



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

VÂNIA PEREIRA DE CASTRO RODRIGUES

**COMPARAÇÃO DAS IMAGENS DE DOTATATO-
⁶⁸Ga E OCTREOTÍDIO-¹¹¹In NA AVALIAÇÃO DE
TUMORES NEUROENDÓCRINOS**

CAMPINAS
2016

VÂNIA PEREIRA DE CASTRO RODRIGUES

**COMPARAÇÃO DAS IMAGENS DE
DOTATATO-⁶⁸Ga E OCTREOTÍDIO-¹¹¹In NA
AVALIAÇÃO DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS**

Dissertação de mestrado apresentada à Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

ORIENTADOR: PROF. DR. CELSO DARÍO RAMOS

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA VÂNIA PEREIRA DE CASTRO RODRIGES E ORIENTADA PELO
PROF. DR. CELSO DARÍO RAMOS.**

CAMPINAS
2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

R618c Rodrigues, Vania Pereira de Castro, 1979-
Comparação das imagens de dotatato-68Ga e octreotídio-111In na
avaliação de tumores neuroendócrinos / Vania Pereira de Castro Rodrigues. –
Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Celso Darío Ramos.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Tumores neuroendócrinos. 2. Somatostatina. 3. Tomografia
computadorizada de emissão de fóton único. 4. Dotatato-68Ga. 5. Tomografia
por emissão de pósitrons. I. Ramos, Celso Darío, 1964-. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Comparison between 68Ga-dotatate and 111In-octreotide imaging
in the evaluation of neuroendocrine tumors

Palavras-chave em inglês:

Neuroendocrine tumors

Somatostatin

Tomography, Emission-computed, Single-photon

68Ga-dotatate

Positron-emission tomography

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Celso Darío Ramos [Orientador]

Elba Cristina de Sá de Camargo Etchebehere

Luis Alberto Pereira Dias

Data de defesa: 07-12-2016

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

VÂNIA PEREIRA DE CASTRO RODRIGUES

ORIENTADOR: PROF. DR. CELSO DARÍO RAMOS

MEMBROS:

1. PROF.DR. CELSO DARÍO RAMOS

2. PROFA.DRA. ELBA CRISTINA SÁ DE CAMARGO ETCHEBEHERE

3.PROF.DR. LUIS ALBERTO PEREIRA DIAS

4.PROFA.DRA. MARIANA DA CUNHA LOPES DE LIMA

5.PROF.DR. GEORGE BARBERIO COURA FILHO

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

DATA DA DEFESA: 07/12/2016

DEDICATÓRIA

A realização do meu sonho não poderia ter sido concretizada sem a ajuda de meus amáveis e eternos pais Vitorino Luis de Castro e Nilva Bueno Pereira de Castro que, no decorrer da minha vida, proporcionaram-me, além de extenso carinho e amor, o verdadeiro significado da palavra perseverança e de nunca desistir dos sonhos mesmo em tempos muito difíceis. Por essa razão, gostaria de dedicar e reconhecer a imensa gratidão e meu amor eterno.

À Deus, dedico o meu agradecimento maior, porque têm sido tudo em minha vida.

Um agradecimento especial ao meu esposo, amigo e companheiro Rafael, que me ajudou durante todo o percurso desta etapa acadêmica, compreendendo, carregando, apoiando e sendo paciente ao meu lado para que fosse possível a conquista do meu maior sonho e realização profissional.

Aos meus filhos, Ana Luiza e Felipe, que embora ainda pequenos, compreenderam com sorrisos a minha ausência.

À todos vocês que amo, meu muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

À Deus por amparar-me nos momentos difíceis, dar-me força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e suprir em todas as minhas necessidades.

Aos meus orientadores Prof. Dr. Celso Darío Ramos e Profa. Dra. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin, por acreditarem em mim, no futuro deste projeto, contribuir para o meu crescimento profissional, mostrarem o caminho da ciência, amizade, companheirismo, compreensão durante estes anos, e por serem exemplos de profissional a serem seguidos, os quais sempre farão parte da minha vida.

À minha família, a qual amo muito, pelo carinho, paciência e incentivo.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), pela imensa colaboração neste projeto, especialmente ao Dr. Jair Mengatti e o Dr. Luis Alberto Pereira Dias, que acreditaram em nosso trabalho.

Aos meus companheiros de trabalho do Serviço de Medicina Nuclear da Unicamp, incluindo os biomédicos, os enfermeiros, os técnicos, os residentes (em especial Ana Emília) que sempre se mostraram compreensivos e solícitos em ajudar.

Aos Médicos do Serviço de Medicina Nuclear, Dra. Elba, Dra. Mariana, Dr. Allan, Dra. Bárbara e Dra. Camila que me ajudaram participando em vários os momentos da pesquisa.

A todos os colegas e professores da pós-graduação da Ciência da Cirurgia Faculdade de Ciências Médicas de Campinas.

RESUMO

COMPARAÇÃO DAS IMAGENS DE DOTATATO-⁶⁸Ga E OCTREOTÍDIO-¹¹¹In NA AVALIAÇÃO DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS

Os tumores neuroendócrinos (TNE) representam um grupo bastante heterogêneo de tumores malignos raros. Têm como principal característica a expressão de receptores de somatostatina, aos quais se ligam o DOTATATO-⁶⁸Ga e o octreotídio-¹¹¹In. A sensibilidade da cintilografia e SPECT/CT com esse último radiofármaco (RF) varia de 67% a 100% na detecção desses tumores. Em comparação com a cintilografia, o PET/CT com DOTATATO-⁶⁸Ga tem uma resolução espacial de 2 a 3 vezes maior e, além disto, a afinidade desse RF por receptores da somatostatina é cerca de dez vezes superior à do octreotídio-¹¹¹In, o que faz pressupor uma sensibilidade ainda maior do estudo com PET/CT. **Objetivo.** Comparar a sensibilidade e a especificidade de duas técnicas de imagem realizadas com análogos da somatostatina na detecção de TNE: SPECT/CT com octreotídio-¹¹¹In e PET/CT com DOTATATO-⁶⁸Ga. Foi também avaliada a ocorrência de possíveis reações adversas a esses radiofármacos fabricados no Brasil pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). **Materiais e Métodos.** Foram estudados 34 pacientes (25 mulheres e 9 homens, idades 21-77 anos, média 55,8 mais ou menos 12,3 anos) portadores de TNE comprovado por estudo anatomopatológico. Todos os pacientes foram submetidos a imagens de octreotídio-¹¹¹In e DOTATATO-⁶⁸Ga. Imagens planas e SPECT/CT de octreotídio-¹¹¹In foram obtidas 24h após a injeção do RF, além de imagens adicionais de 48h. As imagens de PET/CT com DOTATATO-⁶⁸Ga foram realizadas da cabeça até a raiz das coxas, 45 min após a injeção do RF. O intervalo entre os exames variou de 2 dias a 2,5 meses. Foram comparados o número e a localização das lesões identificadas pelos dois métodos, nas seguintes estruturas: estômago/intestinos (TGI), pâncreas, fígado, linfonodos, esqueleto e outras estruturas. Os pacientes foram cuidadosamente questionados quanto a ocorrência de reações adversas. Os pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 2 anos através de exames clínicos, biópsias, exames laboratoriais e exames de imagem. **Resultados.** Dos 34 pacientes, 5 (3 mulheres e 2 homens) apresentaram lesões neoplásicas detectadas com DOTATATO-⁶⁸Ga que

não foram identificadas com octreotídio-¹¹¹In (sensibilidades de 88,5% e 73%, e especificidades de 100% e 89%, respectivamente). Nos estudos com octreotídio-¹¹¹In e DOTATATO-⁶⁸Ga foram identificadas um total de 92 e 297 lesões neoplásicas, respectivamente, sendo: 7 e 15 no TGI, 58 e 182 no fígado, 11 e 58 em linfonodos, 14 e 36 no esqueleto. Nenhum paciente relatou a ocorrência de qualquer reação adversa com nenhum dos radiofármacos utilizados. **Conclusões.** As imagens obtidas com DOTATATO-⁶⁸Ga apresentam sensibilidade superior às realizadas com octreotídio-¹¹¹In, tanto na análise por lesão como na análise por paciente, destacando-se a identificação de lesões menores. Esses radiofármacos produzidos e fornecidos pelo IPEN mostraram-se seguros e eficazes para uso clínico.

Palavras- chaves: Tumores neuroendócrinos; Somatostatina; Tomografia computadorizada de emissão de fóton único; Dotatato-68Ga; Tomografia por emissão de pósitrons.

ABSTRACT

COMPARISON BETWEEN ^{68}Ga -DOTATATE AND ^{111}In -OCTREOTIDE IMAGING IN THE EVALUATION OF NEUROENDOCRINE TUMORS

Neuroendocrine tumors (NETs) represent a rather heterogeneous group of rare malignant tumors. Their main characteristic is the expression of somatostatin receptors to which ^{68}Ga -DOTATATO and ^{111}In -octreotide bind. The sensitivity of the scintigraphy and SPECT/CT with the latter radiopharmaceutical (RF) varies from 67% to 100% in the detection of these tumors. PET/CT with ^{68}Ga -DOTATATO has a spatial resolution 2 to 3 times higher than that of ^{111}In -octreotide scintigraphy, and in addition, the affinity of ^{68}Ga -DOTATATO for somatostatin receptors is about ten times higher than that of ^{111}In -octreotide, which implies an even greater sensitivity of the PET/CT study. **Objective:** To compare the sensitivities and specificities of two imaging techniques performed with somatostatin analogues in the detection of TNE: SPECT/CT with ^{111}In -octreotide and PET/CT with ^{68}Ga -DOTATATO. The occurrence of possible adverse reactions to these RFs manufactured in Brazil by the Nuclear and Energy Research Institute (IPEN) was also evaluated. **Materials and methods:** Thirty-four patients (25 women and 9 men, ages 21-77 years, mean 55.8 \pm 12.3 years) were studied. All patients had NET confirmed by anatomopathological study. Planar and SPECT/CT images of ^{111}In -octreotide were obtained 24h and 48h after injection. PET/CT images with ^{68}Ga -DOTATATO were performed from head to thighs, 45 min after RF injection. The interval between examinations ranged from 2 days to 2.5 months. The number and location of the lesions identified by the two methods were compared in the following structures: stomach/intestines (GIT), pancreas, liver, lymph nodes, skeleton and other structures. Patients were carefully questioned about the occurrence of adverse reactions. Patients were followed up for a minimum of 2 years through clinical exams, biopsies, laboratory tests and imaging examinations. **Results:** Of the 34 patients, 5 (3 women and 2 men) presented neoplastic lesions detected with ^{68}Ga -DOTATATO that were not identified with ^{111}In -octreotide (sensitivities of 88.5% and 73%, and specificities of 100% and 89%, respectively). ^{111}In -octreotide and ^{68}Ga -DOTATATO studies identified a total of 92

and 297 neoplastic lesions, respectively: 7 and 15 in GIT, 58 and 182 in the liver, 11 and 58 in lymph nodes, 14 and 36 in the skeleton. It was also detected mild uptake in inflammatory processes in 5 and 63 structures with ^{111}In -octreotide and ^{68}Ga -DOTATATO, respectively. No patient reported the occurrence of any adverse reaction with any of the RFs. **Conclusions:** The images obtained with ^{68}Ga -DOTATATO present higher sensitivity than those performed with ^{111}In -octreotide, both in the patient-based analysis as in the lesion-based analysis, especially for the identification of small lesions. These radiopharmaceuticals produced and supplied by IPEN proved to be safe and effective for clinical use.

Key Words: Neuroendocrine tumors; Somatostatin; Tomography, Emission-computed, Single-photon; ^{68}Ga -dotatate; Positron-emission tomography.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TNEs	- Tumores Neuroendócrinos
RF	- Radiofármacos
5-HT	- Serotonina
VIP	- peptídeos intestinais vasoativos
ENETS	- <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>
OMS	- Organização Mundial de Saúde
SPECT	- <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
PET	- <i>Positron Emission Tomography</i>
CT	- <i>Computed Tomography</i>
DDH	- Decúbito Dorsal Horizontal
⁶⁸Ga	- Gálio-68
¹¹¹In	- Índio-111
TGI	- Trato Gastrointestinal
RM	- Ressonância Magnética
US	- Ultrassonografia
TC	- Tomografia Computadorizada
SSTRs	- <i>Somatostatin Receptor Subtype-Selective</i>
SSTR1 ao 5	- <i>Somatostatin Receptor Subtype-Selective 1 ao 5</i>
FDG-¹⁸F	- Fluordesoxiglicose
SUV	- <i>Standardized Uptake Value</i>
IPEN	- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
Unicamp	- Universidade Estadual de Campinas
HC	- Hospital de Clínicas
HEGP	- <i>High Energy General Purpose</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	20
3. MATERIAS E MÉTODOS.....	21
3.1 Tipo de Estudo	21
3.2 Seleção de pacientes	21
3.3 Acompanhamento dos Pacientes	21
3.4 Critérios de Exclusão.....	22
3.5 Preparo dos Pacientes	22
3.6 Avaliação de reações adversas aos Radiofármacos	22
3.7 Cintilografia e SPECT/CT com octreotídio- ¹¹¹ In:.....	23
3.8 Aquisição das Imagens (SPECT/CT).....	24
3.9 PET/CT com DOTATATO- ⁶⁸ Ga	24
3.10 Aquisição das Imagens PET/CT	25
3.11 Evolução clínica (método padrão-ouro)	25
3.12 Análise das Imagens	26
3.13 Análise Estatística	27
4. RESULTADOS	28
4.1 Análise por paciente.....	29
4.1.1. Comparação dos métodos por órgão acometido, independentemente do número de lesões encontradas.....	31
4.1.2. Concordância entre os métodos por número de lesões em cada órgão acometido:.....	32
4.2. Reações adversas.....	32
5. DISCUSSÃO	37
6. CONCLUSÃO.....	40
7. BIBLIOGRAFIA.....	41
8. APÊNDICES.....	46
9. ANEXOS.....	50

1. INTRODUÇÃO

O sistema neuroendócrino gastrointestinal é o maior e, talvez, o mais complexo órgão endócrino do corpo humano. As células neuroendócrinas são distribuídas difusamente no epitélio do estômago, dos intestinos, do esôfago distal e do ânus e podem originar tumores neuroendócrinos (TNEs) em qualquer dessas localizações⁽¹⁻³⁾.

Atualmente são classificados de várias maneiras, conforme a localização de origem, a expressão hormonal e o grau histológico. Os TNEs de grau 1 têm crescimento mais lento, menor proliferação celular e melhor prognóstico; os de grau 2, mais heterogêneos clinicamente e de maior proliferação; e os carcinomas neuroendócrinos grau III pouco diferenciados, são caracterizados por um alto índice de proliferação e comportamento mais agressivo⁽⁴⁾. Dependendo do seu sítio de origem, os TNEs secretam peptídeo vasoativos, como a serotonina 5 (5-HT), além de sintetizar e armazenar outros hormônios em excesso, como gastrina, que estimula o estômago a secretar ácidos e enzimas, provocando úlceras pépticas; insulina, que reduz os níveis de glicose no sangue; glucagon, que provoca hiperglicemia; catecolamina, ligada a hipertensão⁽⁴⁾, peptídeos intestinos vasoativos (VIP), que causam diarreia; e somatostatina, que inibe quase todos os hormônios do intestino, retardando sua motilidade e prejudicando a absorção de nutrientes. Quando esses hormônios são liberados em excesso no organismo e produzem síndromes clínicas, são chamados funcionantes. Os não funcionantes não causam esses sintomas, tornando o diagnóstico mais difícil⁽⁴⁾.

Um recente consenso estabelecido pela *European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)* e a Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe um sistema de graduação para TNEs de estômago, duodeno e pâncreas, tendo como base a contagem mitótica e a avaliação imuno-histoquímica do marcador de proliferação Ki-67⁽⁵⁾. Este marcador nada mais é que um antígeno que está presente somente em células que estão em divisão celular (fases G1, S, G2 e M do ciclo celular). Tumores que apresentam menos de 2% de células positivas têm um baixo índice proliferativo;

entre 2% e 20%, um moderado índice proliferativo; mais de 20% de células positivas, um alto índice proliferativo⁽⁵⁾, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação dos tumores neuroendócrinos segundo a Organização Mundial de Saúde(2010).

Grau Histológico	Número de Mitoses	Ki 67(%)
Grau I	< 2 mitoses/ 10 campos	< ou igual a 2%
Grau II (carcinomasNEs bem diferenciados)	2 a 20 mitoses/ 10 campos	> 2% e < 20%
Grau III (carcinomas NEs pouco diferenciados)	>20 mitoses/10 campos>	> 20 %

NEs= neuroendócrinos

Ki 67% = índice de proliferação celular

São usados vários métodos para a localização dos tumores neuroendócrinos, como exames de imagens convencionais, incluindo a tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), ultrassonografia transabdominal (US) e angiografia seletiva. Esses exames fornecem informações necessárias para se conhecer a morfologia tumoral, sua localização e para a detecção de anomalias estruturais, mas não refletem a atividade funcional ou metabólica desses tipos de tumores. A cintilografia com receptores da somatostatina e a tomografia por emissão de pósitrons(PET)são capazes de detectar, além da localização anatômica, aspectos da fisiologia tumoral⁽⁶⁻⁹⁾.

A frequência destes tumores é maior no trato gastroenteropancreático. Outros sítios primários são pulmões, cabeça e pescoço, glândulas adrenais e próstata. Em comparação com outros tipos de neoplasias malignas, estes tumores crescem lentamente⁽³⁾. As manifestações da doença nos pacientes são principalmente baseadas nos sintomas causados pela superprodução de substâncias bioativas ou hormônios pelo tumor, como ocorre com os carcinoides, gastrinomas e insulinomas. No caso de tumores não funcionantes, que não produzem tais substâncias, o diagnóstico ocorre geralmente em um estágio mais avançado da doença. Observou-se um acentuado aumento da incidência dos TNEs (37% a 40%) no período de 2000 a 2004, comparado ao período de 1993 a 1997 na

população americana. Este aumento de incidência também tem sido relatado por outros países, como a Noruega, por exemplo, que observou um aumento de 72% nestes mesmos períodos. Já em relação a 1973, o aumento da incidência nos EUA foi de espantosos 381% (incidência em 1973: 1,09/100.000 habitantes)^(3, 6, 7).

Os TNEs são capazes de expressar receptores de somatostatina (SSTRs)^(5, 6, 8-17). Existem 5 subtipos desses receptores, que são conhecidos como SSTR1 a SSTR5. Além de possuírem afinidade pela somatostatina, os SSTR2, SSTR3 e SSTR5 também se ligam ao octreotídio, um análogo da somatostatina, e são expressos por 85% a 100% dos neuroendócrinos gastrointestinais e pancreáticos^(11, 12). O octreotídio (Figura 1) pode ser marcado com radionuclídeos emissores de radiação gama para a obtenção de imagens cintilográficas de lesões que expressem esses receptores. O traçador mais usado para cintilografia é o octreotídio-¹¹¹In, que é atualmente disponível comercialmente no Brasil.

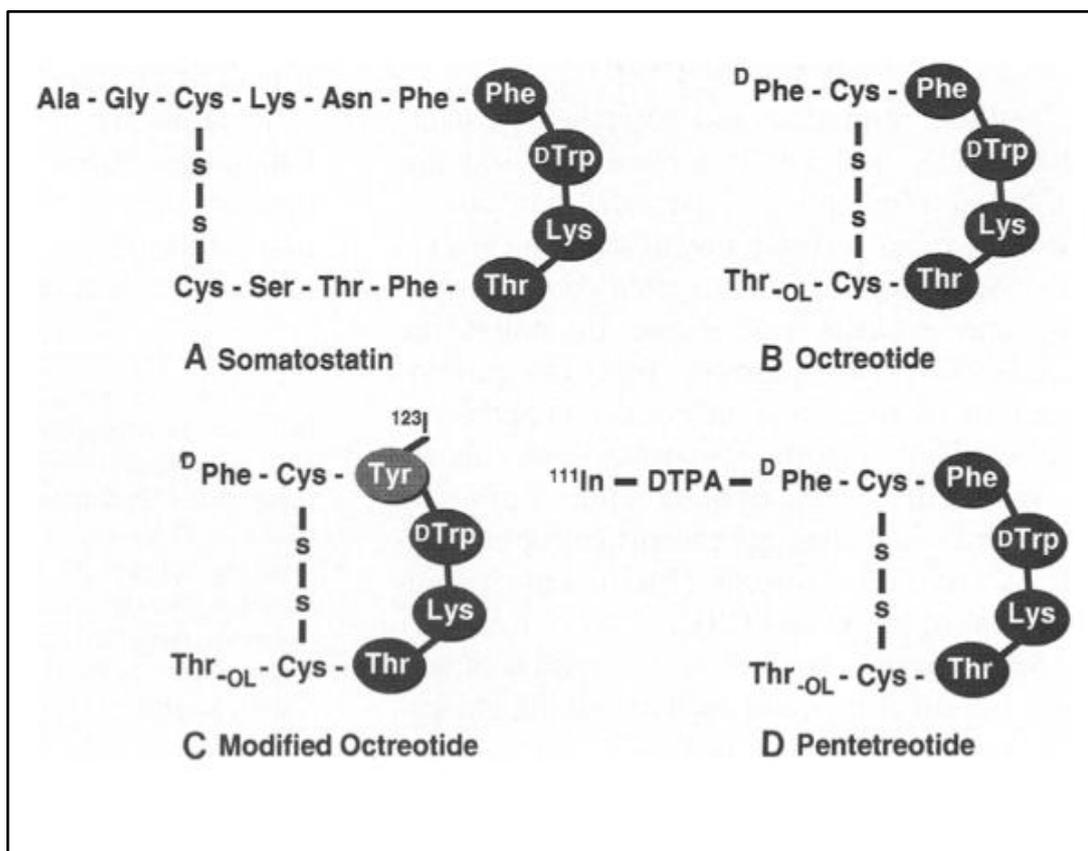


Figura 1: Análogos da Somatostatina :A) somatostatina, B) octreotídio), C) octreotídio-Tyr3®(Sandostatina® - ¹²³I) D) octreotídio-¹¹¹In). Os aminoácidos em negrito estão envolvidos na ligação com o receptor.

A sensibilidade octreotídio-¹¹¹In para a detecção dos tumores varia entre 67% e 100%^(18, 19), com sensibilidade e especificidade superiores aos métodos convencionais radiológicos de diagnóstico por imagem. Em um estudo comparativo, por exemplo, gastrinomas extra-hepáticos e metástases no fígado foram identificados em 19% dos pacientes por US, em 38% dos pacientes por TC, em 45% por RM, por angiografia em 40% e por cintilografia de receptor de somatostatina em 70%⁽²⁰⁾.

A cintilografia com este traçador também é útil para indicar a eficiência potencial de tratamento farmacológico com octreotídio ou outros análogos da somatostatina. Também é usada quando se considera a terapia com análogos de somatostatina marcados com emissores de radiação beta (como exemplo ¹⁷⁷Lu e o ⁹⁰Y) que tem sido utilizada com crescente frequência no tratamento de pacientes com TNEs. Apesar de a cintilografia de receptor de somatostatina demonstrar alta eficiência para imagens do corpo inteiro há limitações em alguns órgãos que apresentam intensa captação fisiológica, como por exemplo, o fígado^(21, 22). Apresenta limitações, também, na detecção de lesões com baixa densidade de receptores ou de pequenas dimensões devido à resolução espacial relativamente baixa das imagens cintilográficas planas e tomográficas do tipo SPECT (sigla utilizada em inglês de *single-photon emission computed tomography* ou tomografia por emissão de fóton único). Outra dificuldade é resultado da eliminação fisiológica do traçador pelo intestino que pode dificultar a detecção de lesões menores ou de lesões menos captantes no abdome. A ausência de referenciais anatômicos na imagem SPECT pode também comprometer a sensibilidade e a localização anatômica precisa das lesões^(21, 22).

Para obter imagens mais sensíveis é necessário utilizar métodos com melhor resolução anatômica e traçadores com maior afinidade pelos receptores. O surgimento de equipamentos híbridos SPECT/CT minimizou parte destas limitações. Esta revolucionária tecnologia consiste em um equipamento de diagnóstico por imagem que combina a sensibilidade funcional do SPECT com os ricos detalhes anatômicos da tomografia computadorizada. Essa associação resulta em maior acurácia, já que permite a correlação dos achados morfológicos aos funcionais, contribuindo assim para maior sensibilidade e especificidade, especialmente no abdome, sítio frequente de lesões primárias e secundárias. A análise do abdome é

especialmente difícil nas imagens funcionais devido à eliminação e captação fisiológicas em muitos órgãos e estruturas abdominais e pélvicas (fígado, baço, alças intestinais, pâncreas e trato urinário).

Em seu artigo, Castaldi *et al.*(2008)⁽²³⁾ avaliaram 54 pacientes com TNE com SPECT e com SPECT/CT com octreotídio-¹¹¹In e demonstraram que em 25 casos houve melhora na interpretação das imagens em comparação com o SPECT isoladamente ao fornecer a localização anatômica precisa da área de hipercaptação do radiofármaco em 20 casos e ao excluir doença em áreas de captação fisiológica em 5 casos. Além disto, os dados obtidos com SPECT/CT modificaram a conduta clínica em 14 casos, ao mudar a estratégia diagnóstica em 8 casos e a modalidade terapêutica em 6 casos. Os autores concluíram que a fusão de imagens é claramente superior ao SPECT isoladamente, ao permitir a localização precisa de lesões e ao reduzir os resultados falso-positivos⁽²³⁾. O alto custo do equipamento e a disponibilização comercial relativamente recente desta tecnologia limitam a ampla utilização do método em nosso meio nas suas diferentes aplicações.

As imagens PET, em comparação com a cintilografia, têm uma resolução espacial de 2 a 3 vezes maior (3-6 mm versus 10-15 mm) e possibilitam uma quantificação mais precisada captação do traçador⁽²³⁾.

Diversos estudos têm relatado que PET com diferentes peptídeos análogos da somatostatina marcados com gálio-68 são úteis no diagnóstico e seguimento de pacientes com TNE e que têm valor superior tanto à TC quanto à cintilografia com análogos da somatostatina^(20, 24-27). Os seguintes peptídeos têm sido marcados com gálio-68: DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (DOTATOC), DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotate (DOTATATO) e DOTA-1-Nal³-octreotide (DOTANOC). Dentre esses, os dois traçadores para PET mais usados no diagnóstico de TNEs são o DOTATOC-⁶⁸Ga e o DOTATATO-⁶⁸Ga^(20, 28, 29). A Figura 2 mostra a diferença da estrutura química destes análogos.

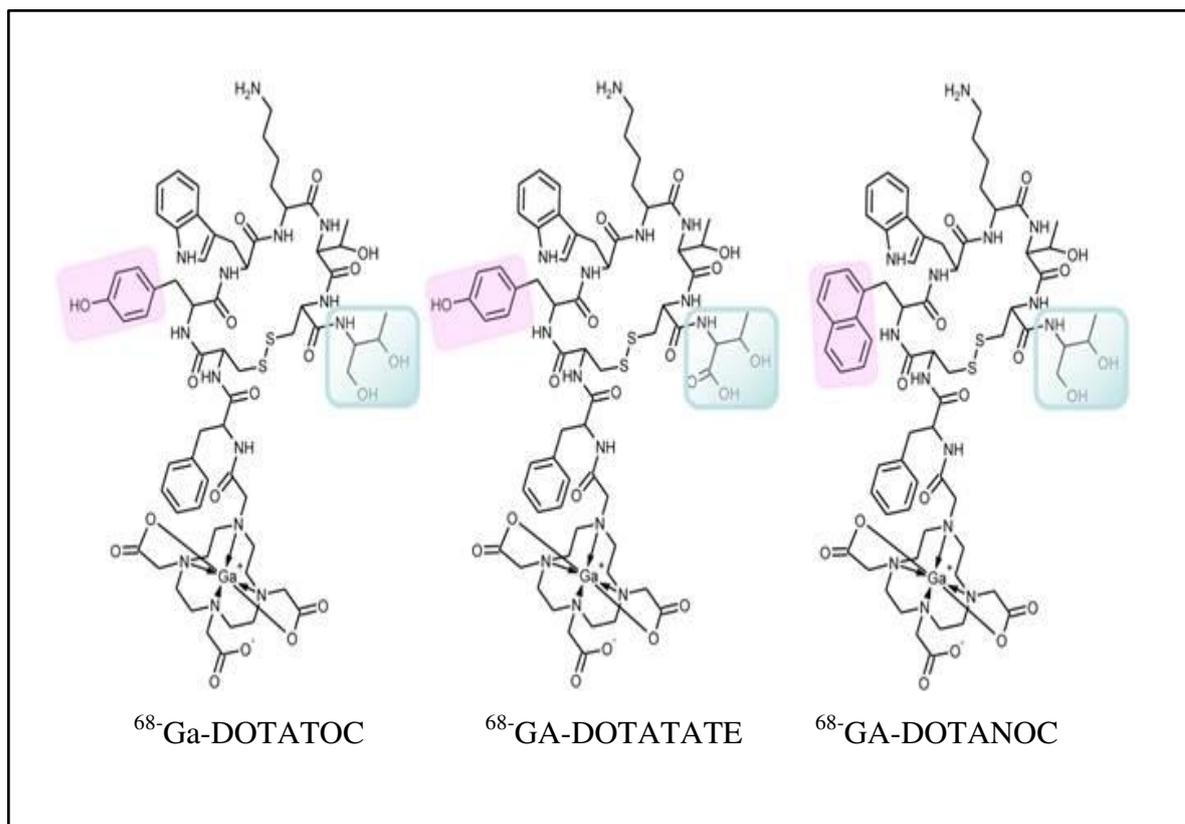


Figura 2: Análogos da Somatostatina

Ambos apresentam um perfil de afinidade pelos receptores de somatostatina bastante semelhante. No entanto, a afinidade *in vitro* do DOTATATO- ^{68}Ga na ligação com o subtipo 2 de receptor de somatostatina (receptor predominantemente super-expresso em TNE) é aproximadamente 10 vezes maior do que o DOTATOC- ^{68}Ga . PET com estes análogos de somatostatina marcados com gálio-68 tem se mostrado superior a PET com flúor-desoxi-glicose- ^{18}F (FDG) na detecção dos tumores neuroendócrinos, detectando 57 de 63 lesões em 15 pacientes, comparadas com apenas 43 de 63 lesões detectadas com PET-FDG⁽²²⁾.

As técnicas radiológicas, em especial a TC com contraste e a RM são valiosas na avaliação do fígado, no qual as metástases são frequentemente encontradas em pacientes com TNE^(30, 31). Alguns trabalhos já demonstraram que PET com DOTATOC- ^{68}Ga ou com DOTATATO- ^{68}Ga possuem acurácia diagnóstica comparável na detecção de lesões por TNE⁽³²⁾. Outros demonstraram superioridade do PET DOTATATO- ^{68}Ga sobre o PET DOTANOC- ^{68}Ga ao detectar mais lesões com maior intensidade de captação medida por SUV (*standardized up take value*) e que

ambos apresentam significativo impacto na conduta clínica em pacientes com TNE⁽³³⁾. Nesse artigo, Hofman *et al.* (2012)⁽³³⁾ concluem que o PET/CT DOTATATO-⁶⁸Ga deve substituir a cintilografia convencional com octreotídio-¹¹¹In nos centros onde estiver disponível devido à sua acurácia superior, aquisição mais rápida e menor exposição à radiação.

A marcação de DOTA-peptídeos com gálio-68 é relativamente simples e já existem sistemas automáticos e semi-automáticos comerciais que realizam essa marcação em menos de 30 minutos. O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) dispõe de um desses sistemas e possui estrutura e capacidade para realizar rotineiramente esse tipo de marcação

Não está amplamente documentado em nosso meio, qual a sensibilidade, a especificidade e a acurácia do estudo PET/CT com DOTATATO-⁶⁸Ga em comparação com a cintilografia e SPECT/CT com octreotídeo-¹¹¹In. Além disso, apesar de os radiofármacos serem substâncias muito seguras para o uso clínico, é importante que sejam produzidos estudos que avaliem clinicamente a segurança do DOTATATO-⁶⁸Ga produzido no Brasil pelo IPEN.

2. OBJETIVOS

Comparar a sensibilidade e a especificidade de duas técnicas de imagem realizadas com análogos da somatostatina na detecção de TNE: cintilografia e SPECT/CT com octreotídio-¹¹¹In e PET/CT com DOTATATO-⁶⁸Ga.

Avaliar a ocorrência de possíveis reações adversas aos radiofármacos octreotídio-¹¹¹In e DOTATATO-⁶⁸Ga, fabricados no Brasil pelo IPEN.

3. MATERIAS E MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo

Estudo clínico prospectivo.

3.2 Seleção de pacientes

Foram selecionados 34 pacientes consecutivos portadores de TNE, (25 mulheres e 9 homens) encaminhados para a realização de cintilografia com octreotídio-¹¹¹In pelo Gastrocentro da UNICAMP e outros serviços ambulatoriais ou de internação do HC-UNICAMP com diagnóstico confirmado, clínica e/ou laboratorialmente, de TNE com ou sem tumor primário conhecido. Após concordarem em participar deste protocolo de pesquisa, os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP (Anexo 1). O trabalho foi desenvolvido no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas Unicamp, que disponibilizou todos os equipamentos e estruturas físicas necessárias inclusive o apoio técnico necessário para o sucesso do projeto. Os radiofármacos foram doados pelo IPEN.

3.3 Acompanhamento dos Pacientes

Os pacientes foram acompanhados desde o início da pesquisa por um período mínimo de 2 anos através de exames clínicos, biópsias e exames laboratoriais e outros exames imagem. Os exames laboratoriais, como a cromogranina-A, índice mitótico e grau histológico foram efetuados em todos os pacientes e os exames de imagem incluíram TC, US, RM, cintilografia óssea e PET/CT com FDG-¹⁸F.

3.4 Critérios de Exclusão

Foi inicialmente planejada a exclusão de pacientes que se recusassem a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido ou que não tivessem o mesmo assinado por seu responsável legal. Também foi previamente determinada a exclusão de menores que 18 anos e aquelas pacientes que, quando submetidas a entrevista médica ou a teste laboratorial feito antes dos exames, fossem diagnosticadas como grávidas ou em amamentação e, ainda, aqueles cuja terapia com análogos da somatostatina não tivesse sido suspensa. No presente estudo não ocorreu nenhum desses casos.

3.5 Preparo dos Pacientes

Todos os pacientes foram orientados quanto à necessidade de suspensão da terapia com análogos da somatostatina. Para as apresentações de liberação convencional de octreotídio não-radioativo comercialmente conhecido como Sandostatin® a suspensão foi de no mínimo 24 horas antes do início do exame e 30 dias para octreotídio na apresentação injetável de liberação lenta, Sandostatin LAR®. Essa suspensão se dá pelo fato de que os radiofármacos utilizados ocupam os mesmos receptores nas células tumorais diminuindo, assim, sua interação com esses receptores. Após o término das aquisições das imagens pelos dois métodos o paciente foi orientado a retornar à terapia convencional.

3.6 Avaliação de reações adversas aos Radiofármacos

Após entrevista e avaliação médica o paciente foi encaminhado para a triagem da equipe de enfermagem do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas Unicamp para a administração do radiofármaco e foi acompanhado pela farmacêutica que orientou quanto às dúvidas sobre possíveis interações medicamentosas e alimentação. Algumas possíveis reações adversas após a administração do radiofármaco podem ocorrer (apesar de serem muito raras) como

febre, náusea, erupções urticantes e eritematosas, dor ou irritações localizadas no ponto de administração do radiofármaco⁽³⁴⁾.

Ao retornarem para as imagens 24 e 48 horas após a administração intravenosa do octreotídio-¹¹¹In e 24h após a administração intravenosa do DOTATATO-⁶⁸Ga esses pacientes foram questionados sobre o possível surgimento de qualquer um desses sintomas. No caso do octreotídio-¹¹¹In os questionamentos foram realizados ao retornarem para a realização das imagens. No caso do DOTATATO-⁶⁸Gao questionamento foi feito após 24 horas da realização do exame através de contato telefônico.

3.7 Cintilografia e SPECT/CT com octreotídio-¹¹¹In:

Para a cintilografia com octreotídio-¹¹¹In, as imagens foram obtidas em um equipamento SPECT/CT Symbia T2, Siemens, instalado no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp (Figura 3).

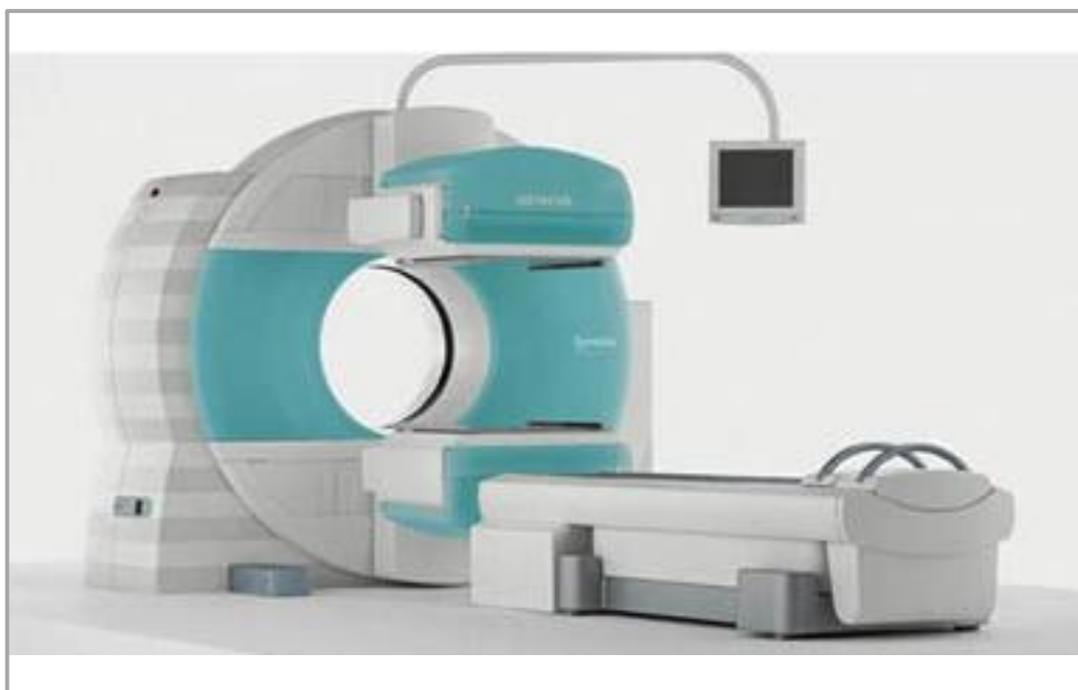


Figura 3: Equipamento SPECT/CT Symbia, Siemens- Serviço de Medicina Nuclear - Hospital de Clínicas Unicamp

A dose do radiofármaco octreotídio-¹¹¹In administrada foi de 5 mCi (ou 185MBq). Após as devidas orientações, o paciente retornou para a realização das imagens 24 e 48 horas após a administração venosa do radiofármaco⁽³⁵⁾.

3.8 Aquisição das Imagens (SPECT/CT)

As imagens foram adquiridas 24 e 48 horas após a injeção intravenosa de octreotídio-¹¹¹In de acordo com o protocolo existente no Serviço de Medicina Nuclear-HC. O paciente permaneceu em decúbito dorsal horizontal (DDH), com os braços ao lado do corpo.

Imagens de varredura foram adquiridas nas projeções anterior e posterior até pelo menos a raiz das coxas, utilizando o colimador *High Energy General Purpose* (HEGP), com a matriz 256x256 na velocidade de 5 cm por minuto. Imagens estáticas adicionais foram obtidas nas projeções anterior e posterior do tórax e abdômen.

Para as imagens de SPECT/CT foi utilizado o colimador HEGP, na matriz 128x128. Os detectores foram posicionados a 180° com um tempo de aquisição de 30 segundos por imagem. Inicialmente, todos os pacientes realizaram as imagens de SPECT/CT da região abdominal, porém após a avaliação das imagens estáticas por um médico nuclear, outras áreas de interesse foram incluídas em alguns casos.

3.9 PET/CT com DOTATATO-⁶⁸Ga

As imagens PET com DOTATATO-⁶⁸Ga foram adquiridas em um equipamento PET/CT Siemens Biograph-mCT-40, instalado também no Serviço de Medicina Nuclear do HC-Unicamp(Figura 4), com intervalo de no mínimo 2 dias e no máximo de 2,5 meses após as imagens cintilográficas, não havendo intervenções terapêuticas entre os dois estudos.



Figura 4: Equipamento PET/CT Siemens – Serviço de Medicina Nuclear- Hospital de Clínicas Unicamp

A dose de **DOTATATO-⁶⁸Ga** administrada foi de 2 a 5 mCi (74 -185 MBq). As aquisições das imagens PET/CT foram realizadas 45 minutos após a administração do radiofármaco.

3.10 Aquisição das Imagens PET/CT

As imagens foram adquiridas com o paciente deitado em DDH, da cabeça até a raiz das coxas, com os braços posicionados ao lado da cabeça. O tempo de aquisição foi de 3 minutos por posição da maca (*bed position*). As imagens CT foram realizadas com os seguintes parâmetros: 210mAs, 120kV, 5mm, *pitch* de 1.

3.11 Evolução clínica (método padrão-ouro)

O método considerado de referência ou padrão-ouro para definir se o paciente apresentava doença detectável e qual a extensão da doença foi o

seguimento clínico dos pacientes. Após as imagens, os pacientes foram acompanhados e tratados no Gastrocentro da Unicamp, onde foram acompanhados por pelo menos dois anos. A doença do paciente, sua localização, idade de início, duração da doença, evolução e gravidade do quadro, além da resposta ao tratamento foram avaliados através de revisão de prontuário. Todos os pacientes realizaram dosagens de cromogranina-A e biópsias com avaliação do índice mitótico e do grau histológico, além de outros procedimentos de imagem como RM e TC.

3.12 Análise das Imagens

Após a reconstrução, as imagens PET/CT foram analisadas quanto ao número e a localização, e o SUV máximo das lesões foi registrado. O número de lesões identificadas claramente como um foco único foi determinado. Lesões no fígado, quando irregulares ou confluentes, foram consideradas como uma única lesão. Os achados de PET/CT com DOTATATO-⁶⁸Ga e da cintilografia e SPECT/CT com octreotídio-¹¹¹In foram determinados, registrando-se o número de lesões detectadas no total, o número de regiões com acometimento e o número de lesões detectadas por região. Os valores de SUV máximo nas lesões avaliadas por PET/CT com DOTATATO-⁶⁸Ga foram descritos por região. A avaliação da biodistribuição (órgãos ou tecidos que captam, retêm, metabolizam ou excretam o RF) do DOTATATO-⁶⁸Ga foi documentada após análise visual das imagens e comparada àquela descrita na literatura. As alterações nas imagens adquiridas foram consideradas positivas para lesões quando houvesse hiper captação focal, mais intensa que os tecidos normais adjacentes.

As imagens obtidas por estes protocolos foram analisadas por observadores “cegos” em relação aos métodos de imagem estudados, ou seja, os observadores de um método não tinham conhecimento dos achados do outro método, mas tinha acesso aos dados clínicos e laboratoriais dos pacientes.

3.13 Análise Estatística

A metodologia da análise estatística foi avaliar a acurácia em relação ao padrão ouro e a concordância entre os métodos.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta(n), percentual (%) estatísticas descritivas numéricas com valores de média, desvio padrão, valores mínimos e a mediana.

Para avaliar a concordância entre os métodos com os resultados categorizados foi utilizado o coeficiente Kappa, baseando-se os resultados nos critérios de classificação presentes em Fleiss,1981, (pag.218). Para os resultados numéricos foi utilizado o coeficiente de correlação intraclass.

O nível de significância adotado para este estudo foi de 5%.

4. RESULTADOS

As características dos pacientes selecionados estão descritas na Tabela 2. O intervalo entre a realização das duas técnicas variou de acordo com a disponibilidade do radiofármaco fornecido pelo fabricante e, por isso, houve uma variação de 2 a 74 dias entre os dois exames de imagem.

A Tabela 2 mostra as características dos pacientes (sexo, idade), o tempo entre a realização dos dois métodos de imagens, como também o grau histológico e o tipo de tumor primário identificado. O estudo com octreotídio-¹¹¹In foi o 1º método realizado em 31 pacientes e em seguida o DOTATATO-⁶⁸Ga. Em 3 pacientes foi realizada a sequência contrária, o estudo com DOTATATO-⁶⁸Ga como 1º método seguido pelo com octreotídio-¹¹¹In.

Tabela 2:Dados dos pacientes coletados no período de 16/07/14 a 23/08/15

Número	Sexo	Idade	Primário	GRAU (KI-67)	Tempo entre os exames (em dias)	Sequência dos exames
1	F	63	ESTOMAGO	1	7	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
2	M	56	COLON	30	7	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
3	F	54	RETO	1	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
4	F	56	FIGADO	5	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
5	M	47	DELGADO	1	2	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
6	F	47	ESTOMAGO	5	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
7	F	63	CECO	1	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
8	F	60	FIGADO	2	6	⁶⁸ Ga - ¹¹¹ In
9	F	46	PANCREAS	10	14	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
10	F	49	ILEO	1	2	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
11	M	66	ESTOMAGO	2	2	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
12	F	74	DUODENO	1	26	⁶⁸ Ga - ¹¹¹ In
13	F	43	ESTOMAGO	1	2	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
14	F	51	MAMA	5	2	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
15	F	43	ESTOMAGO	2	15	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
16	M	64	ESTOMAGO	1	9	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
17	F	46	FIGADO	1	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
18	F	57	PANCREAS	2	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
19	M	45	ESTOMAGO	2	15	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
20	M	77	FIGADO	5	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
21	F	75	PANCREAS	1	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
22	F	77	PANCREAS	1	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
23	M	59	DUODENO	1	7	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
24	F	60	FIGADO	1	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
25	F	21	CECO	1	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
26	M	60	ESTOMAGO	3	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
27	F	53	PANCREAS	10	40	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
28	F	48	ESTOMAGO	2	48	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
29	F	44	PANCREAS	20	74	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
30	F	36	ESTOMAGO	2	2	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
31	F	58	PANCREAS	5	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
32	F	76	ESTOMAGO	1	15	⁶⁸ Ga - ¹¹¹ In
33	F	55	DUODENO	1	2	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga
34	M	67	PULMAO	5	1	¹¹¹ In - ⁶⁸ Ga

F= feminino, M = Masculino

4.1 Análise por paciente

Dos 34 pacientes (25 mulheres e 9 homens), 26 tiveram a confirmação de que apresentavam doença e 8 estavam livres de doença na evolução.

As imagens de octreotídio-¹¹¹In detectaram 19 pacientes verdadeiros positivos, 8 pacientes verdadeiros negativos, nenhum falso positivo e 7 pacientes falso negativos (Figuras 5 a 8). A sensibilidade foi de 73% e a especificidade de 89%, com esse tipo de análise. É preciso ressaltar que uma paciente (Figura 5) considerada nesta análise como verdadeira positiva (análise por paciente) apresentava lesão no TGI que não foi detectada pelo método o qual, no entanto, considerou também erroneamente que a paciente apresentava uma lesão hepática. Portanto essa paciente na verdade foi, simultaneamente, um caso falso-positivo (para a lesão hepática) e falso-negativo (para a lesão no TGI), porém verdadeiro positivo quando consideramos a paciente como um todo.

Já no DOTATATO-⁶⁸Ga, foram identificados 23 pacientes verdadeiros positivos (Figuras 5 a 8), 8 pacientes verdadeiros negativos, nenhum paciente foi considerado falso positivo e 3 pacientes apresentaram resultado falso negativo. Todos os 3 falso negativos eram portadores de TNE indiferenciado, conforme demonstrado pelo índice mitótico e grau histológico do tumor. Para complementar o estadiamento desses 3 pacientes, eles foram submetidos a PET/CT com FDG-¹⁸F e houve captação acentuada desse radiofármaco nos tumores desses pacientes, confirmando o comportamento indiferenciado das lesões. Os valores de sensibilidade para o PET/CT-DOTATATO-⁶⁸Ga foi de 88,5% e a especificidade foi de 100%.

Tabela 3: Dados coletados na Análise por paciente relação aos dois métodos

RESULTADOS	Octreotídio-¹¹¹In	DOTATATO-⁶⁸Ga
VERDADEIRO POSITIVO	19	23
VERDADEIRO NEGATIVO	8	8
FALSO POSITIVO	0	0
FALSO NEGATIVO	7	3

O número de lesões detectadas em cada paciente nos dois métodos foi dividido em 5 regiões: fígado, linfonodos, esqueleto, trato gastrointestinal (TGI) e

outros. Observou-se que o número de lesões detectáveis nas imagens de octreotídio-¹¹¹In foi menor em todas as categorias analisadas que as lesões encontradas no DOTATATO-⁶⁸Ga, como mostrado na Tabela 4, (Figuras 6 a 8).

Tabela 4:Total de Lesões detectadas

ORGÃO	Octreotídio- ¹¹¹ In	DOTATATO- ⁶⁸ Ga	Relação
FÍGADO	58	182	3,1
LINFONODOS	11	58	5,3
ESQUELETO	14	36	2,6
TGI	7	15	2,1
OUTROS	2	6	3
TOTAL	92	297	3,2

4.1.1. Comparação dos métodos por órgão acometido, independentemente do número de lesões encontradas

A acurácia, sensibilidade e especificidade dos métodos para detectar acometimento do fígado, linfonodos, esqueleto e TGI foram as seguintes (Tabela 5):

Tabela 5:Comparação dos dados avaliando acurácia, sensibilidade e especificidade

ÓRGÃOS	ACURÁCIA		SENSIBILIDADE		ESPECIFICIDADE	
	¹¹¹ In	⁶⁸ Ga	¹¹¹ In	⁶⁸ Ga	¹¹¹ In	⁶⁸ Ga
FÍGADO	85,20%	94,10%	83,30%	88,80%	87,50%	100,00%
LINFONODOS	79,10%	100,00%	46,10%	100,00%	100,00%	100,00%
ESQUELETO	97,10%	100,00%	87,50%	100,00%	100,00%	100,00%
TGI	79,40%	97,10%	46,10%	92,30%	100,00%	100,00%

4.1.2. Concordância entre os métodos por número de lesões em cada órgão acometido:

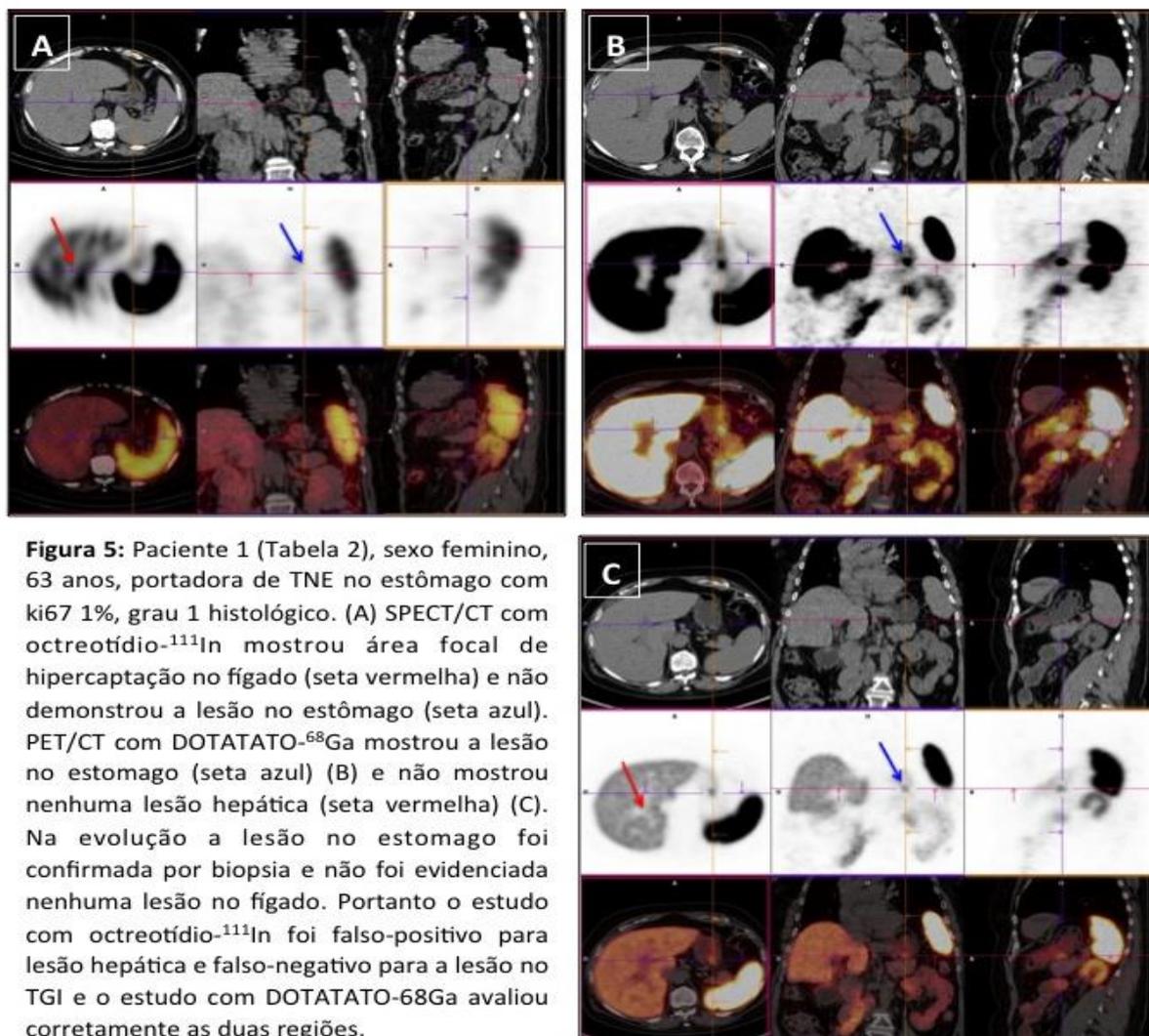
Tabela 6: Avaliação da concordância do nº de lesões (coeficiente de correlação intraclassa)

ÁREA	OC- ¹¹¹ In X DOTA- ⁶⁸ Ga			OC- ¹¹¹ In x Padrão Ouro			DOTA- ⁶⁸ Ga x Padrão Ouro		
	ICC	IC95%	CONCORD	ICC	IC95%	CONCORD	ICC	IC95%	CONCORD
FÍGADO	0.442	0.127; 0.676	Moderada	0.442	0.127; 0.676	Moderada	0.984	0.968; 0.992	Alta
LINFONODOS	0.300	0.037; 0.578	Baixa	0.313	0.023; 0.586	Baixa	0.970	0.941; 0.985	Alta
ESQUELETO	0.564	0.268; 0.749	Moderada	0.478	0.166; 0.705	Moderada	0.821	0.668; 0.908	Alta
TGI	0.539	0.250; 0.740	Moderada	0.531	0.239; 0.734	Moderada	0.754	0.561; 0.869	Alta
GERAL	0.465	0.156; 0.692	Moderada	0.464	0.154; 0.691	Moderada	0.984	0.968; 0.992	Alta

ICC = Coeficiente de Correlação Intraclassa / Concord = Concordância

4.2. Reações adversas

Nesta casuística, nenhuma reação adversa ou interação medicamentosa foi observada em nenhum dos 34 pacientes submetidos às injeções intravenosas dos radiofármacos octreotídio-¹¹¹In e do DOTATATO-⁶⁸Ga produzidos pelo IPEN.



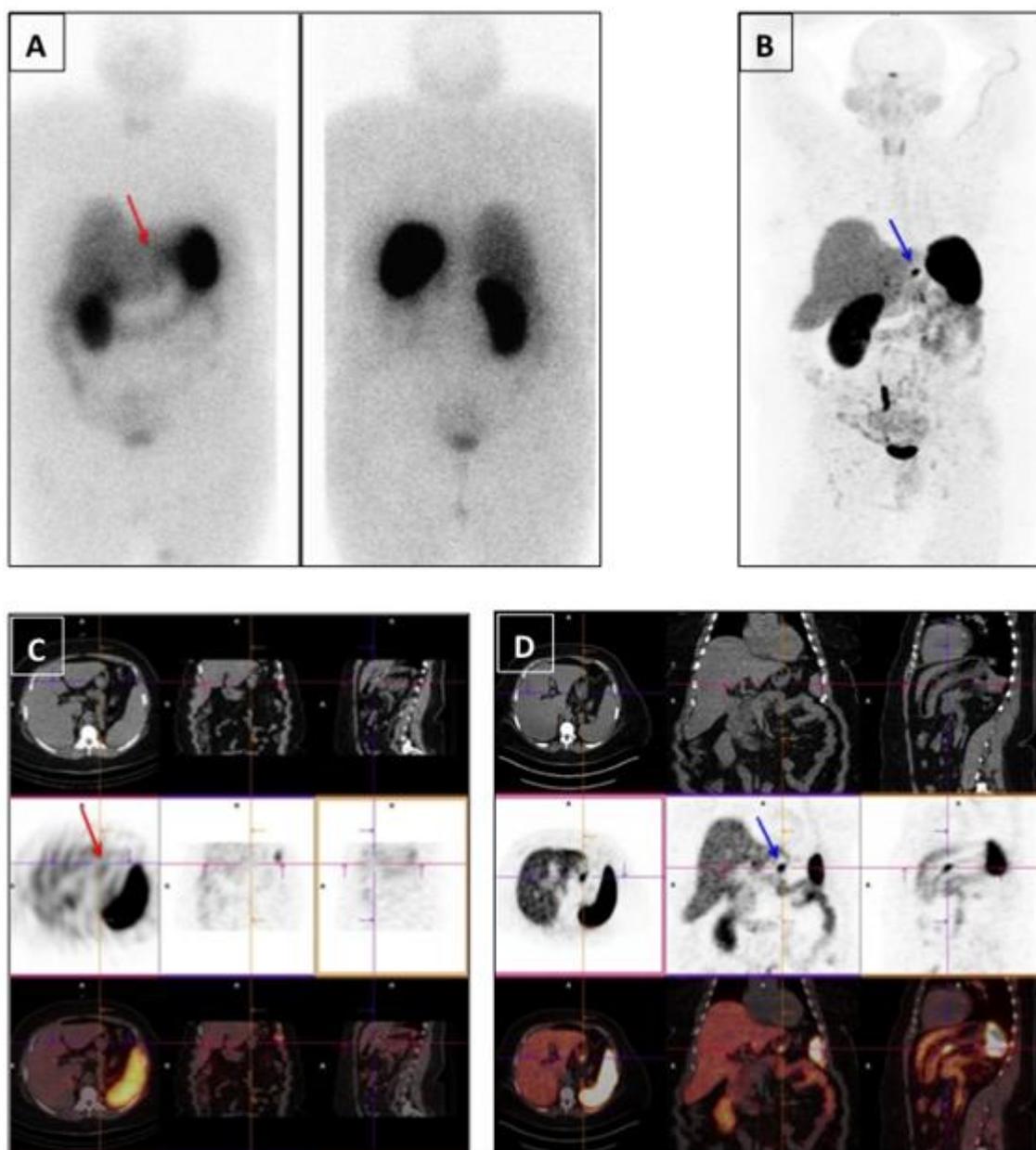


Figura 6: Paciente 28 (Tabela 2), sexo feminino, 48 anos, TNE primário de estômago, ki67 2% grau I. (A) Nas imagens planas de octreotídio- ^{111}In não se observou lesão focal (seta vermelha). (B) Imagem MIP (*maximum intensity projection*) de PET/CT com DOTATATO- ^{68}Ga mostrou lesão focal no estômago (seta azul). (C) SPECT/CT com octreotídio- ^{111}In também não mostrou a lesão focal no estômago (seta vermelha). (D) Imagens de fusão PET/CT com DOTATATO- ^{68}Ga evidenciaram com precisão anatômica a lesão focal no estômago (seta azul).

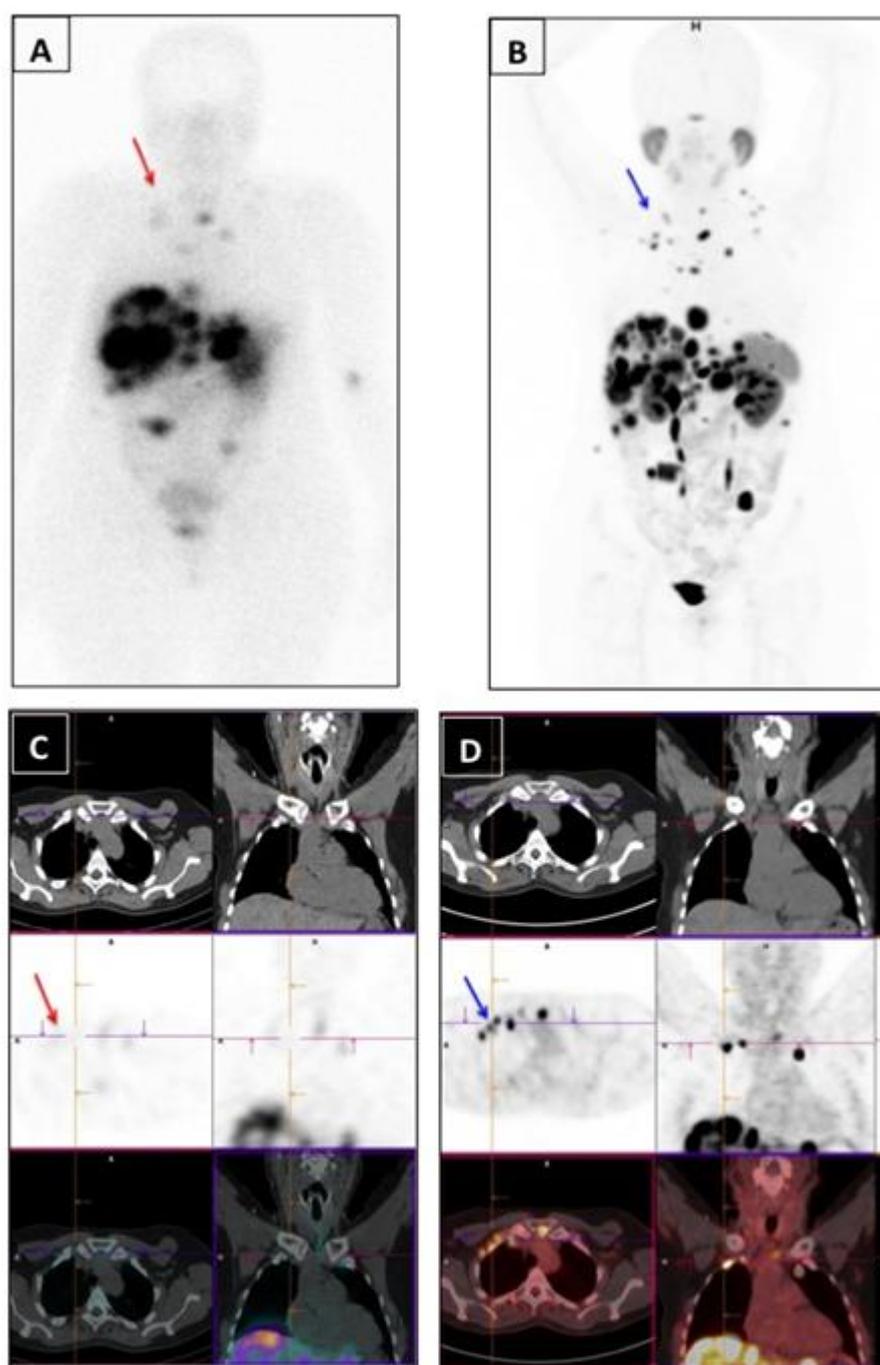


Figura 7: Paciente 14 (tabela 2), sexo feminino, 51 anos, com carcinoma neuroendócrino primário de mama, ki67 5%, com múltiplas áreas captantes em vários linfonodos, esôfago, fígado e coluna. Observar o número muito menor de lesões torácicas nas imagens planas com octreotídio- ^{111}In (A) (seta vermelha) em comparação com a imagem MIP do PET/CT com DOTATATO- ^{68}Ga (B) (seta azul). As imagens SPECT/CT com octreotídio- ^{111}In (C) (seta vermelha) também não demonstram claramente as lesões, enquanto múltiplas metástases foram evidenciadas com precisão anatômica nas imagens de fusão PET/CT com DOTATATO- ^{68}Ga (B) (seta azul).

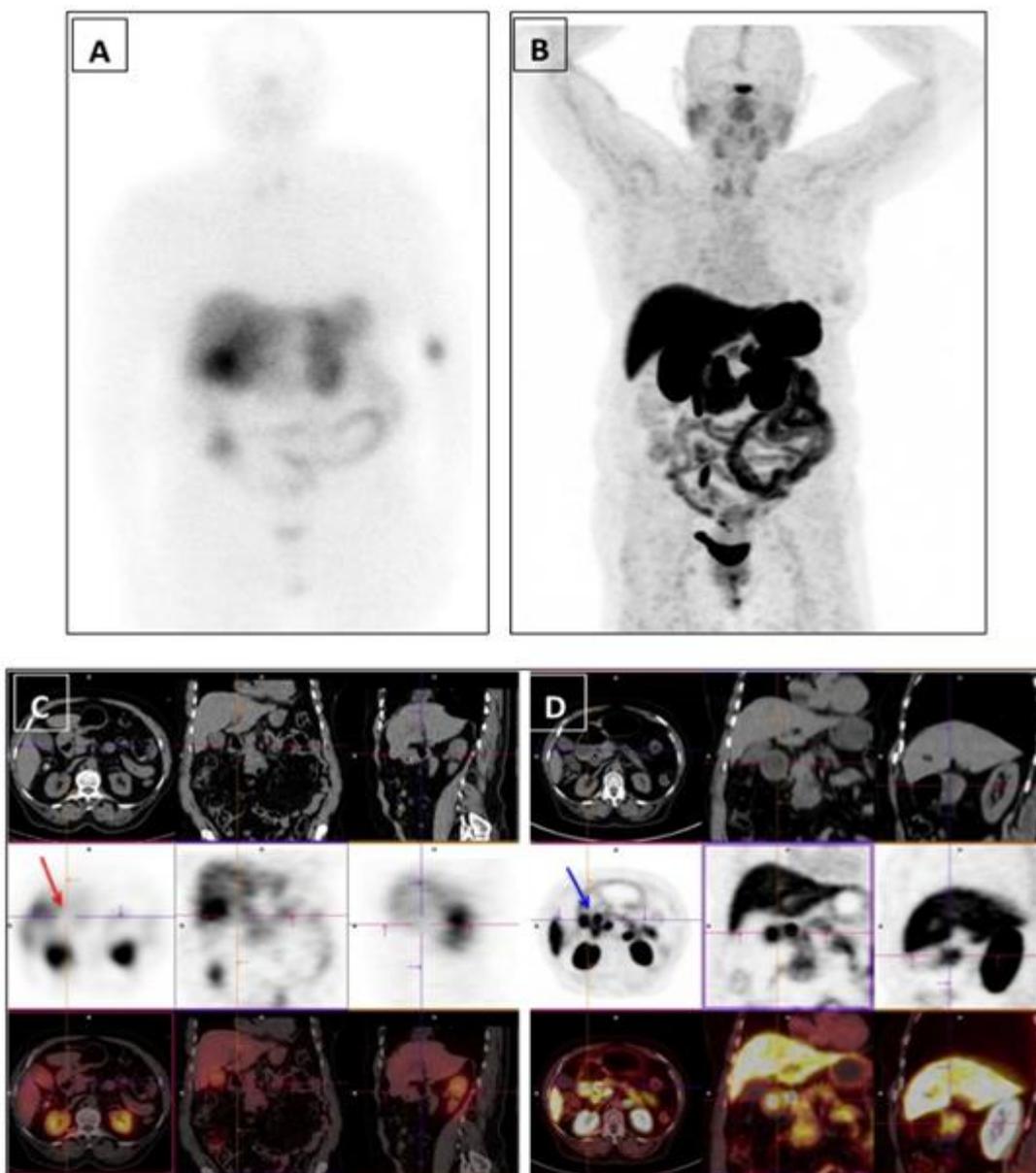


Figura 8: Paciente 12 (tabela 2), feminina, 74 anos, com carcinoma neuroendócrino primário de duodeno Ki67 1% grau 1. (A) Imagens planas com o octreotídio- ^{111}In . (B) Imagem MIP de PET/CT com DOTATATO- ^{68}Ga . (C) SPECT/CT com octreotídio- ^{111}In sem lesão no duodeno (seta vermelha). (D) PET/CT com DOTATATO- ^{68}Ga evidencia lesões focais no duodeno.

5. DISCUSSÃO

Realizou-se neste trabalho a comparação entre dois métodos de imagem funcional para detectar TNE. Idealmente os dois exames deveriam ser realizados bem próximos um do outro, e de modo alternado, já que em princípio pode ocorrer evolução da neoplasia. Neste estudo, o tempo entre as aquisições variou de 2 dias a 2,5 meses e geralmente o estudo com octreotídio-¹¹¹In foi realizado antes, pois havia uma dependência da disponibilidade dos radiofármacos, produzidos a considerável distância do Serviço de Medicina Nuclear da Unicamp. Considerando que os TNE têm uma evolução lenta em relação a outros tipos de tumores mais agressivos, isso provavelmente não alterou os resultados.

O padrão ouro das análises foi definido de acordo com um conjunto de outros métodos (biópsia, RM, US, TC, histoquímica) já que não é possível biopsiar todas as lesões encontradas. Também houve um acompanhamento quanto a evolução do paciente através de prontuário médico por um período mínimo de 2 anos.

Os resultados das análises apresentadas mostram superioridade do PET/CT com DOTATATO-⁶⁸Ga em relação ao SPECT/CT octreotídio-¹¹¹In, na identificação dos indivíduos que apresentam doença e, mais ainda, quando se compara o número de lesões identificadas. Os falsos negativos detectados relacionaram-se a pacientes com tumores indiferenciados, comprovados histologicamente e por achados laboratoriais e de imagem.

Em média, o estudo com DOTATATO-⁶⁸Ga detectou 3,2 vezes mais lesões que o com octreotídio-¹¹¹In. Essa superioridade do DOTATATO-⁶⁸Ga fica muito mais evidente na detecção de linfonodos, que foi 5,3 vezes maior que a do octreotídio-¹¹¹In. Isso se explica pelas características dos métodos: o equipamento PET/CT tem resolução espacial muito superior à da cintilografia com SPECT/CT. Além disso, a captação relativa de DOTATATO-⁶⁸Ga em relação a de octreotídio-¹¹¹In favorece a identificação de lesões menores e menos captantes.

O DOTATATO-⁶⁸Ga detectou 2,6 vezes mais lesões ósseas que o octreotídio-¹¹¹In. Outros autores tiveram achados semelhantes^(5, 10, 11). Um estudo

realizado por *Buchamanet et al.*(2007)⁽¹¹⁾, com 27 pacientes mostrou um aumento das detecções de lesões no esqueleto devida a uma melhor resolução espacial do PET. Em outro artigo, Gabriel *et al.* (2005, 2007)^(9, 10), também aponta em seu estudo prospectivo com 84 pacientes, um aumento significativo no número de lesões detectadas principalmente na detecção de metástases ósseas.

Quando se analisa individualmente a acurácia, sensibilidade e a especificidade para cada órgão acometido nota-se que o DOTATATO-⁶⁸Ga é sempre superior ao octreotídio-¹¹¹In. Outros estudos^(4, 9, 25, 26, 33, 36)encontraram achados semelhantes. A análise de concordância das lesões identificadas pelos métodos demonstrou que o índice de concordância entre o PET/CT-DOTATATO-⁶⁸Ga e o padrão ouro foi sempre alto, ao contrário dos valores obtidos para o estudo com octreotídio-¹¹¹In que apresentaram concordância moderada ou baixa com o padrão ouro.

PET/CT DOTATATO-⁶⁸Ga também resulta em menor exposição à radiação para o paciente (aproximadamente 3,4 mSv) comparado a aproximadamente 12 mSv da cintilografia com octreotídio-¹¹¹In, sem levar ainda em consideração a dose resultante da emissão de elétrons Auger emitidos pelo índio-111 que não é computada pelos modelos tradicionais dosimétricos. Haug *et al.* (2010)⁽³⁷⁾,demonstraram que PET/CT com DOTATATO-⁶⁸Ga pode ainda prever precocemente a resposta à terapia com radiopeptídeos análogos da somatostatina em pacientes com TNE⁽³⁷⁾.Srirajaskanthan *et al.* (2010)⁽²⁵⁾estudaram o papel do PET/CT com DOTATATO-⁶⁸Ga em 51 pacientes com TNE e cintilografia com octreotídio-¹¹¹In negativa (35) ou equívoca (16) e observaram que em 41 deles (87,2%), o PET/CT demonstrou lesões que não foram evidenciadas ou conclusivas com octreotídio-¹¹¹In com impacto na conduta clínica em 70,6% da casuística.

PET com DOTATATO-⁶⁸Ga é ainda um procedimento muito mais conveniente, já que toda a investigação pode ser realizada em cerca de 2 horas enquanto que as imagens cintilográficas com octreotídio-¹¹¹In exigem a aquisição de imagens tardias de 24 horas e, frequentemente, 48 horas após a injeção. O tempo de aquisição de imagens também é mais conveniente nas imagens PET (cerca de 20-45 minutos) em comparação com aproximadamente 1,5 hora em cada aquisição com as imagens SPECT. O uso de um gerador para a obtenção de ⁶⁸Ga, quando

disponível no serviço de Medicina Nuclear, resulta em outra facilidade no uso deste traçador já que o octreotídio-¹¹¹In tem que ser encomendado com antecedência.

Para os radiofármacos utilizados em diagnóstico na Medicina Nuclear, as reações adversas são muito raras, principalmente quando são comparados aos contrastes iodados utilizados em outras técnicas de imagens. Existem alguns relatos na literatura de reações adversas correspondente ao uso de radiofármacos que variam entre febre, rubor, náuseas, erupções urticantes e eritematosas⁽³⁴⁾. A administração intravenosa do radiofármaco pode causar dor ou irritação localizada no ponto de administração, porém, nenhum desses eventos, foram relatados nos 34 pacientes submetidos a administração intravenosa do octreotídio-¹¹¹In e o DOTATATO-⁶⁸Ga. Assim, este estudo demonstrou que esses radiofármacos produzidos pelo IPEN são medicamentos seguros para o paciente.

Apesar da carência de publicações que relatam estes eventos é de extrema importância que elas sejam identificadas para que se possa colaborar com os estudos feitos com a população do Brasil para a autorização e aprovação do seu uso pelos órgãos competentes, já que o DOTATATO-⁶⁸Ga fabricado pelo IPEN ainda não possui registro no país.

6.CONCLUSÃO

A sensibilidade, a especificidade e a acurácia do PET/CT com DOTATATO-⁶⁸Ga são superiores à cintilografia e SPECT/CT com octreotídio-¹¹¹In na detecção de TNE, principalmente no estadiamento de lesões menores não detectáveis no octreotídio-¹¹¹In.

O DOTATATO-⁶⁸Ga e o octreotídio-¹¹¹In produzidos pelo IPEN mostraram-se seguros e eficazes para uso clínico.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Ahlman H, Nilsson. The gut as the largest endocrine organ in the body. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S63-8.
2. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:13-27.
3. Crocetti E, Paci E. Malignant carcinoids in the USA, SEER 1992-1999. An epidemiological study with 6830 cases. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12(3):191-4.
4. Tumores neuroendócrinos, a “zebra” da oncologia: Onco&; 2016 [cited 20 out 2016]. Available from: http://www.oncologiador.com.br/portal/wp-content/uploads/2016/05/ONCO_ED.30-NEUROENDOCRINOS.pdf.
5. Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, et al. Comparison of diagnostic accuracy of (111)In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol.* 2016;26(3):900-9.
6. Alves MJ, Souza PTH, Toneto MC, Reinehr D, Reichel CL, Gabiattir G. Tumores neuroendócrinos do Trato Gastrointestinal. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgiões.* 1990;XXVI(5):305.
7. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063-72.
8. Buzaid A, Costa F, Hoff P. Tumores Neuroendócrinos. In: Buzaid AC, Hoff PM, editors. *Manual de Oncologia Clínica do Hospital Sírio Libanês.* São Paulo - SP: Dendrix Editora; 2008. p. Capítulo 47.

9. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. ^{68}Ga -DOTA-Tyr³-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007;48(4):508-18.
10. Gabriel M, Hausler F, Bale R, Moncayo R, Decristoforo C, Kovacs P, et al. Image fusion analysis of $(^{99\text{m}}\text{Tc})\text{-HYNIC-Tyr(3)-octreotide}$ SPECT and diagnostic CT using an immobilisation device with external markers in patients with endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(12):1440-51.
11. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schafer M, et al. Comparison of ^{68}Ga -DOTATOC PET and ^{111}In -DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1617-26.
12. Ueberberg B, Tourne H, Redmann A, Walz MK, Schmid KW, Mann K, et al. Differential expression of the human somatostatin receptor subtypes sst1 to sst5 in various adrenal tumors and normal adrenal gland. *Horm Metab Res*. 2005;37(12):722-8.
13. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med*. 2003;33(3):205-18.
14. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2006;36(3):228-47.
15. Papotti M, Kumar U, Volante M, Pecchioni C, Patel YC. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1-5 in medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(5):641-9.
16. Oda Y, Tanaka Y, Naruse T, Sasanabe R, Tsubamoto M, Funahashi H. Expression of somatostatin receptor and effect of somatostatin analogue on pancreatic endocrine tumors. *Surg Today*. 2002;32(8):690-4.

17. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, Allia E, Landolfi S, Helboe L, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch.* 2002;440(5):461-75.
18. Kaltsas G, Mukherjee JJ, Plowman PN, Grossman AB. The role of chemotherapy in the nonsurgical management of malignant neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(5):575-87.
19. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, Reznik R, Grossman AB. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(1):15-27.
20. Putzer D, Gabriel M, Henninger B, Kendler D, Uprimny C, Dobrozemsky G, et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. *J Nucl Med.* 2009;50(8):1214-21.
21. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):26-34.
22. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, Eisenhut M, Maecke HR, Haberkorn U. Comparison of the pharmacokinetics of ⁶⁸Ga-DOTATOC and ¹⁸F-FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumors (NET) scheduled for ⁹⁰Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(4):460-6.
23. Castaldi P, Rufini V, Treglia G, Bruno I, Perotti G, Stifano G, et al. Impact of ¹¹¹In-DTPA-octreotide SPECT/CT fusion images in the management of neuroendocrine tumours. *Radiol Med.* 2008;113(7):1056-67.

24. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Decristoforo C, Araman A, Ozsoy Y, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(8):1271-7.
25. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010;51(6):875-82.
26. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, Lavie E, Orevi M, Tshori S, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with ¹¹¹In-DTPA-octreotide (OctreoScan(R)). *Mol Imaging Biol*. 2011;13(3):583-93.
27. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, Malago M, Bockisch A, Kuehl H, et al. The impact of ⁶⁸Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg*. 2010;252(5):850-6.
28. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, Nanni C, Castellucci P, Allegri V, et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2010;51(5):669-73.
29. Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, Civollani S, Nanni C, Montini G, et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(1):72-9.
30. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer*. 2005;104(8):1590-602.
31. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, Falchi A, Corleto V, Danieli R, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide in non-functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Oncol*. 2003;23(6):1687-95.

32. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2011;52(12):1864-70.
33. Hofman MS, Kong G, Neels OC, Eu P, Hong E, Hicks RJ. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56(1):40-7.
34. Silberstein EB. Prevalence of adverse events to radiopharmaceuticals from 2007 to 2011. *J Nucl Med*. 2014;55(8):1308-10.
35. Taieb D, Timmers HJ, Hindie E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(12):1977-95.
36. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Macke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [⁶⁸Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [¹¹¹In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol*. 2003;5(1):42-8.
37. Haug AR, Auernhammer CJ, Wangler B, Schmidt GP, Uebleis C, Goke B, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2010;51(9):1349-56.

APÊNDICES

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Sensibilidade e Especificidade do Peptídeo Octreotato-68Ga em relação ao Octreotídio-111In no Diagnóstico de Tumores Neuroendócrinos

Pesquisador: Vânia Pereira de Castro Rodrigues

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 30960714.5.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: COMISSAO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 710.377

Data da Relatoria: 23/06/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo observacional que visa descrever os achados das imagens de SPECT e SPECT/CT com Octreotídio-111In e PET/CT com octreotato-68Ga no diagnóstico de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. Serão utilizados 20 pacientes com diagnóstico confirmado de tumor neuroendócrino, e já com indicação médica para cintilografia com 111-In. Os pacientes serão submetidos a 2 outras seções de imagem na pesquisa em questão, num período menor que 2 meses após as imagens cintilográficas. O estudo tem cronograma previsto para início em 06/2014, e conta com financiamento da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), embora o projeto de pesquisa cite apenas a possibilidade deste financiamento.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar os achados da cintilografia com Octreotídio realizada em equipamentos SPECT/CT com os resultados obtidos com PET/CT com octreotato-68Ga, em pacientes portadores de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora informa que os riscos gerados pela radiação ionizante adicional, provocada pela pesquisa, foram calculados pelos responsáveis do serviço, e que as doses encontram-se dentro

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 710.377

dos limites recomendados na literatura. Cita também que os parâmetros de controle (tempo de aquisição e dosimetria) foram otimizados, de forma a minimizar a dose acumulada e obter uma qualidade razoável da imagem.

Quanto aos benefícios, os exames adicionais têm o potencial de demonstrar, com maior precisão, a extensão da doença do paciente, bem como mostrar seu grau de atividade, ajudando a traçar o melhor seu plano de tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considero a pesquisa válida e sem comprometimento ético, apesar do uso de radiação ionizante. O projeto está um pouco confuso, mas todos os cuidados com relação à manipulação e dose parecem ter sido tomados (embora os cálculos de dose não foram apresentados).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados: 1) projeto de pesquisa; 2) folha de rosto devidamente preenchida, datada e assinada pela coordenadora de assistência do HC/UNICAMP (instituição onde ocorrerá a coleta de dados); 3) termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), que foi modificado em relação à versão anterior de acordo com o modelo do CEP/UNICAMP.

Recomendações:

Lembramos que a Res. CNS 466-2012 é muito clara no que se refere à formatação do TCLE, reforçando que as assinaturas do documento não devem estar em folha separada do texto principal. Este item deverá ser rigorosamente cumprido, no momento da aplicação do TCLE aos participantes, conforme abaixo:

- IV.5 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá, ainda:

d) ser elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada (s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram feitas as alterações no TCLE, de acordo com a Res. CNS-MS 466/12. Considero o projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 710.377

Considerações Finais a critério do CEP:

- Se o TCLE tiver mais de uma página, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas desse documento, apondo suas assinaturas na última página do referido termo (Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS).

- Cabe ao pesquisador desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado, elaborar e apresentar os relatórios parciais e final, bem como encaminhar os resultados para publicação com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (Resolução 466/2012 CNS/MS). Os relatórios deverão ser enviados através da Plataforma Brasil- ícone Notificação.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo deverão ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada (com destaque) e suas justificativas. As modificações deverão ter parecer de aprovação deste CEP antes de serem implementadas.

- Se o TCLE tiver mais de uma página, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas desse documento, apondo suas assinaturas na última página do referido termo (Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS).

- Cabe ao pesquisador desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado, elaborar e apresentar os relatórios parciais e final, bem como encaminhar os resultados para publicação com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (Resolução 466/2012 CNS/MS). Os relatórios deverão ser enviados através da Plataforma Brasil- ícone Notificação.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo deverão ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada (com destaque) e suas justificativas. As modificações deverão ter parecer de aprovação deste CEP antes de serem implementadas.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 710.377

CAMPINAS, 06 de Julho de 2014

Assinado por:
Fátima Aparecida Bottcher Luiz
(Coordenador)

ANEXOS

1. FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto de pesquisa: Avaliação da sensibilidade e especificidade do peptídeo marcado com Galio-68 (DOTATATO) comparados ao Índio-111 no diagnóstico de tumores Neuroendócrinos

Investigador principal: Vania Pereira de Castro Rodrigues

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com diagnóstico de tumor neuroendócrino. O objetivo geral do estudo é determinar a sensibilidade da cintilografia com octreotídio marcado com índio-111 (octreotídio-¹¹¹In) considerado padrão ouro para imagens diagnóstica desses tipos de tumores, comparado com outro radiofármaco o Dotatato-Ga⁶⁸ muito mais sensível e mais eficaz. Esses estudos poderão levar ao melhor entendimento das doenças, o que pode repercutir em uma melhor abordagem destas doenças com consequente melhora na qualidade de vida e eficácia do tratamento. As informações médicas á meu respeito que forem obtidas para esse estudo poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com tumores neuroendócrinos, podendo assim ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisa sobre essas doenças. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e familiares. Eu serei submetido à consulta médica e exame físico para confirmar meu estado clínico. Serei submetido a exames de cintilografia (SPECT/CT com Octreotídio-¹¹¹In e o Dotatato-Ga⁶⁸ para PET/CT) a qual eu já tinha indicação, devido a minha doença, para posterior avaliação das imagens. Poderei me comunicar com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo, os médicos e paramédicos poderão me ver e ouvir e o exame poderá ser parado a qualquer momento se for preciso (por exemplo, se durante o exame eu me sentir mal ou desconfortável). O exame pode durar entre 30 a 120 minutos. Os procedimentos mencionados acima serão realizados dentro de dois anos após o meu consentimento em participar do estudo. Hospitalização não será necessária.

RISCO E DESCONFORTO:

Os pacientes serão expostos à radiação dos radiotraçadores e das tomografias acopladas aos aparelhos de medicina nuclear (SPECT/CT e PET/CT), sendo que o exame adicional realizado possui radiação comparável a um exame de tomografia computadorizada sem contraste de tórax ou abdome.

Não há descrições de alergias aos radiotraçadores na literatura. Não será usado contraste iodado. Os pacientes ficarão em ambiente fechado, podendo sofrer claustrofobia se predispostos a tê-la. Pacientes claustrofóbicos serão excluídos do estudo.

VANTAGENS:

Os resultados eventualmente obtidos com esse estudo poderão auxiliar a demonstrar a extensão da doença e o quanto ela se encontra em atividade, podendo ajudar a planejar o tratamento.

SIGILO:

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados dos testes decorrentes desse projeto de pesquisa, farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC-UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica.

Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A Sra. Vania Pereira de Castro Rodrigues e/ou Dr. Celso Darío Ramos, tel 19-3521-7772, estarão disponíveis para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações devo entrar em contato com a Secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, localizada à Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – CEP: 13083-887, Campinas – SP, Fone (019) 3521-8936 ou 3521-7187, e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC-UNICAMP. Eu reconheço também que a Sra. Vania Pereira de Castro Rodrigues e/ou Dr. Celso Darío Ramos podem interromper a minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgarem apropriado.

Eu confirmo que o(a)

Dr(a). _____

me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

Data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

Data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a

o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

Data