



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

PAULO JOSÉ MATIAS DA COSTA

***A UTILIDADE DA PET/CT NAS NEOPLASIAS
MALIGNAS ÓSSEAS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ORTOPEDIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ MANUEL PINTO SILVA CASANOVA
DR.^a PAULA ALEXANDRA AMADO LAPA MATOS SANTOS**

FEVEREIRO/2013

A UTILIDADE DA PET/CT NAS NEOPLASIAS MALIGNAS ÓSSEAS

Paulo José Matias da Costa¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua 29 de Maio, N° 34, 6420-226, Trancoso, Portugal

Correio electrónico: paulomatiascosta@gmail.com

Trabalho escrito segundo o Acordo Ortográfico de Língua Portuguesa de 1990.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	IV
RESUMO	VII
PALAVRAS-CHAVE.....	IX
ABSTRACT	IX
KEYWORDS	X
INTRODUÇÃO	1
METODOLOGIA	3
I - NEOPLASIAS MALIGNAS ÓSSEAS.....	4
Tumores primitivos	4
Apresentação Clínica.....	4
Investigação.....	5
Imagiologia Convencional	6
Análises laboratoriais	7
Diagnóstico Diferencial.....	7
Biópsia.....	8
Estadiamento	9
Princípios gerais de tratamento	10
Osteossarcoma.....	11
Etiopatogenia e Classificação.....	12
Clínica	12
Diagnóstico e estadiamento.....	13
Metástases	14
Tratamento	14

Prognóstico.....	15
Condrossarcoma	15
Etiopatogenia e classificação	16
Clínica	16
Diagnóstico e estadiamento.....	17
Tratamento	17
Prognóstico.....	18
Sarcoma de Ewing.....	18
Etiopatogenia.....	18
Clínica	19
Diagnóstico.....	19
Tratamento	20
Prognóstico.....	21
Mieloma Múltiplo	21
Etiopatogenia.....	22
Manifestações Clínicas e Laboratoriais.....	23
Diagnóstico.....	23
Estadiamento	24
Tratamento	24
Prognóstico.....	25
Metástases Ósseas	25
Patogénese.....	26
Clínica	27
Diagnóstico.....	28

Tratamento	28
Prognóstico.....	30
II - PET e PET/CT.....	31
Radiofármacos.....	31
Processo físico básico.....	32
Equipamento.....	33
Aquisição da imagem	34
PET/CT.....	35
Interpretação.....	37
III - PAPEL DA PET/CT NOS SARCOMAS ÓSSEOS	37
Benigno vs maligno.....	38
Classificação tumoral	41
Estadiamento	44
Avaliação da resposta terapêutica, Prognóstico e Restadiamento.....	47
Diferenças entre sarcomas.....	53
IV - PAPEL DA PET/CT NO MIELOMA MÚLTIPLO.....	55
V - PAPEL DA PET/CT NAS METÁSTASES ÓSSEAS.....	60
¹⁸ F-PET/CT	65
CONCLUSÕES.....	68
AGRADECIMENTOS.....	74
BIBLIOGRAFIA.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS

- ^{18}F – flúor-18
- ^{18}F -FLT – Fluorotimidina
- ^{18}F -FDG – 2-[flúor-18]-2-deoxi-D-glucose (fluorodeoxiglucose)
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – tecnécio-99 metaestável
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP - metileno difosfonato marcado com tecnécio-99 metaestável
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile (*SESTAMIBI*)
- AINE – anti-inflamatório não esteróide
- ADN – Ácido desoxirribonucleico
- CO – cintigrafia óssea
- CT – tomografia computadorizada
- EORTC/RECIST - *European Organization for Research and Treatment of Cancer Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
- FA – fosfatase alcalina
- F-PET – PET com ^{18}F -fluoreto
- F-PET/CT – PET/CT com ^{18}F -fluoreto
- FDG-PET – PET com ^{18}F -FDG
- FDG-PET/CT – PET/CT com ^{18}F -FDG.
- FLT-PET – PET com ^{18}F -FLT.
- FLT-PET/CT – PET/CT com ^{18}F -FLT.
- GLUT – *Glucose Transporter*
- HLC – Histiocitose de células de Langerhans
- HSCT – *High-dose therapy with stem cell rescue*

- HUC-CHUC – Hospitais da Universidade de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- IgA – Imunoglobulina A
- IgG – Imunoglobulina G
- IL-6 – Interleucina 6
- IR – índice de retenção
- LDH – lactato desidrogenase
- LF – lesões focais
- LOR – line of response
- MM – Mieloma Múltiplo
- OPG – Osteoprotegerina
- PCR – Proteína C reactiva
- PET – Tomografia de emissão de positrões
- PET/CT – Tomografia de emissão de positrões/ tomografia computadorizada
- PET/RM – Tomografia de emissão de positrões/ ressonância magnética
- PSA – *Prostate specific antigen*
- PTH – paratormona
- PTH-rP – proteína relacionada com a PTH
- RANK – *Receptor activator of nuclear factor kappa-B*
- RANKL – *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*
- RM – Ressonância Magnética
- ROI – Region of Interest
- SO – sarcomas ósseos
- STM – sarcomas de tecidos moles
- SUV – *Standart uptake value*

- SUVmax – *Standart uptake value* máximo
- SUVmean – SUV médio
- TA – Transplante autólogo
- TBr – *Tumor-to-background ratio*
- TGF- – *Transforming growth factor beta*
- TK1 – Tirosina cinase 1
- TNF – *Tumor necrosis factor*
- VPN – Valor preditivo negativo
- VPP – Valor preditivo positivo
- VSE – Velocidade de sedimentação eritrocitária

RESUMO

Introdução: Os sarcomas ósseos (SO) são raros, constituindo apenas 0,2% de todos os tumores. A sua incidência tem vindo a aumentar afectando cada vez mais doentes, contudo a quimioterapia neoadjuvante permitiu melhorar substancialmente as taxas de sobrevivência e de cura. As metástases ósseas são mais prevalentes que os SO atingindo entre 30% a 70% dos doentes com carcinoma, condicionando grande sofrimento e prognóstico desfavorável. O Mieloma Múltiplo (MM) representa a neoplasia maligna óssea primitiva mais frequente e quando é diagnosticado, 80% dos doentes tem envolvimento ósseo secundário com grandes repercussões no tratamento e prognóstico. A PET é um exame de medicina nuclear que oferece uma avaliação molecular de grande vantagem na abordagem tumoral. A PET/CT, ao permitir a obtenção de imagens funcionais e anatómicas num único exame, aumentou a capacidade e utilidade desta técnica despertando grande interesse no estudo das neoplasias malignas ósseas.

Objectivos: Avaliar as aplicações da PET, em especial da PET/CT, no estudo das neoplasias ósseas malignas, quer as primitivas mais comuns, quer as metástases ósseas e o Mieloma Múltiplo.

Métodos: Foi realizada uma revisão exaustiva com base em livros conceituados e na literatura mais recente, disponível na base de dados da *PubMed*, utilizando as seguintes palavras-chave: Sarcomas Ósseos; Mieloma Múltiplo; Metástases Ósseas; PET; PET/CT.

Desenvolvimento: A FDG-PET/CT tem alguma utilidade na caracterização inicial das lesões ósseas, nomeadamente na distinção entre lesões benignas e malignas e na estimativa do grau tumoral das lesões malignas, contudo, a sobreposição significativa dos SUVmax não permite excluir a realização de biópsia. Actualmente é a técnica com melhores resultados no estadiamento dos SO, sobretudo pela elevada acuidade na detecção de metastização à distância, possuindo um elevado VPN que permite excluir a presença de metástases com

grande segurança. A análise do SUV antes e depois da quimioterapia neoadjuvante é uma ferramenta muito importante quer na avaliação da eficácia terapêutica quer como factor de prognóstico. A FDG-PET/CT supera as técnicas convencionais na distinção entre tecido cicatricial e lesão tumoral recidivante, com o benefício adicional de não ser afectada pela presença de próteses metálicas. No estudo dos doentes com mieloma múltiplo apresenta uma elevada acuidade na detecção de lesões focais e envolvimento difuso da medula óssea, onde apenas é ultrapassada pela RM. No entanto, tem a vantagem de ser um exame de corpo inteiro que detecta substancialmente mais lesões extramedulares. Revelou ser muito útil na avaliação da resposta à terapêutica, detectando a sua eficácia mais precocemente do que qualquer outra técnica. É o exame que melhor se correlaciona com vários factores de prognóstico para a sobrevida dos doentes antes e após o transplante autólogo. Relativamente ao estudo das metástases ósseas líticas, a FDG-PET/CT apresenta uma elevada acuidade na sua detecção, superior às restantes técnicas de imagiologia convencional, sendo apenas igualada pela RM em alguns casos, especificamente na avaliação da coluna vertebral. A componente CT confere a grande vantagem de avaliar as complicações das metástases como a compressão de corpos vertebrais e compromisso neurológico da medula espinhal. A ^{18}F -PET/CT apresenta uma elevada sensibilidade para a detecção de metástases osteoblásticas e osteolíticas tendo maior indicação nos casos de alto risco em que a cintigrafia óssea é negativa ou inconclusiva.

Conclusão: A PET/CT demonstra uma grande utilidade na avaliação dos SO, MM e metástases ósseas, não estando ainda largamente implementada pela falta de estudos que estabeleçam definitivamente critérios uniformes para a sua utilização. Contudo, é impossível ignorar que será o exame do futuro em alguns aspectos da avaliação destes tumores permitindo uma grande redução do número de exames efectuados pelos doentes, melhorando substancialmente o tratamento e prognóstico destes.

PALAVRAS-CHAVE

Sarcomas ósseos, Mieloma Múltiplo, Metástases ósseas, FDG-PET/CT, ¹⁸F-PET/CT.

ABSTRACT

Background: Bone sarcomas (BS) are rare, representing only 0.2% of all tumors. Its incidence has been rising affecting more patients, however, neoadjuvant chemotherapy has substantially improved survival and healing rates. Bone metastases are more prevalent than the bone sarcomas, affecting 30% to 70% of patients with carcinoma, with great suffering and poor prognosis. Multiple Myeloma (MM) is the most frequent bone malignancy and when diagnosed, 80% of patients have secondary bone involvement with major implications for treatment and prognosis. PET is a nuclear medicine test that provides a molecular assessment of big advantage in tumor approach. PET/CT, by allowing anatomical and functional imaging obtainment in a single examination increased the capacity and usefulness of this technique, arousing great interest in the study of bone malignancies.

Aim: To evaluate PET applications, especially PET/CT, in the study of bone malignancies, either the most common primitive, bone metastases and multiple myeloma.

Methods: A systematic review was performed based on appraised books and the most recent literature available on PubMed data base, using the following keywords: Bone Sarcomas; Multiple Myeloma; Bone Metastases; PET; PET/CT.

Body: FDG-PET/CT has some usefulness in the initial assessment of bone lesions, namely in benign and malignant lesions distinction and to estimate tumor grade, however, the considerable overlap of SUVmax doesn't allow excluding biopsy. Currently, it's the technique with better results in bone sarcomas staging, mainly by its high accuracy in detecting distant metastases, owning a high PPV which allows it to exclude metastases with a

high level of security. The SUV analysis before and after neoadjuvant chemotherapy, is a very important tool either in the assessment of therapy success or as a prognostic factor. FDG-PET/CT overcomes the conventional techniques in the distinction between scar tissue and relapsing tumor lesion, with the benefit of not being affected by metallic prostheses presence. In the assessment of Multiple Myeloma patients it presents a high accuracy in the detection of focal lesions and diffuse involvement of bone marrow, where only is surpassed by magnetic resonance imaging (MRI). However, it has the advantage of being a full body exam which detects substantially more extra-medullary lesions. It revealed to be very useful in the assessment of therapy response, detecting its success earlier than any other technique. It's the exam that best correlates with several prognostic factors to patient survival after and before autologous transplant. Concerning the lytic bone metastases assessment, FDG-PET/CT, has a high accuracy in its detection, superior to the remaining conventional imaging techniques, only matched by MRI in some cases, specifically in vertebral column assessment. The CT component gives a great advantage to evaluate complications of metastases, such as vertebral body compression and neurologic commitment of spinal cord. ^{18}F -PET/CT presents a high sensibility to detect osteoblastic and osteolytic metastases having greater application in high risk cases where bone scintigraphy is either negative or inconclusive.

Conclusion: PET/CT is very useful in the assessment of BS, MM and bone metastases, not being yet wide implemented by the lack of studies that definitely establish uniform criteria for its use. However, it's impossible to ignore that it will be the exam of the future in the assessment of some of the aspects of this tumors, allowing a great reduction in the number of exams carry out by patients, substantially improving their treatment and prognosis.

KEYWORDS

Bone sarcomas, Multiple Myeloma, Bone metastases, FDG-PET/CT, ^{18}F -PET/CT.

INTRODUÇÃO

Os tumores ósseos primitivos ou sarcomas são relativamente raros constituindo apenas 0,2% de todos os tumores (1). A sua incidência tem aumentado sendo actualmente de 0,8/100000 habitantes na Europa estimando-se que anualmente surjam 4003 novos casos (2).

Apesar de serem uma forma rara de cancro, representam uma percentagem considerável (5%) das neoplasias malignas em crianças com uma morbidade associada muitíssimo elevada (1). A introdução da quimioterapia, na década de 70, no tratamento destes tumores, trouxe uma melhoria espantosa no prognóstico dos doentes. Actualmente a taxa de cura, em alguns casos, ultrapassa os 60%, substancialmente superior comparativamente aos <10% da era pré-quimioterapia (2,3).

As metástases ósseas, por sua vez, são muito mais comuns que os tumores primitivos do osso. Cerca de 30% dos doentes com cancro desenvolvem clinicamente metástases ósseas e um número semelhante tem metástases ósseas ocultas que se manifestam tardiamente (4). Estudos em autópsias revelaram que, aproximadamente 70% dos doentes com carcinoma da mama e próstata, desenvolveram metástases ósseas. O esqueleto é o terceiro local mais comum de metastização, com 93% das metástases ósseas sendo responsabilidade dos carcinomas da mama, próstata, tiróide, rim e pulmão (5).

O MM constitui 1% de todos os tumores malignos e é a neoplasia maligna óssea mais frequente sendo que na altura do diagnóstico cerca de 80% dos doentes tem envolvimento ósseo, com grandes repercussões no tratamento e prognóstico (6–9).

A maioria das neoplasias malignas do osso são avaliadas utilizando uma combinação de métodos de imagem convencional como a radiografia, a tomografia computadorizada (CT), a ressonância magnética (RM) e a cintigrafia óssea (CO), tendo esta última um especial interesse nas metástases ósseas (10,11). A correta avaliação imagiológica é, actualmente, indispensável na abordagem do doente oncológico permitindo estratégias terapêuticas

específicas e direccionadas, proporcionando menor comorbilidade, melhores taxas de sobrevivência e cura e, sobretudo, melhor qualidade de vida.

A tomografia de emissão de positrões (PET) é um exame de medicina nuclear que oferece uma maior resolução espacial e uma avaliação molecular com grande vantagem na abordagem tumoral. A avaliação do metabolismo tumoral oferece várias vantagens comparativamente aos métodos de imagem convencional que se baseiam sobretudo nas alterações estruturais das neoplasias, nomeadamente a possibilidade de detecção precoce das lesões em órgãos que ainda não apresentam alterações morfológicas. O aparecimento da técnica híbrida PET/CT veio colmatar a baixa resolução da PET. Permitindo a obtenção de imagens funcionais e anatómicas num único exame aumentado as possíveis aplicações e vantagens da técnica (12). Desta forma, o interesse na utilização da PET/CT como método de avaliação das neoplasias malignas ósseas tem vindo a aumentar com aplicações tão importantes como a diferenciação entre lesões ósseas benignas e malignas, orientação das biópsias, estadiamento, restadiamento e avaliação e previsão da resposta ao tratamento neoadjuvante (13).

Face ao aumento da incidência dos SO, da grande prevalência das metástases ósseas e da grande importância que a imagiologia médica tem no diagnóstico, estadiamento e *follow-up* destas é cada vez mais importante o conhecimento das aplicações concretas e vantagens que cada técnica proporciona. Desta forma, este trabalho tem como objectivo estudar quais as aplicações da PET, em especial da PET/CT, no estudo das neoplasias malignas ósseas, quer as primitivas mais comuns, quer as metástases ósseas e, ainda, o Mieloma Múltiplo.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão exaustiva com base em livros conceituados e na literatura mais recente, disponível na base de dados da *PubMed*, utilizando as seguintes palavras-chave: Sarcomas Ósseos; Mieloma Múltiplo; Metástases Ósseas; PET; PET/CT.

I - NEOPLASIAS MALIGNAS ÓSSEAS

As neoplasias malignas ósseas dividem-se em primárias e secundárias. As neoplasias secundárias ou metástases constituem o grupo mais frequente de neoplasias ósseas. Das neoplasias primárias, as mais frequentes são as de origem hematopoiética (MM) seguidas dos SO (6,14).

TUMORES PRIMITIVOS

Os tumores ósseos primitivos pertencem a um grupo heterogéneo de tumores mesenquimatosos, os sarcomas. Os sarcomas podem ser dos tecidos moles ou ósseos, sendo a proporção de aproximadamente 3:1 (1,15).

Os tumores ósseos primitivos mais comuns são o osteossarcoma (35%), o condrossarcoma (26%) e o sarcoma de Ewing (15%) (1,2,6,15–17).

Correspondem a menos de 0,2% de todas as neoplasias malignas e apresentam uma incidência de aproximadamente 0,8 casos/100000 habitantes nos países desenvolvidos.

A incidência apresenta, de uma forma geral, uma distribuição bimodal. O primeiro pico de incidência ocorre na segunda década de vida e o segundo pico ocorre após os 60 anos. Apesar de poderem surgir em qualquer idade, este padrão de distribuição constitui um importante factor de orientação diagnóstica. Verificou-se que o osteossarcoma e o sarcoma de Ewing apresentam uma maior incidência nos adolescentes e jovens, já o condrossarcoma surge mais frequentemente nos adultos e nos idosos (1,15–18).

Apresentação Clínica

A apresentação típica de um tumor ósseo primitivo caracteriza-se por uma história prolongada de sintomas inespecíficos com conseqüentemente atraso no diagnóstico e terapêutica destes doentes (14,17).

A dor é o sintoma mais frequente, inicialmente inespecífica, de características não mecânicas e que frequentemente perturba o doente durante a noite. Com a evolução da doença a dor pode adquirir características mecânicas passando a exacerbar com a utilização do membro em questão (14,16–18). Outros sintomas tardios incluem o aparecimento de tumefacção e restrição dos movimentos (16–18). Contudo, existem tumores que por apresentarem um crescimento indolente e por se desenvolverem em locais com espaço (ex.: cavidade pélvica) são silenciosos manifestando-se tardiamente (14,16).

Os sintomas neurológicos, como parestesias, são causados por compressão ou por estiramento dos próprios nervos. A disfunção progressiva é o sintoma mais preocupante sugerindo invasão por um tumor agressivo (14).

A fractura patológica surge em cerca de 10% dos doentes (17) e pode ser o primeiro e único sinal do desenvolvimento tumoral (14,18). A suspeita surge quando a lesão que provoca a fractura é de baixa energia ou quando surge em zonas atípicas (14).

Em cerca de 10% dos casos os doentes permanecem assintomáticos sendo diagnosticados na sequência de achados radiográficos acidentais (14,17).

Investigação

Os sintomas e sinais acima referidos constituem o conjunto mais comum de apresentação inicial. No entanto, deve-se procurar esclarecer se existem outros sintomas, sejam eles sistémicos (perda de peso, astenia e anorexia) ou específicos de órgãos e sistemas (dispneia, hemoptises, hematuria, alterações dos hábitos intestinais). Os sintomas específicos de órgãos ou sistemas podem ser valiosíssimos na medida em que a sua presença indica, em muitos casos, que as alterações clínicas localizadas ao esqueleto são consequência de metástases ósseas (17,18).

O exame físico deve contemplar três componentes fundamentais: exame local, regional e sistêmico (17). O exame local permite objectivar a presença de sinais inflamatórios como o rubor, o aumento da temperatura e a tumefacção (18). Permite, na presença de uma massa visível ou palpável, avaliar as suas características como a localização, tamanho, envolvimento e repercussões articulares e se esta é dolorosa à palpação (17). O exame objectivo permite identificar, ainda, comprometimento neurológico e vascular (18).

Imagiologia Convencional

A radiografia é o exame imagiológico mais útil na avaliação inicial (14). As seguintes alterações radiológicas devem imediatamente alertar o clínico para a possibilidade de existência de um sarcoma ósseo: 1) neoformação óssea (17), 2) destruição óssea, 3) reacção ou elevação perióstea e 4) edema dos tecidos moles (14,16–18). Apesar de bastante informativa, a radiografia raramente é conclusiva, sendo necessários exames imagiológicos adicionais, para esclarecer o diagnóstico definitivo e proceder ao estadiamento da doença (14).

A CT permite uma visualização mais eficaz da extensão tumoral intraóssea e a sua relação com as estruturas adjacentes (14). As características da RM permitiram-lhe ultrapassar a CT como ferramenta de avaliação local. Actualmente, a CT é sobretudo utilizada para avaliação de metástases pulmonares e identificação de lesões suspeitas em locais inacessíveis como a coluna ou cavidade pélvica (14,18). Em casos pontuais, como nos tumores pélvicos, a utilização da CT com técnica de reconstrução tridimensional fornece informações importantes acerca da estrutura óssea auxiliando no fabrico personalizado de próteses (17).

A RM tem particular relevância no estudo da extensão local permitindo avaliar a extensão intra-óssea incluindo as “*skip lesions*”, o envolvimento das articulações e tecidos moles adjacentes (14). Os feixes vâsculo-nervosos são estruturas particularmente bem

estudadas pela RM permitindo identificar a sua invasão pela neoplasia (14,18). O estudo do envolvimento local da neoplasia só está concluído após a realização de uma RM de todo o osso pois, à altura do diagnóstico, 5% dos tumores apresentam metástases, frequentemente no mesmo osso ou nos ossos adjacentes (17).

A CO com ^{99m}Tc -MDP é um exame útil para detectar metástases ósseas (14,17), com uma boa sensibilidade embora pouco específico(17).

Análises laboratoriais

As análises sanguíneas são frequentemente necessárias para excluir a presença de outras patologias como infecções ou distúrbios do metabolismo ósseo (14). O painel de análises requisitadas inclui um hemograma completo, VSE, PCR, marcadores do metabolismo ósseo (cálcio, FA), LDH, electroforese das proteínas plasmáticas e alguns marcadores tumorais como o PSA (16–18). Embora os resultados destas análises possam ser inespecíficos, podem ser importantes na distinção entre patologia benigna e maligna (14). Algumas têm um valor diagnóstico bem definido como é o caso da electroforese das proteínas plasmáticas que poderá indicar a presença de um MM (14,17).

O contexto clínico, o sexo e a idade do doente são factores determinantes na escolha adequada das análises a efectuar, como são exemplo a determinação do PSA ou a imunoelectroforese das proteínas plasmáticas, exames com interesse sobretudo em doentes idosos (18).

Diagnóstico Diferencial

Existem diversas patologias que mimetizam a apresentação clínica ou imagiológica de um tumor ósseo e, em muitos casos, a análise histopatológica é de difícil interpretação e pode não fornecer o diagnóstico definitivo (14,17). Desta forma é essencial que se considerem as

patologias apresentadas no **Quadro 1** como diagnósticos diferenciais durante o estudo de uma lesão óssea suspeita.

Diagnóstico diferencial de lesões ósseas
Distúrbios Congénitos <ul style="list-style-type: none">• Distúrbios Fibrosos (Displasia fibrosa, Defeito fibroso cortical)• Lesões quísticas (Quistos ósseos simples)
Iatrogenia (Defeitos cirúrgicos)
Lesões pós-traumáticas (Fracturas por avulsão)
Infecção <ul style="list-style-type: none">• Osteomielite crónica• Tuberculose• Outras
Tumores ósseos benignos <ul style="list-style-type: none">• Osteóide osteoma/ osteoblastoma• Condriblastoma• Encondroma• Fibroma condromixóide
Tumores ósseos malignos <ul style="list-style-type: none">• Primários<ul style="list-style-type: none">○ Osteossarcoma○ Condrossarcoma○ Sarcoma de Ewing• Secundários (Particularmente brônquico, mama, próstata, rim e tiróide)
Tumores hematopoiéticos que afectam o osso <ul style="list-style-type: none">• Linfoma• Plasmocitoma ou Mieloma

Quadro 1 – Diagnóstico diferencial de lesões ósseas suspeitas. Retirado de (16).

Biópsia

O estudo histológico fornece o diagnóstico definitivo, essencial para conduzir a abordagem terapêutica (14).

Na maioria dos casos a biópsia por agulha é adequada e suficiente (18), devendo ser executada pelo cirurgião responsável pelo tratamento definitivo ou por um radiologista

experiente (14,18). Frequentemente é realizada com o auxílio da ecografia ou da CT para a obtenção de uma amostra representativa e adequada para a observação histológica (14,17), que deve ser realizada por um anatomopatologista experiente em neoplasias ósseas. A biópsia deve evitar a violação de tecidos saudáveis e escolher-se uma localização coincidente com a incisão da cirurgia definitiva, permitindo a excisão do trajecto contaminado (14,17,18).

As amostras recolhidas são enviadas para análise histopatológica, microbiológica e citológica, sendo esta última particularmente relevante nas crianças (14,17,18).

A biópsia por via aberta é uma técnica mais fiável para a obtenção de uma amostra representativa, contudo está associada a maior morbilidade. Está indicada quando a biópsia por agulha não pode ser realizada por risco de lesar estruturas neurovasculares, ou quando a biópsia por agulha foi inconclusiva não permitindo o diagnóstico definitivo (14).

Estadiamento

A terapêutica de um doente com uma neoplasia assenta em dois objectivos fundamentais. A necessidade de remover a lesão com margens alargadas de modo a evitar a sua recidiva, assegurando que o dano causado pela cirurgia é reduzido ao mínimo. O equilíbrio entre estes dois objectivos depende do conhecimento do comportamento clínico do tumor (agressividade) e da sua extensão local e sistémica (14).

A agressividade de um tumor é determinada através das características histológicas e do comportamento clínico relativamente à probabilidade de recorrência e metastização após a sua excisão cirúrgica. Assim, os SO são divididos em sarcomas de baixo grau, com agressividade moderada e metastização tardia, ou sarcomas de alto grau, geralmente muito agressivos e com metastização precoce (14).

O sistema de estadiamento mais utilizado é o sistema de Enneking com três estadios (14,16): I – sarcomas de baixo grau; II – sarcomas de alto grau; III – sarcomas metastizados.

Cada estadio é subdividido tendo em conta se o tumor se encontra ou não no interior de um compartimento limitado pelas suas barreiras anatómicas naturais: Tipo A – intracompartimental; Tipo B – extracompartimental (14,16).

Na ausência de metastização à distância, a extensão local do tumor (Tipo A vs. Tipo B) é o factor de prognóstico mais importante (14).

O estadiamento tumoral é extremamente importante na selecção da terapêutica mais adequada, em especial na escolha da técnica cirúrgica (14).

Princípios gerais de tratamento

A abordagem de uma neoplasia maligna óssea implica uma equipa multidisciplinar com especial ênfase para a colaboração entre o ortopedista, o radiologista, o patologista e o oncologista (14).

O tratamento ideal de um sarcoma ósseo consiste na excisão tumoral, quimioterapia neoadjuvante e adjuvante e ainda na utilização da radioterapia. Para a excisão tumoral existe a necessidade de escolher entre uma cirurgia salvadora do membro ou amputação, assumindo como regra geral que quanto mais agressiva a lesão mais alargada deve ser a excisão tumoral (14).

Actualmente, a amputação deixou de ser o tratamento exclusivo para SO de grau II. A evolução tecnológica dos meios imagiológicos e os novos fármacos quimioterápicos tornaram possível a realização de cirurgias salvadoras do membro na maioria dos doentes. Contudo, a salvação do membro só deve ser considerada se o controlo local do tumor for previsivelmente semelhante ao obtido através da amputação (14).

De entre as técnicas salvadoras do membro destacam-se a excisão intracapsular, a excisão marginal e a excisão alargada. A sua escolha depende do estadiamento tumoral (14).

A quimioterapia multi-fármacos é, actualmente, a terapêutica neoadjuvante e adjuvante preferida no tratamento dos SO. Quando utilizada em tumores sensíveis, tem como consequências a redução do tamanho tumoral, a prevenção da metastização à distância e a melhoria das taxas de sobrevivência. A sua combinação com a cirurgia no tratamento do osteossarcoma e sarcoma de Ewing permitiu, segundo alguns estudos, a obtenção de taxas de sobrevivência livres de doença de aproximadamente 60 % (14).

A radioterapia é utilizada sobretudo como terapia adjuvante, embora actualmente as suas indicações sejam mais restritas. Nos tumores altamente sensíveis, como o sarcoma de Ewing, a radioterapia é uma alternativa à amputação, sendo posteriormente combinada com quimioterapia adjuvante. Para além disso, a sua utilização assume um papel importante no tratamento de tumores de alto grau, de tumores inoperáveis, no MM e no tratamento paliativo de controlo local quando não existe planeamento cirúrgico. A radioterapia também é utilizada no pós-operatório quando as técnicas utilizadas foram a excisão intracapsular ou excisão marginal, de modo a reduzir a possibilidade de recidiva no leito tumoral (14).

Osteossarcoma

O osteossarcoma é uma neoplasia maligna cujo principal critério de diagnóstico é a produção de osteóide pelas células tumorais, associada a uma grande agressividade biológica (3,6). É o sarcoma ósseo mais frequente (14–16) predominando no sexo masculino (rácio masculino: feminino de 3:2) (17). Aproximadamente 75% dos casos ocorrem em doentes com idades compreendidas entre os 10 anos e os 25 anos (16) tendo a maioria menos de 20 anos (15).

Etiopatogenia e Classificação

A causa exacta para o aparecimento é desconhecida embora exista uma teoria largamente aceite de que o *stress* de carga sobre os osteoblastos com elevado *turnover* causa mutações no ADN conduzindo ao aparecimento da neoplasia. Foram identificadas algumas doenças genéticas que predis põem ao aparecimento do osteossarcoma, nomeadamente a osteogênese imperfeita, a síndrome de Li-Fraumeni, a síndrome de Rothmund-Thomson e o retinoblastoma (17).

A classificação dos osteossarcomas pode ser feita de acordo com a sua origem, grau de malignidade, características histológicas, aparecimento secundário e se são ou não multicêntricos (3,6). O osteossarcoma clássico é intramedular, cujos subtipos histológicos são o osteoblástico, condroblástico e fibroblástico (1,3). Os restantes osteossarcomas intramedulares são os telangiectásicos e de pequenas células, sendo tumores raros que constituem menos de 5% de todos os osteossarcomas (1). A maioria dos osteossarcomas intramedulares são tumores de alto grau de malignidade, no entanto também podem apresentar-se como tumores de baixo grau de malignidade designados por osteossarcomas centrais de baixo grau de malignidade (3,16,18).

Os tumores justa corticais surgem na superfície óssea, classificados em paraosteal e periosteal, respectivamente tumores de baixo e intermédio grau de malignidade (14).

Os osteossarcomas secundários surgem associados a doença de Paget óssea, após irradiação ou no contexto de outra neoplasia óssea (1,3,14).

Clínica

Cerca de 70% dos osteossarcomas surgem em torno do joelho, nomeadamente no fémur distal, tibia e fíbula proximais (14,16–18). Outras localizações menos comuns são o úmero proximal, fémur proximal, coluna vertebral e pélvis (18).

A localização típica, envolvendo a metáfise dos ossos longos com predomínio em torno do joelho, é mais frequente nos jovens. Nos adultos, tende a envolver uma maior percentagem de ossos planos (1) podendo surgir nos ossos do crânio e da face (17).

A dor é, na maioria dos casos, o sintoma inicial, caracterizando-se por ser constante, piorar durante a noite e por aumentar gradualmente de intensidade. O doente pode apresentar uma tumefacção e, em casos mais raros, o sintoma inicial pode ser uma fractura patológica. O exame físico numa fase inicial é pouco esclarecedor e, frequentemente, o único sinal é a dor localizada à palpação. Numa fase tardia é possível a palpação da massa tumoral (14).

Diagnóstico e estadiamento

A radiografia continua a ser o exame primário para o diagnóstico de um osteossarcoma, sendo mesmo possível fazer o diagnóstico somente pela aparência radiográfica da lesão em cerca de 2/3 dos casos (1,14).

O osteossarcoma pode apresentar-se de forma variável ao exame radiográfico, desde áreas osteolíticas alternadas com áreas de esclerose. Podem surgir reacções periosteais, nomeadamente as espiculas em “raios de sol” e o triângulo de Codman (1,14,16,17).

Deve ser sempre realizada uma biópsia antes do início do tratamento e preferencialmente no final dos exames imagiológicos de estadiamento, devendo planear-se cuidadosamente a fim de permitir a excisão completa do tumor incluindo o trajecto da biópsia (1,14).

O sistema de estadiamento mais utilizado é o sistema de Enneking que agrupa o tumor de acordo com o grau histológico, confinamento ao osso e metástases à distância, pelo que, são essenciais mais exames imagiológicos para o estadiamento tumoral (14,17).

A RM é um exame muito útil na avaliação da extensão local do tumor. A CT é muito útil na avaliação de metástases à distância, sobretudo de metástases pulmonares (14).

A CO tem algum interesse na detecção de metástases locais no próprio osso designadas por *skip lesions* (14).

A maioria dos tumores encontram-se no estadio IIA ou IIB no momento do diagnóstico (14,16).

Metástases

Os osteossarcomas são tumores com metastização precoce sendo possível identificar metástases em 10% dos doentes aquando do diagnóstico, habitualmente pulmonares. Contudo, estima-se que cerca de 80% a 90% dos tumores já terá disseminado micrometástases antes do diagnóstico ser efectuado (16).

Tratamento

O tratamento preconizado consiste na quimioterapia sistémica como terapia neoadjuvante, seguida de cirurgia e por fim como terapia adjuvante (14,16–18). A radioterapia raramente é utilizada no tratamento do osteossarcoma (17).

A quimioterapia neoadjuvante tem como principais objectivos a destruição de metástases microscópicas e a diminuição do tamanho do tumor primário (16–18). A duração do tratamento neoadjuvante é de cerca de 6 a 8 semanas (14,18) após as quais se realiza a ressecção cirúrgica do tumor com margens alargadas (17,18). Cerca de 15% dos doentes irá necessitar de uma amputação, normalmente devida ao tamanho tumoral ou pela falta de resposta à terapia neoadjuvante (16,18). Os restantes 85% são submetidos a cirurgias de salvação do membro, com ressecção do tumor e substituição do segmento ósseo em causa (14,16,18).

A peça cirúrgica é analisada histologicamente e é avaliado o grau de necrose tumoral, um importantíssimo factor de prognóstico. Nos casos em que a necrose tumoral é superior a

90% a sobrevida a longo prazo é significativamente maior (16), sendo instituída quimioterapia adjuvante por mais 6 a 12 meses (14). Caso a análise histológica revele um grau de necrose tumoral inferior a 90% pode optar-se por um regime de quimioterapia diferente (14), embora não exista qualquer evidência de que a alteração seja benéfica (18).

Prognóstico

Diversos factores são indicadores de mau prognóstico como a elevação sérica da FA e da LDH (16,17), o tamanho tumoral, a localização e a presença de metástases na altura do diagnóstico (1,16).

O factor de prognóstico mais importante é o estadio tumoral inicial. O estadio I está associado a melhor sobrevida (> 90%), o estadio II apresenta taxas de sobrevida aos 5 anos de 40% e o estadio III tem uma taxa global de sobrevida aos 5 anos inferior a 20% (1).

O grau de necrose tumoral após quimioterapia neoadjuvante é também um factor de prognóstico importantíssimo, sendo mesmo considerado, em alguns estudos, o melhor factor de prognóstico (1). Nos doentes cujo grau de necrose tumoral é superior a 95% a sobrevida é consideravelmente superior (1,17).

Actualmente as taxas de sobrevivência a longo prazo situam-se entre os 60% e os 80% para os doentes sem metástases no momento do diagnóstico (14,16) e entre os 10% e 20% para os doentes com metástases presentes desde o início (16).

Os doentes que não desenvolvem metástases num período de 5 anos após o diagnóstico são habitualmente considerados como curados (18).

Condrossarcoma

O condrossarcoma é uma neoplasia maligna cujas células produzem matriz cartilaginosa (3). É o segundo tumor ósseo primitivo mais frequente (1,16) com um pico de

incidência entre a quarta e a quinta década de vida (14) afectando mais homens que mulheres (rácio masculino: feminino de 1,5-2:1).

Em 85% a 90% surgem *de novo* e em 10% a 15% são secundários a lesões cartilagíneas benignas(16).

Etiopatogenia e classificação

Embora a etiologia ainda seja desconhecida, existe alguma evidência da importância dos inibidores das cinases dependentes de ciclinas juntamente com mutações do alelo p53 no aparecimento do condrossarcoma (17).

Podem assumir várias formas de acordo com a localização no osso (central vs. periférico), desenvolvimento primário ou secundário a lesões benignas e o tipo celular predominante. Cerca de 90% são primários (17), dos quais a maioria são centrais (crescem na cavidade medular) podendo também ser periféricos (crescem na superfície do osso). As variantes menos comuns são o justacortical, de células claras e o mesenquimatoso (14).

A classificação baseia-se na análise histológica nomeadamente no número de mitoses, morfologia nuclear e tipo de matriz extracelular presente, sendo classificados em três graus, grau I (baixo grau), grau II (grau intermédio) e grau III (alto grau) (1,17).

Clínica

O crescimento lento dos condrossarcomas tem como consequência uma apresentação tardia estando presentes há vários meses quando é realizado o diagnóstico (14,16).

Embora possam surgir em qualquer osso que produza cartilagem, são mais frequentes na proximidade da articulação coxofemoral ou no ombro. Raramente surgem em ossos das mãos ou dos pés, sendo que quando surgem estão normalmente associados à transformação maligna de endocondromas (1,14).

Os doentes podem queixar-se de dor e tumefacção que aumenta de tamanho gradualmente. Os condrossarcomas centrais podem manifestar-se inicialmente por uma fractura patológica (14).

Diagnóstico e estadiamento

O aspecto radiográfico dos condrossarcomas depende da variante em causa. Os clássicos traduzem-se por uma área radiotransparente expandida. Frequentemente no seu interior são observáveis manchas de maior densidade, com um aspecto mosqueado ou em pipoca, devido à calcificação intratumoral (14,17).

O condrossarcoma periférico, que habitualmente surge na capa cartilágnea de um osteocondroma, traduz-se na radiografia por uma exostose coberta por calcificação irregular. A RM constitui o melhor método para avaliar o tamanho e as características internas da capa cartilágnea (14).

A biópsia é essencial para confirmar o diagnóstico, contudo por vezes pode ser de difícil interpretação uma vez que os condrossarcomas de baixo grau podem apresentar características histológicas semelhantes a uma lesão benigna (14).

O estadiamento, à semelhança do osteossarcoma, deve ser realizado antes da biópsia e compreende o estudo local e sistémico (14).

Tratamento

A quimioterapia e a radioterapia raramente são utilizadas no tratamento dos condrossarcomas uma vez que estes são pouco sensíveis a estas terapêuticas. Em situações pontuais a quimioterapia pode ser utilizada para tratar metástases à distância e a radioterapia para controlo local (17).

O tratamento ideal dos condrossarcomas de grau intermédio ou de alto grau consiste na sua excisão alargada e substituição protésica ou reconstrução por auto ou aloenxertos (14,16,17). Nos de baixo grau pode recorrer-se a tratamentos menos agressivos como a curetagem com a utilização de adjuvantes como o cimento acrílico (17). Caso existam metástases pulmonares e estas sejam isoladas pode-se proceder à sua excisão (14).

Prognóstico

O grau histológico do tumor é o principal factor de prognóstico. A sobrevida aos 5 anos decresce de cerca de 90% no grau I para os 29% no grau III. Os condrossarcomas desdiferenciados e os mesenquimatosos apresentam pior prognóstico assim como a presença de metástases (17).

Existe tendência para a recorrência tardia recomendando-se o seguimento dos doentes por pelo menos 10 anos (14).

Sarcoma de Ewing

O sarcoma de Ewing pertence à família de tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) (1,17). À semelhança do osteossarcoma surge mais frequentemente em indivíduos jovens com cerca de 80% a afectarem indivíduos com menos de 20 anos. É raro após os 40 anos. Apresenta maior incidência nos caucasianos e no sexo masculino (rácio masculino: feminino de 1,4:1) (17).

Etiopatogenia

O sarcoma de Ewing possui uma base genética muito importante e mais prevalente que qualquer factor ambiental. A modificação mais frequente, presente em 85% dos casos,

consiste numa translocação recíproca entre os cromossomas 11 e 22, t(11;22)(q24;q12). O gene de fusão (EWS-ETS ou EWS-FLI1) resultante desta translocação proporciona a codificação de uma proteína que atua como um factor de transcrição aberrante (1,17).

Macroscopicamente apresenta-se como uma massa lobulada e por vezes de grandes dimensões. Pode variar entre uma coloração acinzentada ou vermelha, caso tenha ocorrido hemorragia intratumoral (14).

Microscopicamente tem uma apresentação característica de pequenas células redondas e azuis, com núcleos pequenos e hipercromáticos e com escasso citoplasma (1,17).

Clínica

Os ossos mais afectados são os tubulares, particularmente a tíbia, fíbula ou clavícula, e os ossos da bacia e costelas. Embora raramente, podem ser afectados os ossos do crânio, vertebrae, escápulas e os ossos tubulares curtos das mãos e pés. Predominantemente surge na região diafisária ou na transição diáfise-metáfise dos ossos tubulares longos (14,17).

Os doentes queixam-se de dor localizada, frequentemente de carácter latejante, e de tumefacção. Por vezes pode ocorrer mal-estar geral, febre, alterações locais como calor, tumefacção dolorosa e aumento da VSE podem sugerir a presença de osteomielite (14,16).

Diagnóstico

A radiografia simples deve ser o primeiro exame a realizar após a suspeita de um sarcoma de Ewing. O aspecto radiográfico mais frequente é uma zona osteolítica, mal definida e localizada à diáfise óssea. A reacção periosteal com aspecto lamelar, frequentemente designada por “*casca de cebola*”, e uma massa grande de tecidos moles são comuns e altamente sugestivas, embora não sejam patognomónicas. As reacções periosteas

em “*raios de sol*” e *triângulo de Codman*, embora mais associadas ao osteossarcoma, são igualmente frequentes (14,16–18).

O sarcoma de Ewing é o sarcoma ósseo com maior percentagem de metastização aquando o diagnóstico, com cerca de 25% dos casos a apresentarem metástases à distância, nomeadamente ósseas, pulmonares e medulares (17,18).

A CT e a RM são exames importantes para a avaliação local da extensão tumoral. A CT é também importante no estudo da metastização à distância, nomeadamente a nível pulmonar. A CO desempenha um papel importante na detecção de metástases ósseas e a biópsia medular é essencial para excluir o envolvimento da medula óssea (14,16,18).

A biópsia é fundamental para o diagnóstico e para excluir a presença de osteomielite que constitui o principal diagnóstico diferencial (16,17)

Tratamento

O sarcoma de Ewing caracterizava-se por ser um tumor de mau prognóstico que só melhorou após o aparecimento dos novos fármacos de quimioterapia (14).

Actualmente, o tratamento que tem demonstrado mais eficácia e maior sobrevida conjuga a quimioterapia com a cirurgia e radioterapia (14,17).

A quimioterapia neoadjuvante é essencial porque um número considerável de doentes apresenta metástases na altura do diagnóstico. Permite, ainda, a redução da massa de tecidos moles que frequentemente acompanha a lesão óssea, melhorando a possibilidade de se proceder à cirurgia com salvação do membro (17). Seguidamente procede-se à excisão cirúrgica com margens alargadas, caso a localização do tumor seja favorável senão é possível recorrer-se primeiro à radioterapia seguida de excisão local (14).

A quimioterapia adjuvante deve ser realizada por um período de um ano (14).

A radioterapia tem como principal indicação as lesões inoperáveis ou como adjuvante nos casos em que as margens cirúrgicas não são adequadas. Embora o tumor seja extremamente radiosensível a radioterapia isolada não melhora a sobrevida. Alguns estudos têm revelado que a sua utilização conjuntamente com a cirurgia melhora o controlo local da doença (14,17).

Em alguns casos seleccionados pode realizar-se terapia HSCT, na qual se combinam as três modalidades terapêuticas em doses máximas procedendo-se posteriormente ao transplante de células estaminais hematopoiéticas como tratamento de suporte (17).

Prognóstico

Os factores de mau prognóstico mais importantes são a baixa percentagem de necrose tumoral pós quimioterapia (<90%), a presença de febre, anemia e elevação sérica da LDH (16,17). Outros factores menos importantes incluem, volume tumoral, extensão para os tecidos moles, metástases à apresentação, sexo masculino, idade > 12 anos e localizações menos favoráveis como na bacia (1,16,17).

As características genéticas também têm valor prognóstico. As fusões mais típicas EWS-FLI1 têm melhor prognóstico. A sobre expressão da proteína p53 e a perda do 16q são factores de pior prognóstico (17).

Com os meios de diagnóstico e terapêuticas actuais, as taxas de sobrevida são de aproximadamente 70% para doentes sem metástases (14).

MIELOMA MÚLTIPLO

O MM é uma neoplasia maligna hematológica da medula óssea com predomínio de plasmócitos (7,8,14).

As manifestações ósseas devem-se à proliferação celular da medula óssea, ao aumento da actividade osteoclástica e supressão dos osteoblastos, traduzindo-se em osteoporose e lesões líticas discretas por todo o esqueleto (14). Caracteristicamente, existe produção excessiva de uma imunoglobulina monoclonal detectável no plasma e/ou na urina (8).

Corresponde a 1% de todas as neoplasias malignas e ocupa o primeiro lugar das neoplasias malignas ósseas primárias. A maioria dos doentes tem mais de 60 anos e é raro antes dos 40 anos. Predomina no sexo masculino e nos indivíduos de raça negra (6–8).

Etiopatogenia

A etiologia permanece por esclarecer. Apenas foram reconhecidos os factores de risco para o seu desenvolvimento, dos quais se destacam a exposição à radiação e as profissões com exposição a químicos como os agricultores, trabalhadores de madeira, couro ou derivados do petróleo (19).

O distúrbio predominante consiste na proliferação de um clone de plasmócitos responsáveis pela produção de uma imunoglobulina monoclonal (paraproteína) e/ou cadeias leves livres (proteína de Bence Jones) ou não ocorrer produção de ambas. Na maioria dos casos (80%) é possível a detecção sérica da paraproteína sendo normalmente uma IgG ou IgA (8).

O número elevado de plasmócitos na medula óssea interage com as células do estroma ósseo promovendo a activação dos osteoclastos num processo dependente da produção de IL-6 e RANK-L. Os restantes linfócitos B são inibidos levando à redução das imunoglobulinas policlonais predispondo o individuo para infecções (8).

Manifestações Clínicas e Laboratoriais

O sintoma mais comum e incapacitante é a dor óssea precipitada pelo movimento, ao contrário da dor provocada por metástases ósseas que piora à noite. Uma dor localizada e persistente geralmente indica fractura patológica que, quando ocorre nas vertebrae, pode causar compressão medular. A destruição óssea pode resultar em hipercalemia cuja sintomatologia inclui sede, poliúria e dor abdominal (8,14,19).

A susceptibilidade aumentada para infecções, como pneumonias e pielonefrites, é o segundo problema clínico mais comum dos doentes com MM (19).

A insuficiência renal ocorre em cerca de 25% dos doentes tendo como principal causa a hipercalemia. Existe proteinúria composta quase exclusivamente por cadeias leves (8,19).

A anemia é muito frequente à apresentação e em aproximadamente 80% dos doentes é normocítica normocrômica (19).

Outras manifestações incluem a amiloidose, neuropatia e distúrbios da coagulação (14,19).

Diagnóstico

Numa abordagem inicial deve-se requisitar um hemograma completo com contagem leucocitária, perfil bioquímico e uma radiografia das áreas sintomáticas.

Em muitos casos a radiografia mostra apenas uma osteopenia generalizada, no entanto a radiografia clássica demonstra múltiplas lesões osteolíticas e fracturas compressivas de vertebrae (14).

A electroforese plasmática, urinária e um medulograma são essenciais para confirmar o diagnóstico. A electroforese permite detectar a presença de uma gamapatia monoclonal com a diminuição das restantes imunoglobulinas policlonais. O medulograma evidencia plasmocitose com mais de 10% de plasmócitos (8,14,19).

Estadiamento

O sistema de estadiamento mais utilizado foi proposto por Durie e Salmon em 1975, no qual são consideradas o número de lesões ósseas líticas detectadas por radiografia de corpo inteiro. Em 2003 este sistema foi revisto e passou a incluir a RM e a FDG-PET, tornando-se o sistema de estadiamento *Durie/Salmon Plus* (20,21), representado no **quadro 2**.

Sistema de Estadiamento <i>Durie/Salmon Plus</i>		
Classificação	Resultados Imagiológicos	
Gamapatia Monoclonal de significado incerto	Todos negativos	
Estadio 1 (A*)	Pode evidenciar plasmocitoma isolado ou doença limitada	
Mieloma Múltiplo	Estadio 1 (B*)	<5 LF*; doença difusa ligeira
	Estadio 2 (A/B)	5 – 20 LF; doença difusa moderada
	Estadio 3 (A/B)	> 20 LF; doença difusa severa

***A** – Creatinina sérica <2 mg/dl, sem envolvimento extramedular
***B** – Creatinina sérica > 2 mg/dl, com envolvimento extramedular
***LF** – Lesões focais ósseas

Quadro 2 – Sistema de estadiamento Durie/Salmon Plus adaptado de (20,21).

Tratamento

O tratamento imediato envolve o controlo da dor, que pode incluir o tratamento de fracturas patológicas, e o tratamento de suporte com correcção hidroelectrolítica e se necessário a correcção da hipercalcemia com o recurso a bifosfonatos (8,14).

A dor responde bem à analgesia com AINE, no entanto é necessária precaução devido à toxicidade renal. Em alguns casos pode recorrer-se à radioterapia (8,14).

As fracturas são corrigidas recorrendo à fixação interna com o preenchimento das cavidades com cimento de metilmetacrilato. As fracturas da coluna vertebral requerem a estabilização imediata devido ao risco de compressão medular (14).

O tratamento específico pode prolongar significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos doentes dependendo do facto de o doente ser ou não candidato a TA (19).

Caso seja candidato a TA o regime terapêutico recomendado inclui a associação dos novos agentes como a talidomida, bortezomib e lenalidomida com corticóides em pulsos. Nas situações em que o doente não é candidato a transplante deve optar-se pela utilização de agentes alquilantes como a melfalana em pulsos intermitentes (19).

Prognóstico

Actualmente, a sobrevida média dos doentes com MM varia entre 7 a 8 anos podendo ser mais de 10 anos para doentes mais jovens (19).

O factor de prognóstico mais importante são os níveis séricos de β_2 -microglobulina que quanto menores melhor a sobrevida (8,19).

METÁSTASES ÓSSEAS

As metástases ósseas são as neoplasias malignas ósseas mais frequentes e a sua prevalência tem vindo a aumentar devido aos novos tratamentos oncológicos que permitiram aumentar a sobrevida aos doentes oncológicos. Constituem o processo final da progressão tumoral e de uma forma geral eram encaradas como uma fase terminal da doença. Contudo este panorama tem-se alterado sendo possível actualmente obter sobrevidas longas com boa qualidade de vida (4).

A maioria dos doentes com metastização óssea tem mais de 50 anos e a partir desta idade as metástases ósseas são mais frequentes que todos os tumores ósseos primários (4,14).

Os carcinomas da mama, próstata, pulmão, rim e tiróide são responsáveis por 93% das metástases ósseas (5). O carcinoma da mama é o principal responsável, seguido, por ordem decrescente, pelos carcinomas da próstata, rim, pulmão, tiróide, bexiga e trato gastrointestinal (14). Os carcinomas da bexiga e recto apresentam baixas taxas de metastização óssea, mas a sua elevada prevalência leva a que as metástases ósseas originadas por estes sejam relativamente comuns (4).

Cerca de 30% de todos os doentes com carcinomas desenvolvem metástases ósseas conhecidas mas estudos em autópsias revelaram que cerca de 70% dos doentes com carcinoma da mama e próstata apresentavam metástases ósseas (4).

A maioria das metástases ósseas são osteolíticas e uma vez que o carcinoma da mama é o principal responsável por estas, 50% das fracturas patológicas associadas a metástases surgem nos casos de carcinoma da mama (4). As metástases ósseas osteoblásticas são raras e devem-se geralmente a carcinoma da próstata, embora em cerca de um terço dos casos de carcinoma da mama as metástases sejam osteoblásticas (4,14).

As metástases ósseas surgem nos ossos com medula óssea vermelha persistente. Cerca de 50 a 70% das metástases ósseas afectam a coluna vertebral. Aproximadamente 70% situam-se na coluna dorsal, 20% na coluna lombar e as restantes na coluna cervical. A porção anterior do corpo vertebral é a mais atingida seguindo-se os pedículos e as lâminas (4,14).

Patogénese

O mecanismo de metastização óssea ainda não está totalmente esclarecido embora já se conheça muito do complexo processo de interacção entre as células tumorais e as células da matriz óssea. O microambiente ósseo caracterizado por hipoxia, acidez e cálcio extracelular predispõe à activação de várias cascatas de sinalização que estimulam a activação celular com

crescimento tumoral e destruição óssea (5). Alguns dos principais intervenientes a nível molecular foram já identificados destacando-se a PTH-rP, o TGF- β e o RANKL(4).

A análise das lesões osteolíticas indica que a destruição óssea é levada a cabo pelos osteoclastos e não pelas células tumorais, sugerindo um ciclo vicioso de estimulação recíproca entre as células tumorais e as células da matriz óssea. As células tumorais produzem factores estimulantes dos osteoclastos cuja actividade de reabsorção óssea produz factores de crescimento que, por sua vez, estimulam as células tumorais. O TGF- β e a PTH-rP assumem-se, respectivamente, como o principal factor de crescimento das células tumorais e como o principal estimulante da reabsorção óssea (4).

O RANKL é um membro da família de citocinas de TNF e estimula a diferenciação e activação dos osteoclastos. A OPG inibe o RANKL impedindo a activação dos osteoclastos. Pensa-se que o aumento da reabsorção óssea em torno de metástases ósseas resulta do aumento da expressão de RANKL sendo que esta pode ser modulada por factores como a PTH-rP (4).

Clínica

A dor é o sintoma mais frequente, por vezes único, dos doentes com metástases ósseas. Caracteristicamente é uma dor surda, sem características mecânicas e com aumento progressivo da intensidade (4,14).

Alguns casos permanecem assintomáticos e as metástases são descobertas acidentalmente em exames imagiológicos ou após uma fractura patológica mais comum a nível vertebral. Sempre que um doente com mais de 50 anos apresente dor súbita localizada à coluna ou coxa deve suspeitar-se de fractura patológica e excluir a presença de metástases vertebrais (4,14).

O compromisso neurológico, decorrente da compressão radicular ou medular, ocorre em cerca de 5% dos casos e, destes, 50% desenvolvem perturbações motoras ou sensitivas e cerca de 50% têm disfunção esfíncteriana. Sem tratamento a disfunção neurológica progride acabando por incapacitar o doente impedindo-o de caminhar e em cerca de 15% ocorre paraplegia (4).

A hipercalcemia ocorre em cerca de 10% dos doentes. É mais comum em metástases osteolíticas, manifestando-se por fadiga, confusão, depressão, anorexia, vômitos, dor abdominal, pancreatite e poliúria. O tratamento é urgente envolvendo a hidratação do doente e a utilização de bifosfonatos ou calcitonina para prevenir a ocorrência de arritmias cardíacas ou coma (4,14).

Diagnóstico

A radiografia é um bom exame para a detecção de metástases ósseas e para a identificação de fracturas patológicas. As metástases são osteolíticas e surgem como áreas de densidade diminuída a nível da medula ou produzem um padrão “ratado” no córtex. Por vezes é evidente uma destruição óssea marcada com ou sem fractura patológica (14).

A CO com ^{99m}Tc -MDP é um exame sensível para a detecção de metástases ósseas silenciosas (14).

Outros exames complementares como o doseamento de marcadores tumorais, FA e ácida são frequentemente requisitados, quer no contexto de um carcinoma primário já conhecido quer na sua pesquisa (14).

Tratamento

Pela altura em que um doente desenvolve metástases ósseas o prognóstico é geralmente mau e o paradigma do tratamento consiste na radioterapia e bifosfonatos. Em

certos casos, o tratamento agressivo recorrendo a quimioterapia, radioterapia e cirurgia direccionadas a uma metástase única e ao tumor primário pode ser recompensador (4,14).

O tratamento é quase sempre paliativo e os principais objectivos consistem no controlo dos sintomas locais, na manutenção da função e mobilidade, na prevenção das fracturas patológicas e no alívio eficaz da dor (4).

O tratamento médico começa pela analgesia que nos casos terminais e de dor intratável pode requerer a utilização de opiáceos e antiepilépticos (dor neuropática) (4,14).

Os bifosfonatos ajudam a diminuir o número de intercorrências relacionadas com as metástases ósseas e suspeita-se que possam ter actividade anti-tumoral (4).

O tratamento endócrino tem indicação nos tumores sensíveis como o cancro da mama e próstata sendo eficaz na estabilização da doença (4,14).

A imunoterapia está ainda no seu início e um dos potenciais alvos é a PTH-rP que uma vez inibida por anticorpos deixaria de induzir a reabsorção óssea (4).

A radioterapia é utilizada sobretudo no alívio local da dor com mais eficácia nas metástases de cancro da mama ou próstata uma vez que estes são os mais radiosensíveis (4).

O tratamento cirúrgico é utilizado fundamentalmente em três situações, para prevenção ou tratamento de fracturas patológicas, para a prevenção ou alívio do compromisso neurológico radicular e na tentativa de excisão curativa. A prevenção de fracturas patológicas permite impedir o sofrimento desnecessário do doente, melhorar a sua qualidade de vida e facilitar os tratamentos subsequentes. O sistema de pontuação de Mirel, baseado nos sintomas, localização e tamanho das metástases permite prever o risco de fractura patológica sendo que uma pontuação igual ou superior a 8 acarreta um elevado risco estando indicada a estabilização preventiva. Existem diversas formas de estabilização das lesões ósseas que dependem da sua localização, tamanho e percentagem do osso envolvida. Nas lesões diafisárias está indicada a afixação interna que na maioria dos casos é realizada recorrendo a

cavilhas intramedulares. Quando as lesões apresentam localizações mais complicadas como a proximidade a articulações utilizam-se outros métodos de estabilização que podem envolver a fixação com placas e parafusos ou a excisão do segmento ósseo com reconstrução por endoprótese (4,14).

A cirurgia é cada vez mais utilizada para o tratamento de dor persistente localizada à coluna vertebral, dos *deficits* neurológicos progressivos e situações em que a espinhal medula se encontra ameaçada. As situações em que se verifiquem sinais ou sintomas de compressão medular o tratamento é urgente e deve proceder-se a estabilização da coluna podendo ser necessário proceder a vertebretomias (4,14).

A excisão de uma metástase óssea com intuito curativo só é levada a cabo quando se trata de uma lesão solitária e cuja excisão possa vir a melhorar a sobrevida do doente (4).

Prognóstico

Os critérios propostos por Bauer são ainda hoje os principais factores de prognóstico utilizados sendo eles a presença de uma metástase solitária, tumor primário da mama ou rim, ausência de fracturas patológicas, ausência de metástases viscerais e ausência de tumor pulmonar. A sobrevida a um ano é de aproximadamente 50% para doentes que satisfaçam 4 ou 5 critérios, no entanto para doentes com 0-1 critérios nenhum sobrevive mais de um ano e a maioria morre antes dos 6 meses (14).

Actualmente a sobrevida a 5 anos dos doentes com metástases ósseas de carcinomas da tiróide, rim e próstata situa-se nos 30 – 40%. Para metástases solitárias de carcinomas da mama ou rim a sobrevida situa-se nos 40 – 50%. As situações de metastização óssea com o carcinoma primário localizado nos pulmões continuam a ter um prognóstico sombrio com a esperança de vida inferior a 3 meses (4).

II - PET E PET/CT

A PET é um exame imagiológico de medicina nuclear que utiliza radiofármacos para estudar processos fisiológicos *in vivo*. O avanço na área da biologia molecular permitiu compreender melhor alguns processos fisiológicos comuns à maioria das neoplasias, nos quais os radiofármacos são capazes de participar, permitindo assim a obtenção do seu estudo funcional com claras vantagens no diagnóstico, tratamento e prognóstico dos doentes (12,22,23).

As vantagens da utilização da PET e PET/CT no estudo de alguns tumores estão bem documentadas, nomeadamente no cancro do pulmão de não pequenas células, no cancro colorectal, cancro esofágico, linfoma e cancro da cabeça e pescoço (13,22). Existe pouca evidência relativa à utilização da PET/CT no estudo das neoplasias músculo-esqueléticas, contudo, esta tem vindo a aumentar demonstrando o benefício adicional da utilização da PET/CT em conjunto com os métodos tradicionais de imagem (13).

RADIOFÁRMACOS

Os radiofármacos consistem na associação entre um radionuclídeo e um traçador. O radionuclídeo permite, através do seu decaimento, a detecção da biodistribuição do traçador, que sendo análogo de uma substância fisiológica é capaz de integrar os processos fisiológicos em que esta participa (23).

O principal traçador utilizado com o ^{18}F é a FDG, um análogo sintético da glucose, que assume particular importância no estudo das neoplasias malignas(22,23).

A ^{18}F -FDG entra para as células pelo mesmo mecanismo da glucose, ou seja, por transporte facilitado através dos transportadores de glucose (GLUT). Após entrar nas células, à semelhança da glucose, sofre fosforilação, no início da glicólise, transformando-se em

FDG-6-fosfato. A sua metabolização é interrompida nesta fase ficando presa no interior das células (**Figura 1**) (12).

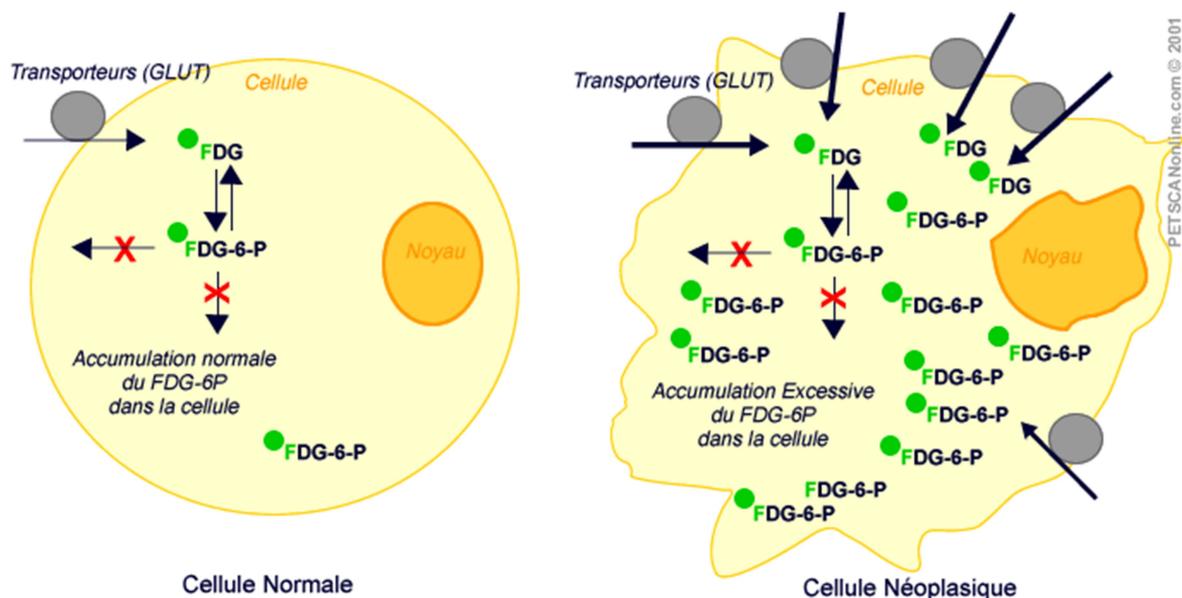


Figura 1 - Ilustração da captação e metabolização da ^{18}F -FDG pela célula normal e pela célula neoplásica traduzindo o efeito de Warburg. (Retirado do sítio da internet <http://www.petscanonline.com>).

As células malignas apresentam um aumento da utilização da glucose por hiperexpressão de GLUTs e sobrerregulação da hexoquinase.

A ^{18}F -FDG é o radiofármaco mais utilizado no estudo por PET, evidenciando o aumento da actividade glicolítica da maioria dos tumores (22).

PROCESSO FÍSICO BÁSICO

Os radionuclídeos utilizados na PET decaem pela emissão de um positrão que consiste num electrão carregado positivamente. Após a sua emissão, o positrão rapidamente colide com um electrão ocorrendo a sua aniquilação (**Figura 2**), da qual resulta a emissão de dois fótons (raios γ) de alta energia (511 KeV) que se deslocam em direcções opostas (12,22).

Quando ocorre a colisão entre o positrão e o electrão estes encontram-se em movimento, pelo que os fótons resultantes da aniquilação não se deslocam em direcções exactamente opostas, isto é, o ângulo entre eles não é exactamente 180°. Contudo, o processo de aquisição de imagem da PET assume que os fótons se deslocam em direcções exactamente opostas traduzindo-se num erro de alguns milímetros na determinação do ponto de aniquilação com consequente diminuição da resolução espacial. Outro factor que diminuiu ainda mais a resolução espacial da PET reside no facto de o positrão ser capaz de se deslocar alguns milímetros através dos tecidos, pelo que o ponto de emissão (onde realmente o radiofármaco foi assimilado) difere do ponto de aniquilação. Por estes motivos a resolução espacial máxima obtida pela PET é ligeiramente inferior a 3 mm, mesmo nos *scanners* PET mais recentes (22).

EQUIPAMENTO

Os *scanners* PET mais recentes são compostos por anéis constituídos por pequenos detectores de radiação gama, de pequenas dimensões, organizados em blocos de detecção, de modo a aumentar a resolução espacial. Cada bloco de detecção está acoplado a vários tubos fotomultiplicadores, normalmente quatro, e no seu conjunto os blocos de detecção estão organizados segundo uma geometria circular, podendo cada anel chegar a conter 250 blocos de detecção (12,22,24).

Os *scanners* recentes costumam ser constituídos por um sistema de 25 anéis adjacentes permitindo um campo de visão axial de cerca de 15 cm.

Nos sistemas híbridos o *scanner* incorpora uma componente de CT (**Figura 2**).

Recentemente surgiram *scanners* híbridos de PET/RM (22).

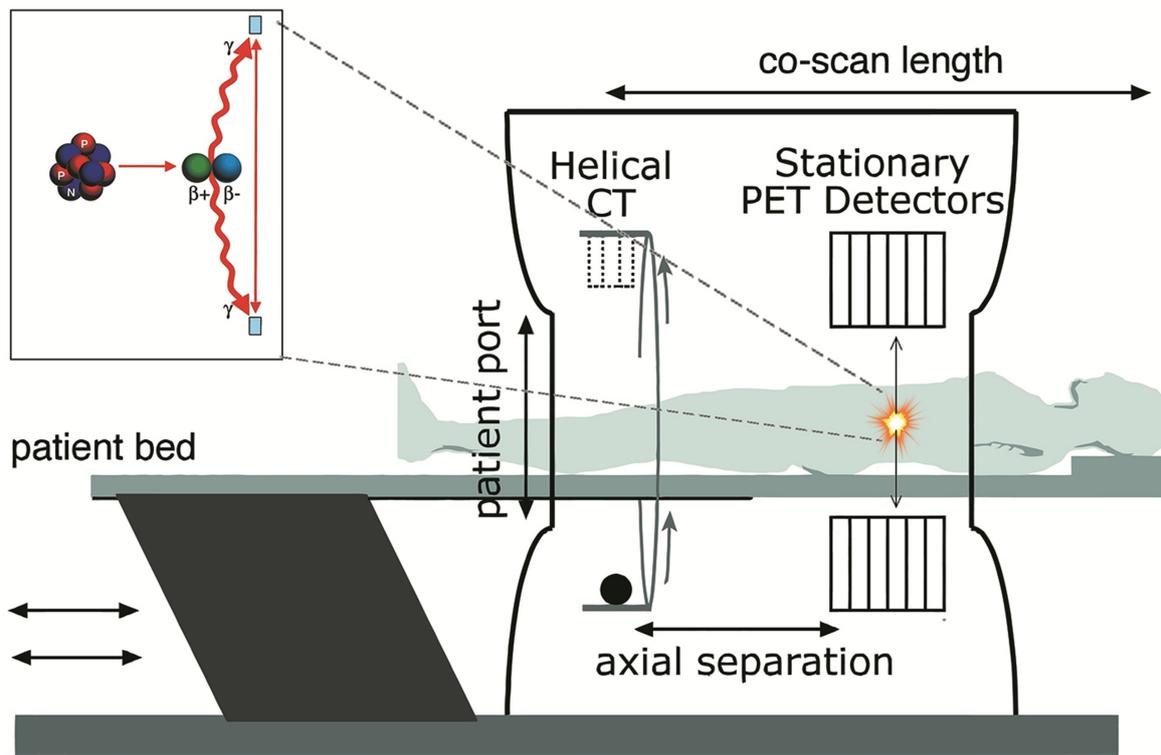


Figura 2 – Esquema da arquitectura básica de um *scanner* PET/CT e do processo físico básico. Adaptado do sitio de internet <http://courses.washington.edu/bioen508/> e de (12).

AQUISIÇÃO DA IMAGEM

Os fótons de alta energia emitidos aquando a aniquilação do par positrão-electrão vão colidir contra os detectores, constituídos por cristais de cintilação. Ao serem absorvidos emitem fluorescência que os tubos fotomultiplicadores convertem em impulsos eléctricos com magnitude proporcional à energia do raio gama absorvido pelo cristal (22).

O deslocamento característico em direcções opostas dos raios gama provenientes da aniquilação permite que, quando estes são detectados, se possa definir uma linha ao longo do doente na qual ocorreu a referida aniquilação (LOR). Aproveitando esta característica, os *scanners* PET estão programados para identificarem pares de raios gama detectados quase simultaneamente, tipicamente durante um intervalo de 10 ns, em detectores diametralmente

opostos. Este mecanismo de aquisição baseado na detecção coincidente assume que os pares de raios gama coincidentes provêm da mesma aniquilação, pelo que a linha traçada por estes permite localizar as moléculas do radiofármaco no interior do doente (22,25).

A detecção coincidente permite também a realização de uma colimação electrónica, isto porque os raios gama detectados fora da janela de tempo estipulada são considerados eventos isolados e descartados pelo sistema. Este processo torna a PET muito mais eficiente que as outras técnicas de medicina nuclear (12).

Os doentes devem estar em jejum durante 4 a 6 horas com o objectivo de aumentar a captação de ^{18}F -FDG pelos tumores. A glicémia deve ser inferior a 180 mg/dl, uma vez que a captação de ^{18}F -FDG pelas células é inibida competitivamente pela glucose. Após injeção intravenosa de ^{18}F -FDG o doente é instruído a permanecer em repouso de modo a reduzir ao mínimo a captação fisiológica de ^{18}F -FDG pelos músculos. Após um período de captação de cerca de 60 min inicia-se o exame. Nos novos *scanners* híbridos se realiza-se primeiro a CT seguida, imediatamente, pela realização da PET sem qualquer alteração na posição do doente. Normalmente são necessárias cerca de 6 a 9 posições da cama automática (22,24,25).

PET/CT

As imagens obtidas na PET têm pouco detalhe anatómico, em virtude da baixa resolução espacial inerente à técnica. A análise das imagens da PET beneficia muito da sua comparação com imagens obtidas por técnicas de alta resolução e detalhe anatómico como a CT e a RM (12,24).

A união das duas técnicas tem como principais vantagens a correcção do efeito de atenuação dos raios gama presente nas imagens PET de uma forma rápida e com baixo ruído e a aquisição de imagens com elevado detalhe anatómico permitindo uma melhor localização

das zonas de captação do radiofármaco e uma informação diagnóstica complementar no que diz respeito a características não visualizáveis nas imagens PET (26).

A visualização em simultâneo das imagens da PET e da CT proporciona vantagens recíprocas entre os dois tipos de imagem. A informação anatómica detalhada proporcionada pela CT permite localizar e distinguir com elevada precisão zonas de captação aumentada do radiofármaco correspondentes, ou não, a lesões patológicas. A informação metabólica proporcionada pela PET aumenta a sensibilidade para a detecção de neoplasias malignas em situações em que as alterações morfológicas são ténues ou inexistentes (26). Estima-se que a PET/CT aumenta a precisão diagnóstica em cerca de 20% a 25% quando comparada com cada uma das técnicas isoladas (24).

Um *scanner* PET/CT consiste em duas unidades distintas, a *gantry* CT à frente seguido da *gantry* PET, montados num suporte único (**Figura 2**). Uma vez que este sistema de duas *gantrys* obriga a existência de dois campos de visão distintos e separados por uma distância fixa a aquisição de imagem obriga ao seu alinhamento, que pode ser realizado manualmente ou de uma forma automática recorrendo a um topograma. O *scanner* possui ainda uma mesa mecânica onde o doente se deita, responsável pela sua deslocação ao longo dos campos de exame de uma forma controlada e sincronizada (24,26).

Os protocolos são semelhantes aos já descritos para a PET isolada, sendo que na PET/CT, após a injeção do radiofármaco e consequente período de captação, o doente é posicionado sobre a mesa de exame realizando, de seguida, um topograma consistindo numa radiografia, rápida e de baixa dosagem. O topograma permite planear a aquisição com correspondência entre as duas modalidades. Seguidamente é realizada a CT e inicia-se de imediato a reconstrução da imagem. Simultaneamente o doente é automaticamente posicionado para a realização da PET iniciando-se a sua aquisição. Assim que a reconstrução da CT é completada são calculados os factores de atenuação sendo aplicados na reconstrução

das imagens da PET à medida que estas se tornam disponíveis. No final da aquisição e reconstrução das imagens é possível visualizar o resultado da fusão das imagens das duas modalidades (24,26).

INTERPRETAÇÃO

As imagens permitem a análise morfológica da lesão tumoral e a avaliação do seu metabolismo de uma forma qualitativa e semi-quantitativa. Existem diversos métodos para avaliar a captação tumoral do radiofármaco, podendo consistir apenas na inspecção visual ou em métodos como o SUV. O SUV é um método de avaliação semi-quantitativa da captação numa determinada ROI, aplicada numa imagem estática. Define-se como a razão entre a actividade tecidual do radiofármaco numa determinada ROI e a dose do radiofármaco injectada multiplicada por um factor de calibração, normalmente o peso do doente (12,24).

Numa determinada ROI podemos obter o SUV mínimo, máximo e médio. O SUV médio corresponde à média dos valores de todos os pixéis das ROI, enquanto os SUV máximo e mínimo correspondem, respectivamente, aos valores dos pixéis com maior e menor SUV (12).

III - PAPEL DA PET/CT NOS SARCOMAS ÓSSEOS

A PET, contrariamente à imagiologia convencional, proporciona informação privilegiada relativamente ao metabolismo tumoral com um grande potencial na caracterização de lesões indeterminadas e orientação do local de biópsia, aspecto particularmente importante em muitos sarcomas que são constituídos por vários tipos celulares. Com o advento da PET/CT as potencialidades desta técnica aumentaram

contribuindo para o crescente interesse na sua utilização para a avaliação de neoplasias ósseas malignas (13).

A PET/CT pode, potencialmente, ser utilizada no estudo das neoplasias ósseas malignas com diversos objectivos, como diferenciação entre lesões benignas e malignas, orientação da biópsia, estadiamento, avaliação da resposta ao tratamento, detecção de recorrências e avaliação de prognóstico. Apresenta um papel e relevância diferentes de acordo com as diferentes neoplasias ósseas (10,13,27).

BENIGNO VS MALIGNO

O SUV é a ferramenta de eleição utilizada para caracterizar uma neoplasia como benigna ou maligna. Baseia-se no efeito de Warburg (13) que evidencia o aumento da glicólise celular demonstrada pela maioria das células cancerígenas (**Figura 1**). Os primeiros estudos realizados demonstravam uma grande capacidade da PET na diferenciação das neoplasias benignas e malignas, contudo estudos mais recentes demonstram que, apesar de existir uma diferença estatisticamente significativa entre os SUVmax das lesões benignas e malignas, existe também uma sobreposição significativa (**Gráfico 1**). Assim, a utilização da PET para a distinção entre tumores ósseos benignos e malignos tem sido alvo de alguma controvérsia (13,28,29).

Um estudo realizado com 52 lesões ósseas primárias demonstrou diferenças estatisticamente significativas na captação de ^{18}F -FDG entre lesões benignas e malignas com valores de SUVmean de 2,18 e 4,34, respectivamente. Os maiores valores de SUVmax representando maior captação de ^{18}F -FDG, foram observados no linfoma ósseo e no sarcoma de Ewing. Valores intermédios foram observados no osteossarcoma e valores baixos foram observados no condrossarcoma (13). Estes resultados são consistentes com outros estudos realizados (28–30). Todos referem uma sobreposição significativa de valores de SUV entre as

lesões benignas e malignas, sobretudo de baixo grau, tendo como consequência um número significativo de falsos positivos e falsos negativos. Adicionalmente são também descritas lesões que apresentam uma grande variação relativamente à captação de ^{18}F -FDG e consequentes valores de SUV, especialmente a displasia fibrosa mas também as metástases ósseas e o MM, podendo apresentar valores de SUVmax baixos ou muito elevados (29,30).

As lesões benignas que comprovadamente são fonte de falsos positivos por apresentarem uma elevada captação de ^{18}F -FDG e consequentemente valores elevados de SUVmax são os tumores com grande conteúdo de células gigantes (tumores de células gigantes, osteoblastomas e quisto aneurismático ósseo), lesões fibrosas como a displasia fibrosa, tuberculose óssea, HLC e osteomielite. Os valores de SUVmax são substancialmente mais baixos nas restantes lesões benignas como o encondroma (**Figura 3**) e osteocondroma (13,29,30).

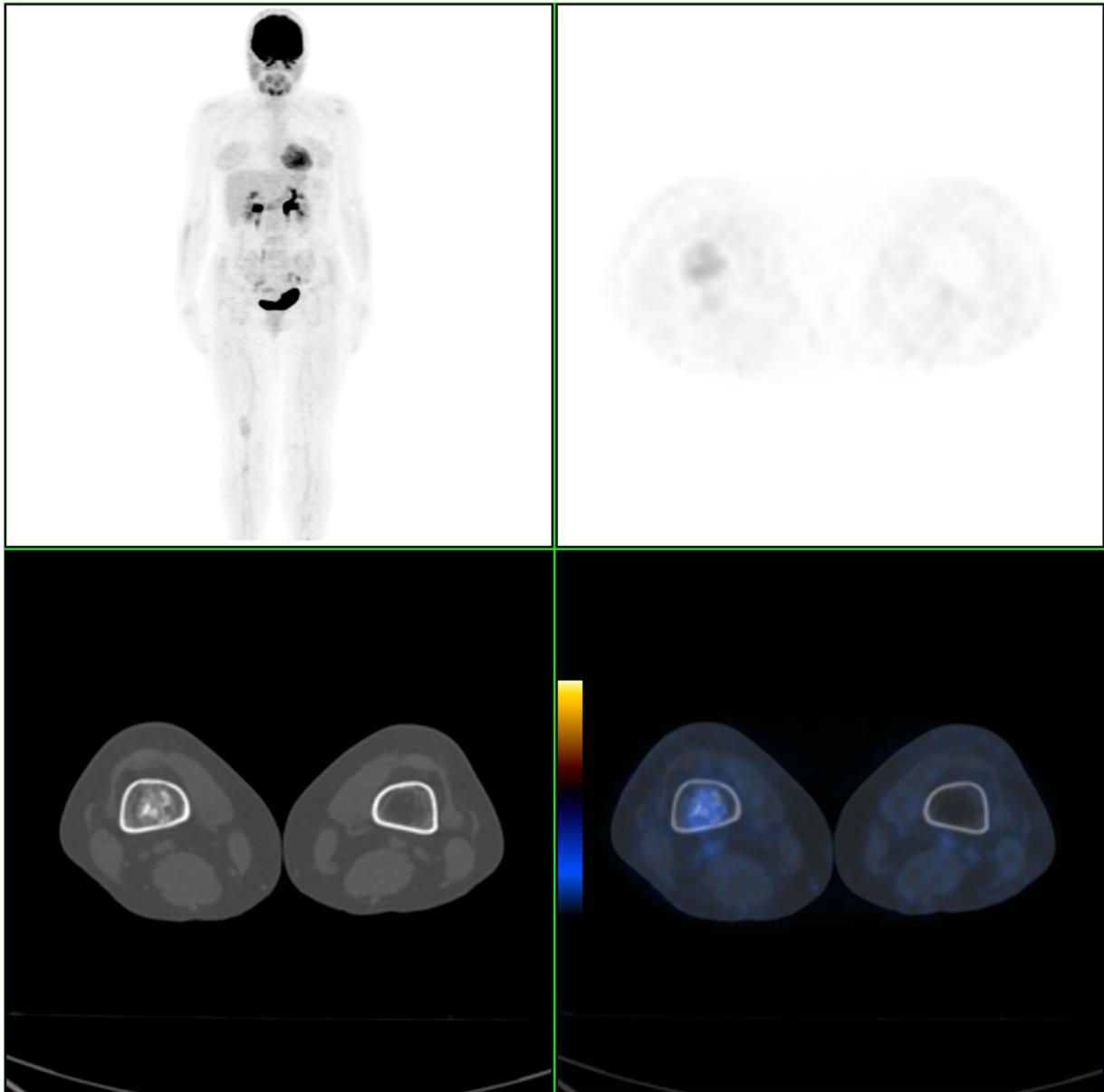


Figura 3 – PET/CT de encondroma da perna direita. SUVmax de 1,8. Imagem cedida pelo serviço de medicina nuclear do HUC - CHUC.

Permanece por esclarecer o motivo pelo qual as lesões benignas descritas apresentam uma elevada captação de glucose e consequentemente de ^{18}F -FDG, contudo existem autores que defendem que as células gigantes e os histiócitos derivam da linhagem monócito-macrófago, células cuja energia deriva predominantemente da glicólise intracelular podendo ajudar a explicar a elevada captação de glucose destas lesões (29,30).

Os condrossarcomas são os principais responsáveis pelos falsos negativos uma vez que apresentam valores de SUVmax baixos (30).

Vários esforços têm sido feitos para tentar ultrapassar a problemática dos falsos positivos e falsos negativos. Um dos estudos efectuados centrou-se na obtenção de imagens PET em *dual-time*, obtendo-se um *scan* inicial 1h após a injeção do radiofármaco e outro *scan* tardio 2h após a injeção. Foram analisados os valores de SUV da PET inicial e da PET tardia através dos quais se calculou o IR. A análise do IR demonstrou uma diferença estatisticamente significativa do IR das lesões benignas comparativamente ao IR das lesões malignas, indicando que a utilização da técnica em *dual-time* pode melhorar a capacidade diagnóstica da PET/CT (30).

Um dos problemas com alguns destes estudos reside no fato de terem sido realizados com *scanners* de PET sem componente CT, ou pelo fato de a imagem obtida por CT ter sido utilizada somente para efeitos de correcção de atenuação. Recentemente, um estudo centrado nesta questão concluiu que a interpretação dedicada das imagens de CT aumenta significativamente a capacidade da FDG-PET/CT em diferenciar lesões ósseas benignas de malignas, comparativamente à PET isolada. Os exemplos mais significativos são a displasia fibrosa e o condrossarcoma, cuja imagem obtida por CT pode facultar características patognomónicas, permitindo excluir a falsa positividade ou negatividade da PET, respectivamente (31).

CLASSIFICAÇÃO TUMORAL

A detecção precoce e uma classificação histopatológica precisa são factores importantíssimos nos SO com grande influência no prognóstico. Diagnósticos errados baseados em técnicas imagiológicas inadequadas podem conduzir a tratamentos inapropriados, quer em excesso para as lesões benignas ou malignas de baixo grau, quer deficitário para as lesões malignas de alto grau. Assim, a biópsia das lesões tumorais é

frequentemente necessária para o diagnóstico e para uma correta classificação histopatológica. Contudo, existem ainda casos de diagnósticos e classificações histopatológicas erradas resultantes de biópsias de áreas não representativas da constituição e comportamento gerais da lesão (32).

A acumulação da ^{18}F -FDG em áreas de maior metabolismo levou a que se tentasse utilizar a PET para a classificação não invasiva do grau tumoral. Existem alguns estudos que revelam uma captação de ^{18}F -FDG significativamente maior nos sarcomas de alto grau comparativamente com os sarcomas de baixo grau, tanto para sarcomas dos tecidos moles como para os SO. No entanto, de forma semelhante à utilização da PET para a distinção entre lesões benignas e malignas, verifica-se uma grande sobreposição nos valores de SUVmax para os diferentes graus dos sarcomas (**Gráfico 1**)(10,33).

O estudo conduzido por Folpe et al. revelou uma forte associação entre um SUV elevado e um maior grau histopatológico, com diferenças significativas entre os SUV dos sarcomas de grau II e III comparativamente aos SUV dos sarcomas de grau I. Foi ainda demonstrado que valores elevados de SUV estavam relacionados com hiperplasticidade, elevada actividade mitótica e maior expressão de p53 (29,33).

Um estudo recente em que foram avaliados retrospectivamente 212 casos demonstrou resultados semelhantes com uma diferença estatisticamente significativa dos valores de SUV para os sarcomas de alto e baixo grau. Neste estudo o *cut-off* utilizado para o valor de SUV foi 6,5 e todas as lesões que apresentavam valores de SUV superiores eram de alto grau. Este estudo demonstrou ainda a excelente sensibilidade da FDG-PET/CT na detecção de 52 casos de SO (sensibilidade de 94,6%), sendo um dos primeiros estudos que avaliou a utilidade da técnica híbrida com componente CT para a detecção e classificação dos STM e SO (33).

Bischoff et al. conduziram recentemente um estudo com o propósito de avaliar prospectivamente as vantagens da PET/CT relativamente à PET e à CT isoladas na avaliação

inicial dos sarcomas. Os resultados obtidos estão de acordo com os estudos existentes, revelando claras diferenças entre os sarcomas de grau II/ III e os de grau I com sobreposição significativa entre eles e entre lesões benignas, com a demonstração adicional que os sarcomas de Ewing de Grau IV apresentam valores de SUV inferiores a outros sarcomas de grau III. Os autores concluem que os resultados da PET/CT são ligeiramente superiores somente quando comparados com os resultados da PET isolada e que o seu verdadeiro valor reside, não na avaliação da malignidade dos sarcomas músculo-esqueléticos, mas no proporcionar de um melhor planeamento cirúrgico (32).

Alguns autores procuraram uma solução para a sobreposição dos valores SUV verificada na maioria dos estudos, tendo utilizado como alternativa o radiofármaco ^{18}F - FLT, um análogo da pirimidina que é fosforilada pela enzima TK1 ficando presa no interior das células (10). A desregulação do ciclo celular é um requisito para a carcinogénese e presumivelmente mais específico que o consumo de glucose (34). Durante a síntese de DNA ocorre o aumento da atividade da TK1 traduzindo-se numa maior acumulação da ^{18}F - FLT, permitindo que esta traduza com precisão a síntese de DNA, colmatando a falta de especificidade inerente à ^{18}F -FDG (10). O resultado mais importante deste estudo reside na captação significativamente maior nos sarcomas de alto grau (II/III) comparativamente aos sarcomas de baixo grau (I) sem ter sido observada sobreposição para os valores de SUVmean dos dois grupos de sarcomas. Contudo, também se verificou uma sobreposição nos valores de SUV entre as lesões benignas e sarcomas de baixo grau. O aumento de captação do radiofármaco foi verificado nas lesões benignas que continham medula óssea normal, cuja atividade normal demonstra uma proliferação aumentada e poderá explicar a sobreposição com os sarcomas de baixo grau. Este estudo envolveu um número reduzido de doentes (22e 10 referiam-se a lesões ósseas, pelo que mais estudos são necessários para comprovar a superioridade da FLT-PET relativamente à FDG-PET (34).

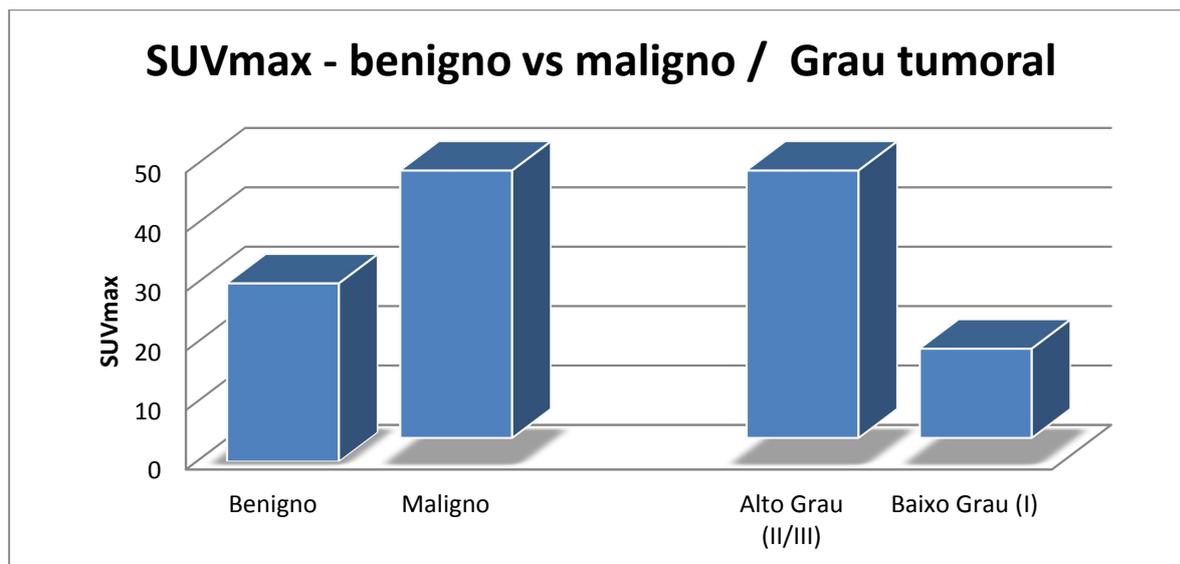


Gráfico 1 - Comparação do SUVmax entre lesões benignas e malignas e entre os diferentes graus das lesões malignas.

ESTADIAMENTO

A boa acuidade do FDG-PET para estadiar e restadiar várias neoplasias malignas levou a que se tentasse aplicar esta técnica no estudo dos STM e SO, sobretudo após o aparecimento da técnica híbrida PET/CT (27).

A avaliação imagiológica estabelecida para o diagnóstico inicial de um sarcoma ósseo compreende a realização de exames imagiológicos com intuito morfológico e com intuito funcional. As *guidelines* de prática clínica da *European Society for Medical Oncology* recomendam que, para o estadiamento loco-regional, sejam realizadas uma radiografia em duas projecções e uma RM de todo o osso envolvido e articulações adjacentes, e para o estadiamento sistémico sejam realizadas uma CO juntamente com uma radiografia do tórax ou, preferencialmente, uma CT torácica (35).

O estadiamento de um sarcoma ósseo tem, necessariamente, de ser efectuado o mais rigorosamente possível a fim de identificar todos os locais envolvidos. Os protocolos de

tratamento são frequentemente estratificados de acordo com os vários componentes dos sistemas de estadiamento, como a histologia tumoral, tamanho tumoral, localização do tumor primário, envolvimento de estruturas adjacentes, *skip lesions* e a presença de metástases à distância. Assim, surge a necessidade de serem utilizadas, na prática clínica, todas as técnicas que comprovadamente aumentam a capacidade e acuidade da detecção de todos os locais envolvidos, a fim de melhorar o estadiamento tumoral com comprovadas melhorias no tratamento dos doentes nomeadamente no planeamento cirúrgico, na monitorização da resposta ao tratamento e também como importantes factores de prognóstico (36).

Vários autores têm investigado o papel da PET e da PET/CT no estadiamento dos SO e de outras neoplasias malignas ósseas como o MM. Como alguns SO afectam predominantemente doentes em idade pediátrica muitos dos estudos realizados incidem precisamente sobre essa população. Volker et al. são responsáveis por um importante estudo prospectivo com 46 doentes pediátricos com Sarcoma de Ewing, osteossarcoma ou rhabdomiossarcoma. Nesse estudo os autores concluíram que o FDG-PET é igualmente eficaz na detecção da neoplasia primária quando comparado com a imagiológica convencional, apresentando ambos uma acuidade de 100%. O resultado mais importante deste estudo foi a determinação da superioridade da FDG-PET na avaliação do envolvimento dos nódulos linfáticos e das metástases ósseas quando comparado com a imagiologia convencional (RM, CT e CO). Em linha com outros estudos este também demonstrou que a CT conseguia despistar as metástases pulmonares com mais segurança (27,29), contudo importa salientar que estes estudos foram realizados utilizando *scanners* de PET isolada. Outros autores que conduziram estudos com objectivos semelhantes relataram resultados equivalentes, nomeadamente no que diz respeito à superioridade (sensibilidade, especificidade e acuidade) da FDG-PET, quando comparado com a CO na detecção de metástases ósseas, embora

tenham verificado que tal só se verificava nos doentes com sarcoma de Ewing, sendo que nos doentes com osteossarcoma a FDG-PET era inferior à CO (29,36).

Tateishi et al. efectuaram um estudo retrospectivo com 117 doentes com o intuito de comparar a acuidade diagnóstica da FDG-PET/CT com a PET isolada e restantes técnicas de imagiologia convencional no estadiamento pré-operatório dos doentes com STM e SO. O sistema de estadiamento utilizado neste estudo foi o *tumor-node-metastases* (TNM) proposto pela *International Union Against Cancer*. Os resultados deste estudo demonstram claramente a superioridade da PET/CT face à PET e à imagem convencional isoladas. A PET/CT apresentou consistentemente valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acuidade superiores às restantes técnicas. Ficou patente que a grande vantagem da associação da PET/CT com a imagem convencional no estadiamento dos STM e SO se deve sobretudo a uma detecção mais precisa de metástases à distância (37).

Recentemente foi publicado um estudo retrospectivo de 89 doentes (30 SO e 59 STM), cujos resultados, à semelhança dos estudos referidos, atestam a elevada sensibilidade, especificidade e acuidade da PET/CT na detecção de metástases linfáticas, 100%, 90% e 91% respectivamente, e à distância, 95%, 96% e 95% respectivamente. Adicionalmente o VPP para a detecção de metástases à distância foi de 87% e o VPN foi de 98%. Estes valores demonstram que a PET/CT é capaz de detectar metástases à distância sem se obterem muitos falsos positivos e que pelo elevado VPN consegue, com grande segurança, excluir a existência destas (**Figura 4**). Para a detecção das metástases linfáticas o VPP foi de apenas 27%, indicando um elevado número de falsos positivos, cuja explicação poderá residir na já esperada captação da ^{18}F -FDG por lesões inflamatórias. No entanto o VPN permaneceu elevado, 100%, pelo que apesar de poder ter uma elevada taxa de falsos positivos, a PET/CT permite excluir as metástases linfáticas com uma elevada segurança (35).

Os resultados favoráveis e consistentes nos estudos referidos inferem a importância da PET/CT no estadiamento dos SO sendo considerada por alguns dos autores a melhor técnica de estadiamento pré-operatório devido a sua acuidade diagnóstica significativamente superior.

O valor da PET/CT e do consequente melhor estadiamento está bem patente nos resultados apresentados por Tateishi et al. em que a sua associação à imagem convencional permitiu alterar as propostas de tratamento, como a exclusão da cirurgia em 15 doentes (13%) cujo estadiamento prévio os considerava operáveis (37).

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA, PROGNÓSTICO E RESTADIAMENTO

A avaliação da resposta terapêutica é de extrema importância num número elevado de tumores sólidos, incluindo os SO, permitindo adequar o protocolo terapêutico e fornecendo informações de grande valor prognóstico.

A *world health organization* (WHO) foi a primeira a tentar estabelecer um conjunto de critérios de resposta imagiológica à terapêutica, tendo-se seguido a EORTC/RECIST. Estes critérios tinham como objectivo uniformizar e facilitar a avaliação das taxas de resposta à terapêutica através das técnicas imagiológicas. Inicialmente foram elaborados com base na alteração do tamanho tumoral, pelo que não se adequam aos sarcomas uma vez que estes diferem dos restantes tumores por conterem um grande volume de células não malignas e outros materiais constituintes do estroma.

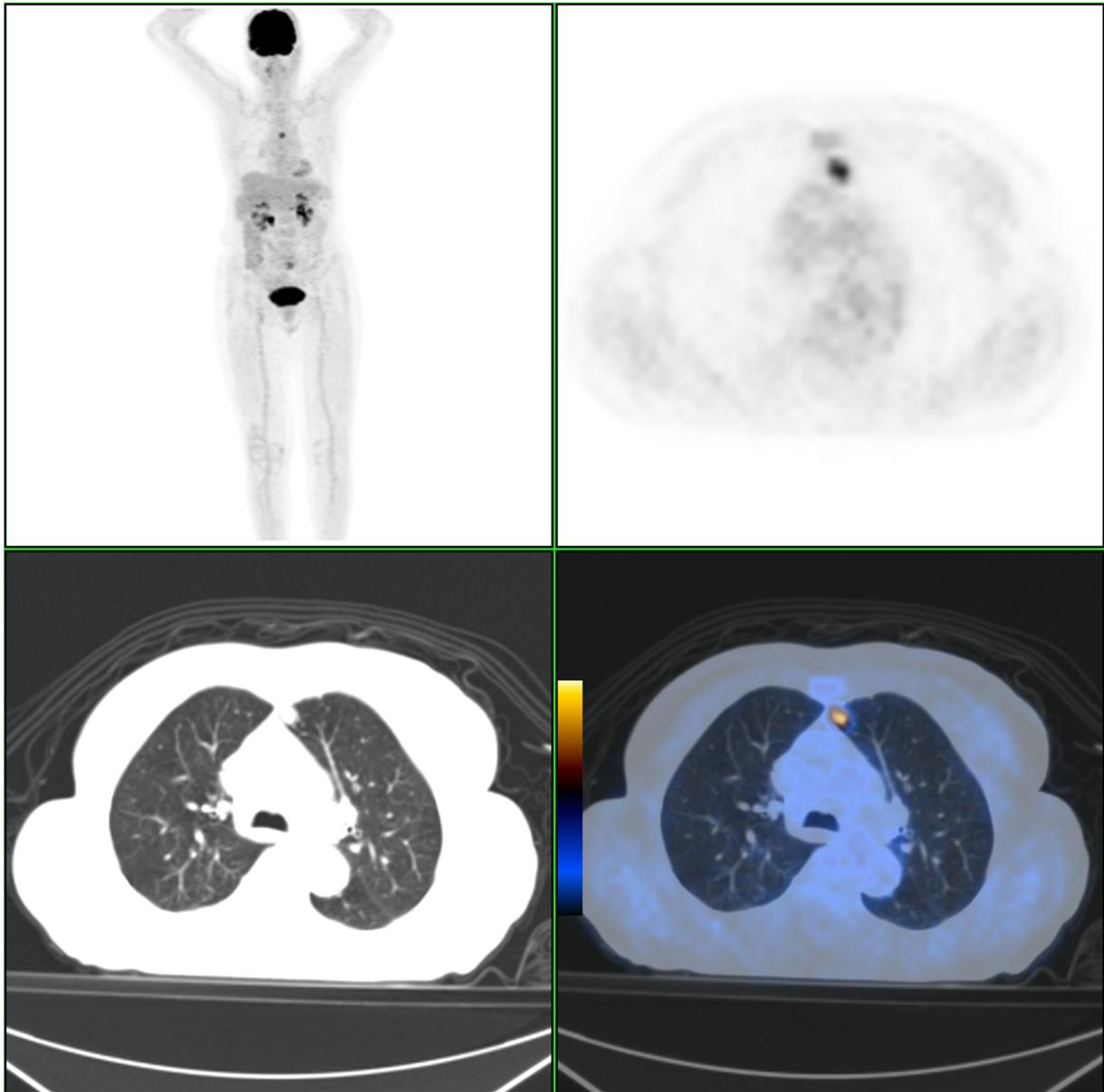


Figura 4 - Metástase pulmonar de osteossarcoma identificada por FDG-PET/CT. Imagem cedida pelo serviço de medicina nuclear do HUC- CHUC.

Adicionalmente, a destruição das células malignas pode ser procedida de substituição por material fibroso ou calcificação. Actualmente também é importante ter em conta os novos agentes terapêuticos como os inibidores da tirosina cinase cuja acção citostática não condiciona redução do volume tumoral. Assim, os sarcomas podem manter o seu tamanho

mesmo após a destruição da componente maligna com a agravante que nos SO o osso envolvente tem uma capacidade limitada em retornar ao seu tamanho normal (38,39).

A quimioterapia neoadjuvante é utilizada nos SO de grau intermédio e de alto grau que lhe são sensíveis. Quando é observada uma resposta clínica, imagiológica e histopatológica repete-se o protocolo de quimioterapia de forma adjuvante após a cirurgia, caso contrário pondera-se um protocolo diferente (39). Os SO mais estudados nesta vertente são o osteossarcoma e o sarcoma de Ewing, nos quais a análise histopatológica, nomeadamente a avaliação da percentagem de necrose tumoral após a quimioterapia determina a manutenção ou abandono do protocolo de quimioterapia e foi provado que é um excelente factor de prognóstico que se correlaciona muito bem com a sobrevida (14,17)

A resposta histopatológica à terapêutica neoadjuvante pode, por vezes ser subjectiva, uma vez que, os sarcomas são tumores caracteristicamente heterogéneos(32) e cuja necrose pode ser já uma característica inicial do tumor (39).

A avaliação não invasiva à resposta terapêutica é extremamente difícil por métodos de imagem convencional (CT, RM, radiografia) uma vez que, como referido, o tamanho tumoral nos sarcomas pode não se alterar muito mesmo nos que respondem bem à quimioterapia (27). A RM foi considerada uma boa técnica para detectar a necrose tumoral embora a sua capacidade para prever a resposta à quimioterapia tenha limitações (29). Desta forma as características da PET, nomeadamente a possibilidade de uma diminuição da captação de ^{18}F -FDG se correlacionar com a diminuição de células tumorais, despertaram o interesse dos clínicos na sua utilização como técnica de avaliação da resposta à terapêutica (10,38). Os grupos EORTC/RECIST e *National Cancer Institute* já publicaram critérios preliminares que abordam a PET, contudo ainda não existe uma definição consensual para utilização desta na avaliação da resposta terapêutica (38).

Schulte et al. utilizou a FDG-PET para avaliar a resposta à quimioterapia neoadjuvante em 27 doentes com osteossarcoma. Para isso utilizou o TBr pré e pós quimioterapia neoadjuvante tendo demonstrado que este se correlacionava com a necrose induzida pela quimioterapia. Demonstrou, ainda, que utilizando um *cutoff* para o TBr de 0,6 foi possível identificar todos os que tiveram uma boa resposta à quimioterapia e 8 dos 10 que não tiveram uma boa resposta (40). Franzius et al. avaliou a utilidade da FDG-PET na avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante em 17 doentes (11 osteossarcomas e 6 sarcomas de Ewing), utilizando o TBr demonstrando que a diminuição da captação da ^{18}F -FDG após a captação da quimioterapia se correlacionava bem com a resposta histológica (38).

Hawkins et al. utilizaram o SUV para a avaliação da resposta terapêutica em 33 doentes pediátricos com osteossarcoma ou sarcoma de Ewing tendo demonstrado que tanto o SUVmax pós quimioterapia como o ratio pós/pré quimioterapia se correlacionam bem com a percentagem de necrose da análise histológica demonstrando o potencial valor da FDG-PET na avaliação não invasiva da resposta terapêutica (41).

Existe alguma controvérsia sobre o melhor método de análise da captação da ^{18}F -FDG a utilizar. Tanto os estudos que utilizaram o TBr ou o SUV demonstram correlação entre a diminuição da captação da ^{18}F -FDG após a quimioterapia e a necrose tumoral, contudo alguns autores como Ye et al. consideram que o TBr é superior ao SUV enquanto autores como Benz et al. afirmam que o TBr é muito dependente da variabilidade entre operadores e que esta é muito elevada, sendo o SUVmax o método de análise que proporciona a medida mais robusta do metabolismo de glucose nos sarcomas (27).

Iagaru et al. aplicou os critérios RECIST para a análise de um grupo heterogéneo de SO e STM com protocolos que incluíam tanto a PET como a PET/CT. O grau de necrose pós quimioterapia foi concordante com os resultados da PET em 57,1% dos casos sendo que este valor pouco significativo foi atribuído a captação de ^{18}F -FDG pela inflamação criada pela

quimioterapia em torno da lesão, fenómeno que já havia sido descrito em estudos mais antigos (29) e que poderá explicar os resultados discordantes dos outros estudos(38).

A utilização da PET para determinação do prognóstico também já foi alvo de alguns estudos sendo que a maioria deles foi capaz de demonstrar que valores SUV elevados se correlacionam com pior prognóstico.

Num estudo conduzido por Hawkins et al. ficou demonstrado que um valor de SUV <2,5 após a quimioterapia neoadjuvante era preditivo de uma evolução livre de doença em doentes com sarcoma de Ewing (29). Eary et al. analisaram o SUVmax e a heterogeneidade espacial da distribuição de ¹⁸F-FDG na lesão demonstrando que ambos eram capazes de identificar doentes de alto e baixo risco, concluindo que a PET era eficaz na identificação de dois grupos de doentes com prognósticos diferentes (27).

Sato et al. conduziram um estudo inovador em que demonstram que a expressão do factor de motilidade autócrino, estimulante da motilidade das células tumorais e metastização, se correlaciona significativamente com SUVmax pós quimioterapia. Demonstraram, ainda, que os valores de SUVmax pré quimioterapia são semelhantes nos doentes com e sem metástases, enquanto os valores de SUVmax pós quimioterapia são significativamente menores nos doentes sem metástases (27,29).

Recentemente, em 2012, Fuglo et al. publicaram um estudo retrospectivo com 89 doentes. Analisaram as imagens da FDG-PET/CT para efeitos de prognóstico em apenas 30 doentes com SO e 59 com STM, tendo concluído que o valor de SUVmax do tumor primário é um forte factor preditivo de sobrevivência. Os resultados demonstraram uma grande diferença na sobrevida para os doentes com valores elevados de SUVmax comparativamente aos doentes com valores inferiores. Estes resultados estão de acordo com os resultados de outro estudo em que se verificou uma mortalidade significativamente maior para doentes com um valor de SUVmax > 6.

Apesar dos grandes avanços no estadiamento e tratamento dos SO, uma percentagem considerável de doentes sofre uma recaída. No osteossarcoma são cerca de 30%, mais frequentemente envolvendo metástases pulmonares. No sarcoma de Ewing são cerca de 30% a 40% envolvendo metastização à distância ou recorrência local. No condrossarcoma, a recorrência local é relativamente frequente ao contrário da metastização à distância que é rara (36).

A utilização da PET/CT no período pós tratamento justifica-se se esta possuir uma boa capacidade para detectar metastização à distância e a recorrência local da doença. Quanto à capacidade da PET/CT na avaliação de metástases à distância o seu valor já foi discutido no estadiamento primário mantendo as mesmas vantagens e desvantagens na detecção de uma recaída no período pós tratamento.

Os estudos efectuados começaram por analisar a PET isoladamente tendo demonstrado valores de sensibilidade, especificidade e acuidade de 96%, 81% e 90% respectivamente. Estes valores eram superiores aos valores demonstrados para as técnicas de imagem convencional que para a sensibilidade, especificidade e acuidade eram de 100%, 56% e 82% respectivamente (42). Algumas das vantagens da PET na avaliação da recorrência, sobretudo local, prendem-se com a capacidade superior de distinguir entre tecido de cicatrização decorrente da cirurgia e a lesão tumoral, distinção difícil de obter com a RM (42). Noutros casos em que a cirurgia envolveu a colocação de uma prótese metálica a avaliação local pela RM e CT é difícil devido ao artefacto que esta cria na imagem (36).

Arush et al. conduziram um estudo com 19 doentes pediátricos (9 sarcoma de Ewing, 3 osteossarcoma e 7 rhabdomiossarcoma) avaliados por FDG-PET/CT tendo obtido valores de sensibilidade, especificidade, acuidade, VPN e VPP de 100%, 92%, 95%, 100% e 88%, respectivamente, para a avaliação da recorrência local, e de 77%, 83%, 79%, 63%, 91%, respectivamente, para a avaliação de metástases à distância. Estes resultados são concordantes

com outros estudos e demonstram que a FDG-PET/CT tem uma excelente acuidade para a detecção da recorrência da doença, sobretudo a nível local o que, como já referido, pode colmatar as conhecidas limitações da CT e RM na avaliação local devido as alterações estruturais provocadas pelos tratamentos (43).

DIFERENÇAS ENTRE SARCOMAS

A maioria da informação relativa à utilidade da PET e PET/CT baseia-se em estudos mistos que englobaram doentes com diversos tipos de SO e de tecidos moles. Na generalidade, a informação referida é válida para os SO mais prevalentes, no entanto existem já vários estudos que apontam para algumas especificidades relativamente à utilidade da PET em cada um deles. Alguns estudos avaliaram a utilidade da FDG-PET e FDG-PET/CT especificamente no osteossarcoma e sarcoma de Ewing, enquanto para o condrossarcoma a quantidade de estudos existentes é muito reduzida.

A utilização da PET ou PET/CT no estadiamento do osteossarcoma parece não ser tão útil como no sarcoma de Ewing, nomeadamente no que diz respeito à detecção das metástases ósseas, uma vez que estas podem ser osteoblásticas e demonstrar menos avidéz para a captação de ^{18}F -FDG (13,44). O estudo de referência acerca deste tema foi realizado por Franzius et al. em 70 doentes com SO com diagnóstico histológico (32 osteossarcomas e 38 sarcomas de Ewing). O objectivo do estudo foi comparar a FDG-PET com a CO com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP na detecção das metástases ósseas. Analisando os resultados do subgrupo dos doentes com sarcoma de Ewing a sensibilidade, especificidade e acuidade da FDG-PET e da CO foram 100%, 96%, 97% e 68%, 87% e 82%, respectivamente, demonstrando a clara superioridade da FDG-PET. Nenhuma das 5 metástases de osteossarcomas, descobertas por métodos convencionais (radiografia, CT e RM), foi evidenciada pela FDG-PET, pelo contrário todas foram correctamente identificadas pela CO. Desta forma, se para o sarcoma de

Ewing a FDG-PET é claramente superior à CO para o osteossarcoma esta parece ser menos sensível que a CO (45). É importante referir que este estudo é relativamente antigo e foi realizado com a PET isolada, pelo que a PET/CT poderá ter um valor acrescido especificamente na identificação de metástases ósseas do osteossarcoma cujo carácter osteoblástico poderá ser identificado pela CT.

Existem ainda vários estudos que comprovam a utilidade da FDG-PET/CT no estadiamento, restadiamento, avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante e como determinante prognóstico no osteossarcoma e sarcoma de Ewing. À semelhança dos estudos gerais, os estudos direccionados para o osteossarcoma ou sarcoma de Ewing apresentam algumas limitações, sobretudo o número reduzido de doentes avaliados e a diversidade de ferramentas utilizadas na análise das imagens para a determinação da resposta à terapêutica e determinação de factores prognósticos (46–51).

O condrossarcoma é o sarcoma ósseo menos estudado relativamente à utilidade da PET/CT no seu estudo. A baixa densidade celular e actividade glicolítica variável da maioria dos tumores cartilagíneos tornam a sua avaliação por FDG-PET potencialmente difícil (13). Os estudos direccionados à avaliação do condrossarcoma por PET pecam pelo reduzido número de doentes e pelo facto de não existir nenhum estudo que avalie as potenciais vantagens da PET/CT. Os estudos existentes direccionados exclusivamente ao condrossarcoma obtiveram resultados semelhantes aos dos estudos mais generalistas. Apesar do condrossarcoma ser o sarcoma ósseo menos avido para o ^{18}F -FDG apresentando, consequentemente, valores SUV mais baixos (13), alguns estudos revelaram que a FDG-PET é útil na sua avaliação, nomeadamente na caracterização da lesão (benigno *vs.* maligno e grau tumoral), estadiamento, restadiamento e prognóstico (52–54). Contudo, os problemas encontrados pelos autores dos estudos mais generalistas mantêm-se, sendo que a distinção entre lesões cartilagíneas benignas e malignas não pode ser feito exclusivamente através da

FDG-PET devido a grande sobreposição de valores SUV (54). A grande sobreposição de valores de SUV entre os diferentes graus tumorais torna a sua definição por PET difícil, embora seja possível a distinção entre condrossarcomas de baixo grau (Grau I) e alto grau (Grau II e III) (52,53). Relativamente ao estadiamento, Feldman et al. relataram que as metástases dos condrossarcomas podem apresentar um SUV superior ao do tumor primário, particularmente aquelas com diferenciação fibrosarcomatosa (53). Brenner et al. estudaram 31 doentes com condrossarcoma avaliados por FDG-PET antes da cirurgia. Utilizando um *cutoff* de 4 para o SUV a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para a recaída foram 90%, 76%, 64% e 94%, respectivamente. Tendo em conta o grau tumoral a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN melhoraram para 90%, 95%, 90% e 95%, respectivamente. Desta forma os autores concluíram que o SUV tumoral pré-terapêutico era um parâmetro útil para a classificação tumoral e como factor prognóstico, sobretudo quando relacionado com o grau histológico, permitindo a identificação de doentes com elevado risco de recorrência local ou metastização (54).

IV - PAPEL DA PET/CT NO MIELOMA MÚLTIPLO

Cerca de 80% dos doentes com MM têm envolvimento ósseo na altura do diagnóstico, resultando num padrão osteoporótico difuso ou em lesões focais, única ou múltiplas, causando dor, fracturas patológicas e hipercalcemia(9).

Aceita-se que somente os doentes com doença activa ou sintomática requerem tratamento sistémico. As alterações ósseas, traduzidas por osteopenia ou lesões líticas, são consideradas uma das disfunções orgânicas resultantes do MM. Actualmente é possível prevenir, pela utilização de bifosfonatos potentes, a incidência de fracturas vertebrais patológicas. Um estadiamento rigoroso permite prevenir as complicações como as fracturas

patológicas, individualizar e melhorar os protocolos terapêuticos e determinar o prognóstico (9,13,55).

As radiografias do corpo inteiro continuam a ser o exame de escolha na avaliação inicial de doentes com suspeita de MM. O aspecto radiológico característico consiste em múltiplas lesões líticas de pequenas dimensões. A radiografia apresenta várias limitações. A maior destas é a sua baixa sensibilidade, uma vez que as lesões só são detectadas após uma perda óssea entre 30% – 75% (20,21). A CT localizada ou de corpo inteiro é uma alternativa uma vez que a destruição óssea focal é visualizada com mais facilidade do que na radiografia, contudo o envolvimento difuso da medula óssea em osso esponjoso preservado é de difícil visualização por CT (55).

A CO com ^{99m}Tc -MDP é um exame com pouca sensibilidade para a detecção das lesões ósseas do MM, uma vez que estas carecem de actividade osteoblástica e por isso não é utilizada no estadiamento do MM (20,55). A cintigrafia com ^{99m}Tc -MIBI demonstrou ser um exame sensível para a detecção do envolvimento difuso da doença (20). Contudo um estudo comparativo entre a cintigrafia com ^{99m}Tc -MIBI, a FDG-PET/CT e a RM demonstrou que as últimas eram superiores na detecção de LF ósseas e que a cintigrafia com ^{99m}Tc -MIBI era pouco eficaz na detecção de lesões extra ósseas, particularmente quando comparada com a FDG-PET/CT (56). A RM da coluna e bacia, ou de corpo inteiro é, até à data, o exame mais sensível na detecção de MM quer das lesões focais quer do envolvimento difuso da medula (55). Desta forma a avaliação inicial mais utilizada consiste nas radiografias de corpo inteiro e na RM da coluna e bacia (57).

Existem poucos estudos relativamente ao valor da FDG-PET/CT nos doentes com MM. Actualmente as recomendações para a utilização deste exame pelo *International Working Group on Myeloma* incluem a detecção de lesões activas extra medulares, a detecção

de lesões em doentes com mieloma não secretor e como exame de *follow up* em doentes transplantados (13).

Em geral o MM apresenta uma baixa actividade metabólica e somente as lesões activas demonstram captação de ^{18}F -FDG (58). A PET demonstrou ser capaz de detectar precocemente o envolvimento da medula óssea antes do aparecimento de qualquer alteração óssea visível na radiografia (13,58). A **Figura 5** mostra várias lesões de MM detectadas por FDG-PET/CT com especial importância da lesão umeral direita cuja identificação é difícil pela CT mas apresenta elevada captação na PET.

Um estudo prospectivo demonstrou um VPP de 100% para doença activa da FDG-PET em doentes com LF ou com um padrão misto de envolvimento focal e difuso, e um VPP de 75% para doentes com captação difusa da medula óssea(56). Para diversos tipos de lesão, os valores de sensibilidade variam entre 83,8% e os 91,9% e os valores de especificidade entre 83,3% e 100% (20,56).

A sensibilidade da FDG-PET/CT é superior à das radiografias de corpo inteiro. Apresenta valores de sensibilidade comparáveis aos da RM da coluna e bacia na avaliação do envolvimento difuso da medula óssea vertebral, no entanto é capaz de detectar mais LF. Detecta, ainda, lesões adicionais na medula óssea e extra medulares, nas regiões não exploradas pela RM (57). Contudo, um estudo comparativo entre a PET e a RM de corpo inteiro demonstrou que a última apresenta maior sensibilidade e especificidade que a PET, e que o seu VPP foi de 88%. No entanto, os melhores resultados foram obtidos pela combinação das duas técnicas com uma sensibilidade e VPP de 100% (58). A RM de corpo inteiro também apresenta claras vantagens na detecção de infiltração difusa da medula óssea que pode não ser detectada pela FDG-PET/CT(13,56). Outros estudos confirmam que a PET/CT tem maior acuidade que a RM, mesmo quando de corpo inteiro, na detecção de doença extra medular e na detecção de LF no corpo inteiro(56,58). A superioridade da FDG-

PET/CT na detecção de LF poderá ser explicada pela captação elevada de ^{18}F -FDG uma vez que as LF são compostas inteiramente por células neoplásicas. Contrariamente, na infiltração difusa da medula óssea as células neoplásicas estão dispersas por entre células hematopoiéticas normais que apresentam um índice de proliferação mais baixo e consequentemente menor captação de ^{18}F -FDG (56).

A FDG-PET/CT também demonstrou detectar localizações adicionais em até um terço dos doentes em que se suspeitava terem plasmocitoma solitário, alterando significativamente a abordagem terapêutica (13). A PET/CT poderá substituir a RM na avaliação de doentes com gamapatia monoclonal de significado indeterminado, uma vez que a PET/CT normal se correlaciona com segurança com uma evolução estável (58).

Num estudo de larga escala o único exame imagiológico que se correlacionou significativamente com um pior prognóstico para a sobrevida global e sobrevida livre de doença foi a FDG-PET (quando se detectaram mais de 3 LF aquando o diagnóstico). Apesar do número de lesões focais (7 ou mais) detectadas pela RM também se correlacionar negativamente com a sobrevida livre de doença, estas não mostraram correlação com a sobrevida global. Em outro estudo de larga escala o valor prognóstico da FDG-PET foi confirmado. Demonstrou-se que a sobrevida sem progressão da doença era afectada negativamente quando a PET detectava mais de 3 LF, um SUV > 4,2 e a presença de lesões extra medulares. O SUV > 4,2 e as lesões extra medulares também se correlacionaram com a diminuição da sobrevida global (57).

A FDG-PET/CT é bastante promissora na avaliação da resposta ao tratamento dos doentes com MM. A actividade metabólica das lesões sem alteração morfológica visível nas radiografias ou RM pode ser avaliada facilitando uma monitorização mais precisa da resposta ao tratamento (13). Um estudo demonstrou que a normalização da captação de ^{18}F -FDG nas LF ósseas e locais de doença extra medular após o ciclo inicial de quimioterapia e antes do

TA se correlacionava com uma melhor sobrevida livre de doença e com uma melhor sobrevida global.

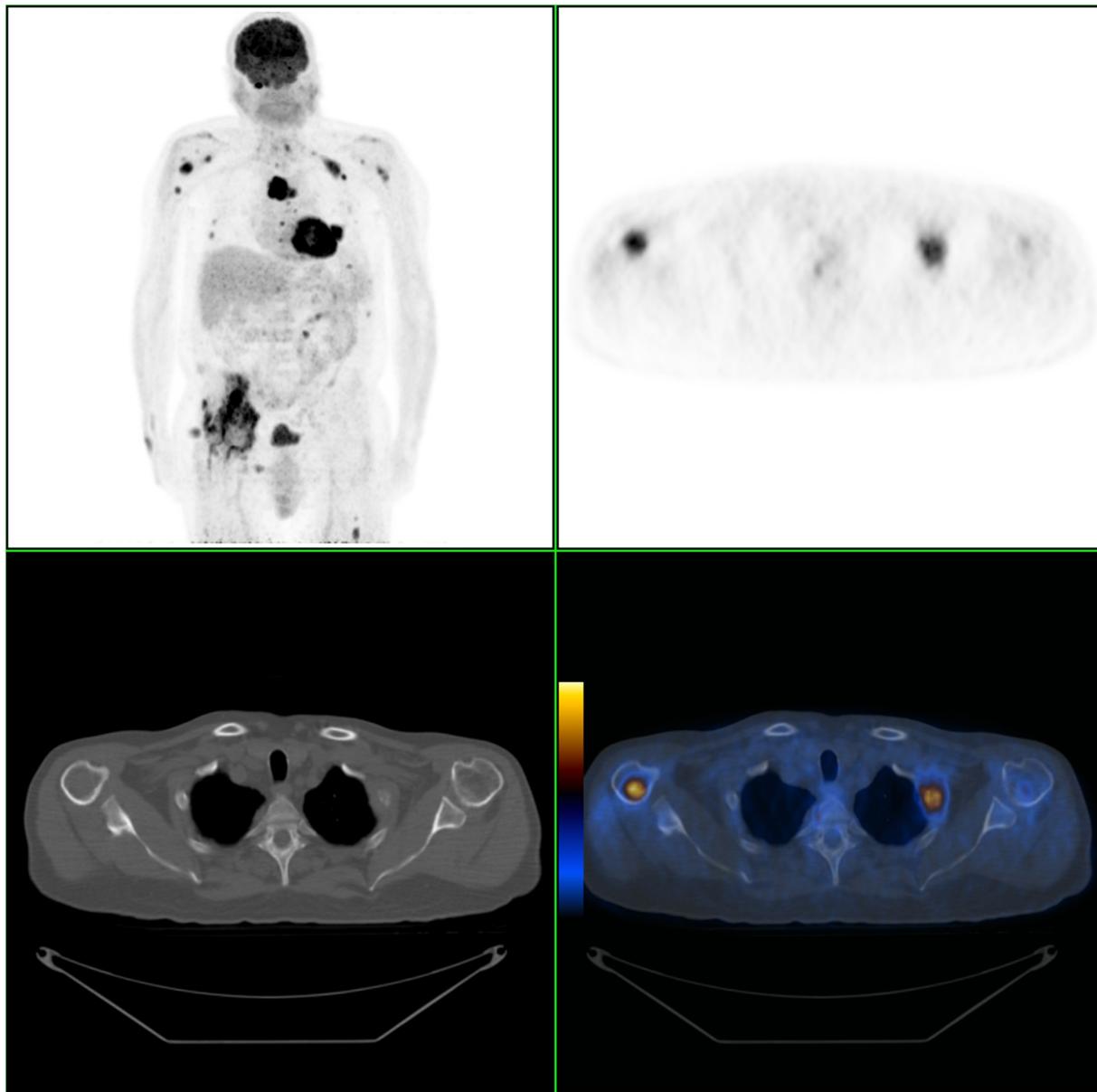


Figura 5 - FDP-PET/CT demonstrando várias lesões ósseas de MM. Os cortes axiais mostram lesões a nível da metáfise umeral direita e grelha costa à esquerda. Imagem cedida pelo serviço de medicina nuclear do HUC- CHUC

Quando comparada com os perfis genéticos, a remissão metabólica completa antes do TA parece indicar uma melhor sobrevida global em doentes de baixo risco e uma melhor sobrevida livre de complicações em doentes de alto risco. Outro estudo demonstrou que a persistência de um SUV > 4,2 após a terapia de indução estava associada com uma pior sobrevida livre de complicações. Adicionalmente, uma análise multivariável mostrou que o resultado da PET após o TA é um factor de prognóstico independente para a progressão livre de doença (57).

V - PAPEL DA PET/CT NAS METÁSTASES ÓSSEAS

As metástases ósseas têm uma prevalência maior que os tumores ósseos primários e têm um grande valor clínico devido aos sintomas que provocam, às suas complicações como a fractura patológica e à profunda implicação que a sua detecção precoce tem no estadiamento, tratamento, prognóstico e qualidade de vida dos doentes (11,59,60). A metastização para o esqueleto ocorre em 30% a 70% de todos os doentes com cancro sendo o cancro da mama o principal responsável nas mulheres, o cancro da próstata nos homens, seguindo-se o cancro do pulmão (11).

A obtenção de imagens médicas de diagnóstico é parte fulcral na avaliação do processo de envolvimento secundário do esqueleto por neoplasias malignas sendo. As técnicas mais utilizadas são a FDG-PET, a CT, a RM e a CO (59,60). À medida que a lesão metastática cresce, o osso envolvente sofre alterações reactivas osteoclásticas ou osteoblásticas traduzidas na imagem radiográfica por lesões líticas ou escleróticas, respectivamente. As metástases agressivas e com crescimento rápido tendem a traduzir-se por lesões líticas enquanto as lesões blásticas, traduzindo a reacção osteoblástica do osso normal envolvente, tendem a representar metástases de crescimento indolente (11). As lesões metastáticas variam entre os diversos tipos de tumores, sendo que normalmente cada um

apresenta uma certa tendência para um tipo de metástases, quer sejam líticas, escleróticas ou ainda mistas. As metástases líticas podem surgir em qualquer tumor. As metástases blásticas são menos comuns e mais frequentemente associadas ao carcinoma da próstata, ocasionalmente nos carcinomas pulmonares e em cerca de um terço dos casos de cancro da mama (4,11,14).

A radiografia é considerada apropriada para a visualização de lesões líticas, blásticas ou mistas em osso cortical e trabecular, contudo, não é recomendada para a avaliação da metastização óssea devido à sua fraca sensibilidade. Para que uma lesão se torne visível na radiografia é necessária uma destruição óssea considerável, estimando-se que seja necessária uma redução da densidade óssea entre 30% a 75% (11,59).

A CT tem uma sensibilidade entre os 71% e 100% na detecção de metástases ósseas, com a vantagem de uma boa resolução e definição anatómica e contraste dos tecidos moles. Contudo, à semelhança da radiografia simples é necessária a presença de uma destruição óssea considerável para que as lesões se tornem visíveis, fazendo com que a sensibilidade para a detecção precoce das lesões seja relativamente baixa. Adicionalmente a CT é pouco sensível para a avaliação do envolvimento da medula óssea (11).

A RM tem como principal vantagem a capacidade de detecção precoce de lesões malignas intramedulares, que precedem a destruição óssea ou o aparecimento de alterações reactivas. No entanto é menos sensível que a CT na detecção da destruição de osso cortical (11,60).

A CO ($^{99m}\text{Tc-MDP}$) é a técnica mais utilizada. Tem uma acuidade superior à da radiografia na medida em que não é necessária tanta destruição óssea para que as lesões se tornem evidentes, estimando-se que seja capaz de detectar as metástases ósseas cerca de 2 a 18 meses mais cedo (11). A captação de $^{99m}\text{Tc-MDP}$ reflecte a actividade metabólica do osso e depende do fluxo sanguíneo local e da actividade osteoblástica, pelo que a cintigrafia com

^{99m}Tc -MDP é pouco sensível em detectar tumores associados a metástases predominantemente líticas com pouca ou nenhuma reacção osteoblástica, sendo estas as responsáveis pelos falsos negativos. Pelo contrário, as condições benignas como as fracturas e doenças degenerativas aumentam o *turnover* ósseo, condicionando resultados falsos positivos (11,60).

A utilização da PET na detecção das metástases ósseas baseia-se no mesmo princípio já descrito para os outros tumores, isto é, as alterações funcionais decorrentes da infiltração maligna da medula óssea e osso podem preceder as alterações estruturais, as únicas identificáveis pelos métodos imagiológicos morfológicos (11,60). Os dois traçadores mais utilizados para a avaliação das metástases ósseas são a ^{18}F -FDG e o ^{18}F -Fluoreto (11).

Em geral a FDG-PET apresenta uma sensibilidade para a detecção de metástases ósseas entre 62% e 100% e uma especificidade entre 96% e 100%. (11).

A FDG-PET é mais sensível na detecção de metástases líticas comparativamente com as blásticas que demonstram menor ou ausente captação de ^{18}F -FDG (**Figura 6**). A grande avidéz pela ^{18}F -FDG das metástases líticas reflecte a sua elevada taxa metabólica e a relativa hipoxia que caracteriza estas lesões (11,61). O estudo conduzido por Cook et al. é um dos estudos de referência deste tema, tendo-se concluído que a FDG-PET tem uma capacidade de detecção de metástases ósseas superior à CO nos doentes com cancro da mama. (11,61,62). Yamamoto et al. demonstraram que a FDG-PET tem uma maior acuidade na detecção de metástases ósseas comparativamente à CO, especialmente no que se refere à avaliação do envolvimento da medula óssea (62). Em alguns casos a não captação de ^{18}F -FDG pelas metástases, não está relacionada com o tipo de metástase mas sim com o tumor primário, uma vez que quando o tumor primário não mostra avidéz pela ^{18}F -FDG essa característica se manifesta nas metástases, tornando a FDG-PET inadequada para a pesquisa de metástases ósseas (11,60).

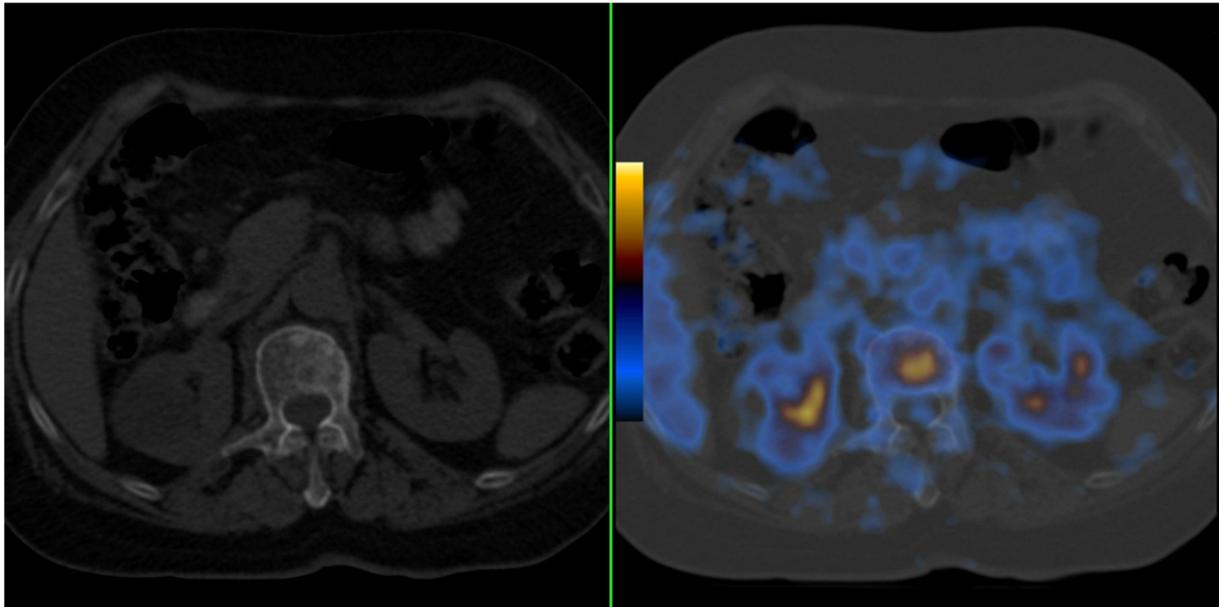


Figura 6 - Metástases vertebrais líticas e blásticas de carcinoma da mama. A captação de ^{18}F -FDG verifica-se apenas na metástase lítica sendo as metástases blásticas apenas visíveis na CT. Imagem cedida pelo serviço de medicina nuclear do HUC- CHUC.

Considera-se que a FDG-PET não sofre tanto de captação acidental por lesões benignas como a CO e a ^{18}F -PET, contudo, à semelhança do que já foi descrito para os SO existem várias lesões benignas que apresentam captação de ^{18}F -FDG e por vezes uma intensa captação, como é o exemplo das lesões compostas por células gigantes (tumor de células gigantes) e por histiócitos (11,60).

Estudos realizados demonstram para a PET/CT maior acuidade que a PET isolada e que as outras técnicas imagiológicas, sendo apenas igualada pela RM em certos casos (11,60). Taira et al. realizaram um estudo de 59 doentes com 113 lesões ósseas com o objectivo de avaliar a utilidade da FDG-PET/CT na determinação de metástases ósseas. Concluíram que o VPP da PET/CT era muito elevado, 98%, quando as duas componentes, PET e CT, eram concordantes na avaliação da lesão. Quando as duas componentes discordavam na avaliação da lesão demonstrou-se que a PET apresentava uma acuidade muito superior à CT, com VPP de 61% para a PET e 17% para a CT e VPN de 83% para a PET e 39% para a CT. Para as

situações de lesão óssea solitária com achados discordantes entre as duas componentes o VPP da PET/CT era ainda mais baixo (43%), justificando a necessidade de outros exames imagiológicos ou mesmo a realização de uma biópsia (63). Outros estudos comprovaram o valor acrescido da PET/CT comparativamente a PET e CT isoladas, nomeadamente no aumento da especificidade na detecção de metástases ósseas na coluna. Outra grande vantagem da técnica híbrida é o valor da CT em detectar complicações inerentes às metástases ósseas, nomeadamente a compressão dos corpos vertebrais e o envolvimento de tecidos moles adjacentes à coluna vertebral como a invasão do espaço epidural e forame neural, situações que são extremamente importantes e cuja detecção precoce pode prevenir a compressão medular e consequentes *deficits* neurológicos (11).

Recentemente, Yang et al. realizaram uma meta-análise comparando a FDG-PET, CT, RM e CO no diagnóstico das metástases ósseas. Os resultados desta meta-análise demonstram que a PET e a RM são comparáveis e ambas apresentam uma acuidade significativamente maior que a CT e a CO na detecção de metástases ósseas. A PET/CT foi superior à PET isolada e o tipo de análise utilizada nas imagens PET afecta o diagnóstico das lesões. No entanto, é reconhecido que devido ao seu baixo custo e à sua grande disponibilidade, a CO pode ajudar a distinguir dois grupos, um de doentes com doença difusa sem indicação para terapêutica curativa e outro sem metástases ou com um número limitado de metástases. O último grupo deve então realizar uma RM ou FDG-PET (60). Outro estudo realizado por Heusner et al. demonstrou que a FDG-PET/CT e a RM de corpo inteiro apresentam acuidades semelhantes e são igualmente adequadas para a detecção de metástases ósseas de doentes recém-diagnosticados com melanoma maligno e cancro do pulmão de não pequenas células (64).

A detecção das metástases através da FDG-PET é altamente susceptível ao tratamento prévio de quimioterapia ou radioterapia. A utilização de GCSF em doentes a receber

quimioterapia mielosupressiva pode aumentar a captação de ^{18}F -FDG na medula óssea, mascarando as lesões metastáticas. Um estudo avaliou a captação de ^{18}F -FDG em doentes com cancro da mama após a iniciação da terapêutica com tamoxifeno tendo demonstrado um aumento da captação de ^{18}F -FDG em doentes responsivos, enquanto nos doentes não responsivos não ocorreu alteração na captação da ^{18}F -FDG. Foi proposto que esta reacção seria devida a um efeito hormonal agonista temporário no tumor, que por sua vez foi associado, em outro estudo com ratos, a um aumento do *uptake* de glucose pelo tumor (11). Israel et al. realizaram um estudo com um grupo misto de doente com vários tipos de tumores, precisamente com o intuito de avaliar o impacto da terapia prévia nos padrões de metástases observados na FDG-PET e na CT. Foi demonstrado que para doentes sem terapêutica prévia a PET e CT apresentavam taxas de detecção das metástases semelhantes e que para doentes submetidos previamente a terapêutica, a CT identificou um número significativamente maior de doentes comparativamente á FDG-PET, tendo predominado as lesões osteoblásticas negativas na PET e positivas na CT. O valor clínico destes resultados ainda é desconhecido, no entanto especula-se que poderá traduzir o efeito directo de uma terapêutica de sucesso que leva à transformação das metástases líticas e metabolicamente activas em metástases escleróticas e inactivas (65).

^{18}F -PET/CT

O fluoreto foi introduzido como traçador ósseo em 1962. Contudo com o aparecimento dos radiofármacos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ deixou de ser utilizado para agora voltar a ter um papel importante através da PET/CT (11,66,67). O mecanismo de *uptake* ósseo do fluoreto é semelhante ao do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP. Após a difusão através dos capilares para o líquido extracelular no osso, os iões de fluoreto substituem os grupos hidroxilo nos cristais de hidroxiapatite formando fluoroapatite, que é depositada sobretudo na superfície do osso onde o *turnover* e remodelação são mais acentuados (11,66). Desta forma, a acumulação de

fluoreto nas lesões ósseas malignas, à semelhança da ^{99m}Tc -MDP, traduz o aumento local do fluxo sanguíneo e o *turnover* ósseo característico dessas lesões (11,68).

As vantagens da F-PET, quer inerentes à maior resolução da técnica, quer às vantagens do radiotraçador, estão já descritas em vários estudos que comprovam a sua superioridade relativamente à CO. A captação óssea de fluoreto é duas a três vezes maior que o ^{99m}Tc -MDP sobretudo devido ao facto de não se ligar às proteínas plasmáticas ao contrário do ^{99m}Tc -MDP. Possui uma grande permeabilidade capilar com uma *clearance* sanguínea muito rápida o que se traduz num melhor *target-to-background ratio* (11,68).

A captação aumentada de ^{18}F -fluoreto verifica-se tanto nas metástases líticas como blásticas tornando a F-PET mais sensível que a CO, sobretudo na detecção de lesões líticas (11). No entanto, à semelhança da FDG-PET a captação de ^{18}F -fluoreto não é específica para lesões malignas, ocorrendo também nas lesões benignas. Devido à sua grande sensibilidade em detectar qualquer patologia óssea a F-PET pode demonstrar uma maior taxa de falsos positivos comparativamente à CO, isto porque mesmo lesões que demonstram uma fraca captação de ^{99m}Tc -MDP, como pequenos quistos subcondrais, demonstraram uma elevada captação de ^{18}F -fluoreto (11,68). Contudo, à semelhança da FDG-PET, o aparecimento da técnica híbrida F-PET/CT permite ultrapassar muitos destes obstáculos conferindo-lhe uma maior especificidade (11).

Apesar de a acumulação de radiotraçadores ósseos, nomeadamente o ^{18}F , nos tumores ósseos primários estar já bem documentada, a aplicação primária dos *scans* ósseos na oncologia clínica é a identificação de metástases ósseas, especialmente dos cancros da mama, próstata e pulmão (69). São vários os estudos que demonstram a grande acuidade da F-PET, sobretudo da F-PET/CT, na detecção das metástases ósseas, tendo demonstrado uma capacidade diagnóstica semelhante à da RM e muito superior à da CO. Em todos os estudos a F-PET demonstrou ser superior à CO com valores de sensibilidade e especificidade na ordem

dos 100% e 62%, respectivamente. A F-PET/CT demonstrou ser superior à F-PET, sobretudo pelo aumento da especificidade, tendo em alguns estudos demonstrado uma sensibilidade e especificidade de 100%. Em particular, a F-PET/CT parece demonstrar uma acuidade superior à da CO no que diz respeito à avaliação das imagens com padrão *superscan*, sobretudo pela capacidade de avaliação quantitativa que fornece (11,69).

Bortot et al. estudaram prospectivamente 42 doentes com diversos tipos de tumores. Todos os doentes tinham sido previamente submetidos a avaliação do envolvimento metastático ósseo por CO com resultados inconclusivos. Posteriormente realizaram F-PET/CT. Os resultados revelaram elevada sensibilidade e VPN (100%) da F-PET/CT na detecção de metástases ósseas em doentes com CO inconclusiva, demonstrando que a maioria dos factores que condicionam a CO não afectam a F-PET/CT. A **Figura 7** mostra uma F-PET/CT realizada para avaliar a malignidade de uma lesão vertebral identificada por CO e suspeita de se tratar de metástase de cancro da mama. A lesão demonstra, claramente, pouca captação do radiofármaco tendo permitido prosseguir com o tratamento curativo.

Desta forma os autores sugerem que em doentes de alto risco, com dores ósseas e patologia osteoarticular conhecida, nos quais a possibilidade da CO ser inconclusiva é elevada, a F-PET/CT pode estar indicada como exame diagnóstico de primeira linha (67).

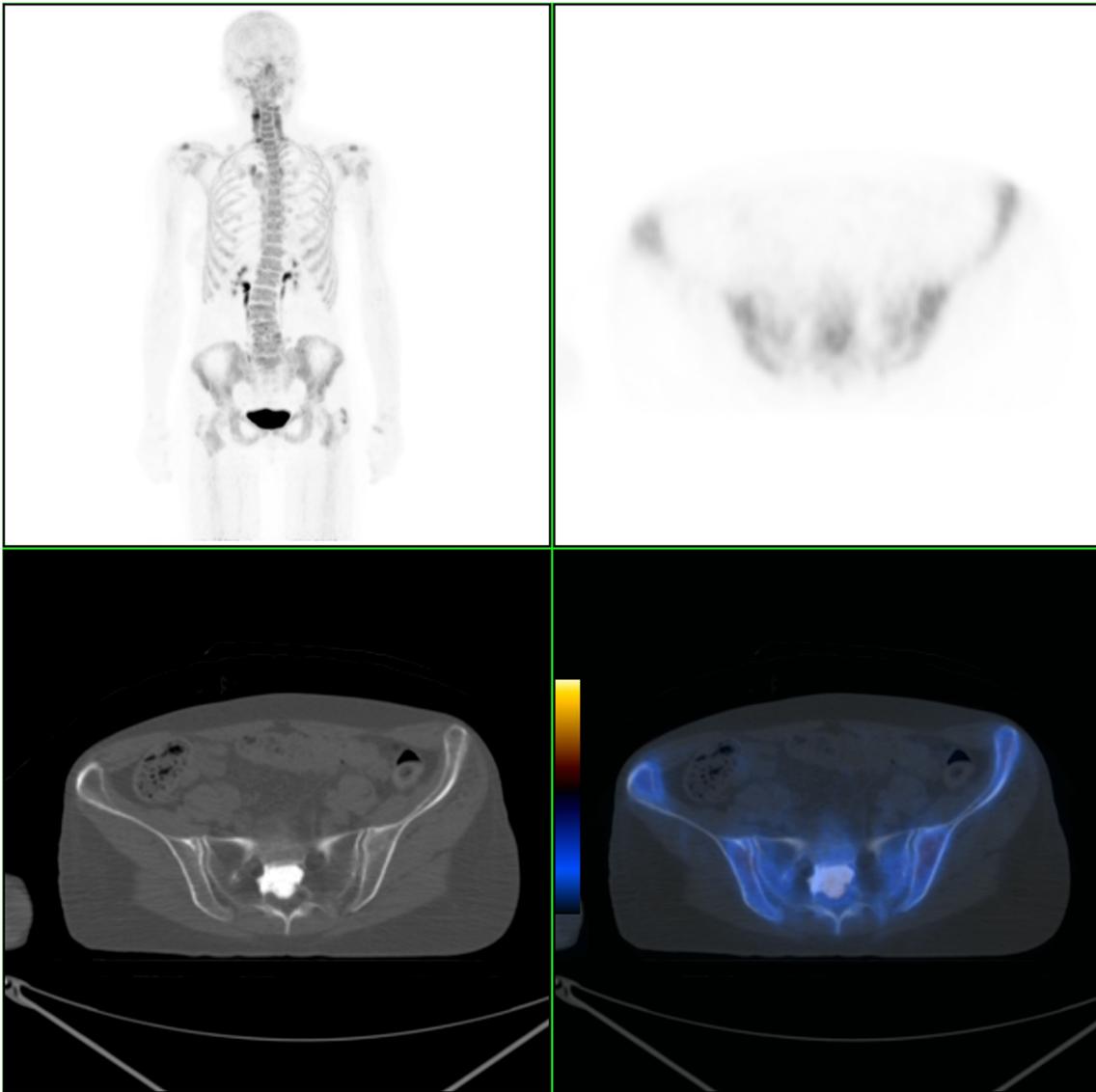


Figura 7 - Lesão vertebral pouco ávida para o ^{18}F -Fluoreto, despistando a suspeita de metástase levantada pela aparência à CO. Imagem cedida pelo serviço de medicina nuclear do HUC- CHUC.

CONCLUSÕES

A PET/CT permite, num único exame, a obtenção de imagens anatómicas e funcionais, acarretando um enorme valor no estudo de muitas neoplasias, e em especial das neoplasias malignas ósseas. Contudo, os SO são raros e por isso existem poucos estudos que avaliem a utilidade da PET/CT.

O diagnóstico inicial de uma neoplasia óssea começa pela caracterização desta, tendo a PET/CT tem alguma utilidade neste aspecto. A FDG-PET, através da análise do SUVmax, é capaz de distinguir entre lesões benignas e malignas associadas a menores ou maiores valores de SUV, respectivamente. No entanto, existe uma sobreposição significativa dos valores SUV tendo como consequência um grande número de falsos positivos e falsos negativos. As lesões com grande conteúdo de células gigantes, como o tumor de células gigantes, e as lesões fibrosas como a displasia fibrosa são dois exemplos de lesões com grande captação de ^{18}F -FDG e consequentemente SUV elevado. Alguns esforços foram feitos na tentativa de superar este problema, como a análise do IR obtido por FDG-PET em *dual time* que, apesar de ser superior à análise do SUVmax mantém a sobreposição entre lesões benignas e malignas. A interpretação das imagens de CT aumenta a capacidade da FDG-PET/CT na distinção entre lesões benignas e malignas uma vez que existem lesões que podem apresentar um aspecto característico e esclarecedor.

A captação de ^{18}F -FDG é superior nos sarcomas de alto grau o que permite estimar o grau tumoral através da FDG-PET. Contudo, à semelhança da distinção entre lesões benignas e malignas existe uma sobreposição significativa dos SUV com a maior diferença a verificar-se entre as lesões de grau I e as de grau II/III. A FLT-PET demonstrou ser superior à FDG-PET por não se ter verificado sobreposição dos SUVmean, contudo manteve a incapacidade em distinguir lesões malignas de baixo grau e lesões benignas. Assim, apesar dos diferentes métodos utilizados, a PET/CT não dispensa a realização de uma biópsia pelo que o seu verdadeiro valor não será tanto na determinação da malignidade e agressividade da lesão mas num melhor planeamento cirúrgico.

A FDG-PET tem uma acuidade muito elevada (100%) na detecção do tumor primário, contudo, é na detecção de metástases linfáticas e metástases ósseas que demonstra superioridade face à imagiológica convencional. O osteossarcoma é o único SO onde a FDG-

PET foi inferior à cintigrafia na detecção das metástases ósseas, devido ao carácter osteoblástico destas. O aparecimento da PET/CT permitiu colmatar esta falha e actualmente é considerada uma das melhores técnicas de estadiamento nos sarcomas, tendo consistentemente apresentado resultados superiores à imagiologia convencional. A sua superioridade reside sobretudo na grande acuidade na detecção de metástases à distância, embora o faça à custa de uma taxa relativamente elevada de falsos positivos, com maior impacto na metastização linfática. No entanto, apresenta um VPN muito elevado, superior a qualquer outra técnica permitindo excluir as metástases com uma elevada segurança, com consequências muito importantes na abordagem terapêutica e em muitos casos proporcionando mudanças radicais de tratamento e prognóstico.

A avaliação não invasiva da resposta à terapêutica, a determinação do prognóstico e a identificação de recorrência são aspectos onde a FDG-PET/CT tem já um peso considerável e onde, sem dúvida, será cada vez mais determinante. A redução da captação de ^{18}F -FDG no período pós quimioterapia correlaciona-se significativamente com a necrose histológica permitindo, através da FDG-PET/CT, determinar quais os casos com boa resposta à quimioterapia sendo extremamente importante na decisão da manutenção ou alteração da abordagem terapêutica. Adicionalmente, a análise do SUVmax pré e pós quimioterapia e o seu *ratio* permite a identificação de doentes com pior prognóstico e maior risco de metastização e recorrência. Em todos os parâmetros analisados existiu uma correlação significativa entre valores baixos e um melhor prognóstico tornando a FDG-PET/CT um exame extremamente importante que de uma só vez é capaz de estadiar o doente e fornecer importantes factores de prognóstico.

A avaliação da recorrência, sobretudo local, é também um dos pontos fortes da FDG-PET/CT, onde a grande capacidade de distinção entre tecido cicatricial e lesão tumoral e a

indiferença perante a existência de próteses metálicas a tornam vantajosa em relação à imagiologia convencional.

Apesar dos excelentes resultados que indicam que a FDG-PET/CT será certamente um dos exames mais importantes na avaliação dos SO, senão o mais importante, existem várias lacunas nos estudos realizados até à data. A maioria centra-se sobretudo no valor da FDG-PET, não avaliando a utilidade da FDG-PET/CT e os benefícios que esta acarreta, utilizam diferentes protocolos de imagem, diferentes métodos de análise e diferentes critérios de resposta não sendo possível, para já, a sua uniformização. São necessários mais estudos que comprovem o valor da FDG-PET/CT, sobretudo multicêntricos para que incluam um grande número de doentes ao contrário dos estudos existentes, possibilitando o estabelecimento rigoroso de critérios uniformes que permitam que a FDG-PET/CT assuma definitivamente um papel preponderante no estudo dos SO o que certamente trará grandes vantagens no tratamento dos doentes.

A FDG-PET/CT tem uma grande acuidade na avaliação de doentes com MM, sendo capaz de detectar LF e envolvimento difuso da medula óssea com maior sensibilidade e especificidade que a maioria das técnicas de imagem convencional. Quando comparada com a RM da coluna e bacia ou de corpo inteiro, é inferior na detecção do envolvimento difuso da medula óssea. No entanto, a FDG-PET/CT demonstra ser superior na detecção de lesões extra medulares. A FDG-PET/CT demonstrou ainda ser muito útil na avaliação da resposta à terapêutica sendo capaz de detectar a eficácia da quimioterapia antes de qualquer outro exame. Adicionalmente, é o exame que maior informação prognóstica proporciona sendo o único que se correlaciona significativamente com a sobrevida global e sobrevida livre de doença. Existe o consenso de que o prognóstico dos doentes é afectado negativamente quando são detectadas mais de 3 LF, SUV > 4,2 e a presença de lesões extra medulares. Quando comparada com os perfis genéticos, a remissão metabólica completa antes do TA parece

indicar um melhor prognóstico e o resultado da FDG-PET/CT após o TA é factor de prognóstico independente para a sobrevida livre de doença o que, no futuro, poderá ajudar a identificar os doentes que irão responder bem ao tratamento e com indicação para TA.

Relativamente ao estudo das metástases ósseas, a FDG-PET/CT demonstrou ter uma elevada acuidade, superior às restantes técnicas de imagiologia convencional, sendo apenas igualada pela RM em certos casos. A componente CT tem a grande vantagem de proporcionar a detecção precoce das complicações inerentes às metástases ósseas, nomeadamente a compressão dos corpos vertebrais e o compromisso neurológico da medula espinhal tornando possível a sua prevenção com grande impacto na qualidade de vida dos doentes. A FDG-PET/CT é actualmente superior à CO uma vez que a componente CT permite ultrapassar a baixa sensibilidade da FDG-PET para a detecção de metástases osteoblásticas, pouco ávidas para a ^{18}F -FDG. Contudo, o baixo custo e a grande disponibilidade da CO faz com que ainda seja a técnica mais utilizada na detecção das metástases, sendo que a FDG-PET/CT terá a maior indicação no estudo de doentes que não evidenciem metástases na CO ou evidenciem um número reduzido passíveis de excisão com intuito curativo.

A F-PET/CT demonstra uma grande sensibilidade na detecção de qualquer patologia óssea o que pode constituir um problema, nomeadamente pela elevada taxa de falsos positivos quando comparada com a CO. Tem a grande vantagem de identificar, com grande acuidade, metástases líticas, ao contrário da CO. A sua principal indicação será nos doentes de alto risco com dores ósseas e nos quais a CO é inconclusiva.

A PET/CT, na maioria utilizando ^{18}F -FDG, demonstra uma grande utilidade na avaliação dos SO, MM e metástases ósseas, não estando ainda largamente implementada pela falta de estudos que estabeleçam definitivamente critérios uniformes para a sua utilização. Contudo é impossível ignorar que será o exame do futuro em alguns aspectos da avaliação

destes tumores permitindo uma grande redução do número de exames efectuados pelos doentes, melhorando substancialmente o tratamento e prognóstico destes.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho marca uma etapa muito importante da minha vida que só foi possível com a ajuda preciosa de várias pessoas a quem deixo o meu sincero agradecimento.

Ao Professor José Manuel Pinto Silva Casanova, pela disponibilidade, orientação científica, experiência na área e incentivo ao longo deste trabalho.

À Dr.^a Paula Alexandra Amado Lapa Matos Santos, pela orientação científica, experiência na área, disponibilidade e incentivo ao longo deste trabalho.

À minha Mãe, por nunca deixar que as adversidades da vida a impedissem de me apoiar incondicionalmente, em todo este percurso.

Ao meu falecido Pai, pela vida de dedicação à família e pelo exemplo de coragem e sacrifício, determinantes no meu sucesso pessoal e académico.

À minha Família, pela união e apoio que sempre me demonstraram.

À Angelina, porque esteve sempre ao meu lado e me incentivou, incondicionalmente, na realização deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Hartmann JT, Kopp H-G. Bone sarcomas. Update on Cancer Therapeutics. 2006 Mar;1(1):65–74.
2. Stiller C a, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. European journal of cancer (Oxford, England: 1990). Elsevier Ltd; 2013 Feb 15;49(3):684–95.
3. Nascimento A, Agostinho A, Santos A, Correia de Matos A, Pratas Peres A, Regateiro F, et al. Sarcomas do Aparelho Locomotor. Casanova J, editor. Coimbra: Rhône-Poulenc Rorer; 1997.
4. Sumathi VP, Jeys L, Legdeur N. Metastatic tumours of bone. Surgery (Oxford). Elsevier Ltd; 2012 Feb;30(2):80–5.
5. Chowdhry M, Cockshott S, Jeys L. Secondary malignant tumours of bone. Surgery (Oxford). Elsevier Ltd.; 2009 Feb;27(2):86–9.
6. Bertoni F, Bacchini P. Classification of bone tumors. European journal of radiology. 1998 May;27 Suppl 1:S74–6.
7. Brand R a. 50 Years ago in CORR: Multiple myeloma Warran A. Ross, MD CORR 1961;20:203-207. Clinical orthopaedics and related research. 2012 Mar;470(3):952–3.
8. Samson D, Singer C. Multiple myeloma. Clinical medicine (London, England). 2004;1(5):365–70.
9. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, Castellucci P, Tosi P, Cangini D, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2006 May;33(5):525–31.
10. Landa J, Schwartz LH. Contemporary imaging in sarcoma. The oncologist. 2009 Oct;14(10):1021–38.

11. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005 Aug;46(8):1356–67.
12. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2004;24(2):523–43.
13. Lakkaraju A, Patel CN, Bradley KM, Scarsbrook AF. PET/CT in primary musculoskeletal tumours: a step forward. *European radiology*. 2010 Dec;20(12):2959–72.
14. Solomon L, Warwick D, Nayagam S. *Apley's System of Orthopaedics and Fractures*. 9th ed. Hodder Arnold; 2010. p. 187–218.
15. Dean BJB, Whitwell D. (i) Epidemiology of bone and soft-tissue sarcomas. *Orthopaedics and Trauma*. Elsevier Ltd; 2009 Aug;23(4):223–30.
16. Stamatoukou AG, Grimer RJ. *Malignant primary tumours of bone*. Surgery (Oxford). 2006 Nov;24(11):392–6.
17. Chowdhry M, Hayward K, Jeys L. *Primary malignant tumours of the bone*. Surgery (Oxford). Elsevier Ltd.; 2009 Feb;27(2):80–5.
18. Grimer RJ. *Primary and secondary tumours of bone*. Surgery (Oxford). 2005 Jan;23(1):30–5.
19. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. McGraw-Hill; 2012. p. 936–44.
20. Winterbottom a P, Shaw a S. Imaging patients with myeloma. *Clinical radiology*. The Royal College of Radiologists; 2009 Jan;64(1):1–11.
21. Mulligan ME, Badros AZ. PET/CT and MR imaging in myeloma. *Skeletal radiology*. 2007 Jan;36(1):5–16.

22. Waller ML, Chowdhury FU. (iii) The basic science of nuclear medicine. *Orthopaedics and Trauma*. Elsevier Ltd; 2011 Apr;25(2):91–108.
23. Martins Pisco J. Capítulo 3 Medicina nuclear. 2^a Edição. *Imagiologia Básica - Texto e Atlas - 2.^a Edição Actualizada e Aumentada*. Lisboa: Lidel; 2009. p. 17–26.
24. Saha GB. *Basics of PET Imaging*. New York: Springer-Verlag; 2005. p. 19–98.
25. Duet M, Pouchot J, Lioté F, Faraggi M. Role for positron emission tomography in skeletal diseases. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2007 Jan;74(1):14–23.
26. Wernick M, Aarsvold J. *Emission Tomography The fundamentals of PET and SPECT*. San Diego, California: Elsevier; 2004.
27. Nanni C, Marzola MC, Rubello D, Fanti S. Positron emission tomography for the evaluation of soft-tissue sarcomas and bone sarcomas. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009 Dec;36(12):1940–3.
28. Shin D-S, Shon O-J, Han D-S, Choi J-H, Chun K-A, Cho I-H. The clinical efficacy of (18)F-FDG-PET/CT in benign and malignant musculoskeletal tumors. *Annals of nuclear medicine*. 2008 Aug;22(7):603–9.
29. Yanagawa T, Watanabe H, Shinozaki T, Takagishi K. Usefulness of FDG PET in Primary Bone Tumors. *The Open Bone Journal*. 2010;2:19–23.
30. Tian R, Su M, Tian Y, Li F, Li L, Kuang A, et al. Dual-time point PET/CT with F-18 FDG for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *Skeletal radiology*. 2009 May;38(5):451–8.
31. Strobel K, Exner UE, Stumpe KDM, Hany TF, Bode B, Mende K, et al. The additional value of CT images interpretation in the differential diagnosis of benign vs. malignant primary bone lesions with 18F-FDG-PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008 Nov;35(11):2000–8.

32. Bischoff M, Bischoff G, Buck A, Von Baer A, Pauls S, Scheffold F, et al. Integrated FDG-PET-CT: its role in the assessment of bone and soft tissue tumors. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2010 Jul;130(7):819–27.
33. Charest M, Hickeson M, Lisbona R, Novales-Diaz J-A, Derbekyan V, Turcotte RE. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009 Dec;36(12):1944–51.
34. Buck AK, Herrmann K, Büschenfelde CM Zum, Juweid ME, Bischoff M, Glatting G, et al. Imaging bone and soft tissue tumors with the proliferation marker [18F]fluorodeoxythymidine. *Clinical cancer research*. 2008 May 15;14(10):2970–7.
35. Fuglø HM, Jørgensen SM, Loft A, Hovgaard D, Petersen MM. The diagnostic and prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in the initial assessment of high-grade bone and soft tissue sarcoma. A retrospective study of 89 patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012 Sep;39(9):1416–24.
36. Kaste SC. Imaging pediatric bone sarcomas. *Radiologic clinics of North America*. 2011 Jul;49(4):749–65, vi–vii.
37. Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Terauchi T, Arai Y, Kim EE. Bone and Soft-Tissue Sarcoma: Preoperative Staging with Fluorine 18 Fluorodeoxyglucose PET/CT and Conventional Imaging. 2007;245(3):839–47.
38. Van de Luitgaarden a CM, De Rooy JWJ, De Geus-Oei LF, Van der Graaf WT a, Oyen WJG. Promises and challenges of positron emission tomography for assessment of sarcoma in daily clinical practice. *Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2008 Jan;8 Spec No (October):S61–8.

39. Eary JF, Hawkins DS, Rodler ET, Conrad EU. (18)F-FDG PET in sarcoma treatment response imaging. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011 Jan;1(1):47–53.
40. Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, Hartwig E, Sarkar MR, Keppler P, et al. Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1999 Oct;40(10):1637–43.
41. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU, Bruckner JD, Eary JF. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer*. 2002 Jun 15;94(12):3277–84.
42. Franzius C. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging. *Annals of Oncology*. 2002 Jan 19;13(1):157–60.
43. Arush MW Ben, Israel O, Postovsky S, Militianu D, Meller I, Zaidman I, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18fluoro-deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases of pediatric sarcoma. *Pediatric blood & cancer*. 2007 Dec;49(7):901–5.
44. Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET imaging of osteosarcoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2003 Jun;44(6):930–42.
45. Sciuk J, Daldrup-Link H, Jürgens H, Schober O, Franzius C. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2000 Aug 13;27(9):1305–11.

46. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, Mattoli MV, Giordano A, Bonomo L. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. *Skeletal radiology*. 2012 Mar;41(3):249–56.
47. Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, Gerss J, Schober O, Franzius C. Significant benefit of multimodal imaging: PET/CT compared with PET alone in staging and follow-up of patients with Ewing tumors. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2007 Dec;48(12):1932–9.
48. Hamada K, Tomita Y, Inoue A, Fujimoto T, Hashimoto N, Myoui A, et al. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Annals of nuclear medicine*. 2009 Jan;23(1):89–95.
49. Cheon GJ, Kim MS, Lee JA, Lee S-Y, Cho WH, Song WS, et al. Prediction model of chemotherapy response in osteosarcoma by 18F-FDG PET and MRI. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009 Sep;50(9):1435–40.
50. Bajpai J, Kumar R, Sreenivas V, Sharma MC, Khan SA, Rastogi S, et al. Prediction of chemotherapy response by PET-CT in osteosarcoma: correlation with histologic necrosis. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2011 Oct;33(7):e271–8.
51. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Dec 1;23(34):8828–34.
52. Lee FY-I, Yu J, Chang S-S, Fawwaz R, Parisien M V. Diagnostic value and limitations of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cartilaginous tumors of bone. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 2004 Dec;86-A(12):2677–85.

53. Feldman F, Van Heertum R, Saxena C, Parisien M. ^{18}F FDG-PET applications for cartilage neoplasms. *Skeletal radiology*. 2005 Jul;34(7):367–74.
54. Brenner W, Conrad EU, Eary JF. FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2004 Feb;31(2):189–95.
55. Delorme S, Baur-Melnyk A. Imaging in multiple myeloma. *European journal of radiology*. 2009 Jun;70(3):401–8.
56. Chua S, Gnanasegaran G, Cook GJR. Miscellaneous cancers (lung, thyroid, renal cancer, myeloma, and neuroendocrine tumors): role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Seminars in nuclear medicine*. Elsevier Inc.; 2009 Nov;39(6):416–30.
57. Bodet-Milin C, Eugène T, Bailly C, Lacombe M, Frampas E, Dupas B, et al. FDG-PET in the evaluation of myeloma in 2012. *Diagnostic and interventional imaging*. Elsevier Masson SAS; 2012 Dec 31;
58. Mena E, Choyke P, Tan E, Landgren O, Kurdziel K. Molecular imaging in myeloma precursor disease. *Seminars in hematology*. 2011 Jan;48(1):22–31.
59. Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. 2001;45(1):53–64.
60. Yang H-L, Liu T, Wang X-M, Xu Y, Deng S-M. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ^{18}F FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *European radiology*. 2011 Dec;21(12):2604–17.
61. Fogelman I, Cook G, Israel O, Wall H Van Der. *Positron Emission Tomography and Bone Metastases*. 2005;
62. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Yokoe K, Satoh K, Ohkawa M. Comparing whole body FDG-PET and bone scan to detect bone metastasis in malignant tumor patients. 2004;1264:239–42.

63. Taira A V, Herfkens RJ, Gambhir SS, Quon A. Detection of bone metastases: assessment of integrated FDG PET/CT imaging. *Radiology*. 2007 Apr;243(1):204–11.
64. Heusner T, Göllitz P, Hamami M, Eberhardt W, Esser S, Forsting M, et al. “ One-stop-shop ” staging: Should we prefer FDG-PET / CT or MRI for the detection of bone metastases ? 2011;78:430–5.
65. Israel O, Goldberg A, Nachtigal A, Militianu D, Bar-Shalom R, Keidar Z, et al. FDG-PET and CT patterns of bone metastases and their relationship to previously administered anti-cancer therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006 Nov;33(11):1280–4.
66. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. *Cancer*. 2000 Jun 15;88(12 Suppl):2927–33.
67. Bortot DC, Amorim BJ, Oki GC. F-Fluoride PET / CT is highly effective for excluding bone metastases even in patients with equivocal bone scintigraphy. 2012;1730–6.
68. Even-Sapir E, Foulst J-M. Rôle de la tomographie d’émission de positons au Fluor 18 dans l’évaluation des métastases osseuses. *Oncologie*. 2010 Apr 9;12(3):225–9.
69. Li Y, Schiepers C, Lake R, Dadparvar S, Berenji GR. Clinical utility of (18)F-fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases. *Bone*. Elsevier B.V.; 2012 Jan;50(1):128–39.