DENISE TAKEHANA DOS SANTOS

**MAPEAMENTO TOPOGRÁFICO METABÓLICO DE CARCINOMAS
ESPINOCELULARES DE CABEÇA E PESCOÇO UTILIZANDO A FUSÃO
DE IMAGENS ^{18}F -FDG PET – TC**

São Paulo

2005

Denise Takehana dos Santos

**Mapeamento topográfico metabólico de carcinomas espinocelulares
de cabeça e pescoço utilizando a fusão de imagens ^{18}F -FDG PET – TC**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Bucal.

Área de Concentração: Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo de Gusmão Paraíso Cavalcanti

São Paulo

2005

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Santos, Denise Takehana dos

Mapeamento topográfico metabólico de carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço utilizando a fusão de imagens ¹⁸ F-FDG-PET-TC / Denise Takehana dos Santos ; orientador Marcelo de Gusmão Paraíso Cavalcanti. -- São Paulo, 2005.

96p. : fig.; 30 cm.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Radiologia) -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Carcinoma de células escamosas - Mapeamento topográfico metabólico 2. Tomografia computadorizada por emissão - Carcinoma 3. Radiologia

CDD 616.0757

BLACK D622

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE E COMUNICADO AO AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura:

E-mail: nizeabc@usp.br / nizesbc@aol.com

FOLHA DE APROVAÇÃO

Santos DT. Mapeamento topográfico metabólico de pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço utilizando a fusão de imagens ^{18}F -FDG PET – TC [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

São Paulo: ____/____/____

Banca Examinadora

1) Prof (a). Dr (a): _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof (a). Dr (a): _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof (a). Dr (a): _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

4) Prof (a). Dr (a): _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

5) Prof (a). Dr (a): _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

”Não é o desafio que define quem somos nem o que somos capazes de ser, mas como enfrentamos o desafio: podemos incendiar as ruínas ou construir, através delas e passo a passo, um caminho que nos leve à liberdade.”

Richard Bach

DEDICATÓRIA

Este trabalho é inteiramente dedicado a duas pessoas que para mim são exemplos de amor e honestidade; pessoas que jamais mediram esforços na minha educação e formação, prestando incentivo e suporte para que eu pudesse superar toda e qualquer adversidade durante este percurso.

Aos meus pais tão amados e queridos: **Sr. Juvenal Francisco dos Santos e Dra. Líria Takehana dos Santos.**

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço a Deus por ter me abençoado com saúde, seu amor incondicional e suas dádivas diárias.

Agradeço também pelos “anjos de luz” enviados especialmente para me guiar quando os caminhos trilhados pareciam estar pouco ou nada definidos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Professor Livre Docente Dr. Marcelo de Gusmão Paraíso Cavalcanti:

Agradeço-lhe a confiança ilimitada depositada em mim, sinto-me honrada por fazer parte do seu grupo e privilegiada pelos conhecimentos que me foram passados. Nestes anos de convívio e trabalho de muita seriedade, tive uma oportunidade de aprendizado ímpar, não apenas no âmbito da pesquisa científica, mas também relacionada à integridade profissional e pessoal.

Que minhas poucas palavras consigam traduzir os sentimentos de gratidão, respeito e admiração que tenho por ti.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Titular Doutor Jurandyr Panella por ter me estendido a mão para que eu pudesse concretizar o sonho de participar como aprendiz numa instituição exemplo como a FO-USP. Também pela amizade e atenção durante todo o curso.

Aos integrantes do Laboratório de Imagens em 3D da FOUSP (LABI 3D) com suas três gerações: Adriana Paula Costa e Silva, Sara Santos Rocha, Claudia Romano, Patrícia Tossato, Amanda Cárceres, Estevan Utumi, Luciana Fonseca, Patricia Loureiro, Sibebe de Oliveira, Andreia Perrela, Marco Portela Albuquerque, Bruno Gaya, Ana Claudia Ballet de Cara. Foi um convívio bastante especial que deixará saudades e muitas lembranças felizes.

Ao Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima, Diretor da Medicina Nuclear do Hospital do Câncer A.C.Camargo – SP, pelo respeito, confiança e paciência com que nos recebeu e nos transmitiu preciosos conhecimentos na área da Medicina Nuclear.

Ao Dr. Rubens Chjojniak, chefe do Departamento de Imagem do Hospital do Câncer A.C.Camargo – SP, por nos ter permitido realizar pesquisa numa instituição reconhecidamente importante para a comunidade oncológica.

Aos funcionários do Hospital do Câncer A.C.Camargo – SP, pela dedicação e presteza em nos auxiliar sempre, em especial às Sras. Sônia, Márcia e Eugênia, bem como todas as funcionárias e residentes da Medicina Nuclear pelo carinho e auxílio.

Ao corpo docente da disciplina de Radiologia da FO-USP e colegas da pós-graduação pelo ótimo convívio durante estes anos.

Aos integrantes da clínica radiológica ECRAN, em especial à Sílvia Romani, a quem admiro e tenho um grande e profundo carinho.

À Secretaria de Pós-Graduação da FO-USP, Catia Tiezzi dos Santos e Nair Hatsuko Tanaka Costa pela atenção, simpatia e paciência em nos atender nas mais adversas situações.

Às Bibliotecárias Vânia M.B.O. Funaro e Águida Feliziani e também à Equipe do Serviço de Documentação Odontológica da Universidade de São Paulo pelo auxílio e orientação quanto à elaboração desta tese.

Às secretárias da Disciplina de Radiologia Edeleine Aparecida Mario, Iracema Mascarenhas Pires e Maria Cecília Forte Muniz, por todos os momentos de apoio, carinho e alegria com que me trataram por todos estes anos.

Ao meu irmão Eduardo Takehana dos Santos, meu grande amigo, meu eterno professor das “novidades do mundo eletrônico”, meu protetor e companheiro de dias de chuva e dias de sol.

Às minhas irmãs de alma Kátia Stefani e Mônica Armond; obrigada por estarem presentes em cada momento da minha vida, pelo apoio incondicional, pela torcida vibrante e todo o amor demonstrado.

Às amigas Adriana Paula Costa e Silva, Sara Santos Rocha, Patrícia Loureiro Lopes, Claudia Romano e Andreia Perrella, que me ensinaram a ver a vida sob diferentes aspectos, valorizando e prezando a palavra AMIZADE.

Aos visitantes do Laboratório de Imagens 3D da FOUSP (LABI 3D) Margareth Romão e Marcelo Sales, obrigada pelos conhecimentos passados, pela contribuição e dedicação. Foram momentos realmente valiosos que ficarão na memória.

Aos familiares, amigos e todos aqueles que estiveram enviando apoio e energia positiva, além da paciência em entender e aceitar tantos momentos ausentes.

Santos DT. Mapeamento topográfico metabólico de carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço utilizando a fusão de imagens ^{18}F -FDG PET – TC [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

RESUMO

O objetivo desta pesquisa foi estabelecer uma metodologia para avaliar carcinomas espinocelulares (CEC) de cabeça e pescoço, identificando e distinguindo áreas de maior atividade metabólica dentro da neoplasia, associando dados simultaneamente adquiridos, obtidos por diferentes modalidades de aquisição de imagens, combinando informações metabólicas e anatômicas num único exame. A população estudada consistiu de 17 pacientes com carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço pertencentes aos arquivos do Departamento de Imagem do Hospital do Câncer, São Paulo. As imagens de TC (tomografia computadorizada) e do ^{18}F -FDG-PET (tomografia por emissão de pósitrons) foram simultaneamente adquiridas utilizando um aparelho não dedicado. Os dados originais foram transferidos para uma estação de trabalho independente com programa de computação gráfica para o processamento dos grupos individuais e fusão em um único grupo, contendo os dados fisiológicos e metabólicos. Os achados foram definidos como positivos na presença de focos com aumento da concentração do radiofármaco em áreas não relacionadas à distribuição normal do mesmo. Em 77% dos casos (n=13), a hipercaptação foi detectada ao centro da lesão e em 23% (n=4) dos casos houve comportamento diferente, com hipercaptação excêntrica. A fusão de imagens simultaneamente adquiridas num único exame (^{18}F -FDG PET e TC) possibilitou o mapeamento topográfico metabólico das lesões estudadas e foi possível localizar áreas de maior atividade metabólica dentro do próprio

tumor, verificando recidivas ou metástases, possibilitando aumentar as opções quanto ao planejamento radioterápico ou cirúrgico a serem seguidos.

Palavras-Chave: Carcinoma espinocelular; Neoplasias de cabeça e pescoço; Metabolismo; Tomografia computadorizada por emissão

Santos DT. Topographic metabolic map of head and neck squamous cell carcinoma using image fusion between ^{18}F -FDG PET – TC [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

ABSTRACT

The aim of this study is to propose a methodological approach to evaluate head and neck squamous cell carcinoma (SCCA) in order to identify and to distinguish areas of higher metabolic activity inside the lesion combining the functional metabolic and morphological data simultaneously acquired in a non dedicated PET-CT device. The study population consisted of 17 patients, with SCCA of the head and neck carcinoma. These patients were submitted to a non-dedicated ^{18}F - FDG- PET imaging using a system with low dose CT and Positron emission coincidence acquisition capabilities. The image acquisition was then transferred to an ENTEGRA 2 NT workstation to generate groups of individual images (metabolic and anatomical data) and image fusion (CT + PET). In those patients with anomalous concentrations of ^{18}F -FDG, the lesion was depicted on three planes (axial, coronal and sagittal) in CT, PET, and the image fusion at the computer screen. The findings were defined as positive in the presence of well-defined focal area of increased uptake in regions unrelated to the normal biodistribution of the tracer on visual inspection. Two examiners interpreted the images in different sessions, in order to get an agreement. Subsequently, the sites of higher metabolic activity inside the tumor were identified and classified in centric or eccentric, according to their relative location. Observing the images, we found 77.00% of the patients with the site of higher activity at the center of lesion. In 23.00% of the patients a different

behavior, with the tracer increased eccentrically to the lesion. This technique gave a realistic view of the functional metabolism, locating the anatomical tumor area and helping in future treatment planning.

Key words: Squamous cell carcinoma; Head and neck neoplasm; Emission-computed tomography

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	American Joint Cancer Comitee
CA	Califórnia
CEC	Carcinoma de células escamosas
cc	Centímetros cúbicos
cm	Centímetro
DG	2-deoxy-D-glicose
DICOM	Digital Imaging Communication
EUA	Estados Unidos da América
GE	General Eletric
HU	Unidade de Hounsfield
keV	Quiloeletrovolt
kV	Quilovoltagem
mA	Miliamperagem
mBq	Unidade de becquerel
mCi	Milicurrie
mm	Milímetro
MN	Medicina Nuclear
NT	Network
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Philadelphia
PET	Positron emission tomography

RADPLAT	Quimioterapia + radioterapia
RM	Ressonância magnética
RMP	Reconstruções multiplanares
RXT	Radioterapia
s	segundo
SPECT	Single photon emission tomography
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Tumor-nodo-metástase
USG	Ultrassonografia
Wis	Wiscosin
TC-2D	Reconstrução em segunda dimensão a partir de tomografia computadorizada
TC-3D	Reconstrução em terceira dimensão a partir de tomografia computadorizada
¹⁸ F-FDG	2-[fluor-18] fluoro-2deoxi-D-glicose

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 4.1 -	Desenho esquemático do mecanismo de transporte do ^{18}F - FDG presente na corrente sangüínea para o interior da célula.....	57
Figura 4.2 -	Desenho esquemático do anel detector para PET, demonstrando o processo de aniquilação do pósitron com liberação dos fótons de 511 keV.....	57
Figura 4.3 -	Aparelho não dedicado Millennium VG Hawkeye; GE Medical systems.....	58
Figura 4.4 -	Imagens do CT co-registrado, imagens fisiológicas e fusão de imagens de uma paciente com CEC da região inferior da mandíbula.....	61
Figura 4.5 -	Hipercaptação do FDG (a) cêntrico e (b) excêntrico.....	61
Figura 5.1 -	Imagens de CT, imagens metabólicas e fusão das imagens em planos axial, coronal e sagital demonstrando maior hipercaptação do substrato centralmente, de acordo com a escala progressiva de cores (ao lado direito).....	65
Figura 5.2 -	Imagens de CT, imagens metabólicas e fusão das imagens em planos axial e coronal demonstrando maior hipercaptação do substrato excentricamente, de acordo com a escala progressiva de cores (ao lado direito).....	65

Quadro 4.1-	Classificação tumor-nodo-metástase (TNM), de acordo com a AJCC, destacando em azul a mostra da presente pesquisa.....	56
Quadro 4.2-	Classificação dos diferentes graus de diferenciação histopatológica, destacado em azul para a mostra desta pesquisa.....	56
Quadro 5.1-	Características clínicas e histopatológicas dos pacientes do grupo I (hipercaptação excêntrica).....	62
Quadro 5.2-	Características clínicas e histopatológicas dos pacientes do grupo II (hipercaptação cêntrica).....	62

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1 Tomografia computadorizada	28
2.2 Medicina Nuclear	36
2.2.1 Substrato	37
2.2.2 Tomografia por emissão de pósitrons (PET)	40
2.2.3 Fusão de imagens PET/TC	45
3 PROPOSIÇÃO	53
4 MATERIAL E MÉTODOS	55
4.1 Material	55
4.2 Métodos	57
4.2.1 Dose	57
4.2.2 Técnica de aquisição e processamento das imagens	59
4.2.3 Análise qualitativa da amostra	60
5 RESULTADOS	64
6 DISCUSSÃO	68
7 CONCLUSÕES	81
REFERÊNCIAS	83
APÊNDICE	94
ANEXO	96

1 INTRODUÇÃO

Com o crescente desenvolvimento científico e tecnológico mundial das últimas décadas, incrementou-se a probabilidade de tratamento bem sucedido para determinados tipos de câncer.

É evidente a melhoria na integração da equipe de atendimento ao paciente oncológico, que passa a ser multidisciplinar, oferecendo suporte, informação, conforto e, portanto, elevando a qualidade de vida do paciente durante as fases de tratamento e acompanhamento. O cirurgião dentista se destaca nesta equipe de tratamento oncológico de cabeça e pescoço, realizando uma minuciosa avaliação das condições de saúde bucal do paciente em início de tratamento a fim de minimizar possíveis complicações que possam ter origem em processos infecciosos e inflamatórios crônicos de natureza dentária; vale lembrar que este profissional participa ainda da análise do prognóstico do paciente e desempenha um papel fundamental na reabilitação da forma e função da cavidade oral.

O conhecimento da epidemiologia do câncer é fundamental para o planejamento e avaliação de medidas de controle, já que, ainda hoje esta doença é a segunda causa de morte, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares (crônico-degenerativas). Outro dado importante é que as neoplasias malignas da cavidade bucal e estruturas anexas constituem aproximadamente 5% de todos os tumores malignos do corpo, sendo que o prognóstico dessas lesões pode ser amplamente influenciado por inúmeros fatores, dentre eles grau de diferenciação celular, tamanho, localização,

vascularização, presença de linfonodos cervicais metastáticos, resposta imune do paciente, idade, gênero e padrão sócio-econômico (ANZAI et al., 1996; KALAVRÉZOS et al., 1996). Assim, pode-se dizer que os grandes desafios da Oncologia, sem dúvida, são: a detecção precoce da doença e o acompanhamento da resposta à terapia de escolha para o tratamento.

Exames de imagem tais como radiologia convencional, tomografia computadorizada (TC), ultra-sonografia (USG), ressonância magnética (RM) e medicina nuclear (MN) são freqüentemente solicitados, seja para o diagnóstico das lesões, avaliação da extensão da doença, pesquisa de metástases como para o monitoramento da resposta ao tratamento proposto. Dentre estes exames, a TC tem uma função primordial na determinação do volume tumoral e é, atualmente, o método de imagem padrão em planejamentos cirúrgicos ou de radioterapia, pois demonstra grande habilidade no delineamento do tumor e no de sua relação com estruturas adjacentes. Com o desenvolvimento e aperfeiçoamento de programas de computação gráfica, é possível realizar a reconstrução volumétrica dessas imagens, resultando em considerável melhora na interpretação e localização de diversas neoplasias maxilo-faciais, além de possibilitar o planejamento radioterápico de modo tridimensional, com a localização adequada dos feixes e campos conformacionais, viabilizando a previsão acurada da dose de irradiação nos vários sítios (SALVAJOLI; SOUHAMI; FARIA, 1999).

Há também que se considerar um importante fator relacionado ao comportamento metabólico do tumor, que pode não ser homogêneo. Com a evolução da Medicina Nuclear tornou-se possível a investigação dos eventos que ocorrem em nível celular pela detecção da radiação emitida pelo paciente, pós-administração de

radiofármacos especificamente desenvolvidos para o diagnóstico de alterações metabólicas dos órgãos e/ou tecidos. Atualmente é possível fundir as imagens obtidas pela TC com as obtidas pelo PET (tomografia por emissão de pósitrons) aplicando-se um programa de computação gráfica e aquisição de imagens simultâneas no mesmo equipamento, proporcionando dessa forma o mapeamento topográfico metabólico da lesão.

Nos estudos de avaliação de afecções patológicas desta modalidade de imagem, diferentes aspectos do metabolismo e função do órgão podem ser abordados e mensurados, como a distribuição do fluxo sangüíneo, a utilização do oxigênio, a síntese protéica e o consumo de glicose. O ritmo e a intensidade da captação dos radioisótopos especificamente administrados são observados, e a partir dos dados obtidos, pode-se avaliar o comportamento biológico dos tumores e prever a resposta terapêutica (LIMA, 2002).

Ainda como vantagem de se utilizar este exame, podemos ressaltar a possibilidade de se determinar uma área de metabolismo aumentado dentro da própria lesão, ou seja, uma área associada à maior atividade mitótica celular. A detecção destas regiões dentro das lesões anatômicas poderia permitir o mapeamento preciso da região a ser irradiada nos tratamentos por radioterapia (RTX), especialmente em casos irresssecáveis, que devam ser tratados exclusivamente com radioterapia ou em associação à quimioterapia, a determinação desta região poderia auxiliar no direcionamento dos feixes de radioterapia na área previamente determinada, destruindo as células em atividade mitótica rapidamente, com a possível melhora da eficácia terapêutica.

O desenvolvimento racional e ético de pesquisas é fundamental não somente para a melhor compreensão da história natural do câncer, mas também para o desenvolvimento de tecnologia de ponta, a qual pode ser aplicada em outras áreas do conhecimento humano. Acreditamos que o mapeamento topográfico metabólico de tumores malignos de cabeça e pescoço poderá contribuir no sentido de se estabelecer parâmetros para exames pré-tratamento e de acompanhamento, em tempos apropriados, que venham a minimizar as consequências da terapia instituída, sendo esta a razão pela qual nos propusemos a desenvolver a presente pesquisa.

2 REVISÃO DA LITERATURA

De acordo com a literatura, o câncer se destaca como um grande problema de saúde pública e, ainda hoje, apresenta alto índice de morbidade (12,32%), sendo a segunda causa de morte, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares (MOORE et al., 2000; INCA 2004). Representando aproximadamente 5% de todos os tumores malignos do corpo, as lesões da cavidade bucal e estruturas anexas (KALAVRÉZOS et al., 1996) são preocupações crescentes, principalmente devido à forte evidência de que o cigarro e os produtos do tabaco, potencializados pelo alto consumo de bebidas alcoólicas sejam a causa da existência dessas lesões em 30% dos casos (COELHO, 2003; LOPES et al., 1998; JABER et al., 1999; SHIBOSKI; SHIBOSKI; SILVERMAN, 2000). Existem ainda outros fatores que irão influenciar amplamente a incidência da doença, tais como idade, sexo, etnia, ocupação profissional, localização geográfica, nutrição (SONIS; FAZIO; FANG, 1996). Assim, a coleta de dados sobre a incidência de lesões malignas na cavidade oral faz-se necessária para a identificação de características da patologia, e para o estabelecimento de formas de prevenção, de tratamento e de reabilitação (SORTINO; MILICI, 1998).

Segundo Dib, Kowalski e Curi (2002) o carcinoma espinocelular representa 95% das neoplasias malignas, e dentre as regiões mais acometidas destacam-se a borda lateral posterior da língua, o assoalho bucal e o lábio (MIRBOD; AHING, 2000). Estudos epidemiológicos apontam que um dos principais fatores que afetam o

prognóstico do câncer é o diagnóstico em fase avançada, sendo que no Brasil, somente 15% são diagnosticados em fase inicial (DIB; KOWALSKI; CURI, 2002). Estes autores ressaltam a importância da participação dos cirurgiões-dentistas, pois cabe a estes profissionais a oportunidade de realizar exames periódicos em pacientes assintomáticos em tratamento de rotina. A análise criteriosa de sinais e sintomas obtidos por anamnese e exame físico bem realizado e sua correta interpretação são fundamentais para o diagnóstico. Além disso, dados demográficos, história profissional, hábitos pessoais e antecedentes familiares são extremamente úteis, lembrando ainda que em nenhuma outra doença o exame histopatológico é tão importante para o diagnóstico e a programação terapêutica (KOWALSKI; MAGRIN; CARVALHO, 2002).

Uma vez constatada a presença da doença, o foco principal passa a ser a elaboração de uma terapia adequada. O tratamento oncológico baseia-se em três modalidades terapêuticas: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Cirurgia e radioterapia são formas de tratamento para a enfermidade localizada ou regionalizada. A quimioterapia é empregada para a enfermidade sistêmica, tanto no paciente com doença metastática presente quanto no paciente de risco para o seu desenvolvimento. De acordo com Coelho (2003), em dados fornecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), 2/3 dos pacientes com câncer utilizam a radioterapia em alguma fase do tratamento da doença, quer de maneira isolada, quer associada a outras formas de terapia oncológica. A acurácia e o sucesso da aplicação da radioterapia estão baseados na definição com alta precisão do volume “necessário e suficiente” a ser tratado, curando o máximo de pacientes com o mínimo de efeitos colaterais e seqüelas.

Variadas e sofisticadas técnicas de imagem são utilizadas para que se consiga estabelecer dimensões de área e volume da lesão tumoral, e também para a visualização dos tecidos envolvidos, diretamente e indiretamente, o que irá propiciar um planejamento anatômico adequado. Segundo Leopoldino, Marques e Chojniak (2002), a capacidade física de cada método é determinante para sua escolha. A técnica utilizada para o estadiamento inicial deverá, sempre que possível, ser a mesma utilizada para o seguimento, pois desta forma, tem-se a possibilidade de comparação entre os exames. Lembrando que o estadiamento clínico segue a o critério TNM da American Joint Committee – AJCC (1997), (BEARHS, 1988), possibilitando comparações de dados entre os centros oncológicos.

A TC vem desempenhando um papel importante no diagnóstico e tratamento dos pacientes com câncer devido à sua habilidade em avaliar múltiplos órgãos e sistemas com alta sensibilidade e especificidade. É o método de escolha para o estadiamento de variados tumores, tem função primordial na determinação do volume tumoral, e é considerado padrão no planejamento de radioterapia devido à grande habilidade no delineamento do tumor e de sua relação com estruturas adjacentes; permitindo uma previsão mais acurada da dose de irradiação nos vários sítios (LEOPOLDINO; MARQUES; CHOJNIAK, 2002).

As diferenças entre as características anatômicas e metabólicas das lesões sugerem que a combinação dos métodos seja útil no diagnóstico e acompanhamento dos tumores. Dessa forma, a fusão de imagens entre o PET e a TC vem se destacando na oncologia e, avanços tecnológicos da Medicina Nuclear nos permitem, atualmente, realizar os dois exames utilizando um único equipamento. Visando justificar o emprego

desse exame capaz de combinar essas duas informações, foi realizado este levantamento da literatura.

2.1 Tomografia computadorizada

Desde sua introdução, ainda na década de 1970, por Hounsfield, a tomografia computadorizada tem desempenhado um papel importante no diagnóstico e tratamento dos pacientes com câncer, em virtude de sua habilidade em avaliar múltiplos órgãos e sistemas por meio de um único exame, com alta sensibilidade e especificidade (FOX et al., 1998; FRANCA et al., 2000).

Kondo et al. (1982) relataram ser possível realizar o estadiamento de tumores malignos da cavidade e seios paranasais por meio da tomografia computadorizada. Estudaram 49 pacientes, 33 portadores de carcinoma de células escamosas e 16 com tumores de outras naturezas. Segundo os autores, neste exame foram demonstradas características de destruição óssea e extensão da lesão com relação à órbita, fossa infratemporal, fossa pterigopalatina, nasofaringe e cavidade intracraniana. Esses sítios de desenvolvimento são muito importantes para o estadiamento e planejamento do tratamento e segundo os autores, a tomografia computadorizada permite que se faça o mapeamento da lesão, que por sua vez permite a análise de sua extensão, grau de invasão, classificação e prognóstico de acordo com a terapia escolhida para o caso.

Outros trabalhos reportaram a utilização da TC como exame complementar no estadiamento de neoplasias malignas da cabeça e pescoço (LESLIE et al., 1999; MADISON et al., 1994; MUKHERJI; ARMAO; JOSHI, 2001; SCHAEFER et al., 1982; STERN et al., 1990), sendo, inclusive, desenvolvido um novo sistema de estadiamento pela AJCC (1997), onde se associa a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética ao exame clínico.

Relacionar o comprometimento linfonodal por metástases com a presença de invasão neoplásica para o osso e com o grau de diferenciação celular torna-se importante, especialmente para que o prognóstico seja corretamente elaborado. Seguindo a classificação internacional TNM, Bahadur (1990) observou não existir uma relação significativa entre a presença de invasão óssea e a presença de linfonodos cervicais metastáticos. O comprometimento ósseo foi observado em 24% dos pacientes N0, e em 26% dos pacientes com N1, N2 ou N3. Estes números levaram o autor a concluir que não há relação entre o grau de diferenciação do câncer e o comprometimento ósseo. Em acórdância a este estudo, Tsue et al. (1994) também evidenciaram não existir uma relação direta entre o comprometimento linfonodal por metástases e a presença de invasão neoplásica para o osso ou mesmo que o grau de diferenciação celular possa atuar como prognóstico para esta variável.

Kalavrezos et al. (1996) demonstraram que os pacientes com cânceres pobremente diferenciados apresentam maior propensão a provocar destruição óssea, entretanto, ressaltaram que os resultados não são estatisticamente significantes. Observou-se que 8% dos pacientes apresentavam lesões bem diferenciadas (100% com invasão óssea), 77% eram moderadamente diferenciados (63% com infiltração óssea) e 15% eram pobremente diferenciados (78% com infiltração óssea). Os autores

observaram a relação entre o estágio da lesão e a presença de invasão do osso, sendo que as lesões em estágio mais avançado (III e IV) mostraram invadir o osso com maior frequência do que lesões em estágios menores (I e II). Müller e Slootweg (1990) evidenciaram a relação existente entre o tamanho do tumor e o maior potencial de haver infiltração mandibular, visto que somente 25% das lesões classificadas como T1 apresentavam evidências de invasão neoplásica mandibular, enquanto 43% dos tumores classificados como T2 e 78% das lesões classificadas como T3 evidenciavam a presença de comprometimento ósseo pelo câncer.

A disseminação metastática dos cânceres de boca se dá na maioria das vezes pelos vasos linfáticos para a cadeia cervical. O comprometimento destes linfonodos é um fator prognóstico importante que levando à redução da probabilidade do controle regional da doença e diminuição da sobrevida do paciente (FREIRE et al., 2002). A drenagem tumoral ocorre de uma maneira específica, sendo cada cadeia de linfonodos responsável pela drenagem de uma determinada região (MUKHERJI; ARMAO; JOSHI, 2001). Um linfonodo cervical que possui um depósito metastático vai se apresentar, invariavelmente, com consistência endurecida, superfície irregular e com o tamanho aumentado. Com a progressão da doença as células malignas podem perfurar a cápsula do linfonodo e infiltrarem-se para os tecidos adjacentes, promovendo a característica de um linfonodo fixo e sem mobilidade. Este achado influencia de forma direta na sobrevida do paciente. Embora a frequência deste envolvimento extranodal da neoplasia seja mais comum em linfonodos com grande aumento de volume (3cm ou mais), estudos anátomo-patológicos têm demonstrado que este envolvimento também pode ser encontrado em linfonodos com até 1cm de diâmetro ou menos (MADISON et al., 1994).

Segundo Mukherji, Armao e Joshi (2001) um linfonodo metastático caracteriza-se por: tamanho maior do que 1,5cm em diâmetro, e necrose central, sendo este fator um dos mais específicos na determinação da presença de metástase nestas estruturas. Radiograficamente, esta necrose central apresenta-se como uma imagem hipodensa na TC (MADISON et al., 1994). A associação do exame clínico com a TC no estadiamento de neoplasias malignas de cabeça e pescoço promove um aumento na detecção de linfonodos metastáticos cervicais, facilitando, desta forma, o estabelecimento de prognósticos e terapêuticas mais adequadas para os pacientes (MADISON et al., 1994).

É importante ressaltar que a utilização de contrastes radiográficos intravenosos é de fundamental importância no delineamento de tumores malignos e no realce destes, entretanto não promove a diferenciação entre um linfonodo benigno e outro maligno. Hipodensidade central nos linfonodos cervicais aumentados é altamente sugestivo de malignidade. Contudo a presença desta hipodensidade em linfonodos menores pode ser devido ao depósito de gordura normofisiológico presente nestas estruturas (MADISON et al., 1994). A TC espiral tem auxiliado na melhora do realce provocado pelos contrastes radiográficos na avaliação das neoplasias malignas de cabeça e pescoço. Spreer et al. (1995) afirma que a TC espiral necessita de 1/3 do contraste utilizado na técnica convencional, pela sua velocidade de escaneamento (CAVALCANTI; RUPRECHT; QUETS, 2001; CAVALCANTI; VANNIER, 2000).

Pameijer (1997) fez um estudo sobre o sistema de classificação de metástases dos tumores, em que foi investigada e mensurada a variação do volume dos tumores de cabeça e pescoço, cujo estadiamento era o T3. A técnica utilizada para o cálculo do volume do tumor foi a da soma das áreas mensuradas em cortes axiais na

tomografia computadorizada, incluindo apenas aquelas imagens cuja densidade estivesse dentro da escala de cinza compatível à lesão, excluindo dessa forma osso, ar e gordura, mesmo que dentro da área de interesse. Outros parâmetros foram utilizados, tais como fator de magnificação, espessura do corte e incremento de mesa. A reprodutibilidade do método foi superior a 95% e os autores afirmaram que a metodologia utilizada nesse estudo poderia servir como parâmetro em futuras pesquisas, pois verificou considerável variabilidade em tamanho tumoral mesmo dentro da mesma classificação TNM, o que demonstra a importância e a necessidade do refinamento do sistema de classificação.

Cavalcanti e Vannier (2000) avaliaram a precisão e acurácia da mensuração de volume de tumores artificiais (*in vitro*) e a precisão de medidas volumétricas de tumores (*in vivo*) na 3D-TC, utilizando 5 cabeças de cadáveres e 15 pacientes que foram submetidos à TC em espiral com 2 mm de espessura de corte e 2 mm/s de incremento de mesa. Os dados originais foram transferidos para uma estação de trabalho independente com o programa Vitrea® para obtenção das imagens em 3D-TC pela técnica de volume. Dois observadores, independentemente, determinaram o volume, duas vezes, nas imagens multiplanares (coronal e sagital) e no corte axial pelo delineamento manual das lesões e mediram o volume real utilizando um cilindro calibrado, baseando-se no deslocamento da água. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada intra e interobservadores (*in vitro* e *in vivo*) ou entre as medidas obtidas nas imagens e as medidas físicas ($p>0,05$). Ainda afirmaram que o emprego da computação gráfica utilizando um programa de reconstrução volumétrica

de imagem permitiu o arquivamento de dados e obtenção de imagens com melhor qualidade.

Shin et al. (2000) reportaram estudos sobre a mudança de volume do tumor (osteosarcoma) de 41 pacientes após a quimioterapia e sua relação com o exame histopatológico. Os autores observaram radiografias convencionais, ressonância magnética (RM) e reconstrução em 3D a partir da RM e realizaram o cálculo do volume por meio de fórmula elipsóide. As imagens de ressonância magnética, adquiridas em axial, sagital e coronal utilizando T1 (com injeção de gadolinium) e T2. O estadiamento do tumor foi estabelecido de acordo com o sistema da Sociedade Músculo Esquelética de Tumor. Em seguida, todas as imagens de RM foram escaneadas e digitalizadas. Os dados originais foram transferidos para uma *workstation* independente com um programa específico (MatLab- Matwork, Inc, Natick, MA) de computação gráfica. A imagem do tumor foi tracejada e marcada com o cursor e o volume foi calculado pelo programa de soma das áreas multiplicadas pela espessura do corte. A correlação entre volume mensurado e a resposta histopatológica foi analisada utilizando o índice de Pearson. Para diferenciar os grupos entre os de melhor e pior resposta ao tratamento foi aplicado o teste de Man-Whitney. Baseado na variabilidade intra e inter-observadores para medidas volumétricas em cada método, 3D-RM foi considerado o método de melhor reprodutibilidade. Nessa modalidade de imagem a correlação da resposta histopatológica com as mudanças do volume total do tumor e do volume extra-ósseo foram significantes. O grupo de melhor resposta à conduta terapêutica demonstrou grande redução no volume do tumor após a quimioterapia (confirmado pelo

histopatológico) e sensibilidade de 85%, especificidade de 75%, onde o valor predictivo do método foi de 88%.

Estudos recentes demonstraram a possibilidade de se combinar protocolos de computação gráfica e reconstrução em 3D a partir da tomografia computadorizada, permitindo a visualização do tecido mole da lesão e o tipo de vascularização por meio da coloração das imagens, baseada na densidade da TC (CAVALCANTI; RUPRECHT; QUEST, 2001). Este protocolo foi elaborado pelos autores que utilizaram TC geradas por aparelho *Multislice* Aquilion (Toshiba American - System Inc, Tustin, CA, EUA), com cortes de 1.5mm de espessura em 0,5s de intervalo de tempo, utilizando substância de contraste intravenoso. Os dados obtidos foram transferidos via network para uma *workstation* com o programa Vitrea[®] para gerar imagens multiplanares de alta qualidade e obter as imagens em 3D. Neste estudo foram utilizados planos axiais, coronais e sagitais, permitindo a visualização simultânea da lesão e sua anatomia sob diferentes perspectivas, possibilitando a visualização da destruição óssea causada pelo tumor. Por meio do protocolo vascular foram observadas as dimensões do tecido mole da lesão, com características vasculares compatível ao exame histopatológico.

Doweck, Denys e Robbins (2002) observaram 64 pacientes em estágios II e IV que foram submetidos à quimioterapia+radioterapia (RADPLAT). Esse estudo objetivou correlacionar o volume do tumor com o controle e prognóstico do caso. Esses pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada e as imagens originais foram gravadas com uma câmera digital de alta resolução. Utilizando o SCION NIH Image Analyzer (version 1.0, Wayne Rasband, National Institutes of Health), as margens periféricas das massas primárias e nódulos tumorais foram contornadas e as

áreas calculadas. A correlação entre volume do tumor, classificação T e N, o sítio da doença e o prognóstico da doença foram analisados utilizando o teste de variância para determinar diferenças significantes. Estimativas de controle local da doença e prognóstico foram realizadas utilizando o diagrama Kaplan-Meier. A análise estatística deixa claro que o volume do tumor primário é o único parâmetro significativo relacionado ao local da doença. Somente 14,1% dos pacientes com tumores maiores de 19,6cc sobreviveram, ao passo que 41,5% sobreviveram quando os tumores eram menores que 19,6cc. Segundo os autores fica evidente o quão importante é a estimativa correta do tamanho do tumor, especialmente para o estabelecimento de conduta terapêutica adequada e compatível ao grau de desenvolvimento do tumor.

O desenvolvimento de metástases à distância é raro, especialmente em carcinomas epidermóides de boca e orofaringe, mas quando ocorrem tendem a envolver com maior frequência os pulmões, fígado e ossos (Neville et al., 2004). À medida que as massas cancerosas aumentam de tamanho, podem invadir e destruir os tecidos normais circunvizinhos, comprometendo a sua função e causando dor local grave e de difícil controle. A maioria das neoplasias malignas causa morte devido ao estabelecimento de metástases e à progressão da doença nesses novos sítios, principalmente quando envolvem órgãos vitais (ex: fígado, pulmão, medula óssea e cérebro), comprometendo a função normal do organismo.

Cavalcanti e Santos (2003) correlacionaram medidas volumétricas de lesões malignas em reconstruções tridimensionais (TC-3D) com a resposta ao tratamento, verificando o grau de envolvimento ósseo dessas lesões, por meio de protocolos de específicos da computação gráfica. Foram estudados 17 indivíduos portadores de lesões malignas maxilo-faciais que haviam sido submetidos à tomografia

computadorizada espiral (TC-2D). Os dados originais foram transferidos para uma estação de trabalho independente, utilizando um programa para imagens volumétricas, com o qual dois observadores obtiveram medidas de área e volume das lesões, independentemente, 3 vezes cada um, no pré e pós-tratamento. O protocolo de segmentação foi aplicado para avaliação do comprometimento ósseo. A diferença entre os valores obtidos em análise da TC e padrão ouro em comparação ao exame clínico não foram consideradas significantes ($p>0,05$). Considerando o envolvimento ósseo, por meio do protocolo de segmentação, obtiveram-se três falso-negativos em análise das reconstruções multiplanares (TC-RMP) e nenhum falso-negativo em análise da TC-3D. Os autores concluíram que a utilização de recursos como reconstrução em TC-3D pode ser um fator diferencial e de grande valia para aumentar opções quanto à localização, dimensões e esclarecimento de componentes de diversas lesões.

2.2 Medicina Nuclear

A medicina nuclear é uma modalidade de diagnóstico por imagem e de terapia que se iniciou no final da década de 1940. Seu princípio se fundamenta na detecção da distribuição biológica de substâncias farmacológicas acopladas a isótopos radioativos. Os primeiros aparelhos construídos permitiam a identificação da presença ou não do radioisótopo, sem geração de imagens (LIMA, 2002). A aplicação oncológica da tomografia por emissão de pósitrons foi proposta a partir da disponibilidade de

radioisótopos emissores de pósitrons como carbono 11, nitrogênio 13 e flúor 18, produzidos em ciclotrons já em 1951. Entretanto, um equipamento que pudesse utilizar-se das inúmeras possibilidades de síntese de compostos orgânicos propiciadas pela existência desses isótopos radioativos, embora não tomográficos, só foi inicialmente proposto em 1953. O desenvolvimento da informática e da eletrônica na década de 1970 tornou possível o estabelecimento das bases para o uso contemporâneo do PET, ganhando impulso após o final da década de 1980, com a introdução do ciclotron de pequeno porte e as unidades simplificadas e informatizadas de síntese molecular, permitindo que hospitais e clínicas pudessem produzir radiofármacos e utilizá-los imediatamente para a realização de diagnósticos em seus pacientes (LIMA, 2002).

2.2.1 Substrato

A riqueza da capacidade diagnóstica em Medicina Nuclear reside na diversidade de radiofármacos disponíveis, que possuem a propriedade altamente desejável de não perturbar a função, além de ter características que incluem uma biodistribuição adequada para atingir o objetivo e ausência de toxicidade ou efeitos secundários. A maioria dos radiofármacos é uma combinação de um componente radioativo que permite a detecção externa de uma porção biologicamente ativa ou um componente de droga que é responsável pela biodistribuição. Para alguns agentes, tais como os gases inertes radioativos, os radioiodos, o gálio-67 (^{67}Ga) e o tálio-201 (^{201}Tl),

são os átomos em si que possuem as propriedades desejadas para a localização, dispensando assim um componente químico maior. Os mais utilizados são Tc99m (Tecnécio) e o I^{131} (Iodo). Também podemos citar o Tl201 (Tálio), Ga67 (Gálio) e o Sm153 (Samário). Quando outras substâncias são adicionadas aos radioisótopos, passam a ser chamadas de radiofármacos marcados. Apresentam afinidades químicas por determinados órgãos do corpo, sendo, por essa razão, utilizados para transportar a substância radioativa para o órgão a ser estudado. Dentre eles podemos destacar os seguintes: MDP- Tc99 (utilizado para a obtenção de imagens do esqueleto); SESTAMIBI - Tc99 (utilizado para a obtenção de imagens do coração e algumas pesquisas de tumores); DTPA - Tc99 (utilizado para estudos renais dinâmicas e inalação pulmonar); DMSA - Tc99 (utilizado para cintilografias renais estáticas); MACROAGREGADO E MICROESFERAS DE ALBUMINA- Tc99 (utilizado para perfusão pulmonar, estudos do sistema venoso e pesquisa de comunicação interatrial), RBC- Tc99 (utilizado para pesquisas de sangramento digestivo e de hemangiomas hepáticos); ENXOFRE E ESTANHO COLOIDAL - Tc99 (utilizados para cintilografia hepática e estudo do refluxo gastro-esofágico); DISIDA-Tc99 (estudo das vias biliares); HMPAO e ECD-Tc99 (cintilografia de perfusão cerebral); DEXTRAN-500-Tc99 (cintilografia de vasos linfáticos); MIBG - I^{131} (utilizada para pesquisa de feocromocitomas e neuroblastomas).

O ^{18}F -FDG tem sido largamente empregado na detecção de neoplasias malignas de cabeça e pescoço e sua utilização é baseada em achados de Warburg (1956), na década de 1930. O autor observou que as células neoplásicas apresentavam

aumento do metabolismo da glicose em comparação às células normais. Segundo o autor, o aumento da captação da glicose que se segue à malignização das células é explicado pelo aumento de células transportadoras de glicose e pela síntese de uma nova classe de transportadores. A glicose análoga 2-deoxy-D-glicose (DG) é transportada para a célula e metabolizada pelo sistema glicolítico. É fosforilada pela hexoquinase em DG-6 fosfatase. Entretanto, em contraste à glicose, glicose-6-fosfatase isomerase não reage com a DG 6 fosfatase e o metabolismo não acontece. O processo de desfosforilação é lento pela baixa permeabilidade da membrana, fazendo com que essa seja uma característica desejada, pois isso permite que se trabalhe com o material em tempo hábil para o exame.

Braams et al. (1996) reportaram um estudo comparativo entre o PET-tirosina e outros métodos tais como RM e TC. Para esse estudo foram selecionados 11 pacientes que estavam sob tratamento e receberam radioterapia ou quimioterapia. Exames de PET, RM, TC e anátomo-patológico foram obtidos. Em análise da sensibilidade e especificidade, os autores encontraram 83% e 95% respectivamente para o PET, 33% e 96% para o RM e 55% e 91% para a TC. Com esses resultados os autores concluíram que o PET-tirosina tem alta sensibilidade e especificidade na detecção de qualquer atividade celular do tumor, o que pode ser uma ferramenta adicional na avaliação de neoplasias malignas.

2.2.2 Tomografia por emissão de pósitrons (PET)

Macfarlane et al. (1995), compararam estudos realizados com o substrato FDG e imagens obtidas por meio de gama câmara três cabeças com colimadores específicos para realizar exame de SPECT (*single photon emission computed tomography*) e de PET (*positron emission tomography*). Foram identificadas 22 lesões em 13 pacientes por meio do PET, enquanto por meio do SPECT somente 11 lesões foram detectadas. A sensibilidade do SPECT para lesões menores que 3cm foi de aproximadamente 36%, enquanto em lesões maiores que 3cm foi de 75%. Os resultados histopatológicos confirmaram os achados das imagens do PET-FDG, comprovando a superioridade deste exame em relação ao SPECT-FDG.

Anzai et al. (1996) observaram a validade do diagnóstico comparando ^{18}F -FDG-PET, RM e/ ou TC em recorrência de tumores de cabeça e pescoço. Foram observados 20 pacientes adultos, com média de idade de 63 anos, previamente tratados, e que apresentavam suspeita clínica de recorrência. Foram submetidos ao ^{18}F -FDG-PET, RM e /ou CT. As imagens foram analisadas independentemente, sem os resultados dos exames histopatológicos. Os escores atribuídos durante as análises variaram entre grau 0 = não recorrência até grau 4= total recorrência. O ^{18}F -FDG-PET demonstrou sensibilidade de 88% e especificidade de 100% no reconhecimento dessas recorrências, ao passo que a RM e TC demonstraram apenas 25% de sensibilidade e 75% de especificidade. Isso levou os autores a

afirmarem que o ^{18}F -FDG-PET tem elevada acurácia na detecção da recorrência do câncer.

Braams et al. (1997) avaliaram 13 pacientes portadores de metástases cervicais e tumores primários desconhecidos. Primeiramente, esses pacientes foram submetidos ao exame de ressonância magnética e tomografia computadorizada da cabeça e pescoço. Quando não foram encontrados tumores primários, uma investigação por meio de FDG-PET foi realizada. Utilizou-se um aparelho Siemens ECAT 951/31 PET câmera. Em seguida foram realizados exames de endoscopia da orofaringe, nasofaringe, laringe e parte superior do esôfago para obtenção de dados histopatológicos da região suspeita. Por meio do FDG-PET o tumor primário foi identificado em 4 pacientes, e em 8 casos a lesão primária não foi encontrada no exame inicial, somente durante o acompanhamento dos casos. Apenas um tumor primário de base de língua não foi identificado, mesmo meses após o exame inicial, sendo este identificado pela endoscopia. Nesse estudo os autores puderam concluir que essa metodologia pode adicionar informações e detectar o tumor primário, mas a técnica apresenta limitações na detecção de tumores de tamanho reduzido.

É importante destacar o estudo de Kinahan et al. (1998) demonstrando o princípio da correção de atenuação do PET utilizando dados do escaneamento de tecido ósseo e tecido mole de phantoms e ainda de humanos. Esse princípio de correção da atenuação é entendido pelo uso de um scanner simples que combina a imagem volumétrica do PET com a TC objetivando o registro anatômico acurado das estruturas vistas na imagem do PET. Os autores determinaram se a correção da atenuação do PET pode ser realizada utilizando informações da atenuação da TC

acuradamente alinhada, discutindo possíveis métodos de cálculo de atenuação do PET a 511 keV baseados na informação da CT adquirida em 40 keV a 140 keV. Os dados foram adquiridos separadamente e alinhados posteriormente seguindo procedimentos padrões de registro. Os resultados foram apresentados em 3 métodos de cálculos: segmentação, escala e híbrido (segmentação/alinhamento) e, posteriormente, foram comparados ao PET padrão, considerado como *gold standard*. Ficou demonstrada a eficácia do método híbrido para converter o mapa de atenuação de um fóton da TC de energia 70 keV para energia 511 keV. Concluíram que a correção dos fatores do PET por meio da TC é confiável.

Paulus et al. (1998) realizaram estudo da sensibilidade e especificidade do PET FDG na identificação de tumores primários de cabeça e pescoço e adenopatias cervicais. Tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi realizada no aparelho PENN PET 240-H (UGH, Filadélfia, PA) que gerou imagens de 2mm de espessura em 3 planos (sagital, coronal e axial). Para a correção da atenuação foi utilizado um filtro Wiener, além do cálculo do contorno da lesão, assumindo atenuação homogênea. A dose do substrato foi de 6 a 8 mCi do ^{18}F -FDG, com aquisição da imagem iniciada 60 minutos pós-injeção em 38 pacientes. Os exames de TC e PET-FDG foram sistematicamente realizados e comparados ao histopatológico. Em 23 dos 25 pacientes o tumor primário foi detectado pelos exames clínico, TC e PET-FDG. Em 2 pacientes o PET-FDG falhou, uma lesão primária bem pequena localizada na região do seio piriforme, que também não foi detectada pela CT e outra pequena lesão bem superficial na epiglote. Com relação ao envolvimento dos linfonodos, em 24 dos 25 pacientes, o PET-FDG demonstrou lesões secundárias que

não haviam sido detectadas pelo exame histopatológico. Apenas em 1 paciente com lesão em soalho de boca, este exame detectou um segundo sitio da região de paralaringe equivocadamente, provavelmente pela atividade muscular da laringe. Ao exame clínico foi notado um falso-positivo na avaliação de um linfonodo, que foi corretamente interpretado pela TC e PET-FDG.

Farber et al. (1999) realizaram estudo em 28 pacientes portadores de CEC, tratados com radioterapia, que apresentavam lesão sem massa evidente, mas com suspeita de recorrência. Os resultados encontrados foram comparados à biópsia e acompanhamento clínico. Utilizaram o PET dedicado e análise virtual das imagens. Definiram como recorrência do tumor as áreas focais, bem-definidas, de aumento de atividade metabólica que não correspondessem às estruturas normais. Áreas difusas de hiperconcentração moderada com foco não definido foram consideradas mudanças pós-radioterapia. Ressaltaram que se o PET foi negativo e o paciente não tinha indicação para a biópsia, devendo ficar em acompanhamento por 6 meses. Exames de TC ou MRI eram desconsiderados se a distinção entre tumor e modificações pós-tratamento não pudesse ser realizados pelo radiologista.

Stokkel et al. (1999), em importante estudo, observaram a recorrência de tumores primários da laringe e hipofaringe utilizando uma gama câmara dupla coincidência (PET não dedicado). Os autores analisaram 48 pacientes que tiveram um período médio entre o primeiro tratamento e a suspeita da recorrência da doença de 14,6 meses. Realizaram exames de endoscopia e/ou biópsia, que foram considerados como *gold standard*. Em 19 pacientes foram encontrados focos de hiper captação, onde o diâmetro médio da lesão foi de 2,4cm (variando de 0,4 a 6,5

cm). Nestes pacientes a endoscopia também foi positiva. Em 5 pacientes positivos para o PET, somente em controles posteriores foi possível detectar a lesão por meio dos outros exames. Outros 7 pacientes tiveram falso positivos, sendo diagnosticados como lesões benignas. Em nenhum paciente PET negativo houve recorrência nos controles posteriores, sendo que a sensibilidade do exame foi de 100% e especificidade de 71%.

Stuckensen et al. (2000) realizaram estudos em pacientes portadores de carcinomas orais de células escamosas, comparando diferentes modalidades de obtenção de imagens tais como PET, ultrassom, TC e RM. Nesse estudo foram analisadas a sensibilidade e a especificidade dos métodos em detectar e localizar linfonodos metastáticos. Além disso, também foi testada a acurácia dos métodos. A população estudada consistiu de 106 pacientes, de 33 a 87 anos de idade, com tumores localizados em assoalho bucal, língua, região retromolar, processo alveolar da mandíbula, maxila e mucosa jugal. De acordo com o tamanho, esses tumores foram classificados em T1(26,4%); T2(31,1%); T3(1,9%) e T4(40,6%). O diâmetro dos tumores variou de 8-90 mm de diâmetro, com média de $29,5 \pm 14,6$ mm. Os tecidos biopsiados foram classificados de acordo com os exames histopatológicos. Com os resultados demonstrados pelos autores, PET foi a modalidade de imagem de maior especificidade (82%), seguido pela TC (74%), RM (69%) e ultrassonografia (68%). Em termos de sensibilidade os autores afirmaram ter encontrado 84% para a modalidade de ultrassonografia, seguido pelo PET (70%), TC (66%), RM (64%). A acurácia dos métodos variou entre 75% (PET) a 66% (RM) e isso foi correlacionado

ao pequeno diâmetro dos linfonodos encontrados, dificultando e até limitando sua detecção e localização.

2.2.3 Fusão de imagens PET/TC

Equipamentos híbridos com capacidade para realizar exames de medicina nuclear e tomografia computadorizada num único exame foram desenvolvidos na década de 1990, e Bocher et al. (2000) descreveram um estudo do desempenho dos exames de PET com detecção em coincidência e do SPECT utilizando um aparelho com essa propriedade, denominado GEMS Millenium VG gamma câmera (GE Medical System). Segundo os autores, um sistema de raios-X semelhante à terceira geração da TC é utilizado. O sistema é composto de um anel de 384 detectores localizados no *gantry*, que gira ao redor do paciente. Do centro de rotação até os detectores há um espaço de aproximadamente 1,2mm, possibilitando a reconstrução dos cortes transaxiais em alta resolução. A espessura do corte é fixa em 10mm, e para cada corte há um gasto de 14 segundos aproximadamente. Este aparelho opera em 140kV e 2,5mA e foi calibrado de maneira tal a realizar a mesma correção de atenuação dos tecidos da TC, justificada pela existência de um tubo policromático e detectores dependentes de energia. Para testar a eficiência quanto ao desempenho do aparelho, foram utilizados *phantoms*, e elaborado um protocolo de avaliação para

que pudessem observar a potência do aparelho, o tempo gasto para a realização do exame, a mensuração da dose de radiação, a correção da atenuação das imagens, e a fusão das imagens. Após esses testes, foi feita uma avaliação clínica em 6 pacientes, utilizando cinco diferentes substratos. Embora esses testes tenham apontado a nova tecnologia como satisfatória causando grande impacto na medicina nuclear, os autores ressaltaram algumas limitações da técnica em comparação à TC de última geração. Segundo os autores, o tempo total do exame, por volta de 30 minutos, aumentaria a chance de artefatos por movimentação, a matriz utilizada (128) contribuiu para uma resolução de imagem ruim.

Di Martino et al. (2000) realizaram estudo comparativo entre diferentes modalidades de imagem (ultrassom/CT/PET) para detectar o envolvimento de linfonodos em 40 pacientes com suspeita, que foram examinados clinicamente. Em alguns casos, foi realizada biópsia, e, em outros, disseções do pescoço. Os resultados encontrados na análise dos exames por imagem foram comparados ao clínico e histológico. O tempo médio de acompanhamento foi de 12 meses. Metástases foram verificadas em 35% dos casos. A sensibilidade ficou em torno de 82% para todos os métodos. A especificidade foi de 85% para o ultrassom, 94% TC e 87% para o PET. Por meio do exame do PET foram encontrados 3 falsos-negativos, que eram casos de inflamação. O valor predictivo positivo foi melhor para o PET que ultrassom (77% versus 75%). Mas provou ser menor que para TC (88%). Para a prevenção de resultados falso-positivos em PET, o ideal seria eliminar alterações inflamatórias crônicas e agudas.

Beyer et al. (2000) relataram que um alinhamento preciso e acurado das imagens anatômicas e funcionais pode ter um significativo impacto no diagnóstico, estadiamento e identificação ou localização de metástases. A computação gráfica para o alinhamento das imagens em TC e PET pode ser complicada em algumas regiões. Os autores destacaram neste estudo um aparelho capaz de realizar exames num único exame, oferecendo aumento da acuracidade do diagnóstico. Esse aparelho combina um tomógrafo espiral com um anel de detectores para o PET. As imagens foram adquiridas 60 minutos após injeção intravenosa de 260MBq do FDG. Após o *scout* inicial, a região de interesse para os cortes axiais é selecionada. Para cada segmento de 15cm, o escaneamento espiral leva 40 segundos e um tempo para o resfriamento do tubo de raios-X é necessário, num total de 5 a 10 minutos para ser completado o exame. Em seguida o exame de PET é iniciado, com duração total de 45 a 60 minutos. 110 pacientes foram submetidos ao exame com a finalidade de diagnosticar e estadiar a lesão, verificando a resposta à terapia. Os autores enfatizam a importância dessa aquisição de imagens funcionais e anatômicas num único exame no sentido de ser mais confortável ao paciente, entretanto, dever-se-á que avaliar interferências causadas pela respiração durante o exame de PET, e também problema ocasionado pelo coeficiente de atenuação da imagem da TC.

Ak et al. (2001) fizeram a revisão do valor clínico da aplicação do ^{18}F -FDG-PET comparando ao denominado PET dedicado na detecção de processos patológicos. Ambos os métodos destacam-se por possibilitar a investigação de eventos que ocorrem em nível celular pela detecção e percepção de radiação emitida pelo paciente pós-administração de rádio-fármaco específico para cada órgão e/ou

tecido. Nesse processo ocorrem duas emissões a partir de um mesmo ponto que deverão ser detectadas pelos cristais localizados ao redor do *gantry* ou detectores que giram em 180 graus. TC com 10mm de espessura também são realizados na mesma máquina. O ^{18}F -FDG vem sendo bastante empregado na detecção de tumores primários, em metástases, e no diagnóstico precoce de recorrências e monitoramento do crescimento do tumor pela capacidade de ligação de seus componentes ao metabolismo de células tumorais. As limitações ocorrem devido ao ângulo de detecção da gama-câmera e tempo de aquisição (cerca de 30 minutos), gerando a produção de artefatos e baixa qualidade de imagem em relação ao PET dedicado. Segundo os autores, a redução da sensibilidade do ^{18}F -FDG-PET faz com que essa modalidade de imagem seja indicada para a detecção de lesões ou tumores iguais ou maiores de 15mm em 80% dos casos.

Miller e Grigsby (2002) realizaram estudo para mensurar volume tumoral por meio do PET para avaliar o prognóstico de pacientes com carcinomas cervicais avançados previamente tratados com radioterapia. 51 pacientes foram investigados com diagnóstico pós-tratamento positivo. Esses autores desenvolveram uma técnica para quantificar o volume por meio do PET. O maior diâmetro ântero-posterior, e lateral do tumor foi claramente delineado do tecido normal adjacente pela inspeção visual da imagem. O programa de computação gráfica foi utilizado pra prevenir a inclusão de tecidos adjacentes. Neste estudo o volume do tumor foi determinado pela contagem de números de voxels com a margem de sombra do tumor e multiplicado pelo conhecido volume de um voxel. Segundo os autores os dados da imagem são tratados tridimensionalmente, a intervenção manual ocorre apenas para diminuir

(eliminar) o sombreamento ao redor da lesão (em $\frac{1}{4}$ dos casos). O principal achado deste trabalho é que o volume tumoral é fortemente correlacionado a escalas de sobrevida. Assim como também a presença de linfonodos. Em contrapartida, volume e presença ou ausência de linfonodos não estão relacionados entre si. Medidas quantitativas do volume do tumor separam e identificam pacientes com prognóstico ruim.

Em estudo recente, utilizando a fusão de imagens para o planejamento radioterápico, Mah et al. (2002), realizaram o co-registro do FDG + TC em 30 pacientes que seriam submetidos à radioterapia. A aquisição das imagens foi feita em uma gama-câmara coincidência. O planejamento do tratamento foi alterado em 40% dos casos. A radioterapia adjuvante foi indicada em 7 pacientes; em 17 a 29% dos casos, o planejamento por TC considerado inadequado, sendo que esta variação foi atribuída ao contorno da lesão realizado pelo radiologista.

Mac Manus et al. (2001) confrontaram planejamentos realizados em TC com planejamentos realizados por meio dos estudos da fusão de imagens PET-TC. Estudaram 102 pacientes, dos quais 22 tiveram o volume da lesão aumentado, com a inclusão de estruturas previamente consideradas não envolvidas pelo tumor. Em 16 pacientes este volume foi reduzido significativamente, pois o PET demonstrou baixa concentração do FDG, com áreas de reparação ou aumento de linfonodos. Em 3 pacientes foram identificados tumores primários que não haviam sido identificados em TC.

Beyer et al. (2004) chamaram a atenção com considerações sobre a fusão de imagens PET/TC. O uso rotineiro deste exame e a preocupação com a qualidade do

exame levaram à introdução de diferentes protocolos de aquisição das imagens. Com base em dados colhidos no estudo de 3500 casos de PET/TC, os aspectos gerais a serem considerados foram: a) posicionamento do paciente; b) artefatos por movimentos respiratórios; c) agentes de contraste para TC; d) artefatos por implantes metálicos; e) análise criteriosa, com a revisão de dados dos exames. Os autores introduziram um protocolo específico para impedir movimentos do pescoço, utilizando plataformas de posicionamento, obtendo um correto alinhamento em exames da região tronco e pescoço. Para a revisão e análise das informações obtidas no exame, os dados originais foram gravados em formato *DICOM* e transferidos diretamente para uma estação de trabalho contendo um *software* de planejamento radioterápico.

Bradley et al. (2004) fizeram estudo retrospectivo para avaliar 26 pacientes com câncer de células do pulmão, encaminhados à radioterapia ou à quimioterapia. Esses pacientes realizaram exames em TC, com marcações externas realizadas com sistema a laser por radioterapeutas treinados. Também foram submetidos ao exame de ^{18}F -FDG PET e a análise individual de cada exame foi comparada. Em 31% dos casos (8 dos 26 pacientes), os achados do PET alteraram a classificação inicial do AJC (TNM). Dos 24 pacientes que tiveram o planejamento radioterápico utilizando recursos de computação gráfica em 3D, esses achados alteraram o volume desenhado no primeiro exame (TC) em 14 pacientes (58%). Em dois pacientes foram descobertas metástases, e nesses casos houve modificação na própria radioterapia.

Segundo Even-Sapir et al. (2004), é válido destacar o emprego crescente de imagens de dupla coincidência obtidas em gama câmaras de duas cabeças em centros hospitalares que não possuem sistemas de PET dedicado. Neste estudo os autores

descreveram uma comparação entre as imagens obtidas em 30 pacientes para a detecção de tumores, utilizando dois diferentes equipamentos: um com detectores de 16,0mm (CoDe5) e o outro com detectores de 24,4mm (CoDe8) e um tubo de RX instalado em seu *gantry*. Em seguida, foram avaliadas imagens com e sem correção de atenuação (do sistema CoDe8); sem correção de atenuação (do sistema CoDe5) e imagens de fusão PET/TC. Resultante desta análise, a fusão de imagens melhorou a interpretação em 10 pacientes, comparado às imagens de coincidência apenas. Os dados adicionais da fusão de imagens foram clinicamente relevantes em 6 pacientes (20%). Melhor qualidade de imagem foi conseguida utilizando o sistema CoDe8 com correção de atenuação.

3 PROPOSIÇÃO

Desenvolver um protocolo utilizando a metodologia de fusão de imagens entre a TC e o PET com ^{18}F -FDG com a finalidade de detectar áreas de maior atividade celular em carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço, obtendo sua correta localização anatômica.

Analisar a região de maior concentração do radiofármaco de eleição, classificando-a em cêntrica ou excêntrica.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

O material da pesquisa foi constituído de 17 pacientes do Hospital do Câncer – A.C.Camargo - SP, previamente diagnosticados pelo exame histopatológico como portadores de carcinoma espinocelular (CEC) da cavidade oral, rinofaringe e orofaringe, classificados de acordo com o critério do AJCC (1997) em T2 e T3, com e sem envolvimento de linfonodo (N0 e N1) e sem metástases (M0) (vide quadro 4.1), portanto em estágios II e III do grupamento prognóstico (com 66% e 44% de taxa de sobrevivência de 5 anos). Pelo exame histopatológico foi constatado graus I, II e III de diferenciação nas lesões estudadas (vide quadro 4.2).

Todos os pacientes tinham indicação para avaliação de lesões primárias pré-tratamento radioterápico ou metástases pré-radioterapia foram submetidos aos exames de imagem (PET/TC), seguindo uma rotina orientada do próprio hospital. É importante salientar, que esta amostra consistiu em um estudo retrospectivo, ou seja, somente pacientes encaminhados pelo diversos setores do Hospital ao Departamento de Imagem foram examinados nesta pesquisa.

FATOR	DESCRIÇÃO
T	TUMOR PRIMÁRIO
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
To	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor primário menor ou igual a 2cm em sua maior dimensão
T2	Tumor primário maior que 2cm e menor que 4cm em sua maior dimensão
T3	Tumor primário maior que 4cm em sua maior dimensão
T4	Tumor invade estruturas adjacentes
N	LINFONODOS REGIONAIS
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
No	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodo regional ipsilateral ≤3cm de dimensão
N2	Metástase em linfonodo regional >3cm e <6cm
N2a	Metástase a um linfonodo ipsilateral
N2b	Metástases a linfonodos ipsilaterais múltiplos
N2c	Metástases a linfonodos bilaterais ou contralaterais
N3	Metástase em um linfonodo >6cm em sua maior dimensão
M	METÁSTASE À DISTÂNCIA
Mx	Presença de metástase não pode ser avaliada
Mo	Ausência de metástase à distância
M1	Presença de metástase à distância

Quadro 4.1 – Classificação tumor-nodo-metástase (TNM), de acordo com a AJCC, destacando em azul a mostra da presente pesquisa

GRAU DIFERENCIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	GRAU I	GRAU II	GRAU III	GRAU IV
CLASSIFICAÇÃO	Bem diferenciado	Diferenciado	Pobremente diferenciado ou anaplásico	Pobremente diferenciado ou anaplásico

Quadro 4.2 –Classificação dos diferentes graus de diferenciação histopatológica (NEVILLE et al.,2004), destacado em azul para a mostra desta pesquisa

4.2 Métodos

Os pacientes foram submetidos ao exame de PET – TC segundo um protocolo que envolve os seguintes passos:

4.2.1 Dose

Foi administrada injeção de 8-10 mCi (296-370 Becquerel) do ^{18}F -FDG (2-[fluor-18] fluoro-2-deoxi-D-glicose). Este foi o radiofármaco de eleição para este estudo devido ao fato das células tumorais apresentarem afeição por este substrato, proporcionalmente à sua atividade metabólica. Isto porque o ^{18}F -FDG é um análogo da glicose, e tal como esta é transportada para dentro da célula e fosforilado pela hexoquinase; entretanto, ao contrário da glicose, a glicose-6-fosfatase não tem ação sobre ele e não pode progredir no caminho metabólico. Ele não pode atravessar a membrana celular e fica retido dentro da célula (Figura 4.1). O grau de captação é determinado pelo metabolismo celular. O tempo de meia-vida física é de 109 minutos, e decai por emissão de pósitron (radiação β^+ , ou seja, um elétron com carga positiva, originário do núcleo do átomo, ou ainda, antimatéria). A distância percorrida pelo pósitron na matéria é pequena (2 a 8mm). Após perder sua energia cinética, o pósitron interage com um elétron do meio. No encontro as duas partículas se aniquilam (matéria

e antimatéria), gerando dois fótons gama de 511 keV num ângulo de 180°. Este fenômeno de aniquilação, com liberação de energia é a base para a imagem PET (Figura 4.2).

Figura 4.1 – Desenho esquemático do mecanismo de transporte do ^{18}F -FDG presente na corrente sanguínea para o interior da célula. O ^{18}F -FDG é um análogo da glicose, é transportado para dentro da célula e fosforilado pela glicose, porém não pode progredir no caminho metabólico porque a glicose -6-fosfatase não tem ação sobre ele

Figura 4.2 – Desenho esquemático de um anel detector para PET. Após a emissão, os pósitrons penetram muito pouco nos tecidos antes do processo de aniquilação, resultando na liberação de dois fótons de 511 keV separados em 180°

4.2.2 Técnica de aquisição e processamento das imagens

Inicialmente foram realizadas aquisições de imagens da TC (80 cortes transaxiais de 10 mm de espessura) em matriz de 256 X 256 para o co-registro anatômico. Para tal foi utilizado um aparelho não dedicado (Millennium VG Hawkeye; GE Medical Systems, Milwaukee, Wis) com um sistema de baixa dose de radiação (140kV e 2,5mA) com 384 detectores, onde cada aquisição leva 14s aproximadamente (Figura 4.3). Ao término das imagens de TC iniciou-se o processo de registro das imagens por emissão de pósitrons, obtidas 60 minutos após a administração do radiofármaco. A detecção simultânea dos fótons é utilizada pelos detectores do aparelho para a construção de uma representação tridimensional destes eventos. Os dados são disponibilizados de maneira similar às imagens seccionais e são adquiridos em 10 rotações por 360 graus, durante 30 minutos.

Figura 4.3 – Aparelho não dedicado Millennium VG Hawkeye; GE Medical Systems da Medicina Nuclear do Hospital do Câncer – A.C.Camargo - SP

A reconstrução interativa das imagens foi realizada após a transferência dos dados via *network* DICOM *standard* 3.0 para a *workstation* ENTEGRA 2 NT (GE Medical System), com programa específico para o processamento dos grupos individuais e fusão em um único grupo, contendo os dados fisiológicos e metabólicos originados do ^{18}F -FDG dos dados anatômicos originados do CT co-registrado (Figura 4.5). A atenuação das imagens foi corrigida utilizando o algoritmo de correção para TC (KINAHAN et al., 1998), que é dependente da média de energia do tubo de raios-X (40-130keV). Os valores dos pixels em unidades Hounsfield foram transformados em coeficiente de atenuação linear em unidades de cm^{-1} a 511keV pela média de uma função bilinear definida por três pontos coordenados: -1,000 HU = 0 cm^{-1} ; 0 HU = 0,093 cm^{-1} ; e 1,326 HU = 0,172 cm^{-1} .

4.2.3 Análise qualitativa da amostra

Os achados foram definidos como positivo quando houve concentração anômala do ^{18}F -FDG em áreas não consideradas como sendo a biodistribuição normal do radiofármaco. Foram utilizados protocolos e ferramentas específicas do programa, tais como ajustes em janela para estabelecer valores máximos e mínimos de captação dentro da própria lesão. Por meio de um guia de localização foi possível identificar o maior diâmetro da lesão nos planos axial, coronal e sagital simultaneamente.

A análise das imagens seguiu uma ordem pré-estabelecida, sendo feita primeiramente em TC co-registrado, passando à imagem do metabolismo da lesão e, finalmente, à análise da fusão das imagens, possibilitando o mapeamento topográfico metabólico da lesão estudada (Figura 4.5). Um médico nuclear e um radiologista realizaram individualmente a interpretação na tela do computador, identificando o sítio de maior atividade metabólica do tumor e classificando em cêntrico (Figura 4.6a) ou excêntrico (Figura 4.6b). Para a conclusão final foi realizada a análise dos três planos e observou-se a predominância existente, ou seja, caso o sítio de maior concentração do radiofármaco fosse encontrado excentricamente em axial e coronal (por exemplo), então foi considerado excêntrico. Em casos de discordância na interpretação houve o consenso.

As informações levantadas foram consolidadas em um banco de dados informatizado e a análise qualitativa dos resultados foi realizada.

Figura 4.5 - Imagens do TC co-registrado, imagens fisiológicas e fusão de imagens de um paciente com CEC da região inferior da mandíbula

Figura 4.6 - Hiper captação do FDG (a) cêntrico e (b) excêntrico

5 RESULTADOS

Foram avaliados 17 pacientes portadores de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço em pré-tratamento. As características clínicas e histopatológicas desses pacientes estão sumarizadas na tabela 1 e 2. De acordo com a classificação TNM, do total de pacientes, 11 foram classificados em T3, sendo 4 linfonodos positivo; 6 pacientes estavam em T2, sendo 3 linfonodos positivo. Pelo exame anátomo-patológico foram constatados graus I, II e III de diferenciação das lesões estudadas.

Em análise das imagens metabólicas visualizadas em planos axial, coronal e sagital em associação ou individualmente, foi possível observar a presença de concentração anômala do ^{18}F -FDG locais fora da biodistribuição normal do substrato em todos os pacientes. As regiões acometidas foram: fossa nasal, região da órbita, base da língua, soalho da boca e laringe.

Em 77% dos casos (n=13), o sítio de maior hiper captação do radiofármaco demonstrou estar centralmente localizado (Figura 5.1). Em 23% dos casos (n=4) o comportamento do tumor foi diferente, com a hiper captação excêntrica (Figura 5.2). Para uma análise didática, esses resultados foram separados em dois quadros, com dados do estadiamento e grau de invasão de cada lesão.

No grupo I, sumarizado no quadro 5.1 (hiper captação excêntrica) todas as lesões foram estadiadas em T3 N1 M0, sendo classificadas em graus II (1) e grau III (3) de diferenciação histopatológica.

No grupo II (quadro 5.2) houve maior variação tanto em estadiamento quanto em diferenciação histopatológica, sendo encontrados T2N0M0 (3); T2N1M0 (3); T3N0M0 (6) e T3N1M0 (1) e graus I (4); II (7) e III(2).

GRUPO I	HIPERCAPTAÇÃO EXCÊNTRICA
PACIENTE	Grau de diferenciação/ estadiamento TNM
1. BASE DE LÍNGUA	GRAU II / T3N1M0
2. BASE DE LÍNGUA	GRAU III / T3N1M0
3. MANDÍBULA	GRAU III / T3N1M0
4. LARINGE	GRAU III / T3N1M0

Quadro 5.1 – Grupo I - pacientes com hipercaptação excêntrica do substrato

GRUPO I	HIPERCAPTAÇÃO CÊNTRICA
PACIENTE	Grau de diferenciação/ estadiamento TNM
1. GLOTE	GRAU II / T2N0M0
2. FOSSA NASAL	GRAU III / T3N0M0
3. FOSSA NASAL	GRAU II / T3N0M0
4. ÓRBITA	GRAU I / T3N0M0
5. LARINGE	GRAU II / T3N1M0
6. SOALHO DE BOCA	GRAU II / T2N1M0
7. SEIO PIRIFORME	GRAU I / T2N0M0
8. GLOTE	GRAU II / T2N1M0
9. SEIO PIRIFORME	GRAU I / T3N0M0
10. FOSSA NASAL	GRAU III / T2N1M0
11. LARINGE	GRAU II / T3N0M0
12. LARINGE	GRAU II / T3N0M0
13. BASE DE LÍNGUA	GRAU I / T2N0M0

Quadro 5.2 – Grupo II - pacientes com hipercaptação cêntrica do substrato

Figura 5.1 -Imagens do TC co-registrado, imagens fisiológicas e fusão de imagens de uma paciente com CEC da região de glote demonstrando hipercaptação ao centro da lesão

Figura 5.2 - Imagens do TC co-registrado, imagens fisiológicas e fusão de imagens de uma paciente com CEC da região submandibular demonstrando hipercaptação periférica do substrato (dois focos) em axial (a) e coronal (b)

6 DISCUSSÃO

O diagnóstico completo e o mais precoce possível dos tumores malignos é um grande desafio e se torna um dos principais objetivos dos programas de controle do câncer, já que isso implicará em planejamentos terapêuticos eficientes, com o conseqüente aumento da sobrevida do paciente.

Uma análise criteriosa de variáveis que estabeleçam correlações com a sobrevida do paciente torna-se ferramenta essencial para identificar subgrupos de pacientes com melhor ou pior prognóstico do curso do processo patológico (COELHO, 2003). Considerações sobre os aspectos biológicos, história natural e vias de disseminação dos tumores ganham importância para que este planejamento tenha sucesso, o mesmo vale para o monitoramento da resposta ao tratamento (COELHO, 2003).

Os procedimentos terapêuticos disponíveis continuam sendo as cirurgias, a radioterapia, a quimioterapia, a hormonioterapia e, mais recentemente, a imunoterapia (PELLIZON, 2002).

A radioterapia é um recurso bem estabelecido para o tratamento do câncer em cabeça e pescoço; tem como princípio terapêutico a erradicação de células neoplásicas malignas com o mínimo grau de toxicidade aos tecidos normais e adjacentes, entretanto, a radiosensibilidade da população de células tumorais raramente corresponde a tal premissa (SALVAJOLI; SOUHAMI; FARIA, 1999), pois a

dose de radiação necessária, muitas vezes é limitada pela tolerância dos tecidos normais incluídos nos campos de irradiação.

No tratamento radioterápico com fontes externas, emprega-se a dose total dividida em frações diárias – o ideal é concentrar a dose efetiva no volume tumoral com a proteção adequada das estruturas vizinhas (NOVAES, 2003; SALVAJOLI; SOUHAMI; FARIA, 1999); essa dose total a ser administrada irá depender de todos os fatores relacionados ao planejamento, que comumente é baseado em aspectos anatômicos (tamanho e volume da lesão), estes corretamente interpretados por meio de exames de imagem, tais como: radiologia convencional, tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia (USG) e ressonância magnética (RM) (CAVALCANTI; VANNIER, 2000; CAVALCANTI; RUPRECHT; QUETS, 2001; KURIAKOSE et al., 2000; NATHU et al., 2000; SANTOS; CAVALCANTI, 2002).

O estudo funcional do metabolismo do tumor também deve ser considerado e para tal a medicina nuclear é o exame de eleição (ANZAI et al., 1996; BAR-SHALOM, 2003; BRAAMS et al., 1997; LIMA 2002; LUCIGNANI; JERECZEK-FOSSA; ORECCHIA, 2004; MILLER; GRIGSBY, 2002; PENFOLD et al., 1996).

O exame de tomografia computadorizada desempenha um papel importante na determinação do volume tumoral, pois estas medidas são utilizadas freqüentemente na prática clínica como um dos padrões de resposta à terapia.

Segundo Leopoldino; Marques e Chojniak (2002), por meio da tomografia computadorizada, um órgão envolvido por uma quantidade considerável de gordura é mais facilmente avaliado do que aqueles que são envolvidos por um fino plano de gordura, porque o tumor é mais facilmente identificado se sua densidade difere da dos tecidos adjacentes. Os locais de tumores sólidos primários que devem ser avaliados por

esse exame (TC) incluem cabeça e pescoço, rim, adrenal, pulmão, bexiga, osso e partes moles.

Apesar do exame freqüentemente demonstrar regressão do volume tumoral em resposta ao tratamento radioterápico, uma massa residual contendo áreas de tumor ativo, necrose, hemorragia e fibrose permanece com certa freqüência. A impossibilidade da TC em caracterizar confiavelmente essa massa residual consiste numa das maiores limitações deste exame, pois, em geral, os valores de atenuação não se modificam significativamente durante os controles (LEOPOLDINO; MARQUES; CHOJNIAK, 2002).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, as medidas de cada área visualizadas no exame da TC de todos os focos tumorais são somadas, resultando em um número que representa a massa total; em pós-tratamento, imagens seriadas são obtidas e os focos medidos para, então, reavaliar a massa existente. De modo geral, temos: 1) o crescimento tumoral em 25% ou novos focos tumorais são indicativos de falha no tratamento; 2) regressão de 50% ou mais é categorizada como resposta parcial; 3) enquanto o desaparecimento completo da imagem observada é considerado resposta total ao tratamento ou remissão.

Há uma grande dificuldade em monitorar a resposta ao tratamento dos tumores ósseos. O principal problema com a radiologia convencional e a tomografia computadorizada é que na mesma lesão há componente de destruição e reparo e diferentes padrões radiográficos podem ser encontrados (LEOPOLDINO; MARQUES; CHOJNIAK, 2002).

É oportuno lembrar que o tumor representa um desvio do normal dos processos de diferenciação celular e suas células podem adquirir aspectos e arquitetura que lembrem as de outro tecido e uma vez constituído o tecido neoplásico, seu

crescimento torna-se autônomo, seguindo duas modalidades diversas: 1) a central ou expansiva, característico dos tumores benignos e, 2) periférica ou infiltrativa, típica dos malignos (BOGLIOLO, 1978; MAJNO; JORIS, 1996; NEVILLE et al., 2004).

Diz-se central ou expansivo o crescimento dos tumores benignos porquanto os centros de proliferação da neoplasia acham-se distantes da periferia do tecido neoformado, e também devido ao o aumento volumétrico deste, que ocorre de maneira uniforme, tendendo, por isso, o tumor a conservar durante longo tempo a forma originária (BOGLIOLO, 1978; MAJNO; JORIS, 1996; NEVILLE et al. 2004). As células neoformadas são rechaçadas para a periferia, onde entram em contato com o tecido normal sem infiltrá-lo ou destruí-lo, ficando freqüentemente separadas desse por uma pseudocápsula (e/ou cápsula) fibrosa reacional (COTRAN et al., 1996; JUNQUEIRA; ZAGO, 1982;).

Em contrapartida, denomina-se periférico ou infiltrativo o crescimento dos tumores malignos porque suas células se multiplicam com maior velocidade na sua periferia, por serem aí mais favoráveis às condições de nutrição (JUNQUEIRA; ZAGO, 1982; COTRAN et al., 1996). O crescimento infiltrativo e destrutivo das células neoplásicas malignas deriva em grande parte da propriedade destas células se locomoverem, mesmo quando em contato com outras células, diferenciando-se nisso dos elementos normais (BOGLIOLO, 1978; MAJNO; JORIS, 1996).

O carcinoma de células escamosas (CEC) origina-se no epitélio displásico de superfície e caracteriza-se histopatologicamente por ilhas e cordões invasivos de células epiteliais escamosas malignas (MAJNO; JORIS, 1996; NEVILLE et al., 2004). A invasão desses cordões é caracterizada pela extensão irregular do epitélio da lesão, através da membrana basal para dentro do tecido conjuntivo subepitelial. Células

escamosas epiteliais e ninhos ou ilhas de células são observadas crescendo como entidades independentes dentro do tecido conjuntivo, muitas vezes sem ligação com o epitélio de superfície. As células da lesão podem destruir os vasos sangüíneos, e invadir o lúmen de veias ou vasos linfáticos (MAJNO; JORIS, 1996; NEVILLE et al., 2004). Frequentemente, existe uma intensa resposta celular inflamatória ou imune ao epitélio invasor, e áreas focais de necrose podem estar presentes.

O epitélio da lesão é capaz de induzir a formação de novos e pequenos vasos sangüíneos (angiogênese) e, ocasionalmente, fibrose densa; a avaliação histopatológica do grau em que tais tumores se parecem com seu tecido original (epitélio escamoso) e formam seu produto normal (ceratina) é chamada graduação (I a III ou IV). Um tumor maduro o suficiente para parecer com o tecido de origem parece crescer mais lentamente e metastatizar mais tardiamente – será CEC de grau baixo = I ou bem diferenciado (NEVILLE et al., 2004); em graus III ou IV o crescimento é rápido, metastatizando e pobremente diferenciado ou anaplásico. Na presente pesquisa houve a padronização das lesões em relação ao tamanho, selecionando-se pacientes classificados de acordo com o critério da AJCC (1997) em T2, T3; N0, N1 e M0 e graus I, II e III de diferenciação.

Para o estudo deste comportamento nada homogêneo das neoplasias malignas, a opção pelos exames de medicina nuclear tem se tornado uma valiosa opção (HEMINGWAY et al., 1996; LIMA, 2002): utilizando um substrato com características ideais que incluem uma biodistribuição adequada para atingir o objetivo (o tecido alvo), com ausência de toxicidade ou efeitos secundários, é possível identificar e mapear a alteração presente em todo o corpo humano (BRAAMS et al., 1996; LIMA, 2002); o substrato de eleição ^{18}F -FDG da presente pesquisa tem uma alta captação em

neoplasias malignas, segundo estudos *in vitro*, e esta captação está relacionada à avidéz das células tumorais por este substrato, o que é proporcional à sua atividade metabólica (HANNAH, 2002); o tempo de meia-vida deste substrato (109 minutos) tem um papel decisivo em sua escolha, pois é suficiente para a realização do exame PET-CT sem que haja perda das informações necessárias, já que decorrido o período de meia-vida restará apenas cerca de 50% da radioatividade originalmente presente (CONTI; LILIENI; HAWLEY, 1996; GAMBHIR et al., 2001; WONG; KIM, 2000).

Em nosso estudo, todos os pacientes (n=17) tiveram hiperconcentração do FDG em áreas não relativas à biodistribuição normal do substrato, confirmando esta avidéz metabólica pelas células tumorais, já que os pacientes eram portadores de CEC, confirmados pelo estudo anátomo-patológico.

Segundo Assar et al. (1999), o PET-FDG tem grande habilidade em demonstrar metabolicamente lesões ativas pequenas e também superficiais ou de submucosas que são potencialmente “invisíveis” ao exame clínico e às imagens convencionais, isto porque, nos estudos de cabeça e pescoço, estruturas de alto metabolismo estão confinadas num espaço relativamente pequeno, e a presença de artefatos e/ou tratamentos prévios podem gerar distorções ou ainda mascarar situações em exames como a TC ou RM.

Atualmente, a radioterapia dispõe de sistemas de planejamento computadorizado com a possibilidade da “fusão de imagens” de diferentes exames (TC/RNM/PET), facilitando a definição do volume-alvo e aumentando a precisão da radioterapia (GOERRES; VON SCHULTHESS; STEINERT, 2004; HATHAWAY et al., 1999; NISHIOKA et al., 2002). Combinar informações anatômicas e funcionais em um único exame como o PET/TC pode ser extremamente vantajoso quando se quer alcançar esta precisão (LIMA, 2002; TOWNSEND et al., 2004). A interpretação da imagem é facilitada, especialmente em casos de hipercaptação fisiológica em órgãos tais como músculos, glândulas salivares e membrana mucosa (PAULUS et al., 1998).

Diferentes métodos para conseguir esta fusão de imagens têm sido desenvolvidos nos últimos anos – incluindo técnicas de co-registro espacial com métodos interativos ou automáticos que utilizem pontos anatômicos previamente marcados (BEYER et al., 2004) –, um dos caminhos comumente utilizado é o emprego das informações da TC apenas como um guia topográfico, proporcionando simples orientação anatômica e algumas informações adicionais quanto à localização espacial; a segunda maneira é utilizar a TC de rápida transmissão como uma ferramenta diagnóstica para maximizar a qualidade da imagem, utilizando parâmetros para aperfeiçoar a aquisição da imagem, e meios de contraste oral e intravenoso (BEYER et al., 2004; KINAHAN; HASEGAWA; BEYER, 2003).

Quanto aos diferentes equipamentos existentes, podemos destacar a gama câmara com colimadores de alta energia, utilizadas na detecção de fótons de 511 keV (BEYER et al., 2004; BOCHER et al., 2001; VOGEL et al., 2004). Este aparelho detector de dupla coincidência tem algumas limitações, como imagens de baixa resolução, com

uma qualidade inferior em comparação à obtida em aparelho PET dedicado (SHREVE et al., 1998), mesmo assim, pode ser uma razoável alternativa, como bem demonstrado na literatura (AK et al., 2001; HWANG et al., 2000).

Em trabalho de revisão, esses autores relataram um estudo comparativo entre PET dedicado e não-dedicado em neoplasias malignas de cabeça e pescoço, com resultados bastante semelhantes em termos de sensibilidade e especificidade de ambos sistemas; com relação a outras lesões de pulmão, em linfomas e tumores de cérebro, os dados encontrados na literatura não foram passíveis de conclusões definitivas. Apesar de poucos trabalhos, como de Stokkel et al. (1999), Pai et al. (1999) e Zimny et al. (2000) utilizarem exames realizados em gama câmaras de dupla coincidência (PET não dedicado), a sensibilidade encontrada variou entre 64% a 100% e a especificidade de 70% a 100%, sendo que os valores mais altos foram encontrados em estudos da recorrência dos tumores, e os valores mais baixos para a detecção de sítios primários. Com base na literatura e por questões logísticas justificamos a utilização da gama câmara dupla coincidência na presente pesquisa.

Outro estudo merece destaque, como o de Goerres Von Schultheness e Steinert (2004), comparando a fusão de imagens PET/TC e PET realizado independentemente e analisado lado a lado a uma TC. A vantagem do PET/TC em relação ao custo (menor), diminuição da dose, aumento da confiabilidade na interpretação da imagem ganhou ênfase, assim, é possível dizer que por meio deste exame torna-se fácil distinguir a hipercaptação fisiológica de possíveis lesões malignas. Musculatura, tecidos adiposos também serão separados no co-registro atômico da TC; pequenas lesões que passariam despercebidas ao PET ou à TC sem contraste ficam claramente distinguíveis na fusão dessas imagens, assim como a extensão do tumor e

a invasão para os tecidos adjacentes. Em casos de controle pós-radioterápico, falso-positivos podem ocorrer como resultado de uma reação inflamatória, reduzindo também a especificidade do exame. Os autores sugerem que tanto PET quanto PET/TC sejam mais confiáveis em 6 a 8 semanas pós-tratamento.

Em nosso estudo, utilizando um aparelho não dedicado, foram obtidas imagens funcionais que posteriormente foram sobrepostas às imagens anatômicas, por meio da reconstrução volumétrica em três dimensões, o que, de acordo com a literatura pode resultar em aumento substancial da precisão e acurácia do planejamento cirúrgico e/ou radioterápico (LUCIGNANI; JERECZEK-FOSSA; ORECCHIA, 2004; NISHIOKA et al. 2002). Com a aplicação de um programa específico, foi possível visualizar a reconstrução da imagem da TC, da imagem metabólica e finalmente, da fusão entre as duas imagens simultaneamente. O emprego de propriedades como guia de localização de um mesmo ponto para os três planos também foi amplamente explorado, assim como a combinação de cores que facilitasse a análise qualitativa das lesões, como foi demonstrado em nosso capítulo de material e métodos (Figuras 4.5 e 4.6).

A qualidade da imagem neste tipo de exame depende do preparo do paciente e da qualidade técnica da aquisição dos dados (GOERRES; VON SHCULTHENESS; HANY, 2002). O paciente deve ser instruído quanto a não falar durante o exame, e quanto à retirada de próteses metálicas intraorais que possam ser removidas, para minimizar artefatos de movimento ou por metal (GOERRES; VON SHCULTHENESS; HANY, 2002; GOERRES et al., 2003; KAMEL et al., 2003). As próteses fixas produzem um defeito da emissão da imagem e estes artefatos podem parecer pequenas lesões no espaço periodontal, gerando dados inconsistentes para a interpretação e inclusive causando falso-negativos (HANNAH et al., 2002).

A eficiência da fusão de imagens ^{18}F -FDG PET – TC na avaliação do paciente oncológico é bem documentada (CZERNIN; SCHELBERT, 2004; GOERRES; VON SHCULTHENESS; STEINERT, 2004; HANASONO et al., 1999; LUCIGNANI et al., 2004; NISHIOKA et al., 2002); nota-se que por meio deste exame pode haver a visualização de alterações significantes no volume tumoral em aproximadamente 30 a 60% das lesões estudadas, proporcionando mudanças significativas quanto ao planejamento radioterápico (BRADLEY et al., 2004; ERDI et al., 2002; GIRAUD et al., 2001).

No presente estudo, foi feita a análise qualitativa das lesões, correlacionando o grau de captação do ^{18}F -FDG a uma escala progressiva de cores, facilitando dessa forma a análise, respondendo a duas importantes questões: 1) Lesão em atividade e 2) Atividade metabólica correspondente à processo inflamatório ou malignização das célula. Ao escolher o FDG em nosso estudo, essas questões são prontamente respondidas, já que os tecidos não-tumorais, fibróticos ou necróticos terão uma captação reduzida, ou ausente; enquanto as células em atividade mitótica e as células hipóxicas, resistentes à radiação e que hoje são consideradas um dos grandes desafios aos oncologistas, demonstram elevada avidéz ao substrato (CONTI; LILIEN; HAWLEY, 1996).

Além disso, foi possível identificar áreas de maior atividade metabólica dentro do próprio tumor, classificando-as em cêntricas ou excêntricas. Por meio dessa classificação 4 pacientes (23%) apresentaram lesão com hipercaptação do substrato excentricamente, ou seja, não concentrada ao centro da lesão. Esses pacientes encontravam-se no mesmo estadiamento T3, com linfonodo positivo, e graus II e III (a

maioria) de diferenciação. Isso sugere que as lesões poderiam estar em fase de crescimento e infiltração pelos tecidos.

Nos outros 13 pacientes (77%), a região de maior atividade metabólica foi localizada ao centro da lesão. Neste grupo de lesões, a variação tanto em estadiamento quanto em diferenciação, foi maior, com lesões em T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0 e T3N1M0 e graus I (4 lesões); II (7lesões) e III(2 lesões). Isso pode indicar uma lesão madura (bem diferenciada), estando numa fase mais lenta de crescimento. Se fossem pacientes em pós-tratamento, poder-se-ia sugerir que essa concentração ao centro da lesão ocorresse graças às células hipóxicas (com capacidade de sobreviver longe do suprimento sangüíneo). Finalmente, essa hipercaptação central poderia ainda ser atribuída ao metabolismo celular devido à produção de queratina, ou seja, células diferenciadas, porém não passíveis de sofrer mitose.

Essa análise nos permite concordar com trabalhos da literatura que ressaltam que os planejamentos radioterápicos poderiam ser mais eficientes se o planejamento funcional também fosse levado em consideração (BRADLEY et al., 2004; NISHIOKA et al. 2002; STUCKENSEN et al. 2000). Mesmo num estudo como este, onde a mostra foi pequena, mais de 20% dos casos demonstrou um comportamento diferente do esperado – ou seja, em 4 pacientes o sítio de maior atividade celular não correspondeu ao centro da lesão. Na ausência destas informações, o “alvo” da isodose de maior fração a ser aplicada seria ao centro da lesão, como acontece em geral (mesmo utilizando programas conformacionais de última geração), o que daria margem a uma resposta terapêutica lenta, ou ainda, aumentaria a chance daquelas células que estão ativas em região excêntrica conseguir uma infiltração rápida pelos tecidos circunvizinhos. Em nossa opinião, estudos futuros devem ser realizados para maiores

esclarecimentos e confirmação das teorias sobre o alto metabolismo cêntrico versus alto metabolismo excêntrico. Também é de grande interesse que se busquem tecnologias de última geração, combinando o PET à TC *multislice*, o que poderia trazer outras contribuições.

Dessa forma, entendemos que a presente pesquisa seja um estudo preliminar, porém, sugere que a fusão de imagens entre o ^{18}F -FDG PET e a TC possa servir como guia para o mapeamento topográfico metabólico de lesões malignas, aumentando as opções de tratamento, e, sem dúvida, melhorando a sobrevida do paciente.

Conclusões

7 CONCLUSÕES

7.1 A fusão de imagens simultaneamente adquiridas num único exame (^{18}F -FDG PET e TC) possibilitou o mapeamento topográfico metabólico das lesões estudadas.

7.2 Foi possível localizar áreas de maior atividade metabólica dentro do próprio tumor, verificando recidivas ou metástases, aumentando as opções quanto ao planejamento radioterápico ou cirúrgico a serem seguidos.

REFERÊNCIAS ¹

Ak I, Blockland JAK, Pauwels EKJ, Stokkel MPM. The clinical value of ¹⁸F-FDG detection with a dual-head coincidence camera: a review. Eur J N Med 2001;28:663-78.

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer staging manual. 5^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers; 1997. 294 p.

Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, Bradford CR, Minoshima S, Wolf GT et al. Recurrence of head and neck cancer after surgery of irradiation: Prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. Radiology 1996;200:135-41.

Assar OS, Fishbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Price DC, Singer MI et al. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. Radiology 1999;210:177-81.

Bahadur S. Mandibular involvement in oral cancer. J Laryngol Otol 1990;104:968-71.

Bar-Shalom R, Yefremov N, Haim N, Dann EJ, Epelbaum R, Keidar Z et al. Camera-based FDG PET and ⁶⁷Ga SPECT in evaluation of lymphoma: comparative study. Radiology 2003;227:353-60.

Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH. Manual for staging of cancer, 3rd ed. American Joint Committee on Cancer. 3th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1988.

Beyer T, Antoch G, Müller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J et al. Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. J Nucl Med 2004;45:25S-35S.

Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R et al. A combined PET/CT scanner for clinical Oncology. J Nucl Med 2000;41:1639-79.

¹ De acordo com o Estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE.

Bocher , Balan A, Krauz Y, Shrem Y, Lonn A, Wilk M. Gamma camera-mounted anatomical X-ray tomography: technology, system characteristics and first images. Eur J Nucl Med 2000;27:619-27.

Bogliolo L. Patologia geral básica: agressão, defesa, adaptação, doença. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1978.

Braams JW, Pruim J, Peter GJ, Nikkels JLN. Nodal spread of squamous cell carcinoma of the oral cavity detected with PET-tyrosine, MRI and CT. J Nucl Med 1996;37:897-901.

Braams JW, Pruim J, Kole AC, Nikkels PGJ, Vaalburg W, Verney A et al. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. Int J Oral Maxillofac Surg 1997;26:112-5.

Bradley JD, Perez CA, Dehdashti F, Siegel BA. Implementig biologic target volumen in radiation treatment planning for non-small cell lung cancer. J Nucl Med 2004;45:96S-101S.

Cavalcanti MGP, Vannier MW. Measurement of the volume of oral tumors by three-dimensional spiral computed tomography. Dentomaxillofac Radiol 2000;29:35-40.

Cavalcanti MP, Santos DT. 3D-CT computer graphics protocols in the evaluation of maxillofacial tumors. In: Proceedings of the 89th Annual Meeting of Radiological Society of North America 2003;p.281.

Cavalcanti MGP, Ruprecht A, Quets J. 3D-CT vascular setting protocol using computer graphics for the evaluation of maxillofacial lesions. Pesqui Odontol Bras 2001;15:229-36.

Coelho FRG. O controle do câncer. In: Brentani MM, Coelho FRG, Kowalski LP. Bases da oncologia. 2ª ed. São Paulo: Marina e Tecmedd; 2003. cap.I, p.3-16.

Conti PS, Lilien DL, Hawley K. PET, [F-18]-FDG in oncology. A clinical update. Nucl Med Biol 1996;23:717-35.

Cotran RS, Kumar V, Robbins ST. Robbins: patologia estrutural e funcional. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.

Czernin J, Schelbert H. Pet/CT imaging: facts, opinions, hopes, and questions. J Nucl Med 2004;45:1S-3S.

Dib LL, Kowalski LP, Curi MM. Lesões cancerizáveis da boca. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 2ª ed. São Paulo: Âmbito; 2002. cap.VII, p. 406-11.

Di Martino E, Nowak B, Krombach GA, Sellaus B, Hausmann R, Cremerius U et al. Results of pretherapeutic lymph node diagnosis in head and neck tumors. Clinical value of 18F-FDG positron emission tomography (PET). Laryngorhinootologie 2000;79:201-6.

Doweck I, Denys D, Robbins T. Tumor volume predicts outcome for advanced head and neck cancer treated with targeted chemoradiotherapy. Laryngoscope 2002;112:7.

Erdi YE, Rosenzeig K, Erdi AK, Macapinlac HA, Hu YC, Braban LE et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). Radiother Oncol 2002;62:51-60.

Even-Sapir E, Yuzefovich B, Miller E, Bouhnik JP, Zack O, Lerman H et al. Coincidence imaging using 2 dual-head {gamma}-camera systems, with and without attenuation correction. J Nucl Med Technol 2004;32:190-7.

Farber LA, Bernard F, Machtay M, Smith RJ, Webber R, Weinstein GS et al. Detection of recurrent head and neck squamous cell carcinomas after radiation therapy with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. Laryngoscope 1999;109:970-5.

Fox SH, Lawrence NT, Ackelsberg S, Hsieh J. Future directions in CT technology. Neuroimaging Clin N Am 1998;8:497-513.

Franca C, Levin-Plotnik D, Sehgal V, Chen GTY, Ramsey RG. Use of three-dimensional spiral computed tomography imaging for staging and surgical planning of head and neck cancer. J Dig Imag 2000;13:24-32.

Freire ARS, Lima ENP, Almeida OP, Kowalski LP. Estudo da drenagem linfática e eficácia as tomografia computadorizada na detecção de metástases linfonodais em pacientes clinicamente NO com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. Radiol Bras 2002;35:77-80.

Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DHS, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001;42:1S-93S.

Giraud P, Grahek D, Montavers F, Carette MF, Deniaud-Alexandre E, Julia F et al. CT and ^{18}F -deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1249-57.

Goerres GW, Von Schultheness GK, Hany TF. Positron emission tomography and PET CT of the head and neck: FDG uptake in normal anatomy, in benign lesions and in changes resulting from treatment *Am J Roentgenol* 2002;179:1337-43.

Goerres GW, Von Schultheness GK, Steinert HC. Why most PET of lung and head and neck cancer will be PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:66S-71S.

Goerres GW, Ziegler SI, Burger C, Berthold T, Von Schulthess GK, Buck A. Artifacts at PET and PET/CT caused by metallic hip prosthetic material. *Radiology* 2003;226:577-84.

Hanasono M, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG Positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1999;109:880-5.

Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S et al. Evaluation of ^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann Surg* 2002;236:208-17.

Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Gralow JR et al. Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. *Radiology* 1999;210:807-14.

Hemingway R, Wong W, Chevretton EB, McGurk M. The use of positron emission tomography in the evaluation of orofacial malignancy and disease. *Br Dent J* 1996;181:250-3.

Hwang K, Park C, Kim H, Yoon S, Pai M, Kim S. Imaging of malignant lymphomas with F-18 FDG coincidence detection positron emission tomography. Clin Nucl Med 2000;25:789-95.

Instituto Nacional do Câncer - INCA. Disponível em: URL: <http://www.inca.gov.br> [2004 Jul. 05].

Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C. Risk factors for oral epithelial dysplasia - the role of smoking and alcohol. Oral Oncol 1999;35:151-6.

Junqueira LCU, Zago D. Embriologia médica e comparada. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1982.

Kalavrezos ND, Grätz KW, Sailer HF, Stahel WA. Correlation of imaging and clinical features in the assessment of mandibular invasion of oral carcinomas. Int J Oral Maxillofac Surg 1996;25:439-45.

Kamel EM, Burger C, Buck A, Von Schultheness GK, Goerres GW. Impact of metallic dental implants on CT-based attenuation correction in a combined PET/CT scanner. Eur Radiol 2003;13:724-8.

Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/TC scanner. Med Phys 1998;25:1046-53.

Kinahan PE, Hasegaqa BH, Beyer T. X-ray –based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. Sem Nucl Med 2003;3:166-79.

Kondo M, Horiuchi M, Shiga H, Inuyama Y, Dokiya T, Takata Y et al. Computed tomography of malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. Cancer 1982;50:226-31.

Kowalski LP, Carvalho AL, Pellizon AC. Carcinoma de boca. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 2ª ed. São Paulo: Âmbito; 2002. cap.VII, p. 411-6.

Kowalski LP, Magrin J, Carvalho AL. Diagnóstico e estadiamento dos tumores. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 2ª ed. São Paulo: Âmbito; 2002. cap.I, p. 35-40.

Kuriakose MA, Loree TR, Hicks WL, Wang H, De Lacures MD. Tumour volume estimated by computed tomography as a predictive factor in carcinoma of the tongue. Br J Oral Maxillofac Surg 2000;38:460-5.

Leopoldino DD, Marques EF, Chjoniak R. Imagem em Oncologia. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 2ª ed. São Paulo: Âmbito; 2002. cap.I, p. 64-9.

Leslie A, Fyfe E, Guest P, Goddard P, Kabala JE. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. J Comp Assist Tomogr 1999;23:43-9.

Lima ENP. Aspectos práticos de medicina nuclear em Oncologia. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 2ª ed. São Paulo: Âmbito; 2002. cap.I., p. 69-75.

Lopes MA, Coletta RD, Alves FA, Abbade N, Júnior AR. Reconhecendo e controlando os efeitos colaterais da radioterapia. Rev Assoc Paul Cirurg Dent 1998;52:241-4.

Lucignani G, Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. The role of molecular imaging in precision radiation therapy for target definition, treatment planning optimisations and quality control. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:1059-63.

Madison MT, Remley KB, Latchaw RE, Mitchell SL. Radiologic diagnosis and staging of head and neck squamous cell carcinoma. Radiol Clin North Am 1994;32:163-81.

Macfarlane DJ, Cotton L, Ackermann RJ, Minn H, Ficaro EP, Shreve PD et al. Triple-head SPECT with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG): initial evaluation in oncology and comparison with FDG PET. Radiology 1995;194:425-9.

Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen E et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. Cancer 2001;92:886-95.

Mah K, Calwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN. The impact of (18)F FDG-PET on target and critical organs in CT based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:339-50.

Majno G, Joris I. Cells, tissues and disease. In: *Anatomy and biology of tumors*. 1996. cap.5. p.768-75.

Miller TR, Grigsby PW. Measurements of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2002;53:353-9.

Mirbod SM, Ahing SI. Tobacco-associated lesions of the oral cavity: Part II. Malignant lesions. *J Can Dent Assoc* 2000;66:308-11.

Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. *Oral Dis* 2000;6:65-74.

Mukherji SK, Armao D, Joshi VM. Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: what to expect. *Head Neck* 2001;23:995-1005.

Müller H, Slootweg PJ. Mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. Clinical aspects. *J Cranio-Max-Fac Surg* 1990;18:80-4.

Nathu Rm, Mancuso AA, Zhu TC, Mendenhall WM. The impact of primary tumor volume on local control for oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *Head Neck* 2000;22:1-5.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral & maxilofacial*. 2ª. ed. Trad. de Luiz Carlos Moreira et al. Philadelphia: Guanabara Koogan; 2004. cap. 10, p. 302-72.

Nishioka T, Shiga T, Shirato H, Tsukamoto E, Tsuchiya K, Kato T et al. Image fusion between ¹⁸F-FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;53:1051-7.

Novaes PERS. Radioterapia. In: Brentani MM, Coelho FRG, Kowalski LP. *Bases da oncologia*. 2ª ed. São Paulo: Marina e Tecmedd; 2003. cap.II, p. 341-53.

Pai M, Park CH, Suh JH, Koh JH. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaging using dual-head coincidence positron emission tomography without attenuation correction in patients with head and neck cancer. *Clin Nucl Med* 1999;24:495-500.

Pameijer FA, Balm AJM, Hilgers FJM, Muller SH. Variability of tumor volumes in T3-staged head and neck tumors. *Head Neck* 1997;19:6-13.

Paulus P, Sambon A, Vivegnis D, Hustinx R, Moreau P, Collignon J et al. 18FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. *Laryngoscope* 1998;108:1578-83.

Pellizon ACA. Radioterapia em tumores de cabeça e pescoço. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. *Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia*. 2ª ed. São Paulo: Âmbito; 2002. cap.VII, p. 452-9.

Penfold CN, Partridge M, Rojas R, Langdon JD. The role of angiogenesis in the spread of oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996;34:37-41.

Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. *Radioterapia em Oncologia*. Rio de Janeiro: MEDSI; 1999.

Santos DT, Cavalcanti MG. Osteosarcoma of the temporomandibular joint: report of 2 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod* 2002;94:641-7.

Schaefer SD, Merkel M, Dielh J, Maravilla K, Anderson R. Computed tomographic assessment of squamous cell carcinoma of oral and pharyngeal cavities. *Arch Otolaryngol* 1982;108:688-92.

Shiboski CH, Shiboski SC, Silverman S. Trends in oral cancer rates in the United States, 1973-1996. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000;28:249-56.

Shin K, Moon S, Suh J, Yang W. Tumor volume change as a predictor of chemotherapeutic response in osteosarcoma. *Clin Orthop Res* 2000;376:200-8.

Shreve P, Steventon R, Deters E, Kison P, Gross M, Wahl R. Oncologic diagnosis with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-d-glucose imaging: dual-head coincidence gamma camera versus positron emission tomographic scanner. *Radiology* 1998;207:431-7.

Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço. In: Princípios e Prática de Medicina Oral. 2ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p. 337.

Sortino F, Milici A. Epidemiology of oral cavity tumors. *Minerva Stomatol* 1998;47:197-202.

Spreer J, Krahe T, Jung J, Lackner K. Spiral versus conventional CT in routine examinations of the neck. *J Comp Assist Tomogr* 1995;19:905-10.

Stern WBR, Silver CE, Zeifer BA, Persky MS, Heller KS. Computed tomography of the clinically negative neck. *Head Neck* 1990;12:109-13.

Stokkel MP, Terhard CH, Hordijk GJ, van Rijk PP. The detection of local recurrent head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1999;26:767-73.

Stuckensen T, Kovács AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Craniomaxillofac Surg* 2000;28:319-24.

Townsend DW, Carney JPJ, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med* 2004;45:4S-14S.

Tsue TT, McCulloch TM, Girod DA, Couper DJ, Weymuller EA, Glenn M. Predictors of carcinomatous invasion of the mandible. *Head Neck* 1994;16:116-26.

Vogel WV, Oyen W, Barentsz JO, Kaanders J, Corstens F. PET/TC: panacea, redundancy, or something in between? *J Nucl Med* 2004;45(suppl):66S-71S.

Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309-14.

Wong FCL, Kim EE. *Molecular Imaging in Oncology. Head and neck tumors.* New York; 2000. p. 231-42.

Zimny M, Nowak B, Di Martino E, Jaenicke S, Cremerius U et al. Hybrid PET vs. conventional imaging in the diagnosis of head and neck tumors. J Nucl Med 2000; 41:292P.

[illegible]

PARECER nº 213/03
Protocolo 219/03

O Grupo de Trabalho indicado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, **APROVOU** o protocolo de pesquisa ***"Mapeamento topográfico metabólico de lesões malignas de cabeça e pescoço utilizando a fusão de imagens PET/TC"***, de responsabilidade da Pesquisadora Denise Takehana dos Santos, sob orientação do Prof. Dr. Marcelo de Gusmão Paraíso Cavalcanti.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 03 de dezembro de 2003.

Profª Drª ROSA HELENA MIRANDA GRANDE
Coordenadora do CEP-FOUSP