

A importância da PET/CT na avaliação de pacientes com tumores de Ewing*

The importance of PET/CT in the evaluation of patients with Ewing tumors

Júlio Brandão Guimarães¹, Leticia Rigo², Fabio Lewin³, André Emerick⁴

Guimarães JB, Rigo L, Lewin F, Emerick A. A importância da PET/CT na avaliação de pacientes com tumores de Ewing. Radiol Bras. 2015 Mai/Jun; 48(3):175–180.

Resumo A avaliação eficaz para o tratamento dos pacientes com tumores de Ewing depende de uma avaliação precisa da extensão do tumor primário e da existência de doença metastática. Atualmente, não há sistema de estadiamento universalmente aceito para a avaliação dos tumores de Ewing. O presente estudo tem como objetivo discutir o uso da PET/CT como ferramenta para a realização de estadiamento, reestadiamento e avaliação da resposta terapêutica em pacientes com tumores de Ewing. Embora a PET/CT apresente algumas limitações em comparação com os métodos de imagens anatômicas, a importância do exame na avaliação desses pacientes decorre de sua capacidade de fornecer informações adicionais fisiológicas, o que muitas vezes gera implicações clínicas importantes. A avaliação atual dos pacientes com tumor de Ewing deve ser composta do estudo com PET/CT combinado com as outras modalidades de imagem anatômica, como radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Unitermos: Sarcoma de Ewing; Diagnóstico por imagem; Diagnóstico; Avaliação.

Abstract The effective evaluation for the treatment of patients with Ewing tumors depends on the accuracy in the determination of the primary tumor extent and the presence of metastatic disease. Currently, no universally accepted staging system is available to assess Ewing tumors. The present study aimed at discussing the use of PET/CT as a tool for staging, restaging and assessment of therapeutic response in patients with Ewing tumors. In spite of some limitations of PET/CT as compared with anatomical imaging methods, its relevance in the assessment of these patients is related to the capacity of the method to provide further physiological information, which often generates important clinical implications. Currently, the assessment of patients with Ewing tumor should comprise a study with PET/CT combined with other anatomical imaging modalities, such as radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging.

Keywords: Ewing sarcoma; Imaging diagnosis; Diagnosis; Evaluation.

INTRODUÇÃO

A família dos tumores de Ewing é constituída de neoplasias de células redondas, pequenas e azuis, e compreendem o tumor de Ewing ósseo (ou sarcoma de Ewing), tumor de Ewing extraósseo (sarcoma extraósseo de Ewing, que afeta tecidos moles), tumor neuroectodérmico primitivo e tumor de Askin (tumor neuroectodérmico primitivo da parede torácica). Estes tumores tipicamente se desenvolvem

em estruturas ósseas e partes moles de crianças e adolescentes entre 11 e 20 anos de idade⁽¹⁾.

Dentre todos os tumores primários do sistema musculoesquelético, os tumores de Ewing possuem o pior prognóstico, muito embora, nos últimos anos, o tratamento quimioterápico com múltiplas drogas, bem como a terapêutica combinada com quimioterapia, radioterapia e cirurgia tenham proporcionado significativo aumento na sobrevida dos pacientes acometidos.

A despeito dos avanços na terapêutica, o prognóstico para pacientes com doença primária disseminada continua sendo desfavorável. A sobrevida de pacientes com metástases pulmonares é menor que 40%, enquanto para aqueles com metástases ósseas e infiltração da medula óssea não passe de 20%⁽¹⁾. Neste sentido, a detecção de metástases e o estadiamento detalhado são essenciais para a programação terapêutica e predição de resposta a ela.

Até recentemente, este estadiamento tem utilizado métodos de imagem não invasivos, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), que apresentam limitação na diferenciação entre tecido neoplásico viável, residual ou necrótico.

Já a tomografia computadorizada associada à tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) tem sido utilizada

* Trabalho realizado no Hospital São José – Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

1. Médico Radiologista da Medimagem, Assistente do Setor Musculoesquelético do Hospital São José – Beneficência Portuguesa de São Paulo, Colaborador e Pós-graduando do Setor de Musculoesquelético do Departamento de Diagnóstico por Imagem da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp), São Paulo, SP, Brasil.

2. Médica Especialista em Medicina Nuclear da Medimagem, Assistente do Setor PET/CT do Hospital São José – Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

3. Médico Radiologista da Medimagem, Assistente do Setor PET/CT do Hospital São José – Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

4. Médico Radiologista da Medimagem, Assistente do Setor Musculoesquelético do Hospital São José – Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Júlio Brandão Guimarães. Rua Visconde da Luz, 60, ap. 31, Itaim. São Paulo, SP, Brasil, 04537-070. E-mail: juliobrandaoiguimaraes@hotmail.com.

Recebido para publicação em 19/8/2013. Aceito, após revisão, em 10/4/2014.

como uma poderosa ferramenta, no sentido de permitir esta diferenciação com altas sensibilidade e especificidade, uma vez que se dispõe de um método híbrido, acoplado detalhamento anatômico das lesões e metabolismo glicolítico (habitualmente aumentado nessas lesões). Além disso, propõe-se que o grau de captação da 18-fluorodesoxiglicose (¹⁸F-FDG) pelos tumores de Ewing possa ter valor prognóstico, predizendo a resposta do paciente ao tratamento e indicando o estágio inicial da doença.

O objetivo do presente estudo foi discutir o uso da PET/CT como ferramenta útil e importante para a realização de estadiamento, reestadiamento e avaliação da resposta terapêutica em pacientes com tumores de Ewing.

PET/CT NO ESTADIAMENTO DOS TUMORES DE EWING

A avaliação eficaz para o tratamento dos pacientes com tumores de Ewing depende de uma avaliação precisa da extensão do tumor primário e da existência de doença metastática. A disseminação metastática dos tumores de Ewing se dá principalmente por via hematogênica. Locais comuns de envolvimento incluem os pulmões e a medula óssea^(2,3), sendo os locais mais comuns de envolvimento ósseo a pelve (26%), o fêmur (20%), a tíbia e fíbula (18%), a parede torácica (16%), os membros superiores (9%) e a coluna vertebral (6%)⁽¹⁾.

Atualmente, não há sistema de estadiamento universalmente aceito para a avaliação dos tumores de Ewing. Devido à sua capacidade de delinear as margens do tumor viável, o que muitas vezes pode ser difícil de diferenciar da distorção anatômica ou do edema peritumoral na RM, o estudo por PET/CT como complemento à RM é extremamente útil no planejamento cirúrgico e altera muitas vezes a conduta a ser seguida nesses pacientes.

Foi demonstrado que o estudo por PET/CT ajuda a determinar a presença e extensão dos sarcomas e pode permitir a estimativa do grau histológico desses tumores⁽⁴⁾.

O valor medido do *standard uptake value* (SUV) de um sarcoma tem sido usado para prever a resposta terapêutica do paciente antes e depois de terapia neoadjuvante, sendo o valor de SUV um preditor independente e significativo da sobrevida dos pacientes em geral; além disso, permite a identificação das áreas com maior produtividade biológica dentro da lesão, orientando as biópsias, fazendo, assim, reduzir a probabilidade de subestimação do grau tumoral e de uma conduta inadequada⁽⁴⁾.

Estudos têm destacado as vantagens da PET/CT, em comparação com estudos de imagem convencionais (RM, TC e cintilografia), em detectar tanto metástases ósseas como linfáticas. A PET/CT e os outros métodos de imagem convencionais detectam, praticamente, cerca de 100% dos tumores primários. No entanto, um estudo demonstrou que a PET/CT foi superior na detecção de metástases linfonodais (sensibilidade de 90% vs. 25%) e metástases ósseas (sensibilidade de 90% vs. 57%)⁽⁵⁾. Em casos de sarcoma de Ewing, a superioridade da PET/CT sobre a cintilografia óssea na

detecção de metástases ósseas foi significativa (sensibilidade de 88% vs. 37%)⁽⁵⁾.

A maior sensibilidade da PET/CT, quando comparada com a cintilografia óssea, na detecção de metástases ósseas, é presumivelmente decorrente da capacidade direta da PET/CT em identificar lesões com base no aumento da atividade metabólica das células neoplásicas; em contrapartida, a cintilografia óssea identifica lesões indiretamente com base na remodelação óssea e mudança reparadora (atividade osteoblástica).

Isto é particularmente importante na metástase de sarcoma de Ewing, que é tipicamente mediada pelos osteoclastos, com destruição óssea. Por outro lado, a detecção de metástases de osteossarcoma pela PET/CT não se apresenta significativamente superior à detecção pela cintilografia, presumivelmente em razão da atividade osteoblástica produtora de osteoide⁽⁵⁾.

Tem sido sugerido que o estudo por PET/CT pode ser indicado para a detecção de lesões salteadas (*skip lesions*), que podem ser difíceis de diferenciar da medula hematopoiética fisiológica no estudo com RM, o que é particularmente verdadeiro na infância, quando a medula hematopoiética fisiológica pode ser bastante extensa⁽⁶⁾.

Nas Figuras 1, 2 e 3 são apresentados exames de PET/CT de pacientes com sarcoma de Ewing.

AValiação DA RESPOSTA TERAPêUTICA DOS TUMORES DE EWING COM PET/CT

O tratamento inicial dos tumores de Ewing, tanto para doença local quanto metastática, é a quimioterapia. No estágio inicial da doença, o tratamento visa a citorredução para evitar as micrometástases e para um melhor controle local⁽¹⁾. Após a quimioterapia, é realizado o tratamento cirúrgico local ou radioterápico para a doença localizada. Para os pacientes com doença metastática exclusivamente pulmonar, ou com poucas metástases, está recomendada, após a quimioterapia, a ressecção cirúrgica da lesão primária e das metástases, seguida de radioterapia pulmonar bilateral profilática^(7,8). Após a cirurgia e/ou radioterapia, o tratamento é consolidado com quimioterapia para reduzir a chance de recidiva tumoral. Para pacientes com doença em estágio muito avançado com múltiplas metástases, preconiza-se apenas a quimioterapia.

Os pacientes portadores de sarcoma de Ewing extraósseo devem receber o mesmo tratamento que o Ewing clássico, sendo que as taxas de respostas são semelhantes. O acometimento do esqueleto axial e da pelve conferem pior prognóstico⁽⁹⁾. Fatores de bom prognóstico incluem boa resposta clínica e patológica (> 90% de necrose tumoral) após a quimioterapia.

Para a avaliação da resposta terapêutica dos tumores de Ewing, tem-se utilizado a TC e a RM. Entretanto, tais métodos são limitados, uma vez que mínimas mudanças estruturais e morfológicas podem ser demonstradas mesmo nos tumores que apresentam significativa redução da viabilidade após o tratamento⁽¹⁰⁾.

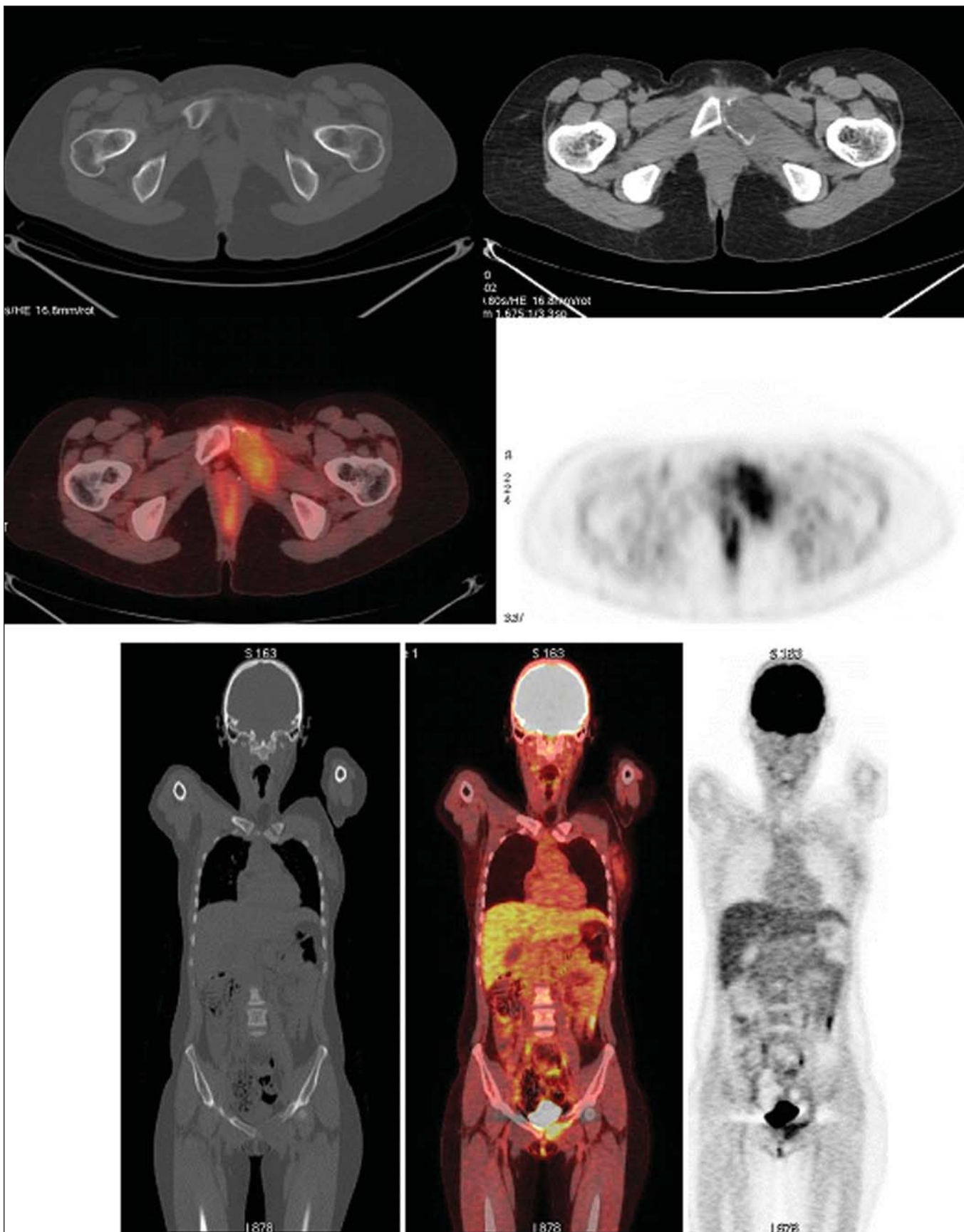


Figura 1. PET/CT de paciente do sexo feminino, 13 anos de idade, com diagnóstico de sarcoma de Ewing. Observa-se formação expansiva lítica acometendo principalmente o ramo isquiopúbico esquerdo, com rotura da cortical óssea e componentes de partes moles comprometendo o músculo obturador interno e adutor magno, mostrando hipermetabolismo glicolítico (SUV máx. = 2,1), sem outras lesões detectáveis ao método.

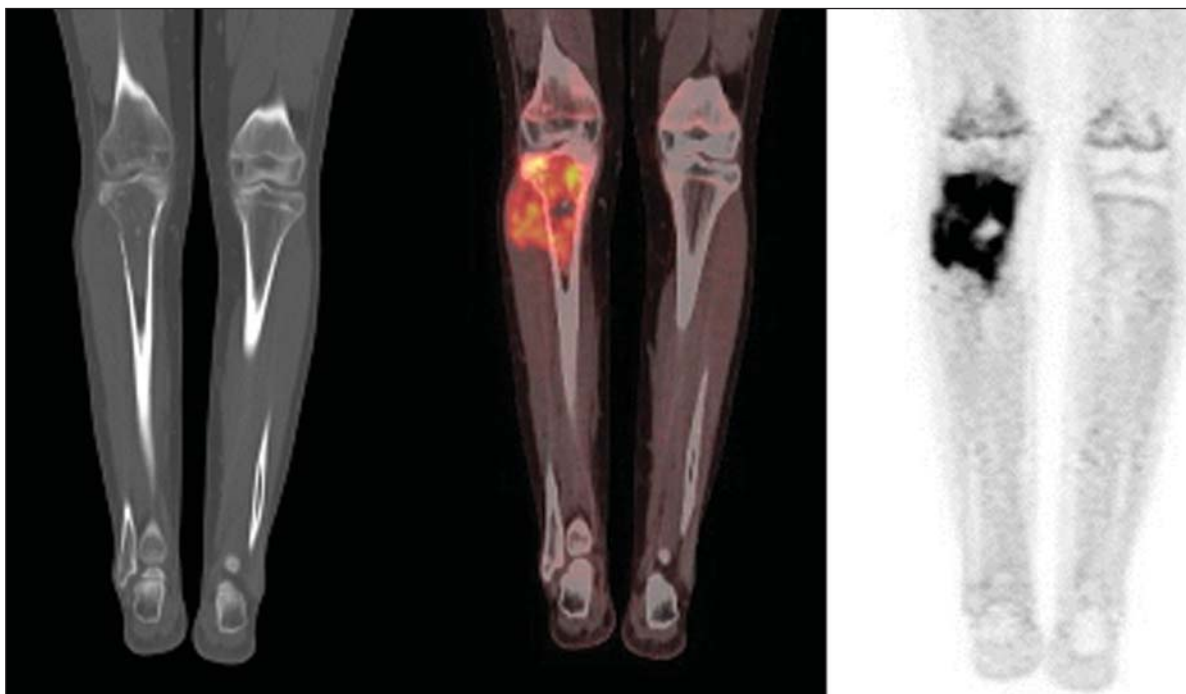


Figura 2. PET/CT de paciente do sexo feminino, 15 anos de idade, com diagnóstico de sarcoma de Ewing. Observa-se lesão permeativa, destrutiva, comprometendo epífise, metáfise e diáfise proximal da tíbia direita, com extensão extraóssea, revelando acentuada atividade glicolítica (SUV máx. = 6,6).

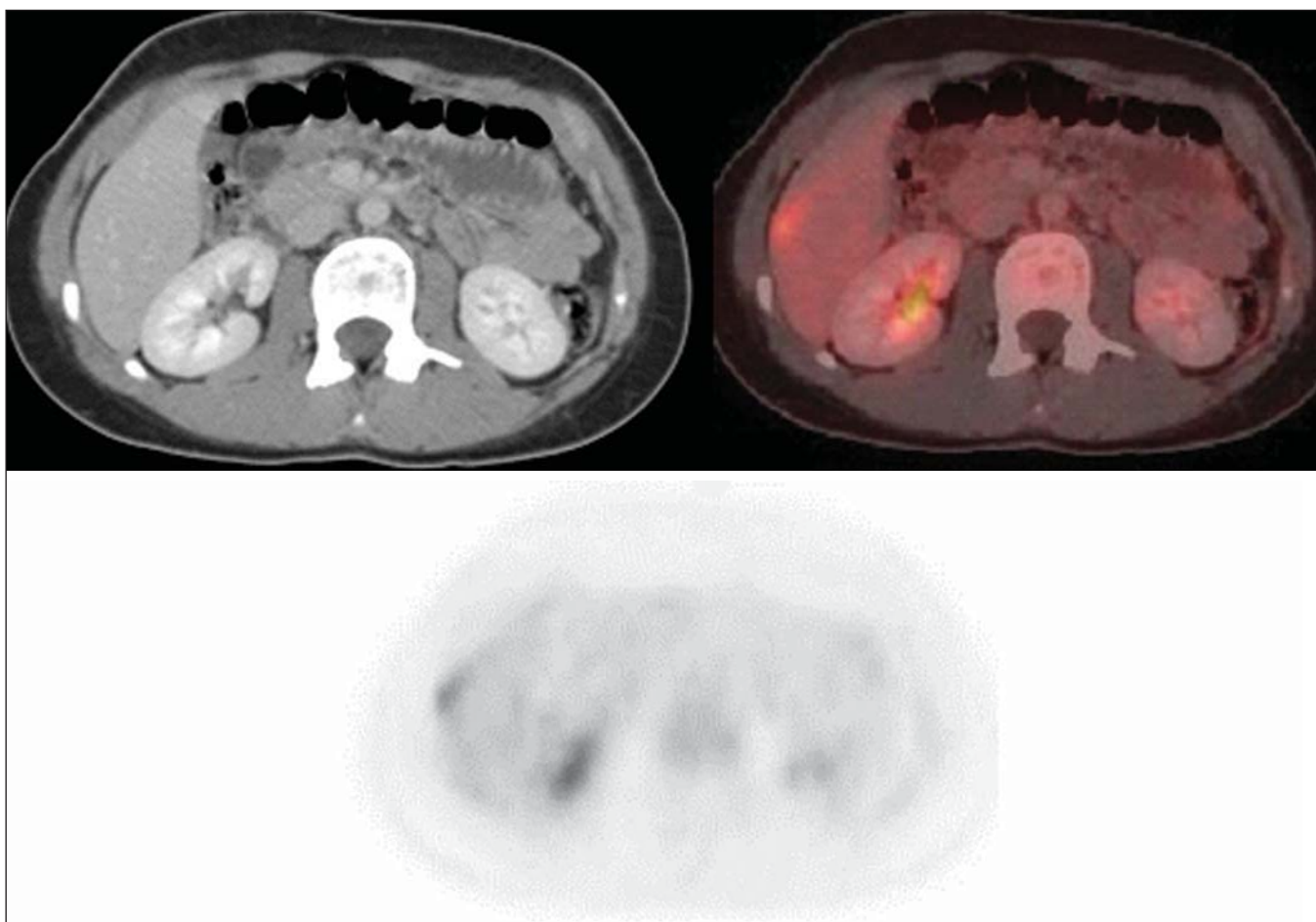


Figura 3. PET/CT e TC da mesma paciente da Figura 2 mostra área focal de moderada captação pelo radiofármaco na periferia do segmento VI hepático, com aumento da captação de radiofármaco na fase tardia, sem evidência de lesão à TC. A lesão se tratava de metástase diagnosticada somente pela PET (acentuada atividade glicolítica) e não pelo estudo tomográfico (anatômico).

A PET/CT permite a detecção de regressão ou progressão mesmo antes de alterações morfológicas apresentadas por métodos de imagem anatômicos, como TC e RM, com base no grau de concentração da FDG pelas lesões^(11,12). Vale lembrar que a resposta metabólica precede a redução volumétrica dos tumores.

Os achados fornecidos pela PET/CT durante ou após o tratamento auxiliam em importantes decisões de manter ou modificar a terapêutica, bem como apresentam informações prognósticas.

O estudo utiliza análise quantitativa de SUV, bem como a análise qualitativa visual para avaliar o grau de captação de FDG pelas lesões. Os tecidos neoplásicos que apresentarem redução de 30% do SUV (análise quantitativa) em comparação com o exame *baseline*, ou seja, pré-quimioterapia, são classificados como bons respondedores ao tratamento

instituído⁽¹²⁾. Um aumento de 30% do SUV caracteriza progressão de doença.

Alguns autores defendem, ainda, que uma redução do SUV para menos de 2,5 após a quimioterapia está associada a um aumento de sobrevida livre da doença, com valor preditivo positivo para resposta favorável de 79% (menos de 10% de tecido neoplásico viável na lesão)⁽¹³⁾.

A PET/CT pode ser excelente ferramenta para avaliação de resposta terapêutica dos tumores da família do sarcoma de Ewing. Todavia, estudos com maiores casuísticas são necessários para determinar qual o melhor método de imagem, anatômico (como a TC ou a RM, mediante alterações morfoestruturais – dimensões e necrose tumoral) ou fisiológico (como a PET/CT, por meio do metabolismo da glicose).

Nas Figuras 4 e 5 são apresentados exames de PET/CT de um paciente com tumor de Askin.

LIMITAÇÕES DA FDG-PET/CT

A PET apresenta algumas desvantagens em comparação com os métodos de imagens anatômicos. A TC consegue detectar pequenas lesões pulmonares, o que é fundamental no tratamento, pois permite a realização de metastasectomia ou radioterapia, aumentando assim a sobrevida dos pacientes^(3,6). A caracterização metabólica das lesões pulmonares de pequenas dimensões é limitada especialmente pela baixa resolução espacial do equipamento para lesões menores que 0,7 cm⁽⁵⁾, o que subestima a concentração de FDG. Além disso, a localização dos nódulos pulmonares próximos às bases pode prejudicar a avaliação, em razão do borramento das imagens e da falha de fusão promovidos pelos artefatos de movimento respiratório.

Os nódulos pulmonares localizados próximos ao mediastino podem ser obscurecidos pela acentuada atividade glicolítica cardíaca⁽³⁾. Pode ocorrer, ainda, diferença de comportamento biológico quanto à presença de expressão dos transportadores da glicose entre o tumor primário e suas metástases pulmonares, o que também reduz a captação pela FDG nas lesões. Portanto, embora a PET tenha alta especificidade para lesões pulmonares, um estudo negativo não exclui a presença de nódulos metastáticos.

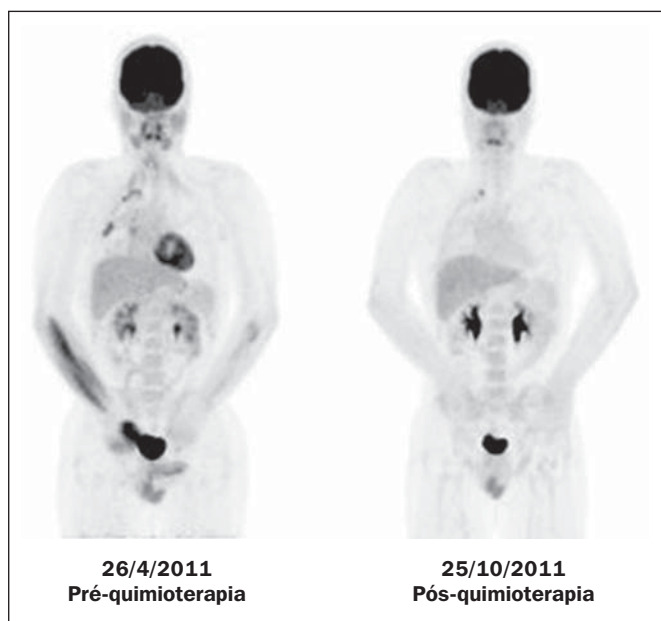


Figura 4. PET/CT pré e pós-quimioterapia de paciente do sexo masculino, 40 anos de idade, portador de tumor de Askin. Observa-se acentuada redução da concentração pela FDG na lesão expansiva localizada no plano pleural do hemitórax direito na imagem pós-quimioterapia, restando apenas pequena área hipermetabólica no ápice.

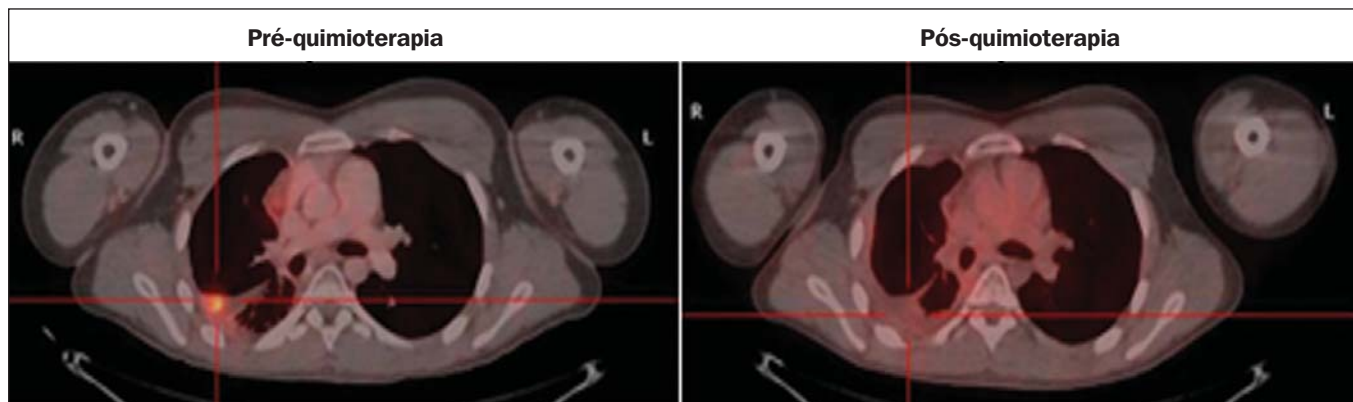


Figura 5. PET/CT pré e pós-quimioterapia do mesmo paciente da Figura 4 mostra outra lesão nodular hipermetabólica no plano pleural parietal junto à fissura oblíqua direita, não mais demonstrando captação pela FDG após a quimioterapia.

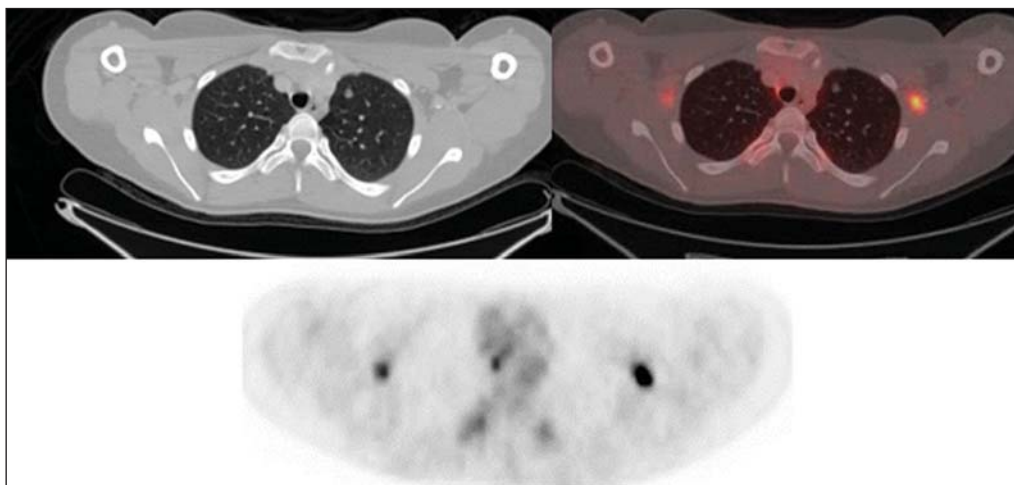


Figura 6. PET/CT e TC da mesma paciente da Figura 2 mostra um nódulo pulmonar sem evidência de calcificação, localizado no lobo superior do pulmão esquerdo, medindo 0,8 cm, sem captação pelo radiofármaco. A lesão tratava-se de uma metástase diagnosticada somente pela TC, sem hipercaptação glicolítica no estudo com PET.

Uma ampla gama de processos benignos revelam metabolismo glicolítico, como é o caso de doenças infecciosas/inflamatórias (tuberculose, pneumonia, abscesso, osteomielite, etc.), *status* pós-cirúrgicos e pós-radioterápicos, uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (promovem expansão com conseqüente captação na medula óssea), entre outros. Alterações inflamatórias decorrentes de procedimentos cirúrgicos, traumáticos ou radioterápicos podem demonstrar atividade glicolítica até mesmo três meses após o evento.

Lesões ósseas benignas, como tumores de células gigantes, condroblastomas, histiocitose de células de Langerhans, fibroxantomas, tumor desmoide, displasia fibrosa, entre outros, também revelam concentração pelo radiofármaco. Para todas estas situações a análise qualitativa ou quantitativa do SUV tem pouco valor^(14,15). A recomendação é a avaliação das características tomográficas das lesões.

A Figura 6 mostra exames de PET/CT e TC da mesma paciente da Figura 2.

CONCLUSÃO

O estudo com PET/CT tornou-se uma modalidade de imagem valiosa no estadiamento, reestadiamento e avaliação da resposta terapêutica em pacientes com tumores de Ewing. A importância do exame na avaliação desses pacientes decorre de sua capacidade de fornecer informações adicionais fisiológicas, o que muitas vezes gera implicações clínicas importantes, como mudança do esquema terapêutico, abordagem cirúrgica e suspensão do tratamento.

No entanto, a avaliação atual dos pacientes com tumor de Ewing deve ser completa, sendo composta do estudo com PET/CT combinado com as outras modalidades de imagem anatômica, como radiografia, TC e RM.

REFERÊNCIAS

- Ludwig JA. Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:412–8.
- Furth C, Amthauer H, Denecke T, et al. Impact of whole-body MRI and FDG-PET on staging and assessment of therapy response in a patient with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:607–11.
- Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol.* 2001;12:479–86.
- Eary JF, Conrad EU, Bruckner JD, et al. Quantitative [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pretreatment and grading of sarcoma. *Clin Cancer Res.* 1998;4:1215–20.
- Völker T, Denecke T, Steffen I, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:5435–41.
- Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med.* 2003;44:930–42.
- Spunt SL, McCarville MB, Kun LE, et al. Selective use of whole-lung irradiation for patients with Ewing sarcoma family tumors and pulmonary metastases at the time of diagnosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23:93–8.
- Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies.* *Ann Oncol.* 1998;9:275–81.
- Dileo P, Bertulli R, Piovesan C, et al. Long-term results with combined treatment in adult localized extraskeletal Ewing's sarcoma (ES): a retrospective analysis of 51 patients (pts) from a single referral center. *J Clin Oncol.* 2009;27(15S):abstr 10548.
- McCarville MB, Christie R, Daw NC, et al. PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:1293–304.
- Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, et al. Evaluation of chemotherapy response in primary bone tumors with F-18 FDG positron emission tomography compared with histologically assessed tumor necrosis. *Clin Nucl Med.* 2000;25:874–81.
- Bredella MA, Caputo GR, Steinbach LS. Value of FDG positron emission tomography in conjunction with MR imaging for evaluating therapy response in patients with musculoskeletal sarcomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:1145–50.
- Hawkins DS, Schuetz SM, Butrynski JE, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23:8828–34.
- Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging. *Ann Oncol.* 2002;13:157–60.
- Goodin GS, Shulkin BL, Kaufman RA, et al. PET/CT characterization of fibrous defects in children: 18F-FDG uptake can mimic metastatic disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:1124–8. [Published correction appears in *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187:1146].