Guilherme de Carvalho Campos Neto

**PET COM ANÁLOGO DA SOMATOSTATINA PARA AVALIAÇÃO DOS
EFEITOS DA RADIOTERAPIA EM MENINGIOMAS**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert
Einstein para obtenção do Título de Mestre
em Ciências da Saúde.

São Paulo

2019

Guilherme de Carvalho Campos Neto

**PET COM ANÁLOGO DA SOMATOSTATINA PARA AVALIAÇÃO DOS
EFEITOS DA RADIOTERAPIA EM MENINGIOMAS**

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Hueb Baroni

São Paulo

2019

C198c

Campos Neto, Guilherme de Carvalho

PET com análogo da somatostatina para avaliação dos efeitos da radioterapia em meningiomas / Guilherme de Carvalho Campos Neto. -- São Paulo, 2019.
xi, 44 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Somatostatin analog PET imaging for analysis of the effects of radiotherapy on meningiomas.*

1. Meningioma. 2. Radioterapia. 3. Receptores de somatostatina. 4. Tomografia por emissão de pósitrons.

NLM – QZ380

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Guilherme de Carvalho Campos Neto

**PET COM ANÁLOGO DA SOMATOSTATINA PARA AVALIAÇÃO DOS
EFEITOS DA RADIOTERAPIA EM MENINGIOMAS**

Presidente da banca: Prof. Dr. Ronaldo Hueb Baroni

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Dr. Artur Martins Novaes Coutinho

Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel

Profa. Dra. Elisa Harumi Kozasa

Membros suplentes:

Dra. Fabiana de Campos Cordeiro Hirata Barros

Dr. André Felix Gentil

Aprovada em: 07/01/2020.

Agradecimentos

Agradeço ao grupo de colaboradores envolvido nesse projeto, em especial ao Dr. Ronaldo Heub Baroni pela orientação.

Ao grupo de Neuro-oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein que motivou esse trabalho.

Aos colegas do departamento de imagem, em especial ao grupo de Medicina Nuclear.

Sumário

Agradecimentos.....	v
Lista de figuras	viii
Lista de tabelas e quadros	ix
Lista de abreviaturas	x
Resumo	xi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Meningiomas: definição e epidemiologia	1
1.2 Apresentação clínica	1
1.3 Classificação histológica e genética	2
1.4 Diagnóstico por imagem dos meningiomas	3
1.5 Abordagens terapêuticas.....	5
1.6 Radioterapia em meningiomas	6
1.7 Imagem molecular em meningiomas	7
1.7.1 Metabolismo de glicose – PET com FDG- ¹⁸ F	7
1.7.2 Imagem com análogos da somatostatina em meningiomas	8
1.7.3 Metabolismo de aminoácidos	9
1.8. Motivação do estudo.....	10
1.9 Objetivo	11
2 MÉTODOS	12
2.1 Grupo 1. Pacientes com diagnóstico de meningioma craniano previamente submetidos a radioterapia	12
2.2 Grupo 2. Pacientes com diagnóstico de meningioma craniano sem radioterapia prévia.....	12
2.3 Exames de imagem	13
2.3.1 PET/CT com DOTATATE- ⁶⁸ Ga	13
2.3.2 Análise quantitativa do PET/CT com DOTATATE- ⁶⁸ Ga	14
2.3.3 Ressonância magnética do crânio.....	16
2.4 Análise estatística.....	17
2.5 Aspectos éticos	18
3 RESULTADOS	19
3.1 Caracterização dos grupos.....	19

3.2 Tratamento radioterápico.....	20
3.3 Seguimento clínico e imaginológico	21
3.4 Quadro clínico	21
3.5 Concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas	22
3.6 Correlação entre as medidas de concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas e o volume metabólico das lesões	26
3.7 Análise comparativa entre as lesões submetidas ou não à radioterapia quanto à concentração do análogo da somatostatina e volume metabólico	28
3.8 Análise comparativa entre as lesões submetidas ou não à radioterapia quanto à concentração do análogo da somatostatina, com base no tecido de referência (hipófise)	32
4 DISCUSSÃO	33
4.1 Densidade de receptores de somatostatina nos meningiomas	33
4.2 Considerações sobre os parâmetros de medida da concentração utilizados (SUV _{máx} , SUV _{peak} e SUV _{mean})	34
4.3 Análise comparativa entre os grupos de lesões submetidas ou não à radioterapia	35
5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	39
6 CONCLUSÃO.....	40
7 REFERÊNCIAS	41
Abstract	

Lista de figuras

Figura 1. Localizações frequentes dos meningiomas	3
Figura 2. Exemplo de aspetos dos meningiomas na tomografia computadorizada e ressonância magnética.....	5
Figura 3. Delimitações automáticas da lesão para cálculo de SUV e volume metabólico	16
Figura 4. Localização dos meningiomas estudados	22
Figura 5. Exemplo de concentração do análogo da somatostatina em meningioma	23
Figura 6. Diagramas de caixa (boxplot) das medidas de $SUV_{m\acute{a}x}$ nos meningiomas	24
Figura 7. Diagramas de caixa (boxplot) das medidas de SUV_{peak} nos meningiomas ...	25
Figura 8. Diagramas de caixa (boxplot) das medidas de SUV_{mean} nos meningiomas...	25
Figura 9. Gráfico de correlação entre a concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas ($SUV_{m\acute{a}x}$) e o volume metabólico das lesões	26
Figura 10. Comparação das medidas de $SUV_{m\acute{a}x}$ nos meningiomas subdivididos em lesões principais e secundárias.....	29
Figura 11. Comparação das medidas de SUV_{mean} nos meningiomas subdivididos em lesões principais e secundárias.....	30
Figura 12. Comparação do volume metabólico nos meningiomas subdivididos em lesões principais e secundárias.....	30
Figura 13. Exemplos da concentração do análogo da somatostatina em meningiomas submetidos ou não à radioterapia	31

Lista de tabelas e quadros

Tabela 1. Características dos grupos de pacientes estudados	19
Tabela 2. Diagnóstico, tratamento e classificação anatomopatológica dos meningiomas estudados	20
Tabela 3. Principais sintomas referidos, relacionados ao meningioma	22
Tabela 4. Medidas centrais e de dispersão da concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas e tecido hipofisário normal.....	24
Tabela 5. Medidas de concentração e volume metabólico dos meningiomas nos dois grupos de pacientes (submetidos ou não à radioterapia) e resultados da análise dos modelos lineares generalizados	28
Tabela 6. Medidas de concentração e volume metabólico das lesões principais (submetidas ou não à radioterapia) em comparação com as lesões secundárias	29
Tabela 7. Comparação das medidas de concentração no tecido hipofisário para os dois grupos de pacientes (submetidos ou não à radioterapia) e das relações lesão/hipófise	32
Quadro 1. Critérios de inclusão dos pacientes nos grupos com e sem radioterapia prévia.....	13

Lista de abreviaturas

EBRT	Radioterapia externa (<i>External beam radiation therapy</i>)
FDG	Fluorodesoxiglicose
IIQ	Intervalo interquartil
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada (<i>Intensity-modulated radiation therapy</i>)
MPR	Reconstrução multiplanar (<i>Multiplanar reconstruction</i>)
NF2	Neurofibromatose tipo 2
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Tomografia por emissão de pósitrons (<i>Positron emission tomography</i>)
RM	Ressonância magnética
SUV	Valor padronizado de captação (<i>Standardized uptake value</i>)
TC	Tomografia computadorizada
VMAT	Arcoterapia volumétrica modulada (<i>Volumetric modulated arc therapy</i>)

Resumo

Introdução: A avaliação por imagem dos efeitos da radioterapia em meningiomas pode ser problemática, pois ainda que se observe resposta clínica satisfatória ao tratamento, muitas vezes não se caracterizam alterações morfológicas significativas da lesão. Nesse contexto, estudos funcionais de tomografia por emissão de pósitrons com análogo da somatostatina poderiam trazer informações adicionais aos métodos primordialmente estruturais (tomografia computadorizada e ressonância magnética), auxiliando na avaliação desses pacientes. **Objetivo:** Avaliar se existe diferença significativa na concentração de análogo da somatostatina em meningiomas submetidos ou não a tratamento radioterápico. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal comparando-se medidas da concentração do análogo da somatostatina (DOTATATE-⁶⁸Ga) em dois grupos independentes de dez pacientes cada, um deles constituídos por pacientes com lesões previamente tratadas com radioterapia e outro constituído por pacientes que nunca realizaram radioterapia. **Resultados:** Do total de 20 pacientes estudados, foram analisados 32 meningiomas, todos apresentando concentração significativa do análogo da somatostatina, em diferentes graus. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de concentração do análogo da somatostatina entre os grupos submetidos ou não à radioterapia. O valor médio de SUV_{máx} foi de 27,62 e 24,82 respectivamente ($p=0,722$). Para o SUV_{mean}, as médias foram de 16,20 e 14,82 respectivamente ($p=0,822$). **Conclusão:** A análise comparativa entre os grupos não mostrou diferença significativa no grau de concentração do análogo da somatostatina entre as lesões submetidas ou não ao tratamento radioterápico.

Descritores: Meningioma; Radioterapia; Receptores de somatostatina; Tomografia por emissão de pósitrons

1 INTRODUÇÃO

1.1 Meningiomas: definição e epidemiologia

Meningiomas são neoplasias de linhagem mesodérmica que se originam de células da membrana aracnoide do crânio ou canal medular. A prevalência estimada desses tumores nos Estados Unidos é de 97,5 casos a cada 100.000 habitantes, representando aproximadamente 20% de todos os tumores intracranianos no sexo masculino e 38% no sexo feminino.⁽¹⁾ Não existem registros abrangentes do número de casos na população brasileira, entretanto, ainda de acordo com dados norte-americanos, apesar de haver diferença significativa de incidência entre grupos populacionais, o meningioma permanece como uma das neoplasias primárias do sistema nervoso com maior taxa de incidência nas diversas etnias.⁽²⁾

A incidência de meningiomas aumenta progressivamente com a idade, sendo raros os casos em crianças, excetuando-se aqueles associados a síndromes hereditárias, especialmente a neurofibromatose tipo 2 (NF2) ou crianças submetidas a terapias com radiação, um reconhecido fator de risco relacionado.^(3,4) De forma geral, a incidência é significativamente maior no sexo feminino, o que pode estar relacionado à presença de receptores hormonais em parte desses tumores, incluindo receptores de progesterona, andrógenos e estrógeno. Corroboram para essa hipótese a maior incidência em mulheres após a puberdade, evidências de associação entre meningiomas e câncer de mama e observações que os meningiomas podem variar de tamanho durante a gestação ou outras situações que cursam com alterações hormonais.^(1,5) Essa predominância no sexo feminino, entretanto, é menos pronunciada ou até ausente em formas atípicas ou anaplásicas do meningioma, em crianças ou em casos relacionados à exposição à radiação.

1.2 Apresentação clínica

A maioria dos meningiomas apresenta-se como lesão de crescimento muito lento e comportamento benigno. Muitos pacientes são assintomáticos ou oligossintomáticos, portadores de meningiomas descobertos

incidentalmente em exames de neuroimagem.⁽⁶⁾ Em um número expressivo de pacientes, entretanto, sintomas decorrentes de aumento da pressão intracraniana, alterações da dinâmica liquórica ou compressão de tecidos nervosos adjacentes estão associados a significativa morbidade e/ou mortalidade. Destacam-se entre os sintomas mais prevalentes a ocorrência de crises epiléticas, cefaleia, distúrbios visuais, auditivos ou motores e alterações neurocomportamentais.⁽⁷⁾ A taxa de sobrevida de pacientes com meningioma apresenta ampla variação, dependendo especialmente da idade e condições clínicas do paciente, exequibilidade e efetividade do tratamento proposto, além da classificação histopatológica e localização da lesão. Na população americana, os estudos apontam uma sobrevida global em 10 anos de 53,5% para meningiomas malignos, sendo 78,7% para a população entre 20 e 44 anos e 34,3% para pacientes com 75 anos ou mais. Para meningiomas não malignos, a sobrevida global é de 81,5%, sendo 97,4% em crianças (até 14 anos), 94,5% em adolescentes e adultos jovens (de 15 a 39 anos) e 80,5% em pacientes com 40 anos ou mais.⁽²⁾

1.3 Classificação histológica e genética

A classificação dos meningiomas estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) baseia-se não apenas nas características histopatológicas dos diversos subtipos da neoplasia, mas também em sua correlação com fatores clínicos, especialmente o risco de recorrência e ritmo de crescimento.^(8,9) De acordo com essa classificação, os meningiomas são divididos em 3 grupos: benignos (grau I), que apresentam menor risco de recorrência ou comportamento agressivo, atípicos (grau II) e anaplásicos ou malignos (grau III).⁽⁹⁾ A taxa de recorrência relatada em várias séries na literatura varia entre 7% a 25% para meningiomas grau I, 30% a 50% no grau II e 50% a 94% no grau III.^(10–12)

Uma série de alterações genéticas e moleculares associadas aos meningiomas têm sido identificadas, muitas relacionadas a comportamentos biológicos específicos da neoplasia. As alterações mais bem caracterizadas estão conexas ao gene da NF2 localizado no braço longo do cromossomo 22. O NF2 é reconhecidamente um gene de supressão tumoral que codifica a proteína Merlin, relacionada à regulação do ciclo celular mediada por adesão.⁽¹³⁾ Além dos meningiomas presentes em pacientes com neurofibromatose, mutações, inativação ou

perda do gene supressor NF2 estão presentes em 40% a 60% dos meningiomas esporádicos.^(13,14) Outras mutações recorrentes são encontradas nos meningiomas, algumas relacionadas a subtipos histológicos específicos ou tumores de alto grau.⁽¹³⁾

Considerando a classificação da OMS, estudos realizados na população americana estimam que 80% a 85% dos meningiomas são benignos (grau I). Cerca de 15% a 18% são atípicos (grau II) e a ocorrência de meningiomas grau III é rara, correspondendo a 1% a 3% dos casos.⁽²⁾

1.4 Diagnóstico por imagem dos meningiomas

Os meningiomas originam-se com maior frequência na convexidade ou base do crânio e em locais de reflexão dural (foice cerebral, tentório cerebelar e seios venosos). Sítios intracranianos menos comuns de origem incluem a bainha dos nervos ópticos e o plexo coroide (meningiomas intraventriculares). Cerca de 10% dos casos tem origem na medula e meningiomas procedentes de fora do eixo cranioespinal são muito raros.⁽⁷⁾ Na figura 1 estão listadas as principais localizações dos meningiomas intracranianos.

Imagens de ressonância magnética nos cortes coronal, sagital e axial demonstrando localizações frequentes dos meningiomas intracranianos. Não estão representadas lesões; imagens de um estudo normal foram utilizadas para apresentação dos sítios anatômicos. Localizações frequentes dos meningiomas.

Figura 1. Localizações frequentes dos meningiomas

O diagnóstico definitivo de meningioma e sua classificação clinicopatológica requerem confirmação histológica. Em muitos pacientes, contudo, o diagnóstico presumido por métodos de imagem – principalmente a tomografia computadorizada (TC) e/ou a ressonância magnética (RM) – é considerado suficiente para definição da conduta, especialmente em casos nos quais a obtenção de tecido para confirmação histológica está associada a alto risco de morbidade, sobretudo déficit neurológico.

O aspecto típico dos meningiomas nos estudos de imagem é de uma lesão extra-axial bem definida, com base dural, deslocando o tecido cerebral adjacente e com intenso realce após a administração de contraste intravenoso (Figura 2). Nas imagens de TC, a maioria dos meningiomas mostra-se levemente hiperdensa em relação ao parênquima cerebral normal. Áreas de calcificação na lesão e hiperostose da calota craniana adjacente são achados frequentes. A RM é o método de escolha para diagnóstico de meningiomas, pois pode demonstrar a origem dural da lesão na maioria dos casos. Caracteristicamente, os meningiomas apresentam-se hipo a isointensos nas imagens ponderadas em T1 e iso a hiperintensos nas imagens ponderadas em T2.^(7,15) Muitos meningiomas apresentam um característico espessamento dural contínuo à lesão (“sinal da cauda dural”), mais evidente nos estudos de RM, que confirma a localização do tumor nos compartimentos dural ou subdural. Alterações decorrentes de edema da substância branca ao redor do tumor também são frequentemente caracterizados.⁽⁷⁾

Imagens axiais de tomografia computadorizada (A) e sequências FLAIR (B) e T1 após contraste (C) de ressonância magnética mostrando meningioma na região parieto-occipital direita, mantendo amplo contato com o seio sagital superior. A lesão apresenta base dural, mostra-se discretamente hiperdensa nas imagens de TC e exibe leve aumento de sinal na sequência FLAIR. Na imagem após contraste, nota-se o intenso realce da lesão, aspecto característico dos meningiomas.

Figura 2. Exemplo de aspetos dos meningiomas na tomografia computadorizada e ressonância magnética

1.5 Abordagens terapêuticas

A abordagem de pacientes com meningioma requer um equilíbrio entre eficácia das diferentes modalidades para controle do tumor e possíveis efeitos colaterais decorrentes do tratamento proposto. Características particulares de cada paciente incluindo sua idade, presença ou ausência de sintomas, comorbidades, o tipo histológico e especialmente a localização do tumor em relação a estruturas cerebrais críticas vão definir a melhor estratégia terapêutica. Alguns pacientes, principalmente aqueles com tumores pequenos e assintomáticos, podem apenas ser seguidos clinicamente, sendo o tratamento postergado e realizado apenas se ocorrer crescimento significativo da lesão ou surgirem sintomas.^(16,17) Para pacientes sintomáticos ou com evidências de progressão da lesão, o tratamento usualmente consiste em cirurgia, cirurgia associada a radioterapia ou eventualmente radioterapia isolada. Tratamentos sistêmicos farmacoterápicos usualmente são considerados apenas após esgotadas as opções cirúrgicas e radioterápicas.⁽¹⁸⁾

A ressecção cirúrgica é muitas vezes o tratamento de escolha dos meningiomas em localizações acessíveis, pois, caso seja possível a retirada completa do tumor e sua base dural, o procedimento pode ser curativo, com poucos efeitos colaterais.^(19,20) Para lesões menos acessíveis ou em localizações que dificultem sua retirada completa, o tratamento cirúrgico tem como objetivo a ressecção mais extensa

possível, preservando estruturas vasculares importantes e minimizando o dano neurológico.⁽²¹⁾ O tecido neoplásico residual nesses casos pode ser acompanhado com exames seriados ou submetido a radioterapia complementar.⁽¹⁸⁾ O tratamento complementar com radioterapia também pode ser indicado em meningiomas graus II e III, nos quais o risco de recorrência é mais alto.⁽²¹⁻²⁴⁾ Finalmente, a radioterapia isolada pode ser utilizada em casos específicos, nos quais a ressecção cirúrgica, ainda que parcial, esteja associada a risco muito elevado de complicações.⁽¹⁸⁾

1.6 Radioterapia em meningiomas

A radioterapia externa (EBRT – *external beam radiation therapy*) e a radiocirurgia são métodos por vezes utilizados para tratamento de meningiomas. No entanto, as evidências de eficácia dessas metodologias baseiam-se frequentemente em séries retrospectivas, comumente com análise conjunta de diferentes doses e técnicas empregadas. Adicionalmente, muitos estudos apresentam tempo de seguimento limitado, um aspecto crítico, especialmente considerando que essa neoplasia usualmente apresenta crescimento lento e recorrências e progressão podem ser observadas tardiamente (até mais de 10 anos após o diagnóstico ou tratamento inicial).⁽²⁵⁾

Não obstante as limitações dos estudos, técnicas atuais de EBRT ou radiocirurgia proporcionam altas taxas de controle local, com melhora ou ao menos estabilização dos sintomas na maioria dos pacientes tratados com meningiomas graus I e II.⁽²⁵⁾ Na avaliação por imagem após o tratamento, entretanto, embora em algumas lesões seja possível observar uma pequena redução de volume, usualmente os meningiomas não diminuem substancialmente após a radioterapia. É importante salientar, contudo, que alguns pacientes apresentam melhora dos sintomas mesmo sem alterações significativas nas dimensões do tumor, possivelmente porque qualquer redução de volume, ainda que muito discreta, pode ser suficiente para aliviar uma compressão nervosa, ou também devido a alterações da vascularização local promovidas pelo tratamento.^(26,27)

Técnicas modernas de planejamento baseado em imagens e radioterapia de intensidade modulada (IMRT – *intensity-modulated radiation therapy*) permitem atualmente o tratamento de lesões próximas a estruturas críticas, reduzindo a

toxicidade para tecidos adjacentes à lesão. Finalmente, a radioterapia com feixe de prótons apresenta algumas vantagens teóricas em relação às técnicas com fótons, entretanto não existe comprovação de diferença clinicamente significativa entre os métodos.⁽²⁵⁾

Apesar de sua ampla utilização no tratamento dos meningiomas, os mecanismos de ação da radioterapia (em suas diferentes modalidades) para controle dessas lesões não são completamente conhecidos. Além da toxicidade celular direta, efeitos na capacidade de replicação celular (consequentes a dano no DNA) e indução à apoptose já foram sugeridos.⁽²⁸⁾ Considerando, entretanto, o grau relativamente baixo de replicação celular usualmente observado nos meningiomas graus I e II, outros mecanismos provavelmente devem atuar em conjunto. Alterações vasculares do tecido neoplásico, assim como do microambiente tumoral, provavelmente representam um efeito de essencial importância.⁽²⁹⁾ A obliteração de arteríolas e capilares decorrentes de distúrbios endoteliais induzidos pela radiação, efeito bem caracterizado em outras neoplasias, poderia causar uma redução global da atividade metabólica celular inibindo, consequentemente, sua replicação.⁽²⁸⁾

1.7 Imagem molecular em meningiomas

As técnicas de imagem estruturais (TC e RM) são rotineiramente utilizadas para diagnóstico, planejamento terapêutico e seguimento de pacientes com meningiomas. No entanto, tais modalidades apresentam limitações para caracterização do tecido neoplásico em algumas situações, especialmente na presença de alterações decorrentes de intervenções cirúrgicas ou após radioterapia.⁽³⁰⁾ Nesse contexto, imagens funcionais realizadas com traçadores específicos podem agregar informações aos métodos anatômicos, permitindo uma avaliação mais acurada desses pacientes.

1.7.1 Metabolismo de glicose – PET com FDG-¹⁸F

A fluorodesoxiglicose marcada com flúor-18 (FDG-¹⁸F) é o radiofármaco mais utilizado para realização de estudos de tomografia por emissão de pósitrons (PET – *positron emission tomography*) em oncologia e permite estimar o

metabolismo de glicose dos tecidos. Na avaliação de meningiomas, entretanto, existem limitações significativas para a utilização do FDG-¹⁸F. Os meningiomas usualmente são tumores com crescimento lento e, portanto, podem não apresentar aumento muito significativo do metabolismo de glicose.^(31,32) Além disso, a alta concentração fisiológica de glicose no parênquima cerebral limita a sensibilidade do método para detecção de lesões (especialmente lesões pequenas) e dificulta a delimitação precisa do tecido neoplásico.⁽³⁰⁾

1.7.2 Imagem com análogos da somatostatina em meningiomas

A somatostatina é um peptídeo envolvido em diversos processos biológicos. No sistema nervoso, atua como neuromodulador com efeitos em funções neuroendócrinas, motoras e cognitivas. Em outros órgãos e tecidos periféricos, a somatostatina participa da modulação de funções endócrinas e exócrinas e da regulação da diferenciação e proliferação de células normais e tumorais. As ações da somatostatina são determinadas pela sua ligação a diferentes subtipos de receptores transmembrana específicos (SST1-SST5), que apresentam distribuição tecidual característica e diferentes graus de afinidade tanto pelo peptídeo endógeno quanto por seus derivados sintéticos.⁽³³⁾

Algumas neoplasias apresentam elevada expressão de receptores de somatostatina, destacando-se os tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (e.g. carcinoide, gastrinoma e insulinoma), tumores do sistema simpático adrenal (e.g. feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma e ganglioneuroma), carcinomas medulares da tireoide, adenomas de hipófise, meduloblastomas, carcinomas de pequenas células do pulmão e meningiomas.^(34,35) Sendo assim, estudos cintilográficos com análogos da somatostatina, particularmente o octreotide marcado com índio-111 (octreotide-¹¹¹In), podem ser utilizados para caracterização dessas neoplasias. Nos últimos anos, entretanto, foram desenvolvidos peptídeos análogos da somatostatina conjugados ao gálio-68 (DOTATOC-⁶⁸Ga, DOTANOC-⁶⁸Ga e DOTATATE-⁶⁸Ga), um emissor pósitron, permitindo a realização de imagens com análogos da somatostatina em equipamentos de tomografia por emissão de pósitrons acoplados à tomografia computadorizada (PET/CT).⁽³⁶⁾ Os estudos PET/CT apresentam evidente vantagem em relação à cintilografia (mesmo

considerando-se as câmaras cintilográficas mais modernas, com capacidade de realização de SPECT/CT), especialmente pela maior resolução espacial e maior sensibilidade dos sistemas PET. Além disso, os peptídeos conjugados ao gálio-68 apresentam afinidade de ligação aos receptores até 9 vezes maior em comparação com o análogo marcado com índio-111.^(36–38)

Vários estudos, tanto *in vitro* como *in vivo*, confirmam que os meningiomas expressam receptores de somatostatina, especialmente o receptor do subtipo 2 (SST2), independente de seu grau ou tipo histológico.^(34,35,39–45) Dessa forma, os exames de imagem com análogos da somatostatina podem ser utilizados em pacientes com meningioma, fornecendo informações adicionais à TC e/ou RM. Entre as aplicações clínicas descritas na literatura, destacam-se sua utilização como auxiliar no diagnóstico (permitindo o diferencial com lesões que não expressam receptores de somatostatina) e avaliação de recorrências ou lesões neoplásicas residuais (especialmente para diferenciação entre tecido neoplásico viável e alterações decorrentes do tratamento).^(42,46) Os estudos com PET/CT, devido a maior resolução espacial e a fusão das imagens morfológicas e funcionais, podem também ser utilizados para auxiliar na orientação de ressecção cirúrgica ou na definição de campo para planejamento de radioterapia.^(46–49)

1.7.3 Metabolismo de aminoácidos

Aminoácidos radiomarcados, especificamente a metionina marcada com carbono-11 (MET-¹¹C) e a tirosina marcada com flúor-18 (FET-¹⁸F), podem ser utilizados para avaliação de tumores intracranianos, incluindo gliomas e meningiomas.⁽³⁰⁾ Apesar do uso crescente em gliomas (especialmente para caracterização de lesões de baixo grau), a utilização dos aminoácidos na imagem de meningiomas é menos frequente, pois os análogos da somatostatina são mais disponíveis e mais específicos para essa finalidade.⁽³⁰⁾

1.8. Motivação do estudo

As limitações dos métodos estruturais (TC e RM) para avaliação de meningiomas são mais significativas no seguimento após tratamento inicial. Nessa situação, alterações morfofuncionais decorrentes do próprio tratamento realizado podem dificultar a interpretação das imagens. No caso do tratamento radioterápico (isolado ou complementar à cirurgia), uma dificuldade adicional é a análise evolutiva das lesões. Em vários pacientes, ainda que se observe resposta clínica satisfatória ao tratamento (com melhora ou ao menos estabilização dos sintomas), muitas vezes não se caracterizam alterações morfológicas significativas da lesão em comparação com as imagens iniciais (realizadas antes do tratamento). Faz-se necessário, por esse motivo, seguimento por tempo indefinido desses pacientes, repetindo-se periodicamente os exames de imagem para certificar que o tumor não voltou a apresentar crescimento. Esse seguimento em longo prazo, com necessidade de exames periódicos, gera custos consideráveis e, durante todo o período de acompanhamento, persiste algum grau de incerteza quanto à efetividade do tratamento realizado, tanto para a equipe médica responsável como para o próprio paciente.

Nesse contexto, como método funcional, no qual a captação do radiofármaco depende essencialmente de sua ligação aos receptores de membrana e consequente internalização celular, as imagens com análogos da somatostatina poderiam trazer informações adicionais aos aspectos morfológicos, auxiliando na avaliação desses pacientes. Em tese, se a radioterapia foi efetiva em promover a redução da população celular tumoral ou resultou em alterações metabólicas relevantes no tecido neoplásico, isso poderia alterar o grau de concentração do análogo da somatostatina, o que pode ser verificado e quantificado pelas imagens de PET. O grau de captação do radiofármaco, portanto, poderia ser um parâmetro objetivo para comprovar e mensurar o efeito da radioterapia nos meningiomas.

Assim, a motivação do presente estudo foi avaliar se estudos de PET com análogo da somatostatina podem trazer informações adicionais aos métodos estruturais na avaliação de meningiomas, especificamente quanto aos efeitos da radioterapia. A hipótese do estudo é que os meningiomas tratados com radioterapia podem apresentar menor densidade de receptores de somatostatina, proporcional à redução de células neoplásicas ou outras alterações do tecido neoplásico decorrentes

do tratamento. Dessa forma, os estudos de PET com análogos da somatostatina poderiam ser utilizados nesses pacientes para caracterizar os efeitos da radioterapia e auxiliar no monitoramento dessas lesões.

1.9 Objetivo

1. Avaliar se existe diferença significativa na concentração de análogo da somatostatina em meningiomas submetidos ou não a tratamento radioterápico.

2 MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal comparando-se aspectos dos estudos de PET/CT com análogo da somatostatina (DOTATATE-⁶⁸Ga) e RM em dois grupos independentes de dez pacientes cada, assim constituídos:

2.1 Grupo 1. Pacientes com diagnóstico de meningioma craniano previamente submetidos a radioterapia

Foram selecionados 10 pacientes com diagnóstico de meningioma craniano que realizaram radioterapia (EBRT) na instituição, como tratamento isolado ou terapia complementar em casos de lesão residual após cirurgia. Todos os pacientes haviam terminado o tratamento radioterápico há mais de 12 meses no momento da realização das imagens e, propositadamente, foram elegidos apenas pacientes nos quais a terapia foi considerada efetiva segundo critérios clínicos e imaginológicos (os pacientes apresentavam melhora ou ao menos estabilidade dos sintomas após o tratamento e não apresentavam sinais de progressão da lesão nos exames de controle evolutivo).

2.2 Grupo 2. Pacientes com diagnóstico de meningioma craniano sem radioterapia prévia

Para composição do segundo grupo, foram selecionados 10 pacientes com diagnóstico de meningioma craniano, submetidos ou não a tratamento cirúrgico prévio, que nunca haviam sido submetidos a radioterapia. No caso de tratamento cirúrgico prévio, o paciente deveria apresentar lesão residual detectável nos exames de imagem.

Para os dois grupos, foram aceitos pacientes de ambos os gêneros, maiores de 18 anos. No caso de pacientes que não foram submetidos a procedimento cirúrgico prévio, o diagnóstico presumido de meningioma pelos métodos de imagem foi

considerado válido. No quadro abaixo, estão listados os critérios de inclusão para pacientes nos dois grupos.

Quadro 1. Critérios de inclusão dos pacientes nos grupos com e sem radioterapia prévia

Radioterapia prévia (Grupo 1: 10 pacientes)	Sem radioterapia prévia (Grupo 2: 10 pacientes)
<p>Diagnóstico de meningioma craniano; Submetidos ou não a tratamento cirúrgico prévio; Em caso de tratamento cirúrgico prévio, apresentar lesão residual detectável em exames de imagem; Submetidos a radioterapia há mais de um ano como tratamento isolado ou como tratamento complementar em casos com lesão residual após cirurgia; Sem evidências de progressão da lesão em exames de imagem ou critérios clínicos.</p>	<p>Diagnóstico de meningioma craniano; Submetidos ou não a tratamento cirúrgico prévio; Em caso de tratamento cirúrgico prévio, apresentar lesão residual detectável em exames de imagem; Não submetidos a tratamento radioterápico prévio.</p>

Quanto aos critérios de exclusão, foram excluídos pacientes menores de 18 anos, gestantes ou pacientes com alguma outra contraindicação aos exames de PET/CT ou RM com contraste paramagnético.

2.3 Exames de imagem

Todos os pacientes realizaram ambos os exames (PET/CT com análogo de somatostatina e RM do crânio) no departamento de imagem do Hospital Israelita Albert Einstein, com intervalo inferior a 24 horas entre os estudos.

2.3.1 PET/CT com DOTATATE-⁶⁸Ga

O análogo da somatostatina radiomarcado (DOTATATE-⁶⁸Ga) foi sintetizado na radiofarmácia da própria instituição, com sistema automatizado (Eckert & Ziegler, Berlim, Alemanha), segundo protocolo estabelecido.⁽⁵⁰⁾

Não há necessidade de preparo específico para realização do PET/CT com análogo da somatostatina. Nenhum dos 20 pacientes estudados estava em tratamento com outros análogos da somatostatina (por exemplo, octreotídeo), o que poderia interferir na concentração do radiofármaco.

As imagens de PET/CT do crânio foram realizadas 60 minutos após administração intravenosa de 2mCi (74MBq) de DOTATATE-⁶⁸Ga. Todos os exames foram realizados no mesmo equipamento de PET/CT (Siemens Biograph mCT, Erlanger, Alemanha). Inicialmente, foram realizadas imagens de TC com protocolo otimizado de baixa dose de radiação e sem administração de contraste intravenoso. Devido ao protocolo de baixa dose, essas imagens possuem qualidade muito inferior a um estudo de tomografia convencional e, portanto, não tinham finalidade diagnóstica. Sua realização, entretanto, é indispensável, pois possibilita a correção de atenuação das imagens funcionais e também foram utilizadas como referencial anatômico para fusão das imagens de PET e RM. Imediatamente após as imagens de tomografia, foram realizadas as imagens funcionais da mesma região, em modo tridimensional, com duração total de 12 minutos. As imagens de TC foram reconstruídas no plano axial com espessura de 1,5mm e matriz 512 x 512 pixels. As imagens de PET foram reconstruídas com protocolo iterativo (8 iterações e 21 *subsets*) em matriz de 400 x 400 pixels, incluindo informações de *time of flight* da aquisição.

As imagens de TC e PET reconstruídas foram então enviadas para estação de trabalho (Siemens Syngo.via) para armazenamento e análises qualitativa e quantitativa em *software* específico (MM Oncology). Para análise qualitativa, foi utilizada fusão das imagens de PET e RM, realizada no mesmo *software*. O algoritmo automático de fusão alinha as imagens de TC já em formato MPR (*multiplanar reconstruction*) com a série volumétrica de RM. Como as imagens PET foram adquiridas em conjunto com a TC, a mesma reorientação é aplicada às imagens funcionais (também em formato MPR) que são então sobrepostas às diversas séries da RM originando assim as imagens de fusão PET/RM.

2.3.2 Análise quantitativa do PET/CT com DOTATATE-⁶⁸Ga

O valor padronizado de captação (SUV – *standardized uptake value*) é o parâmetro mais utilizado na prática clínica para análise quantitativa das imagens PET e fornece uma medida relativa da concentração do radiofármaco em determinada região.⁽⁵¹⁾ O cálculo básico do SUV é dado pela seguinte equação:

$$SUV = \frac{r}{(a' / \omega)}$$

Onde r é a concentração em kBq/mL na região de interesse, a' é a atividade de radiofármaco injetada em kBq (corrigida pelo decaimento radioativo), e w é a massa do paciente em gramas (sendo que também pode ser utilizada massa magra ou superfície corpórea para o volume total de distribuição). O SUV é um parâmetro adimensional, assumindo-se que a massa de 1mL de tecido corresponde a cerca de 1g.

Para o presente estudo, os seguintes parâmetros quantitativos foram analisados nas imagens de PET:

$SUV_{\text{máx}}$: valor máximo de SUV dentro do volume de interesse definido;

SUV_{mean} : SUV médio do volume de interesse definido automaticamente, incluindo todos os voxels com concentração igual ou superior a 40% do valor máximo de captação;

SUV_{peak} : maior média de SUV computada em um volume de dimensões fixas (no caso, foi utilizado o valor padronizado de 1cm³), contido no volume global de interesse;

Volume: volume metabólico definido automaticamente, incluindo todos os voxels com concentração igual ou superior a 40% do valor máximo de captação.

A figura 2 exibe imagem de fusão PET/RM (corte sagital) demonstrando meningioma na região do forame magno, com as delimitações automáticas realizadas para cálculo dos valores de SUV e volume metabólico. O voxel com valor máximo de captação corresponde ao $SUV_{\text{máx}}$. Um volume esférico de 1cm³ é utilizado para cálculo do SUV_{peak} e a delimitação da lesão, incluindo todos os voxels com concentração maior ou igual a 40% do valor máximo de captação, é utilizada para cálculos do SUV_{mean} e volume metabólico.

Imagem de fusão PET/RM demonstrando as delimitações automáticas utilizadas para cálculo dos parâmetros de SUV e volume metabólico.

Figura 3. Delimitações automáticas da lesão para cálculo de SUV e volume metabólico

Com o objetivo de apurar a análise, especialmente quanto a possibilidade de variações técnicas interferindo na obtenção e quantificação dos dados, além das medidas de concentração (SUV) nas lesões propriamente, foram realizadas as mesmas medidas de concentração no tecido hipofisário (utilizado como referência por sabidamente apresentar concentração fisiológica dos análogos da somatostatina). Foram então calculadas e comparadas as razões entre os valores de concentração nas lesões e na hipófise.

2.3.3 Ressonância magnética do crânio

Todos os estudos de RM foram realizados em equipamento de 3 Teslas (Tim Trio – Siemens, Erlangen, Alemanha) equipado com uma bobina de cabeça de 32 canais, gradientes de 40mT/m. Imagens de perfusão foram coletadas utilizando a sequência de pulsos 3D ASL – QUIPSS2, com *voxels* de 2 x 2 x 2mm, tendo como alvo a obtenção de mapas capilares. Durante a injeção de 0,2mL/kg de

meio de contraste a base de gadolínio (Magnevistan[®], gadopentetato de dimeglumina – Bayer S.A.), com velocidade mínima de injeção de 4mL/s, foram adquiridas imagens sensíveis à perfusão (GRE-EPI, com 2 x 2 x 2mm, TR=2000ms, TE=40ms). Dados anatômicos volumétricos foram adquiridos para correção (3D T1-MP3RAGE, com voxels de 1 x 1 x 1mm), além de medidas volumétricas imediatamente após a coleta das imagens de perfusão com gadolínio.

2.4 Análise estatística

Características demográficas dos dois grupos foram descritas separadamente com frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram descritas por meio de média, mediana e intervalo de confiança (95%) e estudadas por gráficos de caixa (*boxplot*). Quando apresentavam distribuição normal, essas variáveis foram comparadas entre os grupos utilizando-se o teste *t* de *Student*. Para as variáveis com distribuição não normal, a comparação foi realizada pelo teste de Mann-Whitney. A adequação à normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk.

As medidas de SUV foram descritas por meio de média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil (IIQ) e valores extremos. Foram ainda avaliadas quanto à sua distribuição por meio de gráficos de quantis, histograma e *boxplot*, além do teste de Shapiro-Wilk para verificação de adequação à normalidade. Como alguns pacientes estudados apresentavam mais de uma lesão, a comparação entre os grupos para as medidas de SUV foi realizada por meio de modelos de regressão linear generalizados mistos, com família gama e função de ligação log (contemplando assim a dependência dessas diferentes lesões em um mesmo indivíduo). A interpretação do modelo se dá por meio da razão de médias considerando o acréscimo de uma unidade de diferença entre as médias.⁽⁵²⁾

A análise dos dados demográficos foi realizada no *software* IBM SPSS Advanced Statistics 20, assim como a análise descritiva das variáveis quantitativas, os testes de normalidade e testes de hipóteses, e a construção dos gráficos de *boxplot* e histogramas. Para os modelos lineares generalizados mistos foram utilizados os pacotes estatísticos R e *lme4*.⁽⁵³⁾ O nível de significância adotado foi 5%.

2.5 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein e Plataforma Brasil (número CAAE: 38602514.2.0000.0071; parecer CEP: 882.025) e conduzido em conformidade com as recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964) e emendas posteriores. Todos os pacientes receberam as informações pertinentes aos procedimentos a serem realizados no projeto de pesquisa e forneceram consentimento por escrito para sua participação voluntária (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido). Os dados foram tratados de forma sigilosa durante todo o processo, preservando a identidade dos participantes, conforme as normas da instituição.

3 RESULTADOS

3.1 Caracterização dos grupos

As características dos pacientes estudados estão listadas na tabela 1. Apesar de não pareados, ambos os grupos foram constituídos por 9 mulheres e 1 homem. Considerando a data de realização das imagens, não houve diferença significativa na média de idade dos pacientes entre os dois grupos. A média de idade no momento do diagnóstico, entretanto, foi significativamente inferior no grupo previamente submetido à radioterapia (45,3 anos em comparação com 57,0 anos do grupo sem radioterapia, $p=0,046$). Características antropométricas (peso, altura e IMC), também aferidas no momento do estudo, não apresentaram diferenças estatisticamente significante entre os dois grupos.

Tabela 1. Características dos grupos de pacientes estudados

Características estudadas	Tratamento radioterápico		Valor-p
	Sim (n=10)	Não (n=10)	
Gênero feminino – n (%)	9 (90)	9 (90)	
Idade (anos)			
Média	52,40	58,80	0,224
IC 95%	47,08 – 57,72	48,61 – 68,99	
Mediana	52,50	62,00	
Idade ao diagnóstico (anos)			
Média	45,30	57,00	0,046
IC 95%	38,64 – 51,96	46,60 – 67,40	
Mediana	42,00	59,50	
Peso (kg)			
Média	68,10	74,80	0,176
IC 95%	62,77 – 73,43	65,44 – 84,16	
Mediana	66,50	72,0	
Altura (cm)			
Média	167,50	163,80	0,250
IC 95%	162,38 – 172,62	158,97 – 168,63	
Mediana	167,50	164,50	
IMC			
Média	24,38	27,85	0,075
IC 95%	22,14 – 26,61	24,60 – 31,10	
Mediana	25,05	26,75	

IC: intervalo de confiança. IMC: índice de massa corpórea.

Os dados referentes aos tratamentos cirúrgicos e diagnóstico anatomopatológico estão apresentados na tabela 2. Do grupo de pacientes previamente submetidos à radioterapia, 7 (70%) tiveram o tratamento radioterápico como modalidade complementar à cirurgia, para tratamento de lesão residual. Nos

outros 3 pacientes desse grupo (30%), a radioterapia fora utilizada como tratamento isolado. Do grupo de pacientes não submetidos à radioterapia, 4 (40%) haviam sido previamente tratados com cirurgia. Nos demais (60%), nenhum tratamento específico para o meningioma havia sido realizado até o momento do estudo (alguns desses pacientes estavam em programação para tratamento cirúrgico ou radioterápico).

Dos pacientes submetidos à cirurgia, 6 tinham o diagnóstico de meningioma grau I segundo a OMS (4 pacientes do grupo submetido à radioterapia e 2 do grupo não submetido a radioterapia) e 5 pacientes tinham diagnóstico de meningioma grau II (3 do grupo submetido à radioterapia e 2 do grupo não submetido a radioterapia). Para os demais pacientes dos dois grupos, o diagnóstico de meningioma foi presumido pelos métodos de imagem.

Quando ao número de lesões, 7 pacientes (70%) do grupo submetido à radioterapia e 6 pacientes (60%) do grupo sem tratamento radioterápico apresentavam lesões únicas. Os demais pacientes apresentavam 2 ou mais meningiomas.

Tabela 2. Diagnóstico, tratamento e classificação anatomopatológica dos meningiomas estudados

Variáveis	Tratamento radioterápico	
	Sim (n=10)	Não (n=10)
Tratamento cirúrgico prévio		
Sem cirurgia prévia	3 (30)	6 (60)
1 cirurgia	4 (40)	4 (40)
2 cirurgias	3 (30)	0
Número de lesões		
Lesão única	7 (70)	6 (60)
2 lesões	2 (20)	2 (20)
Mais que duas lesões	1 (10)	2 (20)
Classificação OMS		
Grau I	4 (40)	2 (20)
Grau II	3 (30)	2 (20)
Grau III	0	0
Diagnóstico presumido por imagem*	3 (30)	6 (60)

OMS: Organização Mundial da Saúde. *: pacientes não submetidos a tratamento cirúrgico. Valores expressos em n(%).

3.2 Tratamento radioterápico

Todos os pacientes previamente submetidos à radioterapia haviam realizado o tratamento no Hospital Israelita Albert Einstein, com doses variando entre 5040 a 5400cGy (28 a 30 sessões de 180cGy). Em 4 pacientes (40%), a metodologia

empregada foi a radioterapia estereotáxica fracionada. Nos demais pacientes (60%), foi utilizada a metodologia de arcoterapia volumétrica modulada (VMAT – *volumetric modulated arc therapy*).

3.3 Seguimento clínico e imaginológico

Para o grupo de pacientes submetidos à radioterapia, o tempo de seguimento clínico foi definido como o tempo transcorrido entre o término do tratamento radioterápico e a data de realização dos exames. O tempo médio de seguimento nesse grupo foi de $7,2 \pm 4,3$ anos (com tempo mínimo de seguimento de 16 meses). Os dados de atendimentos clínicos e os exames de imagem realizados nesse período foram revistos, confirmando-se que não houve progressão da lesão após a radioterapia. O longo tempo de seguimento desses pacientes se justifica, pois, como já mencionado, a intenção foi selecionar pacientes nos quais, segundo critérios clínicos e imaginológicos, a radioterapia tenha sido efetiva, com resultados consolidados (a escolha de pacientes com períodos extensos de observação após o tratamento foi, portanto, imprescindível).

Para o grupo de pacientes não submetidos à radioterapia, o período de seguimento (contado desde o diagnóstico até a realização do estudo) foi de $1,8 \pm 1,7$ anos.

3.4 Quadro clínico

Os principais sintomas relatados pelos pacientes e relacionados ao meningioma estão listados na tabela 3. No momento da realização dos exames, 3 pacientes (30%) do grupo submetido à radioterapia e 4 (40%) do grupo sem tratamento radioterápico não relataram qualquer sintoma relacionado. Os principais sintomas, nos dois grupos, foram alterações visuais, cefaleia e alterações auditivas. Dos 7 pacientes que apresentavam algum sintoma e foram submetidos à radioterapia, 4 (57%) referiram melhora dos sintomas após o tratamento radioterápico (sendo 3 casos de melhora parcial e 1 caso com melhora completa). Os outros 3 pacientes referiram estabilidade do quadro após a radioterapia.

Tabela 3. Principais sintomas referidos, relacionados ao meningioma

Quadro clínico	Tratamento radioterápico		Total (N=20)
	Sim (n=10)	Não (n=10)	
Pacientes assintomáticos	3 (30)	4 (40)	7 (35)
Alterações visuais	5 (50)	4 (40)	9 (45)
Cefaleia	2 (20)	2 (20)	4 (20)
Alterações auditivas	2 (20)	1 (10)	3 (15)
Outros	1 (10)	2 (20)	3 (15)

Valores expressos em n(%).

3.5 Concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas

No total de 20 pacientes, foram caracterizados e analisados 32 meningiomas. A figura 4 mostra a localização aproximada das lesões estudadas, de acordo com os sítios anatômicos descritos na figura 1 (não foi considerada lateralidade das lesões para definição das localizações). Para avaliação topográfica, assim como para análise comparativa da concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas, as lesões foram agrupadas da seguinte maneira: lesões principais submetidas à radioterapia, lesões principais não submetidas à radioterapia e lesões secundárias. As lesões principais correspondem às lesões índice, que motivaram o tratamento ou acompanhamento médico dos pacientes. Lesões secundárias correspondem a outros meningiomas caracterizados nos estudos de imagem durante a avaliação.

Localização dos 32 meningiomas estudados. Não são apresentadas lesões; imagens de um estudo de RM normal foram utilizadas para demarcação dos sítios anatômicos. Os círculos vermelhos representam lesões principais previamente submetidas à radioterapia enquanto os azuis representam lesões principais não submetidas a tratamento radioterápico. Em verde estão representadas as lesões secundárias. Os números e diâmetro dos círculos correspondem ao número de lesões em cada local.

Figura 4. Localização dos meningiomas estudados

Todas as lesões apresentaram concentração significativa do análogo da somatostatina, em diferentes graus, com $SUV_{\text{máx}}$ variando de 2,15 a 137,92, mediana de 12,72 e IIQ de 17,05 (a Figura 5 demonstra um exemplo de meningioma na base do crânio à esquerda com intensa concentração do análogo da somatostatina).

Exemplo de meningioma na base do crânio à esquerda envolvendo o seio cavernoso e estendendo-se para as cavidades orbitária e nasal. A imagem de RM em sequência T1 após contraste (A) demonstra o intenso realce da lesão. Nas imagens de fusão PET/RM (B) nota-se a acentuada concentração difusa do análogo da somatostatina no meningioma.

Figura 5. Exemplo de concentração do análogo da somatostatina em meningioma

Na tabela 4 são apresentadas as medidas centrais e de dispersão para as variáveis de concentração do análogo da somatostatina ($SUV_{\text{máx}}$, SUV_{peak} e SUV_{mean}) nos meningiomas. Foram ainda calculadas as mesmas medidas de concentração no tecido hipofisário, utilizado como referência por apresentar concentração fisiológica dos análogos da somatostatina (as medidas das hipófises foram realizadas em 17 pacientes apenas, pois os outros 3 apresentavam invasão da sela túrcica pelo tumor, impossibilitando a delimitação precisa desse tecido).

Tabela 4. Medidas centrais e de dispersão da concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas e tecido hipofisário normal

Medidas	Meningiomas (N=32)			Hipófises (N=17)		
	SUV _{máx}	SUV _{peak}	SUV _{mean}	SUV _{máx}	SUV _{peak}	SUV _{mean}
Média	25,70	12,97	15,25	21,97	6,50	13,04
Mediana	12,72	4,61	7,03	21,55	6,06	12,89
Mínimo	2,15	0,77	1,20	12,75	3,42	8,21
Máximo	137,92	75,45	86,13	32,03	12,01	18,70
IIQ	17,05	11,70	9,47	9,33	3,93	5,23

IIQ: Intervalo interquartil.

A seguir, são apresentados os diagramas de caixa dessas variáveis de concentração tanto para os 32 meningiomas como para o tecido hipofisário normal (Figuras 6, 7 e 8). Nota-se maior dispersão das medidas nos meningiomas em comparação com o tecido hipofisário normal, caracterizada por intervalos interquartil mais amplos e maior distância entre os valores mínimos e máximo, além de algumas medidas discrepantes, sempre nas lesões.

Diagramas de caixa (*boxplot*) das medidas de SUV_{máx} nos meningiomas (32 lesões). As medidas no tecido hipofisário normal (17 pacientes) são apresentadas como referência.

Figura 6. Diagramas de caixa (*boxplot*) das medidas de SUV_{máx} nos meningiomas

Diagramas de caixa (*boxplot*) das medidas de SUV_{peak} nos meningiomas (32 lesões). As medidas no tecido hipofisário normal (17 pacientes) são apresentadas como referência.

Figura 7. Diagramas de caixa (*boxplot*) das medidas de SUV_{peak} nos meningiomas

Diagramas de caixa (*boxplot*) das medidas de SUV_{mean} nos meningiomas (32 lesões). As medidas no tecido hipofisário normal (17 pacientes) são apresentadas como referência.

Figura 8. Diagramas de caixa (*boxplot*) das medidas de SUV_{mean} nos meningiomas

3.6 Correlação entre as medidas de concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas e o volume metabólico das lesões

O volume metabólico das 32 lesões estudadas variou entre $0,13\text{cm}^3$ e $13,21\text{cm}^3$, com mediana de $1,01\text{cm}^3$ (IIQ= $3,48\text{cm}^3$). As figuras 9, 10 e 11 mostram os gráficos de correlação entre as várias medidas de SUV e o volume metabólico. A análise dos coeficientes de correlação indica moderada correlação entre o SUV_{peak} e o volume metabólico (Spearman $\rho=0,447$; $p=0,010$). As demais medidas de SUV ($\text{SUV}_{\text{máx}}$ e SUV_{mean}) não apresentaram correlação significativa com o volume das lesões (Spearman $\rho=0,145$; $p=0,428$ para $\text{SUV}_{\text{máx}}$ e Spearman $\rho=0,133$; $p=0,468$ para SUV_{mean}). Coeficientes de variação entre 0,40 e 0,69 foram considerados indicativos de moderada correlação, ponderando-se ainda a amplitude dos valores observados e os intervalos de confiança.⁽⁵⁴⁾

Gráfico de correlação entre a concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas (medida pelo $\text{SUV}_{\text{máx}}$) e o volume metabólico das lesões (MTV 40%).
Figura 9. Gráfico de correlação entre a concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas ($\text{SUV}_{\text{máx}}$) e o volume metabólico das lesões

Gráfico de correlação entre a concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas (medida pelo SUV_{peak}) e o volume metabólico das lesões (MTV 40%).

Figura 10. Gráfico de correlação entre a concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas (SUV_{peak}) e o volume metabólico das lesões

Gráfico de correlação entre a concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas (medida pelo SUV_{mean}) e o volume metabólico das lesões (MTV 40%).

Figura 11. Gráfico de correlação entre a concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas (SUV_{mean}) e o volume metabólico das lesões

3.7 Análise comparativa entre as lesões submetidas ou não à radioterapia quanto à concentração do análogo da somatostatina e volume metabólico

Na tabela 5 são apresentadas as medidas de concentração e volume metabólico das lesões submetidas ou não à radioterapia e os resultados da análise comparativa dos modelos lineares generalizados (para essa análise, as lesões principais e secundárias não submetidas à radioterapia foram consideradas em conjunto, totalizando 22 meningiomas). Independente do parâmetro de medida utilizado ($SUV_{máx}$ ou SUV_{mean}), não foram observadas diferenças significativas nos níveis de concentração do análogo da somatostatina entre os grupos. Quanto ao volume metabólico, entretanto, a diferença foi significativa, com volumes maiores para os pacientes previamente submetidos à radioterapia ($p=0,002$).

Tabela 5. Medidas de concentração e volume metabólico dos meningiomas nos dois grupos de pacientes (submetidos ou não à radioterapia) e resultados da análise dos modelos lineares generalizados

Medidas	Tratamento radioterápico		RM (IC 95%)	Valor-p
	Sim (n=10)	Não (n=22)		
$SUV_{máx}$			1,12 (0,60; 2,10)	0,722
Média (DP)	27,62 (27,74)	24,82 (33,20)		
Mediana (IIQ)	18,25 [12,44; 32,13]	10,98 [7,25; 19,15]		
Mínimo – Máximo	2,15 – 97,70	5,26 – 137,92		
SUV_{mean}			1,09 (0,57; 2,03)	0,822
Média (DP)	16,20 (17,50)	14,82 (20,83)		
Mediana (IIQ)	10,08 [7,26; 18,34]	5,90 [3,96; 10,79]		
Mínimo – Máximo	1,20 – 61,81	3,03 – 86,13		
MTV 40% (cm ³)			3,34 (1,56; 7,11)	0,002
Média (DP)	4,02 (3,89)	1,90 (2,45)		
Mediana (IIQ)	3,28 [1,13; 5,35]	0,97 [0,35; 1,33]		
Mínimo – Máximo	0,28 - 13,21	0,13 - 8,09		

n: tamanho da amostra. RM: razão de médias (para interpretação, considerar o acréscimo de uma unidade na medida. IC: intervalo de confiança. DP: desvio padrão. IIQ: intervalo interquartil.

Quando analisadas separadamente as lesões principais e secundárias, persistem valores similares de concentração entre as lesões principais submetidas à radioterapia e as lesões principais ou secundárias não submetidas à radioterapia (Tabela 6 e Figuras 12 e 13). O volume metabólico, entretanto, é significativamente diferente entre os grupos, com valores menores para as lesões secundárias, mas similar entre as lesões primárias submetidas ou não à radioterapia (Tabela 6 e Figura 14).

Tabela 6. Medidas de concentração e volume metabólico das lesões principais (submetidas ou não à radioterapia) em comparação com as lesões secundárias

Medidas	Lesões principais irradiadas (n=10)	Lesões principais não irradiadas (n=10)	Lesões secundárias (n=12)	Valor-p
SUV _{máx}				0,059
Média (DP)	27,62 (27,74)	37,95 (43,57)	13,88 (16,22)	
Mediana (IIQ)	18,25 [12,44; 32,13]	16,29 [10,89; 59,74]	8,64 [6,57; 13,36]	
Mínimo – Máximo	2,15 – 97,70	6,57 – 137,92	5,26 – 64,27	
SUV _{mean}				0,084
Média (DP)	16,20 (17,50)	22,67 (27,64)	8,28 (10,03)	
Mediana (IIQ)	10,08 [7,26; 18,34]	8,68 [5,42; 37,34]	4,98 [3,64; 7,33]	
Mínimo – Máximo	1,20 – 61,81	3,72 – 86,13	3,03 – 39,32	
MTV 40% (cm ³)				0,004
Média (DP)	4,02 (3,89)	3,45 (2,99)	0,61 (0,35)	
Mediana (IIQ)	3,28 [1,13; 5,35]	2,18 [1,22; 5,98]	0,58 [0,31; 0,97]	
Mínimo – Máximo	0,28 – 13,21	0,29 – 8,09	0,13 – 1,03	

n: tamanho da amostra. DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil.

Diagramas de caixa (*boxplot*) comparando as medidas de SUV_{máx} nos meningiomas subdivididos em lesões principais (submetidas ou não à radioterapia) e secundárias.

Figura 10. Comparação das medidas de SUV_{máx} nos meningiomas subdivididos em lesões principais e secundárias

Diagramas de caixa (*boxplot*) comparando as medidas de SUV_{mean} nos meningiomas subdivididos em lesões principais (submetidas ou não à radioterapia) e secundárias.

Figura 11. Comparação das medidas de SUV_{mean} nos meningiomas subdivididos em lesões principais e secundárias

Diagramas de caixa (*boxplot*) comparando o volume metabólico (MTV 40%) nos meningiomas subdivididos em lesões principais (submetidas ou não à radioterapia) e secundárias.

Figura 12. Comparação do volume metabólico nos meningiomas subdivididos em lesões principais e secundárias

Na figura 15 são apresentadas imagens de fusão PET/RM de dois pacientes. A lesão do primeiro paciente (A) foi previamente tratada com cirurgia e radioterapia complementar (representando uma lesão principal irradiada). A lesão principal do segundo paciente (B), envolvendo o nervo óptico e fossa média à direita, foi tratada apenas com cirurgia, sem radioterapia complementar (representando uma lesão principal não irradiada). O segundo paciente (B) apresenta ainda uma lesão adicional na região do tentório à direita (exemplo de lesão secundária). As lesões apresentam grau semelhantes de concentração do radiofármaco. Também pode-se verificar a concentração fisiológica do análogo da somatostatina no tecido hipofisário (setas).

A lesão do primeiro paciente (A) corresponde a uma lesão principal irradiada. O segundo paciente (B) não foi submetido a radioterapia. A lesão envolvendo o nervo óptico e fossa média à direita corresponde, portanto, a lesão principal não irradiada, enquanto a lesão no tentório à direita representa uma lesão secundária. Em ambos os pacientes fica evidente a concentração fisiológica na hipófise.

Figura 13. Exemplos da concentração do análogo da somatostatina em meningiomas submetidos ou não à radioterapia

3.8 Análise comparativa entre as lesões submetidas ou não à radioterapia quanto à concentração do análogo da somatostatina, com base no tecido de referência (hipófise)

Como esperado, as medidas de concentração no tecido hipofisário (referência de captação fisiológica) são similares nos pacientes submetidos ou não à radioterapia, tanto para o $SUV_{\text{máx}}$ como para SUV_{mean} . Quanto às razões de concentração lesão/hipófise, também não foi observada diferença significativa entre os grupos (Tabela 7).

Tabela 7. Comparação das medidas de concentração no tecido hipofisário para os dois grupos de pacientes (submetidos ou não à radioterapia) e das relações lesão/hipófise

Medidas	Tratamento radioterápico		RM (IC 95%)	Valor-p
	Sim	Não		
Hipófises $SUV_{\text{máx}}$			1,00 (1,00; 1,00)	>0,999
Média (DP)	20,55 (5,79)	21,97 (5,88)		
Mediana (IIQ)	21,45 [15,54; 21,77]	21,62 [16,56; 26,37]		
Mínimo – Máximo (n)	12,75 – 32,03 (9)	15,85 – 29,84 (8)		
Hipófises SUV_{mean}			1,00 (1,00; 1,00)	>0,999
Média (DP)	12,34 (3,23)	13,26 (3,94)		
Mediana (IIQ)	12,66 [9,32; 13,05]	12,38 [9,95 – 16,88]		
Mínimo – Máximo	8,21 – 18,70 (9)	9,00 – 18,68 (8)		
Lesão/hipófise $SUV_{\text{máx}}$			1,31 (0,73; 2,36)	0,361
Média (DP)	1,70 (2,02)	0,94 (1,18)		
Mediana (IIQ)	1,05 [0,40; 1,65]	0,42 [0,34; 0,82]		
Mínimo – Máximo (n)	0,10 - 6,29 (9)	0,20 - 4,88 (20)		
Lesão/hipófise SUV_{mean}			1,23 (0,68; 2,22)	0,489
Média (DP)	1,64 (2,07)	0,93 (1,22)		
Mediana (IIQ)	0,98 [0,37; 1,56]	0,39 [0,34; 0,69]		
Mínimo – Máximo (n)	0,09 – 6,63 (9)	0,19 – 5,01 (20)		

n: tamanho da amostra. RM: razão de médias (para interpretação, considerar o acréscimo de uma unidade na medida). IC: intervalo de confiança. DP: desvio padrão. IIQ: intervalo interquartil.

4 DISCUSSÃO

Os exames de TC e RM são os principais métodos para avaliação diagnóstica e seguimento dos meningiomas, fornecendo imagens de alta resolução espacial e possibilitando adequada caracterização do tecido neoplásico, especialmente com a utilização de contraste intravenoso. Propriedades inerentes a esses métodos, entretanto, baseados primeiramente nas características anatômicas dos tecidos, podem limitar a interpretação das imagens, especialmente quando as alterações estruturais não são o fator predominante a ser considerado.⁽³⁰⁾ Nesse contexto, como já foi abordado na introdução, a avaliação de resposta dos meningiomas ao tratamento radioterápico pode ser problemática pois, mesmo em pacientes nos quais o tratamento tenha sido considerado efetivo do ponto de vista clínico, muitas vezes as imagens persistem sem modificações significativas nos estudos de seguimento, por longos períodos. Uma metodologia que permitisse a avaliação mais precoce e assertiva dos efeitos da radioterapia nessas lesões teria, portanto, fundamental importância clínica, proporcionando a identificação precoce de pacientes com maior probabilidade de apresentar recidiva ou progressão das lesões, ou ainda, por outro lado, abreviando a necessidade de múltiplos exames e seguimento a longo prazo para afirmar em definitivo que o tratamento foi efetivo. O presente estudo foi realizado justamente para avaliar se as imagens PET com análogo da somatostatina podem auxiliar nessa análise, fornecendo evidências dos efeitos da radioterapia no tecido neoplásico (pela alteração na concentração do radiofármaco).

4.1 Densidade de receptores de somatostatina nos meningiomas

Preliminarmente à análise comparativa entre os grupos, um primeiro achado que merece destaque é a expressiva variabilidade no grau de concentração do análogo da somatostatina observada nos meningiomas. Todos os parâmetros de concentração avaliados ($SUV_{m\acute{a}x}$, SUV_{peak} e SUV_{mean}) apresentaram grande amplitude de resultados. O $SUV_{m\acute{a}x}$, por exemplo, variou de 2,15 a 137,92 nos meningiomas, com IIQ de 17,05. Como comparação, o tecido hipofisário normal, utilizado como referência de captação fisiológica, apresentou $SUV_{m\acute{a}x}$ variando entre 12,75 e 32,03, com IIQ de 9,33. Esse resultado indica grande heterogeneidade na densidade de receptores de

somatostatina nos meningiomas, característica que certamente tem influência na avaliação desses tumores com essa metodologia, devendo, portanto, ser considerada na interpretação dos resultados.

4.2 Considerações sobre os parâmetros de medida da concentração utilizados ($SUV_{m\acute{a}x}$, SUV_{peak} e SUV_{mean})

Não está entre os objetivos específicos do trabalho avaliar a performance dos diferentes parâmetros quantitativos utilizados para análise das imagens PET ($SUV_{m\acute{a}x}$, SUV_{peak} e SUV_{mean}). Entretanto, o detalhamento de alguns aspectos técnicos relacionados a esses parâmetros é importante para adequada interpretação dos achados.

O $SUV_{m\acute{a}x}$ é uma ferramenta de fácil utilização, posto que o operador precisa apenas definir um volume de interesse que contenha a lesão a ser estudada. O cálculo retorna o valor máximo de concentração entre os *voxels* contidos no volume selecionado. Como apenas o valor máximo é considerado, variações na delimitação da lesão não alteram o $SUV_{m\acute{a}x}$, portanto esse é um parâmetro com excelente reprodutibilidade, mesmo entre diferentes observadores. No entanto, flutuações estatísticas nas contagens entre os *voxels*, inerentes ao processo de aquisição e reconstrução das imagens PET, podem afetar o $SUV_{m\acute{a}x}$ de forma expressiva.^(55,56) Além disso, em lesões com distribuição heterogênea da concentração, o $SUV_{m\acute{a}x}$ oferece uma análise limitada do tecido como um todo, já que reflete o nível de captação apenas no ponto máximo, que pode ser significativamente diferente do restante da lesão.

As principais vantagens de se utilizar o SUV médio (SUV_{mean}) são justamente evitar interferência significativa da flutuação estatística das contagens e considerar integralmente a lesão, já que o valor médio é computado considerando-se todos os *voxels* incluídos no volume de interesse selecionado. Por outro lado, o SUV_{mean} é muito influenciado pela delimitação da lesão (conforme o operador define as margens do volume de interesse, incluindo ou não alguns *voxels* periféricos, o valor de SUV_{mean} pode variar de forma significativa). Sendo assim, a reprodutibilidade desse parâmetro é muito inferior em comparação com o $SUV_{m\acute{a}x}$.⁽⁵⁵⁾

Finalmente, o SUV_{peak} , que retorna o SUV médio computado entre os *voxels* de um volume de dimensões fixas (usualmente 1cm^3) contido no volume global de interesse, tem sido sugerido como alternativa ao $SUV_{m\acute{a}x}$ pois a influência da flutuação estatística no cálculo é consideravelmente menor (por se basear na média de contagens de vários *voxels*) e, ao mesmo tempo, também apresenta excelente reprodutibilidade (o processo de delimitação da lesão é o mesmo utilizado para cálculo do $SUV_{m\acute{a}x}$).⁽⁵⁷⁾ A desvantagem do SUV_{peak} é sua reconhecida imprecisão para avaliação de lesões pequenas.⁽⁵⁵⁾ Especialmente em lesões menores que o volume de medida predeterminado (1cm^3), o volume de interesse obrigatoriamente inclui *voxels* periféricos ou mesmo externos à lesão, com consequente redução do valor final, já que esses elementos são computados para a obtenção da média de contagens.

Considerando a inadequação do SUV_{peak} para quantificação de lesões pequenas e o fato de que 50% dos meningiomas avaliados nesse estudo apresentaram volume metabólico inferior a 1cm^3 , as análises comparativas entre os grupos foram realizadas com as medidas de $SUV_{m\acute{a}x}$ e SUV_{mean} .

4.3 Análise comparativa entre os grupos de lesões submetidas ou não à radioterapia

A análise comparativa, objetivo central desse trabalho, não demonstrou diferença significativa na concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas submetidos ou não a tratamento radioterápico, considerando qualquer um dos parâmetros de concentração. As relações lesão/hipófise também foram semelhantes, reforçando os achados de similaridade entre os grupos quanto à concentração do análogo.

Gudjonsson et al.,⁽²⁸⁾ com base em premissas e conceitos similares aos empregados nesse estudo, publicaram um trabalho no qual avaliaram 19 pacientes com meningioma antes e após terapia com prótons. Esses autores verificaram redução média de 19,4% na captação de metionina pelas lesões após o tratamento, apesar de não ser observada redução significativa nas dimensões dos meningiomas.⁽²⁸⁾ Os autores postulam que a redução da concentração de aminoácidos, observada em lesões que não apresentaram diminuição significativa de tamanho, sugere que imagens PET com aminoácidos radiomarcados podem caracterizar precocemente os efeitos do

tratamento com prótons, o que não seria possível com exames de TC ou RM. Em consonância com esses resultados, poderia se esperar menores níveis de concentração do análogo da somatostatina nos meningiomas efetivamente tratados com radioterapia externa em comparação com lesões sem tratamento radioterápico, seja por redução da população de células neoplásicas ou alterações no microambiente tumoral. Deve-se ressaltar, entretanto, as diferenças substanciais de metodologia empregadas nos dois estudos. Primeiramente, Gudjonsson et al. avaliaram pacientes submetidos a terapia com prótons e o traçador utilizado foi metionina marcada (MET-¹¹C), sendo, portanto, analisado o metabolismo de aminoácido das lesões.⁽²⁸⁾ Além disso, no referido estudo, foi comparado o nível de captação do radiofármaco antes e após o tratamento, em cada uma das lesões. No presente estudo, por outro lado, foram comparados dois grupos independentes de lesões, submetidas ou não a radioterapia externa, e o traçador utilizado foi um análogo da somatostatina, avaliando-se, portanto, a densidade de receptores de somatostatina nas lesões.

A significativa concentração do análogo da somatostatina nas lesões tratadas com radioterapia, em níveis similares aos das lesões não tratadas, indica que persiste nesses tumores um contingente significativo de células neoplásicas viáveis e metabolicamente ativas (visto que a expressão dos receptores de somatostatina depende de atividade celular).^(58,59) Essa afirmação não tem como objetivo questionar a eficácia da radioterapia para tratamento dos meningiomas. Ao contrário, como citado na seção de metodologia, foram intencionalmente selecionados para o estudo pacientes nos quais o tratamento radioterápico foi efetivo para controle das lesões. Um princípio básico do tratamento com radiações ionizantes é que as células tumorais, usualmente apresentando maior taxa de replicação, são mais sensíveis aos danos causados pela radiação no DNA em comparação com os tecidos normais.⁽⁶⁰⁾ Reconhece-se atualmente, entretanto, que outros mecanismos atuando em conjunto estão envolvidos no controle tumoral pela radioterapia, especialmente em neoplasias com baixos índices de replicação celular. Destacam-se entre esses mecanismos a indução de pausa no ciclo celular, senescência ou apoptose, além de efeitos no microambiente tumoral e no suprimento vascular.^(28,29,61) Tais efeitos poderiam ocorrer nos meningiomas submetidos à radioterapia, sem necessariamente reduzir de forma significativa a expressão de receptores de somatostatina.

Outra abordagem para a utilização de estudos PET com análogo da somatostatina em meningiomas foi estudada por Sommerauer et al.⁽⁶²⁾ Os autores

avaliaram a concentração de análogo da somatostatina em uma série de 45 pacientes com meningiomas. A intenção, entretanto, não era analisar os efeitos do tratamento, mas sim correlacionar o grau de concentração do radiofármaco com a taxa de crescimento tumoral. Os resultados indicaram forte correlação entre os valores de $SUV_{m\acute{a}x}$ e a taxa de crescimento para meningiomas intracranianos graus I e II sugerindo que estudos PET com análogo da somatostatina poderiam ser utilizados para prever os pacientes que apresentam maior risco de progressão.⁽⁶²⁾ Apesar dos objetivos dos estudos serem muito diferentes, é interessante analisar os resultados em paralelo. O grupo de lesões tratadas com radioterapia foi criteriosamente selecionado para nosso estudo e não apresentava sinais clínicos ou imaginológicos de progressão após o tratamento (com seguimento de $7,2 \pm 4,3$ anos). Ainda assim, essas lesões apresentavam significativa concentração do análogo da somatostatina. A grande variabilidade no grau de concentração do análogo observada nos meningiomas, inclusive nas lesões irradiadas, sugere que, apesar da correlação apontada no estudo de Sommerauer et al., deve ser difícil se estabelecer um valor de corte para diferenciação entre as lesões que vão ou não apresentar progressão (com base apenas no valor de captação).

Não foram encontrados na literatura outros estudos que investigassem especificamente a utilização dos análogos da somatostatina para caracterização dos efeitos da radioterapia em meningiomas.

Finalmente, foi observada diferença significativa no volume metabólico das lesões, com valores mais altos no grupo de lesões submetidas a radioterapia. Quando analisadas separadamente as lesões principais e secundárias, entretanto, verifica-se que o volume das lesões principais submetidas ou não à radioterapia é semelhante. A diferença observada entre os grupos de lesões irradiadas e não irradiadas (incluindo lesões principais e secundárias) deve-se, portanto, ao menor volume das lesões secundárias (resultado esperado, já que essas lesões representam achados nos métodos de imagem durante o acompanhamento e não motivaram intervenções terapêuticas). Ainda assim, apesar do menor volume, as lesões secundárias também apresentaram níveis de concentração do análogo da somatostatina similares em comparação com as lesões principais (submetidas ou não à radioterapia). Ressalta-se também que não foi caracterizada correlação significativa entre o grau de concentração e o volume das lesões para as medidas de $SUV_{m\acute{a}x}$ e SUV_{mean} (Figuras 8 e 10), portanto a diferença de volume não interfere nas medidas de

concentração utilizadas para comparação entre os grupos (resultado previsível, pois, sendo o SUV uma medida de concentração do radiofármaco calculada em cada *voxel* da região de interesse, a correlação com o volume da lesão não é, em princípio, esperada). A moderada correlação observada entre SUV_{peak} e o volume pode ser atribuída ao erro intrínseco desse parâmetro para quantificação de lesões pequenas (por esse motivo esse parâmetro não foi utilizado na análise comparativa entre os grupos).

5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O tamanho da amostra é certamente uma limitação do estudo, especialmente para o grupo de lesões tratadas com radioterapia (10 meningiomas). Como não tínhamos trabalhos similares na literatura, analisando especificamente os resultados da radioterapia na concentração de análogos da somatostatina em meningiomas, não havia uma referência para estimar o efeito e consequentemente a diferença esperada entre os grupos com a finalidade de calcular o tamanho amostral apropriado. As estimativas foram feitas então com base na experiência e resultados do tratamento radioterápico em outros tumores. Diante dos resultados obtidos, entretanto, especialmente considerando a grande heterogeneidade de concentração do análogo da somatostatina nas lesões, um número maior de meningiomas analisados poderia trazer resultados mais robustos.

Outro ponto que pode ser considerado uma limitação é o desenho do estudo, com análise transversal de dois grupos independentes de lesões, submetidas ou não a radioterapia. Um estudo prospectivo, com análise do mesmo paciente antes e após o tratamento, seria um desenho mais direto para responder se a radioterapia promoveu ou não redução significativa da concentração do radiofármaco nas lesões. Esse tipo de estudo, entretanto, demandaria mais tempo e, como não teríamos o seguimento a longo prazo dos pacientes, ficaria a dúvida se o tratamento realizado fora efetivo. A opção pela comparação entre grupos independentes, portanto, permitiu a seleção das lesões com tratamento efetivo já estabelecido. Caberia o questionamento se as lesões irradiadas coincidentemente poderiam apresentar valores maiores de captação anteriormente ao tratamento, mas não existem razões para justificar que esse grupo de 10 lesões apresentasse, antes do tratamento, média de concentração significativamente acima do observado no grupo de lesões não tratadas (especialmente considerando as características epidemiológicas similares entre os grupos de pacientes e a classificação histológica e dimensões semelhantes entre as lesões).

6 CONCLUSÃO

1. A análise comparativa entre os grupos não mostrou diferença significativa no grau de concentração do análogo da somatostatina entre as lesões submetidas ou não ao tratamento radioterápico.

7 REFERÊNCIAS

1. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1088–95.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*. 2018;20 Suppl 4:iv1–86.
3. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67(2):153–71.
4. Banerjee J, Paakko E, Harila M, Herva R, Tuominen J, Koivula A, et al. Radiation-induced meningiomas: a shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro Oncol*. 2009;11(5):543–9.
5. Black P, Carroll R, Zhang J. The molecular biology of hormone and growth factor receptors in meningiomas. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1996;65:50–3.
6. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1821–8.
7. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet*. 2004;363(9420):1535–43.
8. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol*. 2006;5(12):1045–54.
9. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–20.
10. Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol*. 1986;25(3):233–42.
11. Palma L, Celli P, Franco C, Cervoni L, Cantore G. Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases. *J Neurosurg*. 1997;86(5):793–800.
12. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. “Malignancy” in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1999;85(9):2046–56.
13. Bi WL, Mei Y, Agarwalla PK, Beroukhim R, Dunn IF. Genomic and epigenomic landscape in meningioma. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(2):167–79.
14. Choy W, Kim W, Nagasawa D, Stramotas S, Yew A, Gopen Q, et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg Focus*. 2011;30(5):E6.
15. Hallinan JT, Hegde AN, Lim WE. Dilemmas and diagnostic difficulties in meningioma. *Clin Radiol*. 2013;68(8):837–44.
16. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery*. 2003;53(1):62–70. discussion 70-1.
17. Yano S, Kuratsu J; Kumamoto Brain Tumor Research Group. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg*. 2006;105(4):538–43.
18. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al.

EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):e383–91.

19. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20(1):22–39.

20. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(10):936–42.

21. Black PM, Villavicencio AT, Rhouddou C, Loeffler JS. Aggressive surgery and focal radiation in the management of meningiomas of the skull base: preservation of function with maintenance of local control. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(6):555–62.

22. Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB, Wara WM. Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. *Neurosurgery*. 1987;20(4):525–8.

23. Rogers L, Mehta M. Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2007;23(4):E4.

24. Hanft S, Canoll P, Bruce JN. A review of malignant meningiomas: diagnosis, characteristics, and treatment. *J Neurooncol*. 2010;99(3):433–43.

25. Maclean J, Fersht N, Short S. Controversies in radiotherapy for meningioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(1):51–64.

26. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P, Schlegel W, Debus J. Intensity-modulated radiotherapy for complex-shaped meningioma of the skull base: long-term experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):858–63.

27. Metellus P, Kapoor S, Kharkar S, Batra S, Jackson JF, Kleinberg L, et al. Fractionated conformal radiotherapy for management of optic nerve sheath meningiomas: long-term outcomes of tumor control and visual function at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):185–92.

28. Gudjonsson O, Blomquist E, Lilja A, Ericson H, Bergström M, Nyberg G. Evaluation of the effect of high-energy proton irradiation treatment on meningiomas by means of ¹¹C-L-methionine PET. *Eur J Nucl Med*. 2000;27(12):1793–9.

29. Barker HE, Paget JT, Khan AA, Harrington KJ. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(7):409–25. Review. Erratum in: *Nat Rev Cancer*. 2015;15(8):509.

30. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, et al. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol*. 2017;19(12):1576–87.

31. Lee JW, Kang KW, Park SH, Lee SM, Paeng JC, Chung JK, et al. ¹⁸F-FDG PET in the assessment of tumor grade and prediction of tumor recurrence in intracranial meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(10):1574–82.

32. Di Chiro G, Hatazawa J, Katz DA, Rizzoli HV, De Michele DJ. Glucose utilization by intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence: a PET study. *Radiology*. 1987;164(2):521–6.

33. Csaba Z, Dournaud P. Cellular biology of somatostatin receptors. *Neuropeptides*. 2001;35(1):1–23.

34. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(7):836–46. Erratum in: *Eur J Nucl Med* 2001;28(9):1433.

35. Reubi JC, Maurer R, Klijn JG, Stefanko SZ, Foekens JA, Blaauw G, et al. High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(2):433–8.
36. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(10):2004–10.
37. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schafer M, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(10):1617–26.
38. 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®). *Mol Imaging Biol.* 2011;13(3):583-93.
39. Dutour A, Kumar U, Panetta R, Ouafik L, Fina F, Sasi R, et al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. *Int J Cancer.* 1998;76(5):620–7.
40. Henze M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Milker-Zabel S, Schuhmacher J, Strauss LG, Doll J, et al. Characterization of ⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide kinetics in patients with meningiomas. *J Nucl Med.* 2005;46(5):763-9.
41. Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, Kowalski J, Becker DW, Doll J, et al. PET imaging of somatostatin receptors using [⁶⁸Ga]DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas. *J Nucl Med.* 2001;42(7):1053–6.
42. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Brenner W, Behnke A, Tietje N, Kroger S, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in postsurgical follow-up examinations of meningioma. *J Nucl Med.* 1998;39(11):1913–7.
43. Meewes C, Bohuslavizki KH, Krisch B, Held-Feindt J, Henze E, Clausen M. Molecular biologic and scintigraphic analyses of somatostatin receptor-negative meningiomas. *J Nucl Med.* 2001;42(9):1338–45.
44. Schulz S, Pauli SU, Schulz S, Handel M, Dietzmann K, Firsching R, et al. Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent overexpression of somatostatin receptor subtype sst2A. *Clin Cancer.* 2000;6(5):1865–74.
45. Barresi V, Alafaci C, Salpietro F, Tuccari G. Sstr2A immunohistochemical expression in human meningiomas: is there a correlation with the histological grade, proliferation or microvessel density? *Oncol Rep.* 2008;20(3):485–92.
46. Valotassiou V, Leondi A, Angelidis G, Psimadas D, Georgoulas P. SPECT and PET imaging of meningiomas. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:412580.
47. Gehler B, Paulsen F, Oksüz MO, Hauser TK, Eschmann SM, Bares R, et al. [⁶⁸Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. *Radiat Oncol.* 2009;4(1):56.
48. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Henze M, Huber P, Schulz-Ertner D, Hoess A, et al. Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [⁶⁸Ga]-DOTATOC-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):222–7.
49. Graf R, Nyuyki F, Steffen IG, Michel R, Fahdt D, Wust P, et al. Contribution of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(1):68–73.

50. Velikyan I. ⁶⁸Ga-Based radiopharmaceuticals: production and application relationship. *Molecules*. 2015;20(7):12913–43.
51. Kinahan PE; Fletcher JW. PET/CT standardized uptake values (SUVs) in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010;31:496–505.
52. Faraway JJ. *Extending the linear model with R: generalized linear, mixed effects and nonparametric regression models* [Internet]. 2nd ed. London: Chapman and Hall/CRC; 2016 [cited 2019 Jul 16]. Available from: <https://doi.org/10.1201/b21296>
53. Bates D, Machler M, Bolker BM, Walker SC. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Softw*. 2015;67(1):1-48.
54. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1763–8.
55. Ziai P, Hayeri MR, Salei A, Salavati A, Houshmand S, Alavi A, et al. Role of optimal quantification of FDG PET imaging in the clinical practice of radiology. *Radiographics*. 2016;36(2):481–96.
56. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(2):310–20.
57. Sher A, Lacoeyille F, Fosse P, Vervueren L, Cahouet-Vannier A, Dabli D, et al. For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [(18)F]FDG-PET/CT quantification, regardless of acquisition time. *EJNMMI Res*. 2016;6(1):21.
58. Csaba Z, Peineau S, Dournaud P. Molecular mechanisms of somatostatin receptor trafficking. *J Mol Endocrinol*. 2012;48(1):R1–12.
59. Olias G, Viollet C, Kusserow H, Epelbaum J, Meyerhof W. Regulation and function of somatostatin receptors. *J Neurochem*. 2004;89(5):1057–91.
60. Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. Radiation oncology: a century of achievements. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(9):737–47.
61. Baskar R, Dai J, Wenlong N, Yeo R, Yeoh KW. Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Front Mol Biosci*. 2014;1:24.
62. Sommerauer M, Burkhardt JK, Frontzek K, Rushing E, Buck A, Krayenbuehl N, et al. ⁶⁸Gallium-DOTATATE PET in meningioma: a reliable predictor of tumor growth rate? *Neuro Oncol*. 2016;18(7):1021–7.

Abstract

Introduction: Imaging assessment of effects of radiotherapy for meningiomas can be challenging because, even when satisfactory clinical response for treatment is achieved, significant morphological changes of the lesion are often not characterized. In this context, functional ^{68}Ga -labeled somatostatin analogue positron emission tomography might provide additional information to the structural methods (computed tomography and magnetic resonance imaging), and help the evaluation of these patients. **Purpose:** To evaluate whether there is a significant difference in somatostatin analogue concentration in meningiomas treated or not with radiation therapy. **Methods:** A cross-sectional study was performed comparing measurements of somatostatin analogue (^{68}Ga -DOTATATE) uptake in two independent groups including ten patients each. One group consisting of patients with meningiomas who were previously treated with radiation therapy and the other group including patients who had never received radiotherapy. **Results:** Of the 20 studied patients, 32 meningiomas were analyzed, all presenting significant somatostatin analogue uptake, in different degrees. The uptake levels of somatostatin analogue were similar between the lesions submitted or not to radiation therapy. The average values of SUV_{max} were 27.62 and 24.82, respectively ($p=0.722$). For SUV_{mean} , the average values were 16.20 and 14.82, respectively ($p=0.822$). **Conclusion:** Comparative analysis between groups did not show significant difference in the degree of somatostatin analogue uptake between the meningiomas treated or not with radiotherapy.

Keywords: Meningioma; Radiotherapy; Receptors, somatostatin; Positron-emission tomography