

FUSÃO DE IMAGENS PET-TC NA AVALIAÇÃO DO CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO*

Denise Takehana dos Santos¹, Rubens Chojniak², Eduardo Nóbrega Pereira Lima³,
Marcelo Gusmão Paraíso Cavalcanti⁴

Resumo **OBJETIVO:** Os autores estabeleceram uma metodologia para avaliar carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, identificando e distinguindo áreas de grande 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. **MATERIAIS E MÉTODOS:** A população estudada consistiu de 17 pacientes com carcinoma espinocelular pertencentes aos arquivos do Departamento de Imagem do Hospital do Câncer, São Paulo. As imagens de tomografia computadorizada (TC) e da tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 2-[F-18]-fluoro-2-deoxi-d-glucose (¹⁸F-FDG-PET) foram simultaneamente adquiridas utilizando aparelho não dedicado. Os dados originais foram transferidos para uma estação de trabalho independente com o programa Entegra 2NT para gerar a fusão de imagens da PET e TC. **RESULTADOS:** Os achados foram definidos como positivos na presença de focos com aumento da concentração do radiofármaco em áreas não relacionadas à sua distribuição normal. **CONCLUSÃO:** A fusão de imagens simultaneamente adquiridas num único exame (¹⁸F-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.

Unitermos: Carcinoma espinocelular; Tomografia computadorizada; Tomografia por emissão de pósitrons; Face.

Abstract *PET-CT imaging fusion in the assessment of head and neck carcinoma.*

OBJECTIVE: The authors have established a methodological approach to evaluate head and neck squamous cell carcinoma aiming at identifying and distinguishing high metabolic activity inside the lesion, combining in a single examination, functional, metabolic and morphological data simultaneously acquired by means of different non-dedicated positron emission tomography (PET)-computed tomography (CT) device. **MATERIALS AND METHODS:** The study population included 17 patients with head and neck squamous cell carcinoma submitted to a non-dedicated ¹⁸F-FDG-PET imaging at Department of Diagnostic Imaging of Hospital do Câncer, São Paulo, SP, Brazil. CT and ¹⁸F-FDG-PET images were simultaneously acquired in a non-dedicated device. The original data were transferred to an independent workstation by means of the Entegra 2 NT software to generate PET-CT imaging fusion. **RESULTS:** The findings were defined as positive in the presence of a well defined focal area of increased radiopharmaceutical uptake in regions not related with the normal biodistribution of the tracer. **CONCLUSION:** The fusion of simultaneously acquired images in a single examination (¹⁸F-FDG-PET and CT) has allowed the topographic-metabolic mapping of the lesion as well as the localization of high metabolic activity areas inside the tumor, indicating recidivation or metastasis and widening the array of alternatives for radiotherapy or surgical planning.

Keywords: Squamous cell carcinoma; Computed tomography; Positron emission tomography; Face.

INTRODUÇÃO

O estudo funcional do metabolismo do tumor também deve ser considerado, e para tal a Medicina Nuclear é o exame de eleição⁽¹⁻³⁾. O exame de tomografia computadorizada (TC) desempenha papel importante na determinação do volume tumoral, pois estas medidas são utilizadas frequentemente na prática clínica como um dos padrões de resposta à terapia. Há também que se considerar um importante fator relacionado ao comportamento metabólico

do tumor, que pode não ser homogêneo⁽¹⁻³⁾. Com a evolução da medicina nuclear, tornou-se possível fundir as imagens obtidas pela TC com as obtidas pela tomografia por emissão de pósitrons (*positron emission tomography* – PET), aplicando-se um mecanismo de aquisição de imagens simultâneas no mesmo equipamento, proporcionando, dessa forma, o mapeamento topográfico metabólico da lesão⁽²⁾. Ainda como vantagem de se utilizar este exame, podemos ressaltar a possibilidade de se determinar uma área de metabolismo aumentado

* Trabalho realizado no Departamento de Imagem do Hospital do Câncer A.C. Camargo e no Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

1. Doutora em Diagnóstico Bucal pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

2. Chefe do Departamento de Imagem do Hospital do Câncer A.C. Camargo.

3. Diretor da Medicina Nuclear do Hospital do Câncer A.C. Camargo.

4. Professor Livre-Docente da Disciplina de Radiologia, Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Marcelo Gusmão Paraíso Cavalcanti. Disciplina de Radiologia – FOUSP. Avenida Professor Lineu Prestes, 2227, Cidade Universitária. São Paulo, SP, 05508-900. E-mail: mgpcaval@usp.br

Recebido para publicação em 16/3/2006. Aceito, após revisão, em 3/5/2006.

dentro da própria lesão, ou seja, uma área associada à maior atividade mitótica celular. A detecção dessas regiões dentro das lesões anatômicas poderia permitir o mapeamento preciso da região a ser irradiada nos tratamentos por radioterapia; especialmente em casos irrisecáveis, que devam ser tratados exclusivamente com radioterapia ou em associação à quimioterapia, a determinação dessa 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⁽¹⁻⁴⁾.

O objetivo deste trabalho foi desenvolver um protocolo utilizando a fusão de imagens entre a TC e a PET com 2-[F-18]-fluoro-2-deoxi-d-glucose (¹⁸F-FDG), com a finalidade de detectar áreas de maior atividade celular em carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço, obtendo sua correta localização anatômica, e analisar a região de maior concentração do radiofármaco de eleição, classificando-a em cêntrica ou excêntrica.

MATERIAIS E MÉTODOS

O material da pesquisa foi constituído de 17 exames de imagens de pacientes do Hospital do Câncer – A.C. Camargo, São Paulo, SP (estudo retrospectivo), previamente diagnosticados pelo exame histopatológico como portadores de carcinoma espinocelular da cavidade oral, rinofaringe e orofaringe, classificados de acordo com o critério do American Joint Committee on Cancer (1997) em T2 e T3, com e sem envolvimento de linfonodo (N0 e N1) e sem metástases (M0), portanto, em estágios II e III do grupamento prognóstico (com 66% e 44% de taxa de sobrevivência de cinco anos). Pelo exame histopatológico foram constatados graus I, II e III de diferenciação nas lesões estudadas.

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

Dose

Foi administrada injeção de 8–10 mCi (296–370 Bq) do ¹⁸F-FDG. Inicialmente, foram realizadas aquisições de imagens de TC (80 cortes transaxiais de 10 mm de espessura) em matriz de 256 × 256 para o co-registro anatômico. Para tal foi utilizado aparelho não dedicado (Millennium VG Hawkeye; GE Medical Systems, Milwaukee, Wis) com um sistema de baixa dose de radiação (140 kV e 2,5 mA) com 384 detectores, no qual cada aquisição leva 14 segundos aproximadamente. 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. Os dados foram disponibilizados de maneira similar às imagens seccionais e adquiridos em dez rotações por 360 graus, durante 30 minutos.

A reconstrução interativa das imagens foi realizada após a transferência dos dados 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 ¹⁸F-FDG e dos dados anatômicos originados da TC co-registrada. A atenuação das imagens foi corrigida utilizando o algoritmo de correção para TC⁽⁵⁾, que é dependente da média de energia do tubo de raios-X (40–130 keV). Os valores dos *pixels* em unidades Hounsfield foram transformados em coeficiente de atenuação linear em unidades de cm⁻¹ a 511 keV 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.

Análise qualitativa da amostra

Os achados foram definidos como positivo quando houve concentração anômala do ¹⁸F-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-registrada, passando à imagem do metabolismo da lesão e, finalmente, à análise da fusão das imagens, possibilitando o mapeamento topográfico metabólico da lesão estudada. 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 cêntrica ou excêntrica (Figura 1). Para a conclusão final foi feita 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

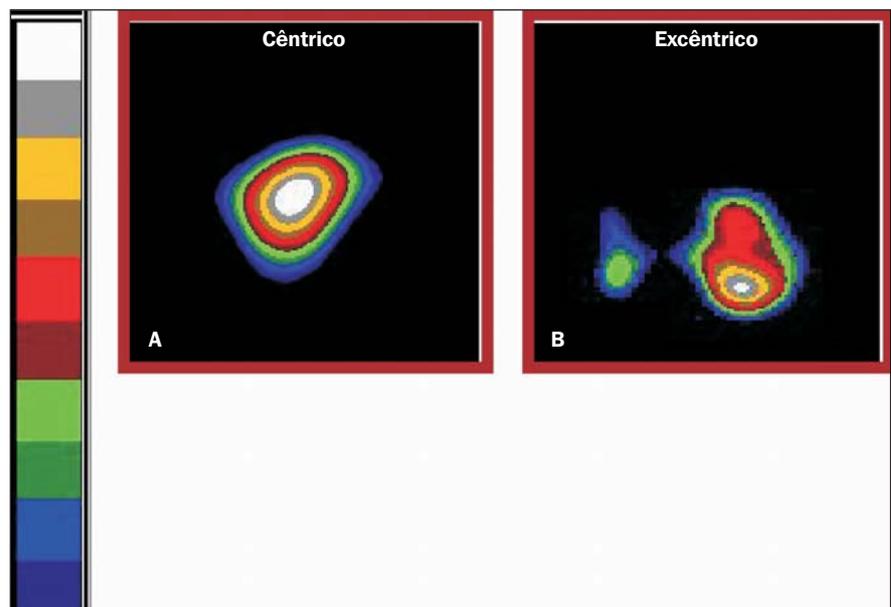


Figura 1. Áreas de maior atividade dentro do tumor (A: cêntrica; B: excêntrica), numa escala progressiva de captação (azul ao branco).

(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.

RESULTADOS

De acordo com a classificação TNM, do total de pacientes, 11 foram classificados em T3, sendo 4 linfonodos positivos; 6 pacientes estavam em T2, sendo 3 linfonodos positivos. Pelo exame anatomopatológico 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 em 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 2). Em 23% dos casos ($n = 4$) o comportamento do tumor foi diferente,

com a hiper captação excêntrica (Figura 3). 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 Gráfico 1 (hiper captação excêntrica), todas

as lesões foram estadiadas em T3N1M0, sendo classificadas em grau II (uma lesão) e grau III (três lesões) de diferenciação histopatológica. No grupo II houve maior variação, tanto em estadiamento quanto em diferenciação histopatológica, sendo

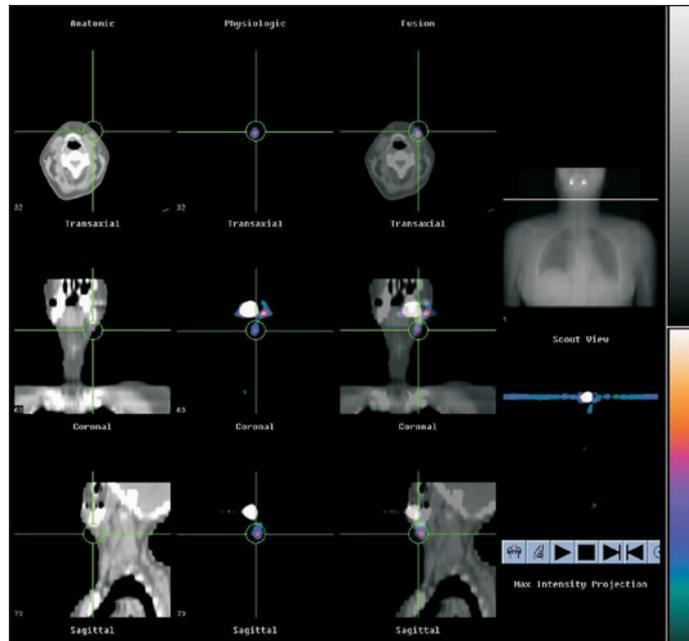


Figura 2. Paciente portador de carcinoma espinocelular em região de glândula submandibular esquerda. A hiper captação do substrato (demonstrada em TC, imagem metabólica e fusão das imagens) é evidenciada centralmente, já que as imagens observadas nos planos axial, coronal e sagital sugerem isto.

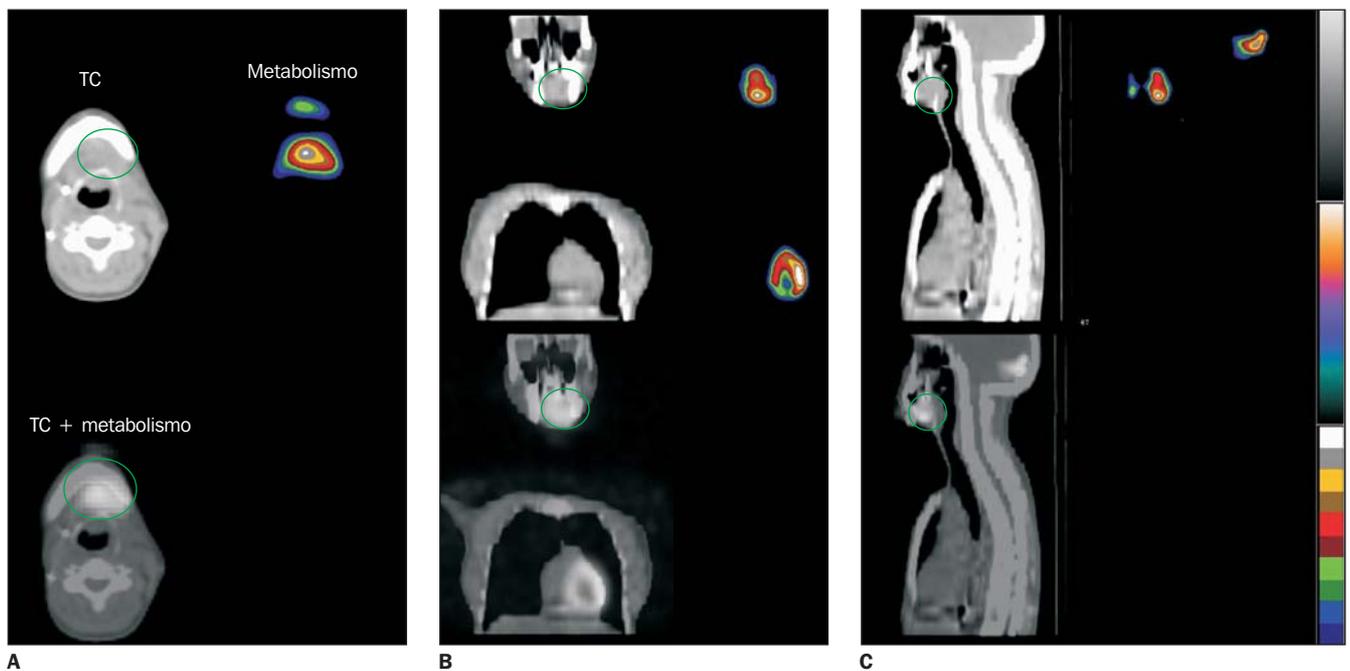


Figura 3. Seqüência de imagens de um paciente portador de carcinoma espinocelular em base de língua. Notar que a hiper captação do substrato (demonstrada em TC, imagem metabólica e fusão das imagens) é evidenciada centralmente no plano axial (A); entretanto, nos planos coronal (B) e sagital (C) a hiper captação é excêntrica, neste caso, classificando o metabolismo desta lesão como excêntrico.

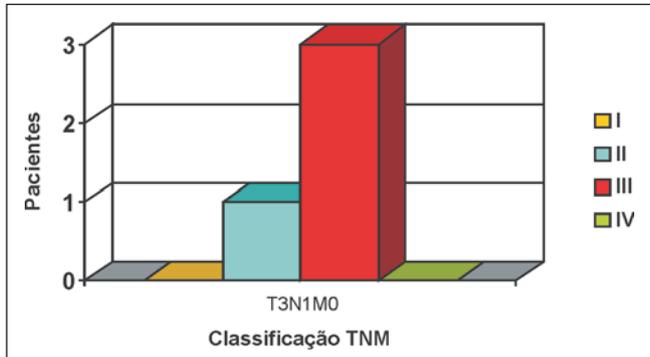


Gráfico 1. Pacientes do grupo I (metabolismo excêntrico), segundo a classificação TNM do American Joint Committee on Cancer.

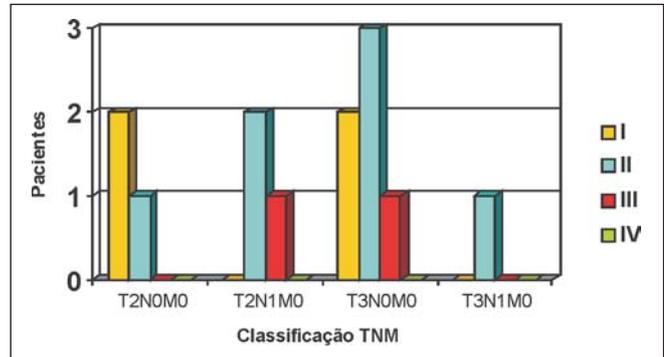


Gráfico 2. Pacientes do grupo II (metabolismo cêntrico), segundo a classificação TNM do American Joint Committee on Cancer.

encontrados estádios T2N0M0 (três lesões), T2N1M0 (três lesões), T3N0M0 (seis lesões) e T3N1M0 (uma lesão), e graus I (quatro lesões), II (sete lesões) e III (duas lesões) (Gráfico 2).

DISCUSSÃO

Segundo a literatura^(2,6), o FDG-PET 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 a ressonância magnética.

Em trabalho de revisão, alguns autores^(7,8) relataram estudo comparativo entre PET dedicada e não dedicada em neoplasias malignas de cabeça e pescoço, com resultados bastante semelhantes em termos de sensibilidade e especificidade de ambos os 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⁽⁷⁾. Apesar de poucos trabalhos⁽⁹⁻¹¹⁾ utilizarem exames realizados em gama câmaras de dupla coincidência (PET não dedicada), a sensibilidade encontrada variou entre 64% e 100% e a especificidade variou entre 70% e 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 que merece destaque⁽¹²⁾ foi realizado comparando a fusão de imagens PET-TC e PET obtidas independentemente e analisadas com TC. A vantagem da 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 hiper captação fisiológica de possíveis lesões malignas. 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⁽²²⁾.

Na presente pesquisa foi realizada a análise qualitativa das lesões, correlacionando o grau de captação do ¹⁸F-FDG a uma escala progressiva de cores, facilitando, dessa forma, a análise, respondendo a duas importantes questões: a) lesão em atividade; e b) atividade metabólica correspondente a processo inflamatório ou malignização das células. Ao escolher o FDG em nosso estudo, essas questões são prontamente respondidas, já que os tecidos não-tumorais, fibróticos ou necróticos terão 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⁽¹³⁾.

Além disso, foi possível identificar áreas de maior atividade metabólica dentro do próprio tumor, classificando-as em cêntricas ou excêntricas. Por meio dessa classificação, quatro pacientes (23%) apresentaram lesão com hiper captação 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, a variação, tanto em estadiamento quanto em diferenciação, foi maior, com lesões em T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0 e T3N1M0 e graus I (quatro lesões), II (sete lesões) e III (duas 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 sanguíneo). Finalmente, essa hiper captação central poderia ainda ser atribuída ao metabolismo celular devido à produção de queratina, ou seja, células diferenciadas, porém não passíveis de sofrer mitose.

Esta 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⁽¹³⁻¹⁵⁾. Mesmo num estudo como este, em que a amostra foi pequena, mais de 20%

dos casos mostraram comportamento diferente do esperado, ou seja, em quatro pacientes o sítio de maior atividade celular não correspondeu ao centro da lesão. Na ausência dessas 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 conseguirem 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.

Desse modo, entendemos que a presente pesquisa seja um estudo preliminar, porém, sugere que a fusão de imagens entre o ¹⁸F-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.

REFERÊNCIAS

1. 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;69–75.
2. Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, *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;200:135–141.
3. 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.
4. Leopoldino DD, Marques EF, Chojniak 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;64–69.
5. Kinahan PE, Hasegaqa BH, Beyer T. X-ray based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med* 2003;3:166–179.
6. Assar OS, Fishbein NJ, Caputo GR, *et al.* Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999;210:177–181.
7. 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;207:431–437.
8. 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 Nucl Med* 2001;28:663–678.
9. 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;26:767–773.
10. 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.
11. Zimny M, Nowak B, Di Martino E, Jaenicke S, Cremerius U, Buell U. Hybrid PET vs. conventional imaging in the diagnosis of head and neck tumors. *J Nucl Med* 2000;41:292P.
12. 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.
13. Nishioka T, Shiga T, Shirato H, *et al.* Image fusion between ¹⁸F-FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1051–1057.
14. Bradley JD, Perez CA, Dehdashti F, Siegel BA. Implementing biologic target volumen in radiation treatment planning for non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2004;45:96S–101S.
15. 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;28:319–324.