Nieder, C., Pawinski, A. & Dalhaug, A. Continuous controversy about radiation oncologists' choice of treatment regimens for bone metastases: should we blame doctors, cancer-related features, or design of previous clinical studies? *Radiation oncology (London, England)* **8**, 85 (2013).
9. Souchon, R. et al. DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). *Strahlentherapie und Onkologie* □: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al] **185**, 417–24 (2009).

10. Lutz, S. *et al.* Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **79**, 965–76 (2011).
11. Joaquim, A. F., Ghizoni, E., Tedeschi, H., Pereira, E. B. & Giacomini, L. A. Radiocirurgia estereotáxica para metástases de coluna vertebral□: revisão de literatura Stereotactic radiosurgery for spinal metastases□: a literature review. *Einstein* **11**, 247–255 (2013).
12. Hess, G., Barlev, A., Chung, K., Hill, J. W. & Fonseca, E. Cost of palliative radiation to the bone for patients with bone metastases secondary to breast or prostate cancer. *Radiation oncology* **7**, 168 (2012).
13. Steenland, E. *et al.* The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiotherapy and oncology□: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **52**, 101–9 (1999).
14. Yu, H.-H. M., Tsai, Y.-Y. & Hoffe, S. E. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone. *Cancer control□: journal of the Moffitt Cancer Center* **19**, 84–91 (2012).
15. Konski, A. *et al.* Patients with Bone Metastases. **32**, 423–428 (2010).
16. Yu, H.-H. M. & Hoffe, S. E. Beyond the conventional role of external-beam radiation therapy for skeletal metastases: new technologies and stereotactic directions. *Cancer control□: journal of the Moffitt Cancer Center* **19**, 129–36 (2012).
17. Meeuse, J. J. *et al.* Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study. *Cancer* **116**, 2716–25 (2010).
18. Howell, D. D. *et al.* Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* **119**, 888–96 (2013).

19. Wu, J. S.-Y., Wong, R., Johnston, M., Bezjak, A. & Whelan, T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **55**, 594–605 (2003).
20. Moulding, H. D. *et al.* Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single-fraction radiosurgery for spine metastases. *Journal of neurosurgery. Spine* **13**, 87–93 (2010).
21. Garg, A. K. *et al.* Prospective evaluation of spinal reirradiation by using stereotactic body radiation therapy: The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer* **117**, 3509–16 (2011).
22. Guckenberger, M., Hawkins, M., Flentje, M. & Sweeney, R. a Fractionated radiosurgery for painful spinal metastases: DOSIS - a phase II trial. *BMC cancer* **12**, 530 (2012).
23. Lee, Y. K., Bedford, J. L., McNair, H. a & Hawkins, M. a Comparison of deliverable IMRT and VMAT for spine metastases using a simultaneous integrated boost. *The British journal of radiology* **86**, 20120466 (2013).
24. Lovelock, M. *et al.* Dose Insufficiency in the high-dose single-fraction. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **77**, 1282–1287 (2012).
25. Yamada, Y. *et al.* High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **71**, 484–90 (2008).
26. Ryu, S. *et al.* Image-guided and intensity-modulated radiosurgery for patients with spinal metastasis. *Cancer* **97**, 2013–8 (2003).
27. Gibbs, I. C. *et al.* Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiotherapy and oncology* □: *journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **82**, 185–90 (2007).

# RESPOSTA À RADIOTERAPIA EM LESÕES METASTÁTICAS ÓSSEAS: UMA AVALIAÇÃO POR PET

## RESPONSE TO RADIATION THERAPY IN METASTATIC BONE LESIONS: PET EVALUATION

*Ana Rita Camarate Ferrão, pós-graduação em imagem molecular pela Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, licenciada em ciências da saúde pela Universidade de Lisboa.*

### RESUMO

**Introdução:** A PET-CT tornou-se um exame padrão no seguimento e avaliação do tratamento no cancro. No entanto, muitas questões ainda estão em aberto sobre a delimitação e avaliação da resposta do tumor à terapêutica. Neste trabalho, o foco são as metástases ósseas e a avaliação da resposta ao tratamento por PET-CT.

**Metodologia:** Os doentes selecionados (n=44) fizeram radioterapia para as metástases ósseas na Fundação Champalimaud e tinham pelo menos dois exames PET-CT, um antes e outro após o tratamento. A análise estatística dos dados foi feita no programa SPSS.

**Resultados:** Todos os doentes realizaram sempre terapias sistémicas além da radioterapia. A localização de metástases ósseas foi predominante na coluna e o tumor primário foi mais incidente na mama e no pulmão. A PET-CT forneceu uma boa resposta, obtendo-se um total de 104 respostas positivas (95,41%).

**Conclusão:** Várias respostas positivas foram obtidas e a PET-CT parece um indicador claro da resposta à terapêutica em metástases ósseas. Para estimar uma resposta a longo prazo, são necessários mais follow up's. Contudo, a PET-CT é uma ferramenta cara e por isso a sua importância é discutível.

**Palavras-chave:** Radioterapia, metástases ósseas, dose única, múltiplas frações, SUV, PET-CT

## ABSTRACT

**Introduction:** PET-CT has become a standard in tumor staging and cancer treatment evaluation. However, still many questions are open regarding delimitation and evaluation of tumor response to therapy. In this work, the focus is on bone metastasis and evaluation of treatment response by PET-CT.

**Methodology:** The selected patients (n=44) received radiotherapy for bone metastases in the Champalimaud Foundation and had at least two PET-CT scans, one before and another after treatment. Statistical analysis of data was done in SPSS.

**Results:** All patients were treated with systemic therapies aside radiation. The most frequent area of bone metastases was the column and the primary tumor was more common in breast and lung. The PET-CT gave a good response, resulting in a total of 104 positive responses (95,41%).

**Conclusion:** Many positive responses were obtained and PET-CT seems a clear indicator of response to therapy in bone metastasis. To estimate a long-term response, are needed more follow-up's. However, the PET-CT is an expensive tool and therefore its importance is discussable.

**Key-words:** Radiotherapy, bone metastases, single dose, multiple fractions, SUV, PET-CT

## 1. INTRODUÇÃO

A tomografia por emissão de positrões (PET) tem um papel importante no diagnóstico, estadiamento, monitorização, tratamento e avaliação de recorrências de vários tipos de cancro.<sup>1</sup>

Ao ser exposto à radiação ionizante, o doente recebe uma dose total que varia entre 5 e 7 mSv, e que aumenta para 13 até 32 mSv quando utilizamos as novas tecnologias como, no caso, a tomografia por emissão de positrões – tomografia computadorizada (PET-CT).<sup>2</sup>

Apesar de a dose recebida pelo doente ser superior com a aplicação desta tecnologia quando comparada com as técnicas de radiologia convencionais,

conseguimos adquirir uma imagem com muito mais informação, uma vez que correlaciona a resposta bioquímica da PET com a imagem anatômica da CT. Em radioterapia, são colocados pontos de referência no corpo do doente antes de adquirir as imagens de PET-CT em cortes transaxiais. Estas imagens são transferidas digitalmente para o sistema de TPS (*Treatment Planning System*) que simula o tratamento que irá ser realizado no Acelerador Linear (AL). Neste tipo de patologia cancerígena são geralmente utilizados fótons de alta energia, que permitem uma administração de dose precisa no tumor.<sup>3</sup>

A imagem PET é formada através da localização dos fótons emitidos pelos radionuclídeos fixados nos órgãos do doente. Contudo, como o positrão é a partícula de antimatéria do eletrão, ele aniquila-se rapidamente com um dos inúmeros eletrões das moléculas do doente. É, assim, impossível detetar os positrões diretamente com o equipamento. Porém, a aniquilação positrão-eletrão gera dois raios gama de 511 keV com sentidos opostos, cuja direção e comprimento de onda podem ser convertidos na posição do positrão que os originou, de acordo com as leis da física.<sup>4</sup>

A PET-CT é uma técnica de imagem médica que combina num único dispositivo tanto a PET como a tomografia computadorizada por raios X (CT), de modo que ambas as imagens podem ser obtidas sequencialmente na mesma sessão e combinadas numa única imagem sobreposta.<sup>5</sup>

A PET fornece informações diretas sobre a atividade do tumor e deteta metástases osteolíticas mas dificilmente deteta metástases osteoblásticas. Processos inflamatórios, infecciosos, ou fraturas podem também indicar resultados positivos.<sup>6</sup> Ou seja, a PET pode indicar-nos a existência de um tumor, mas encontramos-nos perante um processo inflamatório devido à radioterapia. Por esta razão, na Fundação Champalimaud (FC), realizam-se imagens tardias, querendo com isto dizer que, caso a imagem seja influenciada por uma inflamação, ao fim de algum tempo a atividade do FDG irá diminuir, enquanto que, se estivermos na presença de um tumor, essa atividade manter-se-á constante. Com a combinação anatômica e funcional da PET-CT, a imagem adquirida é mais real e exata na deteção de metástases osteoblásticas pela CT.<sup>7</sup>

A base fundamental da medicina nuclear é o radiofármaco – uma substância ativa que inclui um radionuclídeo, o qual emite radiação. O radiofármaco é administrado por via endovenosa, sendo posteriormente captado e retido pelas células e tecidos. As regiões que metabolizam esse radiofármaco em excesso aparecerão salientadas na imagem criada pelo software.<sup>8</sup> As emissões do radionuclídeo são captadas por detectores externos, como o tomógrafo PET-CT, que tem a capacidade de criar imagens a partir dessa radiação absorvida. Existem vários radiofármacos específicos para as células tumorais contudo, no nosso estudo iremos apenas falar de dois - os que foram administrados nos exames de PET-CT dos doentes selecionados.

O 18F-FDG (*18F-fluorodeoxyglucose*) é o radiofármaco mais utilizado em oncologia,<sup>9</sup> uma vez que o metabolismo da glucose é aumentado nos tumores malignos. Em comparação com as células normais a PET tem alta sensibilidade, cerca de 97% no corpo todo na deteção desta diferença.<sup>1</sup>

Utiliza-se geralmente a glucose ligada a um elemento radioativo, neste caso ao flúor-18 (18F-FDG), e injeta-se no doente.<sup>8</sup> Para que o radiofármaco se incorpore é necessário aguardar cerca de uma hora em repouso antes de se poderem adquirir as imagens. O exame PET-CT demora no total entre duas a três horas a ser realizado.

O 18F-FDG é transportado para as células tumorais pelas proteínas transportadoras da glucose (GLUT-1 e GLUT-4) e é fosforilado pela hexocinase para FDG-6-fosfato. Como o FDG-6-fosfato não é um substrato para a isomerase da glucose-6-fosfato (o próximo passo na glicólise), o mesmo fica bioquimicamente retido dentro da célula.<sup>10</sup>

A absorção do FDG está correlacionada com a quantidade de células tumorais viáveis. Em metástases osteolíticas, a captação de FDG é maior, devido à presença de uma maior quantidade de células tumorais com alta taxa de glicólise. Em contraste, as metástases osteoblásticas contêm pequenas quantidades de células tumorais viáveis e apresentam, portanto, menos captação de FDG.<sup>11</sup>

A colina é um componente importante dos fosfolípidos das membranas celulares. Tecidos com um aumento do metabolismo vão levar a um aumento da captação de colina. Esta entra na célula através de transportadores da colina com acumulação no tumor, em parte devido à sobre-expressão induzida por malignidade da colina-cinase.<sup>12</sup> Como as células tumorais têm uma alta taxa metabólica, o consumo de colina é alto, a fim de tentar acompanhar a síntese de fosfolípidos nas membranas celulares.<sup>13</sup>

Estudos PET com 18F-Colina apresentaram alta absorção em doentes com cancro da próstata, carcinoma da mama e tumores cerebrais.<sup>14</sup> Metástases ósseas, nos tecidos moles e nos gânglios também foram detetadas por captação de FCH5.<sup>15 16</sup>

Na FC são obtidas imagens dinâmicas da pélvis, seguidas de imagens de corpo inteiro 15 minutos após injeção e imagens tardias, também de corpo inteiro, 60 minutos após a injeção. O metabolismo da FCH (18F-fluorcolina) é depois eliminado pelos rins e excretado na urina.<sup>17</sup>

O valor de captação padrão (*SUV-standard uptake value*) é frequentemente utilizado em PET por ser um método semi-quantitativo simples para medir a captação do radiofármaco. O SUV pode ser usado noutros radionuclídeos, para além do FDG-18, apesar de este ser o mais usado em doentes com cancro.<sup>18</sup>

A utilização de medições quantitativas da captação do traçador é preferível à avaliação visual na determinação rigorosa e objetiva do grau de resposta do tumor. A análise quantitativa do tumor pelo radionuclídeo requer a delimitação do tecido tumoral por regiões de interesse (ROI). Várias abordagens estão a ser utilizadas para a definição de ROI nos exames com PET, incluindo: medir o valor máximo do pixel único na fatia com a maior concentração de radioatividade (valor máximo de absorção padrão [SUVmax]), ou colocando um ROI fixo na área do tumor com o mais alto nível de captação (SUVpeak). Alternativamente, o volume de interesse (VOIs) pode ser definido semi-automaticamente ou automaticamente, usando algoritmos para calcular a média de SUV dentro desse volume de tumor.<sup>19</sup>

O SUV é geralmente definido como a proporção da concentração de radioatividade do tecido  $c$  (por exemplo, em MBq / kg = kBq / g) no ponto de tempo  $t$ , pela atividade injetada (por exemplo, em MBq, extrapolada para o mesmo tempo  $t$ ) dividida pelo peso corporal (por exemplo, em kg):

$$SUV(t) = \frac{c(t)}{\text{injected activity}(t) / \text{body weight}}$$

A imagem com o radiofármaco é realizada e o valor da absorção padrão (SUV) é calculado para cada doente<sup>20</sup> e determinado pelo software para cada região hipermetabólica detetada na imagem. Um certo valor de SUV vai descrever o volume tumoral, uma vez que as imagens funcionais não fornecem uma estimativa anatômica precisa da sua extensão, pois não se pode garantir que em áreas com SUV menor ao valor definido (na FC considerou-se  $SUV \leq 3$ ), não tenham células cancerosas.

O SUV pode ser significativamente afetado, entre outros fatores, pelo ruído da imagem, baixa resolução, ou uma seleção tendenciosa do ROI.<sup>21</sup> Para a análise semi-quantitativa da captação no tecido ou tumor, várias correções foram recomendadas (ver <sup>22</sup> e suas referências). Ainda assim, o SUV é indicado para a avaliação de imagens PET e no estudo da resposta/monitorização do tumor à terapia; deve-se, no entanto, efetuar-se uma interpretação cuidada dos seus resultados.

A remodelação constante do osso mantém um equilíbrio dinâmico entre a reabsorção óssea (por osteoclastos) e formação óssea (por osteoblastos). Um caso claro de fenótipos distintos de lesões metastáticas no osso é apresentado pela existência de tumores osteolíticos e osteoblásticos, uma terceira categoria de lesões clinicamente evidente que consubstancia uma mistura dos dois fenótipos anteriores.<sup>23</sup>

A existência de lesões mistas sugere que os processos que regulam a osteólise associada ao tumor e formação de osso induzida pelo tumor podem ocorrer em conjunto nas metástases ósseas.<sup>24</sup>

Para as metástases ocorrerem as células tumorais devem primeiramente separar-se do seu tecido de origem, o que requer alterar tanto o tecido de

origem como a célula neoplásica. Uma vez separados, as células em circulação devem adquirir mecanismos de sobrevivência. Embora muitas possam espalhar-se com sucesso tal não significa que sejam eficientes a invadir a medula óssea. Quando isso acontece, juntam-se por adesões célula-célula e célula-matriz extracelular. No entanto, o estabelecimento de um ponto de apoio na medula não é suficiente para as células tumorais disseminadas criarem metástases. A fase latente é significativa e deve ser superada por proliferação celular. Importante notar que a proliferação de células tumorais dentro da cavidade da medula óssea geralmente precede a destruição do osso, o que, por conseguinte, é um acontecimento relativamente tardio na formação de metástases ósseas.<sup>23 25</sup>

As metástases ósseas podem causar dor crónica, fraturas e, em alguns casos, a compressão do nervo, o que contribui significativamente para o enfraquecimento dos doentes com doença avançada,<sup>24</sup> sendo por isso a sua presença um indicador de um mau prognóstico.<sup>11</sup>

Atualmente, o controlo das metástases ósseas faz-se através de analgesia pela administração de fármacos; de forma local pela radioterapia e/ou cirurgia; de forma sistémica pela terapia hormonal ou quimioterapia (bifosfonatos, entre outros) pois são várias as opções de tratamento disponíveis.<sup>26</sup> O tratamento ideal das metástases é complexo e uma abordagem multidisciplinar é sempre necessária. O tratamento deve ser individualizado para se adequar o melhor possível a cada doente. A deteção e tratamento precoce contribuem para melhorar a qualidade de vida e independência funcional dos doentes com metástases ósseas.<sup>27</sup>

A radioterapia é um tratamento eficaz alcançando o alívio da dor sem o recurso a fármacos e outros analgésicos, destruindo as células tumorais e revertendo assim a inflamação devida à presença de metástases ósseas.<sup>28</sup>

Os recentes avanços na tecnologia da radioterapia ajudam na distribuição de doses maiores, altamente conformacionais e com orientação por imagem para uma administração mais precisa do tratamento.<sup>29</sup>

O pulmão, a mama e a próstata são dos locais mais frequentes para o surgimento de tumores primários. Estes cancros partilham ainda a tendência de se separarem dos locais de origem, formando metástases ósseas.<sup>23 30</sup>

#### **a. OBJETIVOS**

- I. Com este estudo, pretende-se fazer uma análise inicial dos dados obtidos, através da estatística descritiva e da análise exploratória da amostra dos doentes da Fundação Champalimaud, que realizaram como tratamento para as metástases ósseas a radioterapia e efetuaram exames PET-CT antes do tratamento como exame de planeamento, e após como meio para avaliar a resposta do tumor à radioterapia.
  
- II. Tenciona-se perceber se a PET-CT, através da análise do SUV, é um bom indicador da resposta do tumor ao tratamento e se, a escolha da dose influencia os valores de SUV.

## **2. METODOLOGIA**

Foram incluídos neste estudo doentes tratados na FC com radioterapia para as metástases ósseas entre os anos de 2012 e 2014.

Como critérios de inclusão, os doentes tinham de ter exames PET-CT feitos na fundação ou noutra instituição, antes e após o tratamento, sem intervalo de tempo definido. A seleção do radiofármaco e a atividade utilizada ficou ao critério dos profissionais de saúde, assim como as condições e parâmetros técnicos de aquisição das imagens PET-CT e o método de cálculo do SUV.

A dose administrada foi uma escolha dos médicos e físicos da fundação, baseando-se nos cálculos de dose do Timmerman.<sup>31</sup> Por fração, considerou-se uma dose baixa entre os 0 e 9Gy, doses intermédias entre os 10 e 20Gy e doses elevadas de tratamento entre os 21 e 24Gy.

Criou-se uma tabela com variáveis importantes para a análise realizada neste estudo, tais como: sexo e idade dos doentes, origem do tumor primário, a

localização das metástases ósseas, datas da realização dos exames PET e os respectivos valores de SUV, o radiofármaco utilizado, as datas de início e fim de tratamento, a dose e tipo de fracionamento escolhidos, o linac onde foi administrado o tratamento, as terapias sistêmicas adjuvantes e a mortalidade. Estes dados foram recolhidos nos relatórios médicos e nas informações clínicas de cada doente.

Utilizou-se o SPSS para efetuar os testes estatísticos, nomeadamente o teste do qui-quadrado, o modelo de regressão logística, o teste de correlação do coeficiente bisserial por pontos e a ANOVA a 2 fatores.

Os gráficos foram criados no Microsoft Office Excel e foram atribuídos números a algumas variáveis.

Comparou-se as alterações do SUV antes e depois da radioterapia através da análise aos exames PET-CT no planeamento e follow-up's. Foi classificado como um tumor benigno, quando o valor limite de SUV é inferior ou igual a 3.

Foi considerado como parâmetro quantitativo, um SUV médio final (pós tratamento) inferior ao SUV inicial (antes do tratamento), para uma resposta positiva à terapia.

Este estudo assegura a confidencialidade e a privacidade dos doentes selecionados, garantindo a proteção da sua identidade e imagem, sem aplicar as informações aqui utilizadas em prejuízo dos próprios, tendo sido assinada uma declaração de sigilo profissional na FC.

### **3. RESULTADOS/DISCUSSÃO**

Primeiramente verificou-se a existência de alguma relação entre as variáveis sexo e idade na nossa amostra, como se pode conferir na tabela I. Pelo teste do qui-quadrado foi possível concluir que as variáveis são independentes, não existindo nenhuma relação entre elas.

**Tabela I: Teste Qui-Quadrado**

	Valor	df	p-value
Coeficiente de Pearson	1,266	4	,867
Razão de verossimilhanças	1,278	4	,865
N	44		

Analisando a nossa amostra, pela tabela II, podemos observar que o sexo feminino apresenta um maior número de doentes e a faixa etária com mais casos de metástases ósseas situa-se entre os 55 e os 74 anos idade.

**Tabela II: Relação entre a idade agrupada e o sexo**

		Idade agrupada					Total
		35-44 anos	45-54 anos	55-64 anos	65-74 anos	75-84 anos	
Sexo	Feminino	1	4	9	7	3	24
	Masculino	2	3	5	7	3	20
Total		3	7	14	14	6	44

Na análise da relação entre a mortalidade, a dose por fração e o tipo de terapia (tabelas III, IV e V), o modelo de regressão logística revelou-se significativo ( $p=0.047$  e qui quadrado=6.133). No entanto, a percentagem de classificação correta do modelo (81.8%) não é muito superior à classificação feita ao acaso (70.02%), querendo isto dizer que o modelo não deve ser usado com objetivos classificatórios.

**Tabela III: Regressão Logística**

	Qui-quadrado	df	p-value
Step	6,133	2	,047
Step 1 Block	6,133	2	,047
Modelo	6,133	2	,047

**Tabela IV: Regressão Logística**

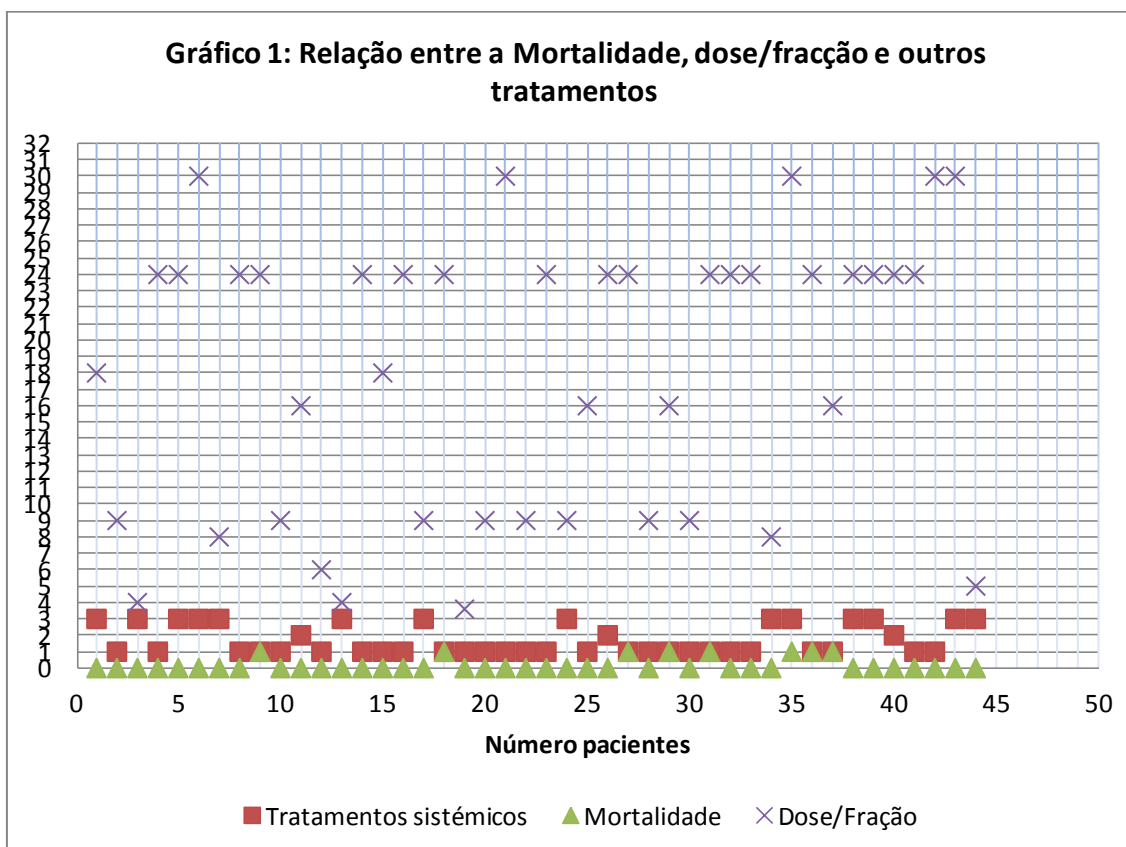
Observado		Previsto			
		Mortalidade		Percentagem correta	
		Não morreu	Morreu		
Step 2	Mortalidade	Não morreu	36	0	100,0
		Morreu	8	0	,0
	Percentagem Geral				81,8

Relativamente às variáveis qualitativas explicativas (dose por fração e tipo de terapia), a dose por fração é a única significativa (para um nível de significância de 10%), sendo que para um aumento de uma unidade nesta variável a chance de mortalidade é de 11,15%.

**Tabela V: Regressão Logística**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)
Step 3	Dose_Fracao	,108	,067	2,616	1	,106	1,115
	Tipo_Terapia	-,898	,623	2,076	1	,150	,407
	Constante	-2,377	1,629	2,128	1	,145	,093

No gráfico 1, podemos observar que foram 8 os casos de mortalidade, sendo que 7 desses casos fizeram apenas tratamentos sistémicos com quimioterapia e apenas um doente realizou dois tratamentos, quimio e hormonoterapia. Em relação à dose por fração nos casos de mortalidade, 5 doentes receberam o tratamento com a dose mais alta (24Gy x 1), 2 doentes as doses intermédias (16 e 17Gy) e apenas 1 doente recebeu a dose mais baixa (8Gy), o único doente a fazer os dois tratamentos sistémicos possíveis.



Legenda gráfico 1:		
Tratamentos sistêmicos:	Mortalidade:	Dose/fração:
1. Quimioterapia	0. Morreu	Foi atribuído o valor 30 aos
2. Hormonoterapia	1. Não morreu	8Gy <i>single dose</i> .
3. Químio e hormoterapia		

Também é possível aferir outras conclusões no gráfico 1, nomeadamente em relação aos tratamentos sistêmicos: podemos constatar que os doentes realizaram sempre terapias sistêmicas, a grande maioria da população do estudo (61,36%) recebeu unicamente quimioterapia, menos de metade dos doentes fez químio e hormonoterapia (31,82%) e, só uma minoria (6,82%) é que recebeu tratamento apenas de hormonoterapia.

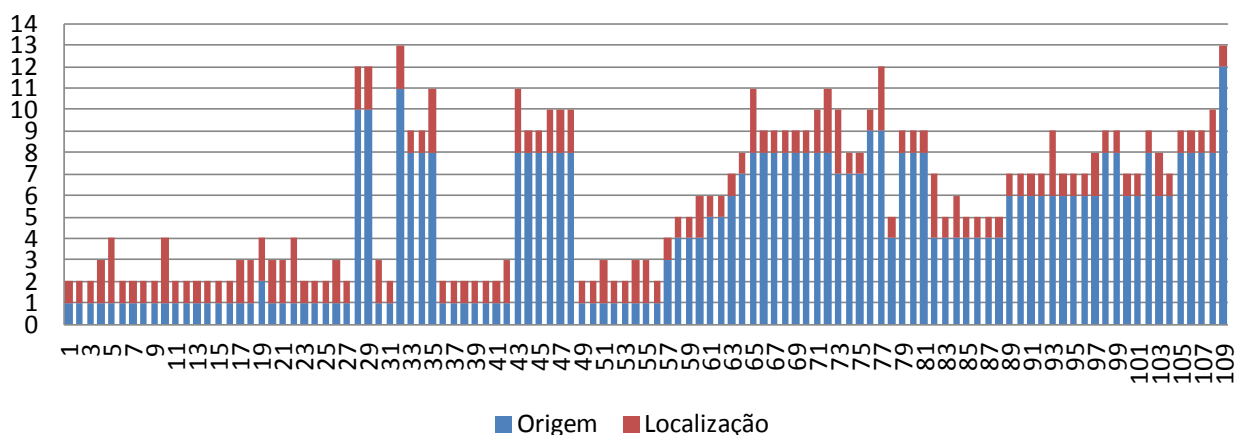
Quando observamos a tabela VI, o teste de correlação do coeficiente bisserial por pontos permite-nos afirmar que não existe uma relação estatisticamente significativa entre as variáveis: localização das metástases ósseas e a origem do tumor primário.

**Tabela VI: Teste de correlação do coeficiente bisserial por pontos**

		Localização	Origem
Localização	Correlação de Pearson	1	,080
	p-value		,406
	N	109	109
Origem	Correlação de Pearson	,080	1
	p-value	,406	
	N	109	109

No entanto, ao analisar de forma descritiva o gráfico 2, é possível verificar que para a nossa amostra a localização de metástases ósseas é predominante na coluna (67,89%). A origem do tumor primário situa-se maioritariamente na mama (39,45%) e seguidamente no pulmão (24,77%), sendo possível também verificar algumas incidências na próstata (12,84%) e no rim (10,09%).

**Gráfico 2: Relação entre a origem do tumor primário e localização das metástases ósseas**



**Legenda gráfico 2:**

**Origem do tumor primário:**

- 1.Mama; 2.Endométrio; 3.Cólon; 4.Rim;
- 5.Colo rectal; 6.Próstata; 7.Mieloma;
- 8.Pulmão; 9.Esófago; 10.Sarcoma;
- 11.Linfoma de Hodgkin; 12.Nasofaringe

**Localização das metástases:**

1. Coluna
2. Membros inferiores
3. Membros superiores

As metástases mais comuns ocorrem na coluna vertebral, costelas, pélvis e ossos longos, ao invés de metástases no crânio, que têm sido raramente relatadas,<sup>30 32</sup> tal como foi possível observar no nosso estudo.

Em relação à tabela VII, é possível constatar que todos os doentes fizeram apenas o primeiro exame de PET-CT para planeamento e, posteriormente, um segundo exame depois do tratamento; são muito poucos os doentes que efetuaram mais de 2 follow up's com o exame PET-CT após o tratamento para uma correta avaliação. Aumentar o número de follow up's após o tratamento deveria ser uma medida essencial, para se poder avaliar melhor a progressão da doença e a eficácia dos tratamentos.

**Tabela VII: Nr de follow up's**

Nr SUV	N
1	109
2	109
3	75
4	21
5	14
6	6

Na tabela VIII vemos os resultados estatísticos da ANOVA a 2 fatores. Este teste conclui que quer o número de follow up's, quer a dose por fração são significativos individualmente para explicar a variação do SUV, mas a sua interação não.

**Tabela VIII: ANOVA a 2 fatores**

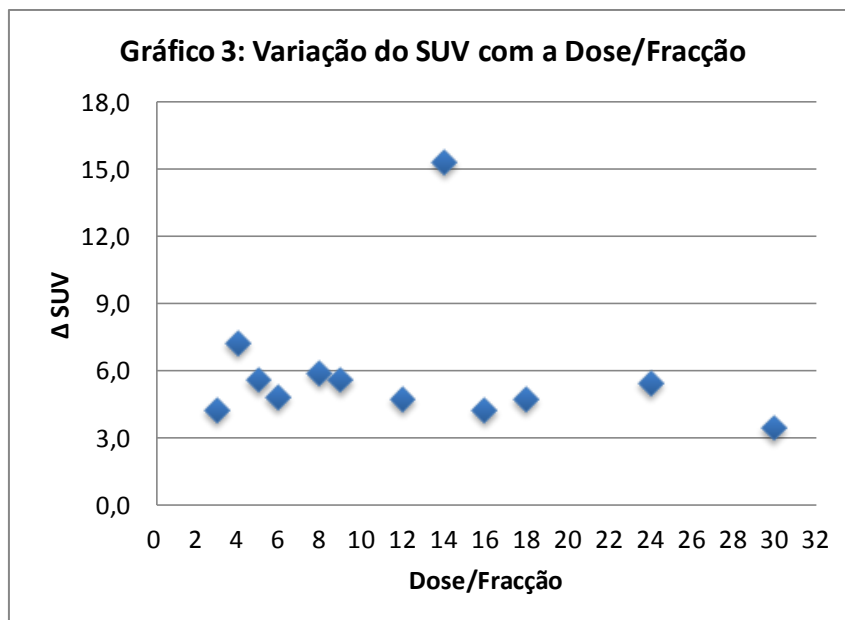
Variável dependente: SUV Total

Fontes	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	p-value
Modelo correto	5149,716	49	105,096	5,546	,000
Interceção	1888,761	1	1888,761	99,664	,000
NrSUV	523,832	5	104,766	5,528	,000
Dose_Fraccao_Total	1775,166	11	161,379	8,515	,000
NrSUV * Dose_Fraccao_Total	696,965	33	21,120	1,114	,312
Erro	5382,168	284	18,951		
Total	22074,443	334			
Total Correto	10531,885	333			

Analisando o gráfico 3, onde se calculou a média do SUV para cada dose/fração, de modo a conseguir perceber melhor a influência da dose no valor do SUV, podemos verificar que a dose menos eficaz foi a de 14Gy e a mais eficaz, ou seja, com valores médios de SUV's mais baixos foi a de 30Gy, que corresponde a 8Gyx1. No entanto, nenhuma dose se verificou ótima, pois a média de SUV não chega a valores iguais ou inferiores a três.

Evidências clínicas a partir de três grandes estudos clínicos randomizados de terapia de fração única (8Gy) vs terapia multifracionada (20 a 30Gy) demonstram que a terapia com uma só fração pode ser tão eficaz quanto múltiplas frações no tratamento de metástases ósseas.<sup>33 34 35</sup>

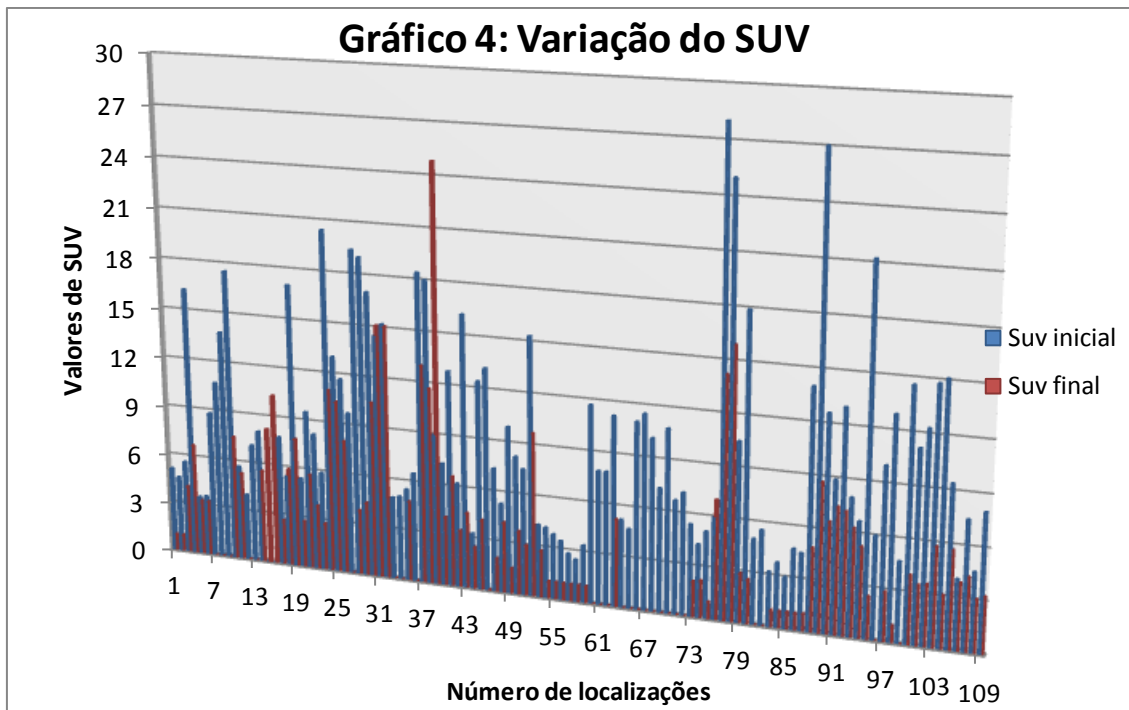
Moulding et al demonstra uma relação dose-resposta em que os doentes que receberam 24Gy tiveram melhor controlo local do tumor do que aqueles que receberam 18 ou 21Gy,<sup>36</sup> não tendo sido possível observar essas mesmas diferenças no nosso estudo.



Uma recente diretriz baseada em evidências da *Sociedade Americana de Radiação Oncológica Task Force* concluiu que não existe nenhuma evidência clínica sobre uma fracção única de tratamento com 8Gy possuir um alívio da dor inferior em doentes com metástases na coluna vertebral dolorosas, nem demonstra efeitos colaterais significativos a longo prazo após o tratamento com fracção única.<sup>33</sup> O mesmo sucedeu no nosso estudo, onde a dose que atingiu valores mais baixos de SUV foi os 8Gy *single dose*.

No gráfico 4 podemos observar que houve um total de 104 respostas positivas (SUV médio final < SUV inicial). Ou seja, o SUV baixou após o tratamento em 95,41% dos casos. A grande maioria encontra-se abaixo do valor 3, sendo que em vários casos foi mesmo possível atingir um valor de 0 para o SUV final.

Stafford et al realizaram exames de FDG-PET/CT em 24 doentes com cancro de mama metastático no início e 2 a 4 meses após a terapia, relatando uma associação significativa entre as mudanças no SUV e a resposta global.<sup>37</sup> No nosso estudo também foi possível obter uma resposta positiva significativa.



Quando há suspeita de doença metastática óssea lítica, o exame PET-CT deve ser o eleito para planejar o tratamento e monitorizar a progressão do tumor. O uso adequado desta modalidade pode ajudar a personalizar e otimizar o tratamento de cada doente.<sup>38</sup>

#### 4. CONCLUSÃO

Como principais resultados estatísticos do nosso estudo temos que as variáveis sexo e idade são independentes entre si, a dose por fração é significativa para a mortalidade, não existe relação estatística entre a origem e a localização do tumor e que o número de follow up's e a dose por fração de forma independente são significativos para explicar a variação do SUV.

Para a nossa amostra, de uma forma mais descritiva, podemos concluir que todos os doentes, para além da radioterapia, fizeram tratamentos sistêmicos, sendo que os 24Gy x 1 foi a dose mais utilizada nos tratamentos de radioterapia. A principal origem dos tumores primários foi na mama e a localização das metástases ósseas verifica-se essencialmente na coluna vertebral.

Atingiu-se uma resposta positiva bastante significativa (95,41%) mas, como foi possível verificar, foram poucos os doentes que realizaram os segundos follow up's, sendo por isso uma percentagem pouco fidedigna.

Houve algumas limitações neste estudo, nomeadamente a escassez de valores de SUV nos relatórios médicos e qual o método de cálculo utilizado, o facto de os doentes realizarem o exame PET-CT noutra instituição com condições de aquisição de imagens diferentes poderá ter impacto no cálculo do SUV. O período entre a terapia e a realização das imagens PET-CT bem como o tempo entre os follow up's devia estar definido para uma avaliação mais fiel desta variável, e finalmente, o prazo para se poder aprofundar melhor estes valores e incluir mais doentes ter sido limitado.

Contudo, o PET-CT deve ser usado como investigação de primeira linha em doentes com metástases. Dadas as capacidades da PET-CT para a avaliação precoce de alterações metabólicas, concluímos que este exame pode ser utilizado para a avaliação da resposta ao tratamento por radioterapia em metástases ósseas.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kostakoglu, L., Agress, H. Jr., Goldsmith, S. J. Clinical Role of FDG PET in Evaluation of Cancer Patients. *Radiographics*, 315–340 (2003).
2. Fahey, F. & Stabin, M. Dose optimization in nuclear medicine. *Seminars in nuclear medicine* **44**, 193–201 (2014).
3. Kuonen, F., Secondini, C. & Rüegg, C. Molecular pathways: emerging pathways mediating growth, invasion, and metastasis of tumors progressing in an irradiated microenvironment. *Clinical cancer research*: an official journal of the American Association for Cancer Research **18**, 5196–202 (2012).
4. Spier, B. Basics of PET/CT. Harvard Medical School **14**, S26–S27 (2008).

5. Muheremu, A. & Niu, X. Positron emission tomography/computed tomography for bone tumors (Review). *Oncology letters* **9**, 522–526 (2015).
6. Fogelman, I., Cook, G., Israel, O. & Van der Wall, H. Positron emission tomography and bone metastases. *Seminars in nuclear medicine* **35**, 135–42 (2005).
7. Morris, P. G., Lynch, C., Feeney, J. N., Patil, S., Howard, J., Larson, S. M., *et al.* Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*: official journal of the American Society of Clinical Oncology **28**, 3154–9 (2010).
8. Ziegler, S. I. Positron Emission Tomography: Principles, Technology, and Recent Developments. *Nuclear Physics A* **752**, 679–687 (2005).
9. Müller, C. Folate-based radiotracers for PET imaging--update and perspectives. *Molecules (Basel, Switzerland)* **18**, 5005–31 (2013).
10. Rizvi, S. N. F., Comans, E. F., Boellaard, R., Van Tinteren, H. & Hoekstra, O. S. Two decades at the cross-roads of biology, physics and epidemiology: lessons learned in [<sup>18</sup>F]-FDG positron emission tomography in oncology. *European journal of cancer (Oxford, England*: 1990) **46**, 2150–8 (2010).
11. Ben-Haim, S. & Israel, O. Breast cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Seminars in nuclear medicine* **39**, 408–15 (2009).
12. Leung, K. [<sup>18</sup>F]Fluoroethylcholine. *Molecular Imaging and Contrast Agent Database*, (2012).
13. Podo, F. Tumour phospholipid metabolism. *NMR in biomedicine* **12**, 413–39 (1999).
14. DeGrado, T. R., Baldwin, S. W., Wang, S., Orr, M. D., Liao, R. P., Friedman, H. S., *et al.* Synthesis and evaluation of (<sup>18</sup>F)-labeled choline

- analogues as oncologic PET tracers. *Journal of nuclear medicine* □: *official publication, Society of Nuclear Medicine* **42**, 1805–14 (2001).
15. Degrado, T. R., Coleman, R. E., Wang, S., Baldwin, S. W., Orr, M. D., Robertson, C. N., *et al.* Synthesis and Evaluation of 18 F-labeled Choline as an Oncologic Tracer for Positron Emission Tomography □: Initial Findings in Prostate Cancer. 110–117 (2000).
  16. Kwee, S. a, Coel, M. N., Lim, J. & Ko, J. P. Prostate cancer localization with 18fluorine fluorocholeline positron emission tomography. *The Journal of urology* **173**, 252–5 (2005).
  17. Jadvar, H. FCH Biodistribution. *Society of nuclear medicine and molecular imaging*, (2012).
  18. Tian, M., Zhang, H. & Endo, K. Comparison of cell proliferation, protein, and glucose metabolism in musculoskeletal tumors in a PET study. *Journal of biomedicine & biotechnology* **2011**, 807929 (2011).
  19. Benz, M. R., Evilevitch, V., Allen-Auerbach, M. S., Eilber, F. C., Phelps, M. E., Czemin, J., *et al.* Treatment monitoring by 18F-FDG PET/CT in patients with sarcomas: interobserver variability of quantitative parameters in treatment-induced changes in histopathologically responding and nonresponding tumors. *Journal of nuclear medicine* □: *official publication, Society of Nuclear Medicine* **49**, 1038–46 (2008).
  20. Dimitrakopoulou-Strauss, A., Strauss, L. G., Heichel, T., Wu, H., Burguer, C., Bemd, L., *et al.* The role of quantitative (18)F-FDG PET studies for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *Journal of nuclear medicine* □: *official publication, Society of Nuclear Medicine* **43**, 510–8 (2002).
  21. Boellaard, R., Krak, N. C., Hoekstra, O. S. & Lammertsma, A. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *Journal of nuclear medicine* □: *official publication, Society of Nuclear Medicine* **45**, 1519–27 (2004).

22. Huang, (Henry) Sung-Cheng Anatomy of SUV. *Nuclear Medicine and Biology* **27**, 643–646 (2000).
23. Patel, L. R., Camacho, D. F., Shiozawa, Y., Pienta, K. J., Taichman, R. S., *et al.* Mechanisms of cancer cell metastases to the bone: a multistep process. *Future Oncology* **7**, 1285–1297 (2012).
24. Bączyk, M. Radioisotope therapy of bone metastases. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe* **14**, 96–104 (2011).
25. Bäuerle, T. & Semmler, W. Imaging response to systemic therapy for bone metastases. *European radiology* **19**, 2495–507 (2009).
26. De Giorgi, U., Mego, M., Rohren, E. M., Liu, P., Handy, B. C., Reuben, J. M., *et al.* 18F-FDG PET/CT findings and circulating tumor cell counts in the monitoring of systemic therapies for bone metastases from breast cancer. *Journal of nuclear medicine*: official publication, Society of Nuclear Medicine **51**, 1213–8 (2010).
27. Yu, H.-H. M., Tsai, Y.-Y. & Hoffe, S. E. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone. *Cancer control*: journal of the Moffitt Cancer Center **19**, 84–91 (2012).
28. Howell, D. D., James, J. L., Hartsell, W. F., Suntharalingam, M., Machtay, M., Suh, J. H., *et al.* Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* **119**, 888–96 (2013).
29. Guckenberger, M., Hawkins, M., Flentje, M. & Sweeney, R. a Fractionated radiosurgery for painful spinal metastases: DOSIS - a phase II trial. *BMC cancer* **12**, 530 (2012).
30. Nozaki, I., Tsukada, T., Nakamura, Y., Takanaka, T. & Yamada, M. Multiple Skull Metastases from Hepatocellular Carcinoma Successfully Treated with Radiotherapy. *Internal Medicine* **49**, 2631–2634 (2010).

31. Benedict, S. H., Yenice, K. M., Followill, D., Galvin, J. M., Hinson, W., Kavanagh, B., *et al.* Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Medical Physics* **37**, 4078 (2010).
32. Joaquim, A. F., Ghizoni, E., Tedeschi, H., Pereira, E. B. & Giacomini, L. A. Radiocirurgia estereotáxica para metástases de coluna vertebral: revisão de literatura Stereotactic radiosurgery for spinal metastases: a literature review. **11**, 247–255 (2013).
33. Lutz, S., Berk, L., Chang, E., Chow, E., Hahn, C., Hoskin, P., *et al.* Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **79**, 965–76 (2011).
34. Hess, G., Barlev, A., Chung, K., Hill, J. W. & Fonseca, E. Cost of palliative radiation to the bone for patients with bone metastases secondary to breast or prostate cancer. *Radiation oncology (London, England)* **7**, 168 (2012).
35. Steenland, E., Leer, J. W., Van Houwelingen, H., Post, W. J., Van der Hout, W. B., Kievit, J., *et al.* The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **52**, 101–9 (1999).
36. Moulding, H. D., Elder, J. B., Lis, E., Lovelock, D. M., Zhang, Z., Yamada, Y., *et al.* Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single-fraction radiosurgery for spine metastases. *Journal of neurosurgery. Spine* **13**, 87–93 (2010).
37. Stafford, S. E., Gralow, J. R., Schubert, E. K., Rinn, K. J., Dunnwald, L. K., Livingston, R. B., *et al.* Use of serial FDG PET to measure the response of bone-dominant breast cancer to therapy. *Academic radiology* **9**, 913–21 (2002).

38. Constantinidou, a, Martin, a, Sharma, B. & Johnston, S. R. D. Positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent/metastatic breast cancer: a large retrospective study from the Royal Marsden Hospital. *Annals of oncology*: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO **22**, 307–14 (2011).

## TABELA DE DADOS

6544	2681	2681	2681	2681	2681	2681	2681	2681	2681	7076	7076	Doente
F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	Sexo
59	48	48	48	47	47	47	47	47	54	54	54	Idade
Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Origem
09-05-2013	12-06-2013	12-06-2013	12-06-2013	12-06-2013	12-06-2013	12-06-2013	12-06-2013	12-06-2013	05-06-2013	05-06-2013	05-06-2013	Tratamento
D1	L1	Úmero	Fossa ilíaca	L3	L3	L3	L3	L3	L4	L4	D9	Localização
20	27	27	27	27	27	27	27	27	18	18	18	Dose Total
5	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	Fração
8,8	3,6	3,5	16,2	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	4,6	4,6	5,1	SUV1
06-05-2013	07-06-2013	07-06-2013	07-06-2013	07-06-2013	07-06-2013	07-06-2013	07-06-2013	07-06-2013	31-05-2013	31-05-2013	31-05-2013	Data 1
0	2,2	2,8	10,2	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	1,9	1,9	3,6	SUV2
27-08-2013	21-08-2013	21-08-2013	21-08-2013	21-08-2013	21-08-2013	21-08-2013	21-08-2013	21-08-2013	09-08-2013	09-08-2013	09-08-2013	Data 2
0	3,3	3,3	6,7	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	1	1	1	SUV3
29-01-2014	03-12-2013	03-12-2013	03-12-2013	03-12-2013	03-12-2013	03-12-2013	03-12-2013	03-12-2013	13-03-2014	13-03-2014	13-03-2014	Data 3
												SUV4
												Data 4
												SUV5
												Data 5
												SUV6
												Data6
TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	Linac
15-05-2013	17-06-2013	17-06-2013	17-06-2013	17-06-2013	17-06-2013	17-06-2013	17-06-2013	17-06-2013	05-06-2013	05-06-2013	05-06-2013	Fim tratamento
QT + HT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	Terapia
18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	Radiofármaco
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Mortalidade

6430		6430	6544	6544	6544	6544	6544	6544	6544	6544	Doente
F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	Sexo
77	77	59	59	59	59	59	59	59	59	59	Idade
Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Origem
12-04-2013	12-04-2013	09-05-2013	09-05-2013	09-05-2013	09-05-2013	09-05-2013	09-05-2013	09-05-2013	09-05-2013	09-05-2013	Tratamento
7ª costela	9ª costela	Asa sacro	D12	L1	Supra clav.	Loca de barety			D4		Localização
24	24	20	20	20	20	20	20	20	20	20	Dose Total
1	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	Fração
0,0	8,0	7,1	4,0	5,7	17,5	13,8	10,7				SUV1
09-04-2013	09-04-2013	06-05-2013	06-05-2013	06-05-2013	06-05-2013	06-05-2013	06-05-2013	06-05-2013	06-05-2013	06-05-2013	Data 1
5,9	6,1	3,7	0	0	1	0	0	0	0	0	SUV2
22-07-2013	22-07-2013	27-08-2013	27-08-2013	27-08-2013	27-08-2013	27-08-2013	27-08-2013	27-08-2013	27-08-2013	27-08-2013	Data 2
8,2	5,6	0	0	5,3	7,5	0	0	0	0	0	SUV3
09-01-2014	09-01-2014	29-01-2014	29-01-2014	29-01-2014	29-01-2014	29-01-2014	29-01-2014	29-01-2014	29-01-2014	29-01-2014	Data 3
											SUV4
											Data 4
											SUV5
											Data 5
											SUV6
											Data6
TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	Linac
12-04-2013	12-04-2013	15-05-2013	15-05-2013	15-05-2013	15-05-2013	15-05-2013	15-05-2013	15-05-2013	15-05-2013	15-05-2013	Fim tratamento
QT	QT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	Terapia
18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	Radiofarmaco
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Mortalidade

2838	2838	2838	2838	9694	2140	6667	9579	6430	Doente
M	M	M	M	M	F	F	F	F	Sexo
64	64	64	76	68	68	64	37	77	Idade
Rim	Rim	Rim	Cólon	Endométrio		Mama	Mama	Mama	Origem
11-09-2012	11-09-2012	11-09-2012	16-10-2013	23-05-2012	24-04-2013	24-04-2013	18-09-2013	12-04-2013	Tratamento
Íliaco	D12-L1	Região lombar	6ª costela	Íliaco	Íliaco	Íliaco	Ísquion	11ª costela	Localização
24	24	24	24	24	8	8	24	24	Dose Total
1	1	1	1	3	1	1	1	1	Fração
5,9	8,2	9,5	5,4	17,0	5,5	5,5	7,8	0	SUV1
07-09-2012	07-09-2012	07-09-2012	01-10-2013	27-04-2012	27-06-2013	27-06-2013	12-09-2013	09-04-2013	Data 1
2,8	3,86	5,7	2,8	5,3	4,2	4,2	2,7	7,6	SUV2
09-11-2012	09-11-2012	09-11-2012	02-01-2014	19-09-2012	24-09-2013	24-09-2013	16-12-2013	22-07-2013	Data 2
				8,6	4,2	4,2		10,3	SUV3
				07-01-2013	16-12-2013	16-12-2013		09-01-2014	Data 3
				11,7	5,90	5,90			SUV4
				28-03-2013	24-02-2014	24-02-2014			Data 4
				7,70					SUV5
				03-09-2013					Data 5
				7,8					SUV6
				03-01-2014					Data6
TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	Linac
11-09-2012	11-09-2012	11-09-2012	16-10-2013	28-05-2012	24-04-2013	24-04-2013	18-09-2013	12-04-2013	Fim tratamento
QT	QT	QT	QT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT	Terapia
18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	Radiofármaco
S	S	S	N	N	N	N	N	N	Mortalidade

4375	4375	4375	4375	4375	4375	1834	4915	2173	2173	Doente
F	F	F	F	F	F	M	M	M	M	Sexo
62	62	62	62	62	62	70	72	58	58	Idade
Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mieloma	Próstata	Colo-rectal	Colo-rectal	Origem
29-04-2013	29-04-2013	29-04-2013	29-04-2013	29-04-2013	29-04-2013	22-07-2013	13-02-2013	07-06-2012	07-06-2012	Tratamento
D9	Úmero	Fémur	Iliaco	D8	D1	Sacro	Sacro	L5	L5	Localização
20	20	20	20	18	16	27	27	27	27	Dose Total
5	5	5	5	3	1	3	3	3	3	Fração
14,5	17,0	19,0	19,4	9,7	11,7	13,0	13,0	20,4	20,4	SUV1
10-04-2013	10-04-2013	10-04-2013	10-04-2013	05-06-2013	20-12-2012	14-05-2012	14-05-2012	14-05-2012	14-05-2012	Data 1
15,1	10,5	10,4	10,5	0	8	10,34	10,34	11	11	SUV2
18-06-2013	18-06-2013	18-06-2013	18-06-2013	15-01-2014	11-10-2013	26-07-2012	26-07-2012	26-07-2012	26-07-2012	Data 2
		4,4	3,9							SUV3
		17-09-2013	17-09-2013							Data 3
										SUV4
										Data 4
										SUV5
										Data 5
										SUV6
										Data6
SYN	SYN	SYN	SYN	TB	TB		TB	TB	TB	Linac
06-05-2013	06-05-2013	06-05-2013	06-05-2013	24-07-2013	13-02-2013	11-06-2012	11-06-2012	11-06-2012	11-06-2012	Fim tratamento
QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT	HT	QT	QT	QT	QT	Terapia
18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18F-Colina	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	Radiofármaco
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Mortalidade

5669	5669	5669	5669	5669	5669	5669	5669	5669	5669	5669	5669	4375	Doente
M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F	Sexo
46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	62	Idade
Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Mama	Origem
21-02-2013	21-02-2013	21-02-2013	21-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	29-04-2013	Tratamento
Ísquion	L5	D12	7º Costela	5º Costela	1º Costela	Omoplata	Omoplata	Omoplata	Omoplata	Omoplata	Omoplata	D10	Localização
14	14	14	24	24	24	24	24	24	24	24	24	20	Dose Total
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5	Fração
9,0	18,0	18,4	6,5	5,5	5,0	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	15,2	SUV1
20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	10-04-2013	Data 1
12	22	28	1,5	6,8	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	15,1	SUV2
11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	18-06-2013	Data 2
7	13	8,5	0	3,9	0	0	0	0	0	0	0		SUV3
20-08-2013	20-08-2013	20-08-2013	20-08-2013	20-08-2013	20-08-2013	20-08-2013	20-08-2013	20-08-2013	20-08-2013	20-08-2013	20-08-2013		Data 3
18	15	11,2	0	3,6	0	0	0	0	0	0	0		SUV4
04-10-2013	04-10-2013	04-10-2013	04-10-2013	04-10-2013	04-10-2013	04-10-2013	04-10-2013	04-10-2013	04-10-2013	04-10-2013	04-10-2013		Data 4
22	14	10,3	0	3,9	0	0	0	0	0	0	0		SUV5
18-11-2013	18-11-2013	18-11-2013	18-11-2013	18-11-2013	18-11-2013	18-11-2013	18-11-2013	18-11-2013	18-11-2013	18-11-2013	18-11-2013		Data 5
24,8	11,7	13		4,8									SUV6
20-12-2013	20-12-2013	20-12-2013		20-12-2013									Data6
TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	SYN	Linac
21-02-2013	21-02-2013	21-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	22-02-2013	06-05-2013	Fim tratamento
QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT + HT	Terapia
18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	Radiofármaco
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Mortalidade

3716		6242	8169	8169	8169	8169	8169	3525	3525	5669	Doente
M	F	M	M	M	M	M	M	F	F	M	Sexo
42	65	71	71	71	71	71	71	75	75	46	Idade
Esófago	Mama	Mieloma	Mieloma	Mieloma	Mieloma	Mieloma	Mieloma	Mama	Mama	Pulmão	Origem
11-10-2012	22-05-2013	25-07-2013	25-07-2013	25-07-2013	25-07-2013	25-07-2013	25-07-2013	29-05-2013	29-05-2013	22-08-2013	Tratamento
3ª Costela	Esterno	D2	2ª Costela	Clavícula	Clavícula	Clavícula	Clavícula	Ísquio-púbico	L5	Úmero	Localização
24	27	24	24	24	24	24	24	18	18	24	Dose Total
1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Fração
7,4	13,2	12,4	3,3	16,2	16,2	16,2	6,2	12,8	12,8	7,3	SUV1
23-08-2012	30-04-2013	18-07-2013	18-07-2013	18-07-2013	18-07-2013	18-07-2013	16-05-2013	16-05-2013	16-05-2013	20-02-2013	Data 1
4,5	0	4,7	2	6,1	6,1	6,1	2,4	7,7	7,7	18	SUV2
05-11-2012	04-09-2013	29-10-2013	29-10-2013	29-10-2013	29-10-2013	29-10-2013	21-08-2013	21-08-2013	21-08-2013	11-06-2013	Data 2
2,00	0	4,2	2,5	4,5	4,5	4,5	3,4	7,4	7,4	3,4	SUV3
01-04-2013	21-01-2014	13-02-2014	13-02-2014	13-02-2014	13-02-2014	13-02-2014	27-11-2013	27-11-2013	27-11-2013	20-08-2013	Data 3
	0						3,4	6,6	6,6	4,1	SUV4
	22-04-2014						07-03-2014	07-03-2014	07-03-2014	04-10-2013	Data 4
											SUV5
											Data 5
											SUV6
											Data6
TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	Linac
11-10-2012	27-05-2014	25-07-2013	25-07-2013	25-07-2013	25-07-2013	25-07-2013	29-05-2013	29-05-2013	29-05-2013	22-08-2013	Fim tratamento
QT	QT + HT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	Terapia
18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	Radiofármaco
S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Mortalidade

4744	4744	4744	4744	5768	1673	1673	1673	4881	4792	Doente
M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	Sexo
67	67	67	69	69	76	76	76	44	53	Idade
Rim	Rim	Rim	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Rim	Esófago	Origem
27-08-2013	27-08-2013	27-08-2013	31-07-2013	26-03-2013	26-03-2013	26-03-2013	26-03-2013	14-02-2013	27-12-2012	Tratamento
Ilíaco	Sacro	Úmero	D3-D4	L2	L2	D8	D8	8ª Costela	Supra clav.	Localização
24	24	24	27	12	12	8	8	27	36	Dose Total
1	1	1	3	1	1	1	1	3	10	Fração
3,9	4-4,4	4,3	15,3	7,5	7,5	8,2	8,2	9,9	5,3	SUV1
29-07-2013	29-07-2013	29-07-2013	25-07-2013	19-03-2013	19-03-2013	19-03-2013	19-03-2013	16-01-2013	12-12-2012	Data 1
2	2	2,3	9,7	3,8	3,8	5,4	5,4	3,4	3,25	SUV2
10-12-2013	10-12-2013	10-12-2013	18-11-2013	27-09-2013	27-09-2013	27-09-2013	27-09-2013	24-05-2013	05-02-2013	Data 2
1	1	2,8		3	3	3,8	3,8	2,3	4,2	SUV3
11-04-2014	11-04-2014	11-04-2014		27-12-2013	27-12-2013	27-12-2013	27-12-2013	29-10-2013	14-08-2013	Data 3
								1,5		SUV4
								06-02-2014		Data 4
										SUV5
										Data 5
										SUV6
										Data6
TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	Linac
27-08-2013	27-08-2013	27-08-2013	05-08-2013	26-03-2013	26-03-2013	26-03-2013	26-03-2013	20-02-2013	09-01-2013	Fim tratamento
QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	Terapia
18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	Radiofármaco
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Mortalidade



4573		4077	4077	4077	2126	2126	2126	2126	2126	2126	Doente
M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	Sexo
75	68	68	68	71	71	71	71	71	71	71	Idade
Próstata	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Próstata	Próstata	Próstata	Próstata	Próstata	Próstata	Próstata	Origem
18-12-2012	24-01-2013	24-01-2013	24-01-2013	29-07-2013	29-07-2013	29-07-2013	29-07-2013	20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	Tratamento
L5	L3	L2	L2	Íliaco	Sacro	L4-L5	2ª Costela	Clavícula	Clavícula	Clavícula	Localização
24	16	16	16	24	24	24	24	24	24	24	Dose Total
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Fração
6,7	10,8	7,3	7,3	10,2	11,5	11,0	4,7	5,2	5,2	5,2	SUV1
29-11-2012	15-01-2013	15-01-2013	15-01-2013	16-04-2012	16-04-2012	16-04-2012	16-04-2012	16-04-2012	16-04-2012	16-04-2012	Data 1
3,5	5,7	3,7	3,7	0	0	0	1,5	0	0	0	SUV2
10-04-2013	14-05-2013	14-05-2013	14-05-2013	08-10-2012	08-10-2012	08-10-2012	08-10-2012	08-10-2012	08-10-2012	08-10-2012	Data 2
0	0	0	0				0	0	0	0	SUV3
12-11-2013	28-08-2013	28-08-2013	28-08-2013				04-02-2013	04-02-2013	04-02-2013	04-02-2013	Data 3
											SUV4
											Data 4
											SUV5
											Data 5
											SUV6
											Data6
TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	Linac
18-12-2012	24-01-2013	24-01-2013	24-01-2013	29-07-2013	29-07-2013	29-07-2013	20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	20-02-2013	Fim tratamento
HT	QT	QT	QT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	Terapia
18FDG/18F-Colina	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG/18F-Colina	18FDG/18F-Colina	18FDG/18F-Colina	18FDG/18F-Colina	18FDG/18F-Colina	18FDG/18F-Colina	18FDG/18F-Colina	Radiofármaco
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Mortalidade

6315	4390	3721	2643	2573	4388	4388	4388	4573	Doente
F	F	F	F	F	F	F	F	M	Sexo
69	49	66	58	71	68	68	68	75	Idade
Pulmão	Pulmão	Hodgkin	Mama	Mama	Sarcoma Coxa	Sarcoma Coxa	Sarcoma Coxa	Próstata	Origem
12-07-2013	27-11-2012	09-10-2012	22-06-2012	12-06-2012	17-12-2012	17-12-2012	12-12-2012	18-12-2012	Tratamento
Esterno	Sacro	Coxa	D8	Ramo púbico	Fémur	Fémur	Íliaco	Sacro	Localização
24	24	27	16	27	24	24	24	24	Dose Total
1	1	3	1	3	1	1	1	1	Fração
10,5	25,0	28,0	6,0	5,1	4,3	4,3	5,4	7,2	SUV1
30-05-2013	15-11-2012	27-09-2012	12-06-2012	15-05-2012	27-11-2012	27-11-2012	27-11-2012	29-11-2012	Data 1
2,9	15,9	13	5,7	2,27	2,2	2,2	2,1	3,2	SUV2
04-11-2013	26-03-2013	02-04-2013	04-09-2012	08-10-2012	26-03-2013	26-03-2013	26-03-2013	10-04-2013	Data 2
2,9		14,2	6,5	1,5				0	SUV3
10-01-2014		03-07-2013	19-10-2012	13-05-2013				12-11-2013	Data 3
			0	1					SUV4
			14-02-2013	02-12-2013					Data 4
			6						SUV5
			03-05-2013						Data 5
			7						SUV6
			12-09-2013						Data6
TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	Linac
12-07-2013	27-11-2012	15-10-2012	22-06-2012	17-06-2013	17-12-2012	17-12-2012	12-12-2012	18-12-2012	Fim tratamento
QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	HT	Terapia
18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	<sup>18</sup> FDG/ <sup>18</sup> F-Colina	Radiofármaco
N	S	N	S	N	S	S	S	N	Mortalidade

4945	4945	4945	4945	4945	4945	4945	4945	4945	7722	7722	2198	Doente
F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	Sexo
57	57	57	57	57	57	57	57	57	59	59	70	Idade
Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Pulmão	Origem
20-06-2013	20-06-2013	20-06-2013	20-06-2013	20-06-2013	20-06-2013	20-06-2013	20-06-2013	20-06-2013	27-06-2013	27-06-2013	29-01-2013	Tratamento
Ilíaco	D10	11ª costela	10ª costela	9ª costela	D8	D5	Escapula					Localização
8	8	8	8	8	24	24	24	24	24	24	24	Dose Total
1	1	1	1	1	3	3	1	3	3	3	1	Fração
4,5	4,7	3,0	3,8	3,2	5,6	5,0	17,9	5,6	5,0	5,0	17,9	SUV1
11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	11-06-2013	15-04-2013	15-04-2013	17-01-2013	15-04-2013	15-04-2013	15-04-2013	17-01-2013	Data 1
0	0	0	0	0	2,3	0	3,2	2,3	0	0	3,2	SUV2
14-08-2013	14-08-2013	14-08-2013	14-08-2013	14-08-2013	08-10-2013	08-10-2013	15-03-2013	08-10-2013	08-10-2013	08-10-2013	15-03-2013	Data 2
1	1	1	1	1	0	0	5,9	0	0	0	5,9	SUV3
08-10-2013	08-10-2013	08-10-2013	08-10-2013	08-10-2013	13-01-2014	13-01-2014	20-05-2013	13-01-2014	13-01-2014	13-01-2014	20-05-2013	Data 3
							3,2				3,2	SUV4
							23-07-2013				23-07-2013	Data 4
							2,6				2,6	SUV5
							24-10-2013				24-10-2013	Data 5
												SUV6
												Data6
TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	Linac
20-06-2013	20-06-2013	20-06-2013	20-06-2013	20-06-2013	04-07-2013	04-07-2013	29-01-2013	04-07-2013	04-07-2013	04-07-2013	29-01-2013	Fim tratamento
QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT	Terapia
18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	Radiofármaco
S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	Mortalidade

7806		5273	4854	4854	4854	4854	4854	4854	4854	4854	Doente
F	M	M	F	F	F	F	F	F	F	F	Sexo
51	63	63	57	57	57	57	57	57	57	57	Idade
Mama	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Pulmão	Origem
01-07-2013	13-02-2013	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	Tratamento
D9	L3	Fémur	Íliaco	Sacroilíaco	Sacro	D12	Omoplata	Omoplata	Omoplata	Omoplata	Localização
24	16	24	24	24	24	24	24	24	24	24	Dose Total
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Fração
21,2	6,7	8,0	13,0	8,9	12,6	27,0	14,0	14,0	14,0	14,0	SUV1
26-06-2013	29-01-2013	17-12-2012	17-12-2012	17-12-2012	17-12-2012	17-12-2012	17-12-2012	17-12-2012	17-12-2012	17-12-2012	Data 1
4,1	5,3	6,3	7,2	7,4	6,5	8,7	4,9	4,9	4,9	4,9	SUV2
09-10-2013	22-05-2013	16-04-2013	16-04-2013	16-04-2013	16-04-2013	16-04-2013	16-04-2013	16-04-2013	16-04-2013	16-04-2013	Data 2
2,5											SUV3
06-01-2014											Data 3
											SUV4
											Data 4
											SUV5
											Data 5
											SUV6
											Data6
TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	Linac
01-07-2013	13-02-2013	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	21-12-2012	Fim tratamento
QT + HT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	QT	Terapia
18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	Radiofármaco
N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Mortalidade

8074	8074	8074	8074	10403	10403	10403	9641	7806	7806	Doente
M	M	M	M	M	M	M	F	F	F	Sexo
58	58	58	63	63	63	63	82	51	51	Idade
Pulmão	Pulmão	Pulmão	Próstata	Próstata	Pulmão	Próstata	Mama	Mama	Mama	Origem
20-11-2013	20-11-2013	20-11-2013	25-10-2013	25-10-2013	20-11-2013	25-10-2013	05-11-2013	22-07-2013	01-07-2013	Tratamento
Sacro	D7	2ª-9ª Costela	Sacro	Iliaco	2ª-9ª Costela	Iliaco	Esterno	Fémur	L2	Localização
24	16	24	24	24	24	24	24	24	24	Dose Total
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Fração
14,8	12,3	11,2	14,6	4,7	11,2	4,7	12,9	10,0	6,0	SUV1
13-11-2013	13-11-2013	13-11-2013	25-10-2013	25-10-2013	13-11-2013	25-10-2013	29-10-2013	26-06-2013	26-06-2013	Data 1
4,2	4,4	4,45	4	0	4,45	0	1	5	0	SUV2
23-01-2014	23-01-2014	23-01-2014	29-01-2014	29-01-2014	23-01-2014	29-01-2014	20-01-2014	09-10-2013	09-10-2013	Data 2
5,8	3,6	3,5			3,5			2,9	0	SUV3
24-03-2014	24-03-2014	24-03-2014			24-03-2014			06-01-2014	06-01-2014	Data 3
										SUV4
										Data 4
										SUV5
										Data 5
										SUV6
										Data6
TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	Linac
20-11-2013	20-11-2013	20-11-2013	25-10-2013	25-10-2013	20-11-2013	25-10-2013	05-11-2013	22-07-2013	01-07-2013	Fim tratamento
QT	QT	QT	HT	HT	QT	HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	Terapia
18FDG	18FDG	18FDG	18F-Colina	18F-Colina	18FDG	18F-Colina	18FDG	18FDG	18FDG	Radiofármaco
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Mortalidade

9074	4208	4208	4208	4208	4208	4208	8074	Doente
F	F	F	F	F	F	M	M	Sexo
63	64	64	64	64	64	47	58	Idade
Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Mama	Nasofaringe	Pulmão	Origem
06-09-2013	10-01-2013	10-01-2013	10-01-2013	10-01-2013	10-01-2013	04-11-2013	20-11-2013	Tratamento
Sacro	Asa ilíaca	Ísquion	Esterno	D5-D6	Ilíaco			Localização
20	8	8	8	8	8	8	24	Dose Total
4	1	1	1	1	1	1	1	Fração
8,0	4,6	7,5	4,1	9,4	15,1			SUV1
26-08-2013	24-12-2013	24-12-2013	24-12-2013	24-10-2013	13-11-2013			Data 1
3,3	3,1	4,3	3,9	5,7	4,1			SUV2
07-01-2014	03-04-2014	03-04-2014	03-04-2014	05-02-2014	23-01-2014			Data 2
					3,1			SUV3
					24-03-2014			Data 3
								SUV4
								Data 4
								SUV5
								Data 5
								SUV6
								Data6
SYN	TB	TB	TB	TB	TB	TB	TB	Linac
12-09-2013	10-01-2013	10-01-2013	10-01-2013	04-11-2013	20-11-2013			Fim tratamento
QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT + HT	QT	QT	QT	QT	Terapia
18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	18FDG	Radiofármaco
N	N	N	N	N	N	N	N	Mortalidade

## CONCLUSÕES GERAIS

São várias as opções de tratamento na doença metastática ósseas, incluindo analgésicos, tratamento sistémico como quimio e hormonoterapia, cirurgia e radioterapia. Um grupo de profissionais de diferentes áreas a trabalhar num objetivo comum e personalizado para cada doente oferecem a oportunidade de alcançar mais rapidamente, e com uma maior taxa de êxito, as metas do tratamento.

A grande maioria dos doentes com metástases ósseas necessita de tratamentos paliativos. A radioterapia paliativa desempenha um papel fundamental no controlo da dor e estabilização da progressão do tumor mantendo a qualidade de vida do doente, sendo que nestes casos o tratamento com fração única de 8Gy deve ser considerado.

Novas tecnologias como a IMRT e SBRT guiada por imagem permitem aumentar a dose e diminuir o número de frações para melhorar o alívio da dor e potenciar o controlo local do tumor. Estudos prévios indicam que a SBRT é promissora como uma modalidade de tratamento segura e eficaz.

Uma única fração é equivalente a tratamentos com frações múltiplas, sendo menos dispendiosa e acabando por aumentar o número de doentes a ser tratados. Tem também várias vantagens para o doente como a diminuição do número de visitas às unidades de saúde, oferecendo um tratamento mais curto e menos invasivo, assim como a redução de transtornos com transporte, trabalho e outros.

Analisando de forma estatística a amostra de doentes da Fundação Champalimaud podemos concluir que as variáveis sexo e idade são independentes, que a dose por fração revelou-se significativa para a mortalidade mas também que não existe relação estatística entre a origem e a localização do tumor, e que o número de SUV's e a dose por fração de forma independente são significativos para explicar a variação do SUV.

Descrevendo a nossa população de estudo, a principal origem dos tumores primários é na mama, e as metástases ósseas encontram-se predominantemente na coluna vertebral, tal como descrito por outros autores anteriormente citados. Todos os doentes para além da radioterapia fizeram também tratamentos sistémicos, sendo que os 24Gy x 1 foi a dose mais utilizada. Também é possível observar pela tabela de

dados que o acelerador linear (*linac*) mais utilizado foi o *true beam*, enquanto que, o *synergie* só foi utilizando em doentes onde o tumor primário tinha origem na mama.

Uma das principais observações foi, a falta de follow up's nos doentes em estudo, o que limita a nossa avaliação sobre o tratamento e progressão da doença, e revela-se no maior problema encontrado na presente investigação. Sendo esta uma questão que deve ser tida em conta, no sentido de criar *guide-lines* próprias, visto não haver nenhuma norma específica sobre esta temática, que nos diga quando e quantos follow up's devem ser realizados e quais as suas condições.

Apesar dos resultados, ainda que pouco fidedignos, mostrarem uma resposta bastante positiva da radioterapia no tratamento de metástases ósseas, ainda assim, é possível concluir que a PET-CT é um bom indicador para, monitorizar a progressão do tumor e avaliar a eficácia do tratamento.

Com este trabalho concluímos que existem várias abordagens no tratamento de metástases ósseas e que, por isso, a escolha de um tratamento deve ser sempre uma decisão multidisciplinar e individualizada para cada doente, aumentando assim as hipóteses de sucesso, nunca esquecendo que se deve fazer um acompanhamento do doente, verificando a evolução da doença e efeitos do tratamento.