

# Valor da PET/CT na abordagem do câncer de cabeça e pescoço\*

Value of PET/CT in the approach to head and neck cancer

Otávio Alberto Curioni<sup>1</sup>, Ricardo Pires de Souza<sup>2</sup>, Ali Amar<sup>3</sup>, Débora Viana<sup>4</sup>, Abrão Rapoport<sup>5</sup>, Rogério Aparecido Dedivitis<sup>6</sup>, Claudio Roberto Cernea<sup>7</sup>, Lenine Garcia Brandão<sup>8</sup>

**Resumo** **Objetivo:** Avaliar a PET/CT na abordagem de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo de 63 prontuários e exames de PET/CT de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Resultados:** Foram encontradas alterações em 76% dos exames. Destes, 7 (11%) foram considerados falso-positivos, com SUV < 5,0. A PET/CT mostrou-se negativa em 15 situações (24%). Dos 14 casos nos quais se utilizou o exame para estadiamento, em 3 (22%) houve aumento no estadiamento. **Conclusão:** A PET/CT mostra-se como exame de potencial valor na rotina de avaliação de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, entretanto, necessitamos de maior número de casos para definirmos protocolo de uso.

**Unitermos:** Tomografia computadorizada de emissão; Fluordesoxiglicose F18; Neoplasias de cabeça e pescoço; Estadiamento de neoplasias; Carcinoma de células escamosas.

**Abstract** **Objective:** To evaluate the role of PET/CT in the approach to patients with head and neck cancer. **Materials and Methods:** Retrospective study of medical records and PET/CT images of 63 patients with head and neck cancer. **Results:** Alterations were observed in 76% of the cases. Out of these cases, 7 (11%) were considered as false-positive, with SUV < 5.0. PET/CT demonstrated negative results in 15 cases (24%). Among the 14 cases where the method was utilized for staging, 3 (22%) had their stages changed. **Conclusion:** PET/CT has shown to be of potential value in the routine evaluation of patients with head and neck cancer, but further studies of a higher number of cases are required to define a protocol for utilization of the method.

**Keywords:** Emission computed tomography; Fluorodeoxyglucose 18F; Head and neck neoplasms; Neoplasm staging; Squamous cell carcinoma.

Curioni OA, Souza RP, Amar A, Viana D, Rapoport A, Dedivitis RA, Cernea CR, Brandão LG. Valor da PET/CT na abordagem do câncer de cabeça e pescoço. Radiol Bras. 2012 Nov/Dez;45(6):315–318.

## INTRODUÇÃO

Mais de 630.000 casos novos e cerca de 350.000 óbitos por câncer de cabeça e pescoço são estimados por ano na população mundial. As taxas de incidência padronizadas são 15,3 por 100.000 homens e 4,5 por 100.000 mulheres<sup>(1)</sup>.

O tratamento do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço é variável de acordo com a localização anatômica do tumor e o estágio da doença. Para a maioria dos casos nos estádios iniciais a ressecção cirúrgica é a primeira escolha de tratamento, e para as lesões avançadas impõe-se o tratamento combinado, associando-se radioterapia e/ou quimioterapia<sup>(2)</sup>.

No Brasil, a sobrevida de cinco anos após o diagnóstico de câncer de boca e orofaringe ainda é inferior a 50%, refletindo resultados também obtidos em outros centros<sup>(3,4)</sup>. Em razão disto, recentes inovações foram introduzidas buscando melhorar re-

sultados clínicos no tratamento do câncer de cabeça e pescoço.

Novas técnicas de radioterapia, tais como radioterapia com intensidade modulada (IMRT), radioterapia guiada com imagem (IGRT), uso de agentes com alvo determinado<sup>(5)</sup> e novas técnicas cirúrgicas, incluindo biópsia de linfonodo sentinela e técnicas de reconstrução com microcirurgias, também têm apresentado potencial para melhorar os resultados terapêuticos.

Em adição a essas inovações, a implementação de exames de diagnóstico por imagem, entre eles a tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada sob a forma de fusão de imagens (PET/CT), tem sugerido impacto positivo nos resultados de tratamento por oferecer, provavelmente, melhor definição da extensão da doença primária e metastática. Tais potencialidades do método podem eventualmente conduzir a mais completo estadiamento na doença *de novo* e

\* Trabalho realizado nos Serviços de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia e de Radiologia do Hospital Heliópolis, e no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

1. Doutor, Chefe do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, SP, Brasil.

2. Doutor, Assistente do Serviço de Radiologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, SP, Brasil.

3. Doutor, Cirurgião do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, SP, Brasil.

4. Médica Residente do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, SP, Brasil.

5. Professor Livre-docente, Diretor Técnico do Hospital Heliópolis, São Paulo, SP, Brasil.

6. Professor Livre-docente, Supervisor do Grupo de Laringe e Hipofaringe do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

7. Professor Associado do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

8. Professor Titular do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Rogério A. Dedivitis. Rua Cônego Xavier, 276, Cidade Nova Heliópolis. São Paulo, SP, Brasil, 04231-030. E-mail: dedivitis.hns@uol.com.br / dedivitis@usp.br

Recebido para publicação em 15/6/2012. Aceito, após revisão, em 11/9/2012.

melhor capacidade de seguimento destes pacientes, especialmente na identificação da recidiva precoce, o que, eventualmente, poderia representar importante ferramenta na avaliação prognóstica.

Imagens utilizando 18-fluordesoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ FDG), o radiofármaco mais empregado – porém, não o único – na realização desse exame, têm-se tornado padrão para muitas doenças malignas, principalmente por sua alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo, possibilitando, assim, alterar decisões terapêuticas, particularmente se comparadas aos métodos convencionais, tais como a PET isolada (sem a fusão de imagens com a tomografia computadorizada), a tomografia computadorizada isolada e a ressonância magnética<sup>(6)</sup>.

Apesar de evidências encontradas em algumas publicações, o uso da  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT em cabeça e pescoço merece ponderações. Exemplo disso é a não inclusão deste exame nos protocolos da National Comprehensive Cancer Network como rotina de estadiamento por imagem. A despeito da não aceitação global da PET/CT nos protocolos de estadiamento e grupos cooperativos, encontra-se razoável número de publicações que tentam examinar o papel deste exame no manejo do câncer de cabeça e pescoço.

Em cabeça e pescoço, várias situações apresentam-se como potenciais condições em que a PET/CT, em tese, poderia oferecer auxílio. As principais situações clínicas na oncologia de cabeça e pescoço abrangem o estadiamento inicial e a pesquisa de doença metastática linfonodal<sup>(7,8)</sup> e hematogênica, a detecção de lesões primárias em casos de tumor primário oculto<sup>(9)</sup>, a avaliação de resposta ao tratamento radio e/ou quimioterápico e a pesquisa de recorrência precoce da doença e de segundo tumor primário, havendo, em todas as condições acima, potencialidades de mudança de conduta<sup>(10)</sup>.

A incidência de segundo tumor variou, em algumas séries, de 11,1% a 12,9%<sup>(11,12)</sup>, já a doença linfonodal apresentou especificidade de 87% a 100% e sensibilidade entre 47% e 100%<sup>(13)</sup>.

A partir de outubro de 2009, o Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis passou a utilizar o exame de PET/CT

para casos selecionados (seja no estadiamento inicial, na avaliação de resposta pós-tratamento, ou na pesquisa de recorrências ou metástases a distância), cujos meios usuais de avaliação não foram seguros quanto ao prognóstico das neoplasias.

Assim sendo, fizemos uma análise preliminar retrospectiva da nossa experiência com este método de diagnóstico por imagem, na tentativa de avaliar seus possíveis ganhos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Análise retrospectiva de prontuários e exames de PET/CT de pacientes admitidos no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis no período de outubro de 2009 a janeiro de 2012. Foi dispensado consentimento esclarecido por tratar-se de estudo retrospectivo.

Nossa casuística incluiu 41 homens (65%) e 22 mulheres (35%). A idade mediana da população foi de 56 anos (variação de 11 a 85 anos). Quarenta e seis pacientes (73%) tinham carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço, 11 pacientes (17%) apresentavam câncer de tireoide (7 casos de carcinoma papilífero e 4 casos de carcinoma medular) e 6 casos (10%) receberam outros diagnósticos histopatológicos, a saber: linfoma (2), carcinoma mucoepidermoide (2), sarcoma indiferenciado (1), carcinoma ductal de mama metastático (1).

Em relação ao sítio do tumor primário, houve predomínio da via aerodigestiva superior em 39 casos (61%), seguido por 11 casos de glândula tireoide (17%), linfonodo cervical em 10 casos (16%) e três casos de glândula salivar (5%).

O exame é interpretado com base em índices de captação da  $^{18}\text{F}$ FDG (*standardized uptake value* – SUV), que define o quociente entre a captação da  $^{18}\text{F}$ FDG na lesão e a captação média no resto do organismo. Tal cálculo é influenciado por diversos fatores, entre eles dose administrada, peso do paciente, tamanho e localização da lesão, níveis de glicemia, tempo decorrido entre a administração e realização do exame, etc. A utilização do índice facilita a comparação evolutiva. É útil para avaliar resposta terapêutica, estadiamento clínico, busca de recorrência ou metástase a distância, bem

como segundo tumor primário. Também pode ser usado na diferenciação entre tumores benignos e malignos, em que o valor de corte usual está em torno de 2,5–3,0.

As indicações clínicas para PET/CT incluíram estágio clínico pré-tratamento em 14 casos (22%), avaliação da resposta a quimioterapia e/ou radioterapia em 22 casos (35%), avaliação de recidiva pós-cirúrgica em 15 casos (24%), pesquisa de metástase a distância em 10 casos (16%), pesquisa de segundo tumor primário em pós-tratamento tardio em 2 casos (3%), conforme exposto na Tabela 1.

O Hospital Heliópolis, por meio da Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, possui acesso facultado a exames de PET/CT para seus pacientes na rede referenciada do Sistema Único de Saúde.

Na maioria dos 63 exames avaliados ( $n = 61$ ), imagens tomográficas computadorizadas do corpo inteiro foram adquiridas cerca de uma hora após a administração intravenosa de  $^{18}\text{F}$ FDG, por meio de tomógrafo computadorizado de oito fileiras de detectores, sem administração intravenosa de meio de contraste iodado. A seguir, foram obtidas novas imagens de corpo inteiro utilizando um tomógrafo tipo PET com cristal BGO, em modalidade de aquisição 3D. Por fim, realizaram-se reconstrução tomográfica e fusão das imagens obtidas das duas modalidades, sendo devidamente processadas e distribuídas ao longo dos eixos axial, coronal e sagital (Figura 1).

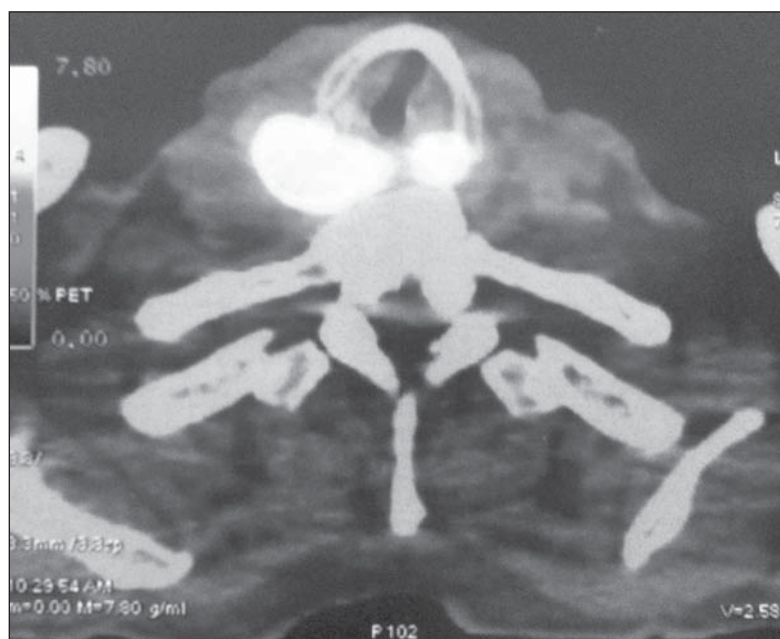
## RESULTADOS

Quinze (24%) dos 63 pacientes apresentaram PET/CT negativa. Destes, 11 casos haviam sido submetidos a tratamento cirúrgico e 4 casos, a tratamento quimioterápico e/ou radioterápico.

No grupo submetido a intervenção cirúrgica, a PET/CT afastou recorrência pós-operatória (4 casos), segundo tumor ou metástase a distância (4 casos) e estágio clínico pré-tratamento (3 casos). Os demais foram exames indicados para análise de resposta pós-quimiorradioterapia (4 casos). Nenhum desses pacientes apresentou alteração no plano de tratamento após o exame negativo e continuam em seguimento ambulatorial regular sem doença, até o fechamento deste estudo.

**Tabela 1** Características dos pacientes.

Característica		n (%)
Gênero	Masculino	41 (65)
	Feminino	22 (35)
Idade (anos)	Mediana	56
Sítio do tumor	Cavidade bucal	9 (14)
	Laringe	8 (13)
	Orofaringe	13 (21)
	Hipofaringe	7 (11)
	Nasofaringe	2 (2)
	Tireoide	11 (18)
	Tumor primário oculto	10 (16)
Estádio	Glândula salivar	3 (5)
	TO	6 (9)
	T1-2	10 (16)
	T3-4	33 (53)
	Não classificados	14 (22)
	NX	1 (2)
	NO	23 (37)
	N1	9 (14)
	N2-3	19 (30)
	Não classificados	11 (17)
Tratamento inicial	Cirurgia / cirurgia + radioterapia	30 (48)
	Radioterapia / quimioterapia	28 (44)
	Nenhum	5 (8)
Indicação do exame PET/CT	Avaliação de recidiva pós-cirurgia	15 (24)
	Avaliação pós-quimiorradioterapia	22 (35)
	Pesquisa de metástase a distância	10 (16)
	Estadiamento pré-tratamento	14 (22)
	Pesquisa de segundo tumor	2 (3)
Tipo histológico	Carcinoma epidermoide	46 (73)
	Carcinoma papilífero de tireoide	7 (11)
	Carcinoma medular de tireoide	4 (6)
	Outros	6 (10)

**Figura 1.** PET/CT. Formação expansiva/infiltrativa hipercaptante (FDG SUV max = 15,4) em parede posterior da hipofaringe e espaço retrofaringeo.

Sete casos (11%) foram considerados falso-positivos – cinco pós-quimiorradioterapia e dois pós-operatórios –, todos com SUV < 5,0. Até a finalização desta revisão, os pacientes estavam em acompanhamento, sem evidência de doença.

## DISCUSSÃO

Mais de 70% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço apresentam-se com doença avançada (estádio clínico 3–4). Nessa situação, é crítico estabelecer a extensão locorregional e a extensão a distância da doença. O correto estadiamento auxiliará na tomada de decisão, evitando possíveis intervenções desnecessárias. Estudos recentes tentam demonstrar o impacto da PET/CT no estadiamento, na tomada de decisão terapêutica e na análise de sobrevivência dos pacientes.

Lonneux et al.<sup>(10)</sup> conduziram estudo prospectivo com objetivo de avaliar o uso da PET/CT no estadiamento inicial do câncer de cabeça e pescoço e seu impacto na decisão terapêutica. Encontraram discordância em relação ao estágio inicial em 43%. O uso da PET/CT implicou aumento do estágio da doença em 30% dos casos e redução em 13%. Além disso, o exame alterou o planejamento terapêutico em 13,7% dos pacientes.

Demonstrou-se, em estudo retrospectivo, que a PET/CT tem boa acurácia e bom valor preditivo na determinação da condição linfonodal, e além disso, que a medida da SUV da massa tumoral pode ser um indicador de sobrevivência global<sup>(11)</sup>. Na nossa série, em 14 casos (22%) a PET/CT foi utilizada para estágio clínico pré-tratamento quando passamos a adotar o exame protocolarmente, sendo que em 3 casos (21%) houve mudança no estágio clínico pelo diagnóstico de 2 casos com metástase pulmonar e 1 caso em que foi diagnosticado tumor oculto aos demais exames de rotina.

Outra situação clínica desafiadora é a avaliação de resposta terapêutica, quando ainda há poucas informações clínicas. Em pequenas séries, a PET/CT parece oferecer vantagens na detecção de doença recorrente ou persistente, com especificidade e sensibilidade próximas a 100%, comparada a 75% para tomografia computadorizada ou ressonância magnética<sup>(11,12)</sup>.

Utilizamos a PET/CT para avaliação de resposta à radioterapia (associada ou não à quimioterapia) em 22 casos (35%). Em 4 (18%) destes casos o resultado foi negativo e os pacientes estão em acompanhamento ambulatorial. Os demais 18 casos apresentaram exames positivos, sendo que 5/22 (23%) foram falso-positivos ( $SUV < 5,0$ ), em 3 deles com comprovação histológica e em 2 casos, exame clínico. Nove casos (41%) estão em cuidados paliativos e quatro (18%) casos foram submetidos a resgate cirúrgico e estão sob acompanhamento ambulatorial.

Em 15 situações em que os exames de rotina não definiram recorrência, utilizamos a PET/CT. Quatro casos ( $4/15 = 27\%$ ) foram negativos e os pacientes estão em acompanhamento sem doença. Os demais exames ( $11/15 = 73\%$ ) foram positivos, sendo que seis casos estão em cuidados paliativos e cinco casos foram resgatados.

Dez exames foram realizados para avaliação de metástase a distância, sendo três casos de carcinoma epidermoide e sete casos de carcinoma de tireoide, quatro destes medulares e três papilíferos. Em 3/10 (30%) casos o exame foi negativo e em 7/10 (70%) casos o exame detectou doença a distância.

Dois exames (3%) foram solicitados para busca de segundo tumor primário em pacientes tratados por carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço há mais de 36 meses que apresentaram síndrome consumptiva. Um caso identificou segundo tumor primário em pulmão e outro exame foi negativo.

Andrade et al.<sup>(13)</sup> estudaram 28 casos de câncer avançado de cabeça e pescoço pós-quimiorradioterapia com PET/CT e encontraram sensibilidade e especificidade de 77% e 93%, respectivamente, com seguimento mediano de 17,6 meses. Três casos foram falso-negativos e um, falso-positivo, em exames realizados oito semanas após o término do tratamento.

A PET/CT pode dar informações sobre a extensão da doença, sobre alvos terapêu-

ticos e pode indicar recorrência precoce em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Entretanto, grandes séries de casos são necessárias para definir claramente protocolos de frequência e intervalos para avaliação com a PET/CT. O estabelecimento de um tempo ideal para a realização da PET/CT pós-tratamento minimizaria o erro associado à captação fisiológica relacionada ao efeito inflamatório *versus* persistência da doença.

Finalmente, algumas questões devem ser discutidas antes que se possa alocar de forma clara a PET/CT no rol de protocolos diagnósticos. Em primeiro lugar, a de que a utilização de diferentes radiofármacos (o mais frequentemente utilizado é a  $^{18}\text{F}$ -fluor-desoxi-2-glicose, mas vários outros vêm sendo usados ou testados) configuraria exames diferentes, com eficácias próprias, o que gera alta complexidade na avaliação dos resultados. Em segundo lugar, o alto custo e a necessidade de estrutura física altamente complexa para a produção dos radiofármacos e realização dos exames, o que imediatamente estratifica a utilização do método, restringindo-o a grandes centros. E, por fim, porém não menos importante, os resultados ainda díspares e frequentemente inconsistentes encontrados na literatura acerca das diferentes situações clínicas, seja em razão de casuísticas pouco expressivas, seja devido a resultados que, de fato, não alteram de modo significativo aqueles já obtidos pelos métodos convencionais, ainda dificultam significativamente a avaliação do papel protocolar da PET/CT na abordagem das neoplasias malignas da cabeça e pescoço. Embora o futuro pareça promissor, parece-nos que muitos recursos e esforços serão necessários para que possamos chegar a uma posição de conforto, no que diz respeito ao papel da PET/CT.

## CONCLUSÃO

A PET/CT mostra-se exame de potencial valor na rotina de avaliação de pacien-

tes com câncer de cabeça e pescoço, entretanto, necessitamos de maior número de casos para definirmos protocolo de uso.

## REFERÊNCIAS

1. Globocan 2008. Fast stats. Most frequent cancers: both sexes. [cited 2012 July 23]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900#BOTH>
2. Forastiere A, Koch W, Torti A, et al. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:1890-900.
3. Carvalho AL, Ikeda MK, Magrin J, et al. Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution. *Oral Oncol*. 2004;40:71-6.
4. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The chemoradiation paradigm in head and neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4:156-71.
5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-78.
6. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, et al. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol*. 2009;70:382-92.
7. Kim SY, Roh JL, Yeo NK, et al. Combined  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastasis in patients with head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2007;18:1698-703.
8. Yen TC, Chang JT, Ng SH, et al. The value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in the detection of stage M0 carcinoma of the nasopharynx. *J Nucl Med*. 2005;46:405-10.
9. Zanation AM, Sutton DK, Couch ME, et al. Use, accuracy, and implications for patient management of [ $^{18}\text{F}$ ]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission/computerized tomography for head and neck tumors. *Laryngoscope*. 2005;115:1186-90.
10. Lonnet M, Hamoir M, Reyckel H, et al. Positron emission tomography with [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorodeoxyglucose improves staging and management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol*. 2010;28:1190-5.
11. Wong RJ, Lin DT, Schöder H, et al. Diagnostic and prognostic value of [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4199-208.
12. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2000;18:651-8.
13. Andrade RS, Heron DE, Degirmenci B, et al. Posttreatment assessment of response using FDG-PET/CT for patients treated with definitive radiation therapy for head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:1315-22.