

Artigos de Revisão

A PET na Urologia – Indicações, estado actual, futuro

Nuno Maia, Pedro Nunes, Vitor Dias, Alfredo Mota

Hospitais da Universidade de Coimbra - Serviço de Urologia e Transplantação Renal
Director: Prof. Doutor Alfredo Mota

Resumo

Os exames imagiológicos são de irrefutável importância para o correcto diagnóstico da patologia neoplásica. Contudo, os avanços tecnológicos têm apenas conseguido dar melhor qualidade de avaliação morfológica, obtendo-se apenas informação funcional de forma indirecta e subjectiva. Com o surgimento da PET (Tomografia por Emissão de Positrões) algo de realmente novo pode estar a caminho para melhor compreender-mos a biologia das neoplasias e assim oferecer um tratamento mais personalizado para o doente em questão. As dimensões tumorais (salvo situações extremas) pouco nos informam do potencial de malignidade e comportamento biológico pré ou pós-tratamento. A aplicação da PET em Urologia, embora ainda em fase inicial, poderá mudar a forma como diagnosticamos, tratamos, estadiamos e seguimos a patologia tumoral.

Palavras Chave: Pet, urologia, neoplasias

Abstract

Imaging is of indisputable importance in the correct diagnosis of urological tumours. Despite many advances in morphologic quality of the evaluation, and although valid information about function is obtainable, there is a need for non-invasive metabolic imaging modality. With PET (positron emission tomography), something really new might be in our way, to better understand biology and behaviour of malignant tumours. Holding such knowledge, we would offer more appropriate treatment to our patients. Currently, the utility of PET in Urology is still in its first steps, but it may lead us in to a long ride towards changing our attitude on what concerns diagnosis, treatment, prognosis and follow-up of Uro-oncologic diseases.

Correspondência para:

Nuno Costa Maia
Urbanização Casal da Eira,
Lote 20 - 4º C
3030-001 COIMBRA
E-mail:
nunocostamaia@gmail.com
Telem. 917 667 920

Introdução

Na última década, os avanços na imagiologia urológica têm-se sucedido. A Ecografia Trans-Rectal (ETR) com produtos de contraste, a Tomografia Axial Com-

putorizada (TAC) com reconstrução 3D, a Ressonância Magnética convencional (RM) ou com Espectroscopia (RME) e finalmente a PET (tomografia por emissão de positrões), tentam melhorar a acuidade do diagnóstico e consequentemente do prognóstico, para melhor perce-

ber e melhor actuar no tratamento e seguimento das neoplasias malignas urológicas. Se os primeiros evoluíram em termos de características essencialmente morfológicas, a PET permite-nos “entrar e ver” o metabolismo da célula tumoral. Ao distinguir-mos diferentes metabolismos (potencial de agressividade) para dimensões iguais, estamos a entrar numa nova era de abordagem do tumor maligno. A exposição da actual aplicabilidade da PET na Patologia Uro-oncológica é o objectivo do presente trabalho, no sentido de exaltar a necessidade de uso mais frequente mas criterioso deste meio de estudo e por outro lado, provocar a reflexão sobre a atitude perante tantas formas de doença, rotuladas num igual e simplificada e enganador diagnóstico.

O que é a PET?

Breves noções teóricas:

A Tomografia por Emissão de Positrões tem por base tecnológica a criação em laboratório (Ciclotrão) de compostos radioactivos com núcleos instáveis, inócuos (?), que podem ser ligados aos chamados marcadores (“tracers”). Uma vez introduzidos no organismo humano, os marcadores radioactivos, Tabela 1, terão um percurso e uma localização conhecidos, permitindo avaliar, pela captação da radiação de decomposição (decaimento) emitida, características morfológicas e sobretudo funcionais. O composto utilizado na génese desta modalidade imagiológica foi o Flúor 18 (^{18}F) acoplado à glicose – 2-desoxi-2- ^{18}F -fluoro-D-glicose (FDG). Este composto sofre decomposição (decaimento) libertando Positrões que física e quimicamente falando, são “electrões com carga positiva”. Estes, fundem-se com os electrões (massa igual, carga negativa) existentes nas células, processo chamado de *Aniquilação*, resultando deste, a libertação de 2 raios gama (γ) com a mesma

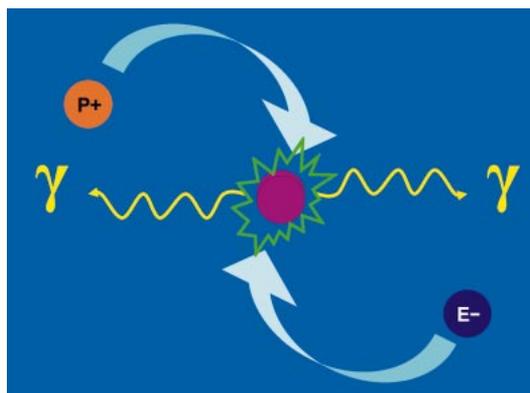


Figura 1 – Reacção de *Aniquilação* entre o positrão e o electrão e consequente emissão de radiação gama (γ) com sentidos exactamente opostos, embora a mesma orientação

direcção mas sentidos inversos de 180° Figura 1. Essa radiação γ é captada pelas cameras gama do aparelho e fazendo uso de tratamento computadorizado dessa aquisição, produzem-se imagens 3D com baixa definição morfológica mas elevada informação metabólica. Conseguimos assim, “ver o funcionamento celular”.

O princípio da utilização da glicose como marcador (veículo, “tracer”) assenta na premissa da maior necessidade de “combustível” (hipermetabolismo) por parte da célula neoplásica maligna em relação à célula normal, dada a taxa de replicação descontrolada. Deste modo, o tecido neoplásico incorporará muito mais glicose radioactiva (FDG) do que o tecido normal permitindo a sua distinção. De referir que a FDG depois de entrar na célula maligna ou benigna fica bloqueada como FDG-6-fosfato não sendo mais metabolizada no ciclo bioquímico da glicólise, continuando a célula a captar mais FDG. Sendo assim, dentro do tecido maligno a taxa de captação de glicose (espelho da taxa metabólica) pode fornecer informação sobre a “taxa de agressividade tumoral”. Teoricamente conseguiria-mos “ver o tumor”

Tabela 1 – Análogos biológicos dos marcadores radioactivos (exemplos)

Marcador radioactivo	Análogo biológico	Processo biológico medido	Semi-vida (minutos)
^{15}O água	Água	Perfusão do tecido	2
^{13}N amonia	Nenhum	Perfusão do tecido	10
^{11}C acetato	Acetato	Metabolismo lipidico	20
^{68}Ga Galio-tetra etilenodiamino-ácido acético	Nenhum	Barreira hemato-encefálica	68
^{18}F tirosina	Tirosina	Metabolismo do aminoácido	110
^{18}F FudR	Uridina	Metabolismo dos ácidos nucleicos	110
2-desoxi-2- ^{18}F fluoro-D-glicose (FDG)	Glicose	Metabolismo da glicose	110
^{18}F fluorodopamina	Dopamina	Metabolismo do aminoácido	110

(adaptado de Hoh C, et al.)

antes de surgirem as alterações anatómicas objectiváveis com imagiologia clássica.

Os modernos aparelhos de PET estão acoplados a não menos avançados aparelhos de TAC e a obtenção de imagens funcionais e morfológicas que podem ser sobrepostas em tempo real e útil, permite alcançar informações até há pouco tempo impensáveis.

Analisemos agora em detalhe a aplicação da PET nos diversos tumores urológicos.

Tumor da Próstata

O cancro da próstata (CaP) é o tumor mais frequente no homem, sendo este o tumor diagnosticado em cerca de um terço dos novos casos de tumores malignos. Estima-se que em 2002 aproximadamente 225 000 novos diagnósticos de CaP foram efectuados e cerca de 83 000 homens morreram desta doença na Europa [1]. Nos E.U.A. a incidência anual cifra-se nos 180 casos / 100 000 habitantes, apresentando uma taxa de crescimento de 2,3% desde 1992 [2]. Dados os programas de rastreio, (cujo benefício em termos de sobrevivência ainda está por definir [3]), a taxa de doença metastática na altura do diagnóstico desceu drasticamente de 18% em 1991 para <5% actualmente. A taxa de mortalidade por CaP também desceu cerca de 4% ao ano, nos últimos 10 anos. Estas descidas devem-se a uma cada vez maior capacidade de detecção da doença em fase inicial e aplicação de tratamento eficaz (cirúrgico ou não cirúrgico).

O comportamento biológico deste tumor varia entre doença indolente de baixo grau até tumores inexoravelmente invasivos que rapidamente metastizam e matam por invasão da medula óssea e osso. Do mesmo modo, o mesmo doente, pode passar de uma fase de doença de crescimento lento hormono-dependente para doença progressiva, agressiva, hormono-independente que progride de forma imparável.

Neste contexto, alguns autores advogam a criação e utilização de Estádios Clínicos [4] para estratificação de doentes consoante a fase da doença em que se encontram e assim melhor os tratar. São propostos 4 estádios clínicos: tumor primário, recidiva bioquímica, metastases em doente não castrado e metastases em doente castrado. A utilização da PET em qualquer um dos estádios terá como objectivo identificar tanto quanto possível os doentes com maior risco de doença agressiva ainda localizada ou já metastizada. Seria esta a grande utilidade da avaliação do metabolismo neoplásico. Não faz sentido tratar de igual modo dois doentes com neo-

plasia maligna de diferente comportamento biológico logo de início ou durante a evolução da doença.

Será concerteza este estadiamento metabólico/funcional um dos próximos grandes passos na melhor estratificação dos doentes com CaP, para melhor compreender o tumor e mais eficazmente o derrotar.

Diagnóstico / Estadiamento inicial

É facilmente compreensível que a seguir ao diagnóstico, a primeira questão do doente seja, qual o prognóstico? Do mesmo modo, para quem tenta tratar a doença, quanto mais informação válida tiver, melhor pode servir o doente. Poupar atitudes ineficazes ou evitar complicações futuras desnecessárias é o objectivo comum. Mais de 75% dos doentes com diagnóstico inicial de CaP apresentam-se com doença clinicamente localizada. Deste modo o uso indiscriminado e pouco criterioso de qualquer meio de diagnóstico/estadiamento teria poucos resultados práticos. A utilização da PET seria reservada para os casos á partida com piores indicadores de prognóstico para uma mais correcta avaliação. O recurso aos nomogramas ou tabelas [5] já largamente conhecidos, seria a base de trabalho para a identificação dos doentes alvo para este tipo de exame. É do conhecimento de todos que o sub-estadiamento pré-cirúrgico existe em até 30% dos casos e o sobre-diagnóstico (diagnóstico de doença que não precisaria de tratamento) existe em até 50% dos casos. Os primeiros serão sub-tratados e os segundos serão sobre-tratados [6]. Algo que auxiliasse estes nomogramas e permitisse melhor estratificação dos doentes seria de utilidade vital.

Uma referência ainda à Ressonância Magnética (RM) que actualmente é o melhor método imagiológico para estadiamento local (volto a lembrar, morfológico), para detecção de doença extra-prostática (TNM-T3/T4) com sensibilidade de 50% e especificidade de 95% [7]. É também já conhecido que as células do CaP têm alto teor de colina e baixo teor de citrato quando comparadas com células normais. Desta forma a adição de espectroscopia à RM (RME) pode ajudar a detectar tecido tumoral e assim melhorar a acuidade diagnóstica [8]. Infelizmente, esta tecnologia não só não está acessível até ao momento como é considerada puramente experimental.

Uma outra alteração metabólica da célula tumoral do CaP é a avidéz por glicose e a preferência pela via glicolítica em vez da fosforilação oxidativa. Vários são os estudos que suportam este princípio e validam a utilização da FDG como marcador radioactivo de excelência

[9]. Contudo, não há uma relação linear e evidente entre estas alterações bioquímicas e captação de FDG, ou pelo menos ainda não foi possível demonstrar tal facto. Mesmo assim o raciocínio lógico será: a uma maior captação corresponder um tumor mais agressivo tal como foi demonstrado em laboratório [10]. Em estudos clínicos a incorporação de FDG, correlaciona-se com o valor e a velocidade de aumento do PSA como medidas do tamanho do tumor e de progressão da doença [11].

Os primeiros estudos de PET com FDG [12] foram desanimadores provavelmente devido a: 1) sensibilidade diminuída da FDG para a célula do CaP; 2) eliminação por via urinária da FDG o que perturbava a interpretação de invasão ganglionar pélvica ou recidiva local dada a acumulação de marcador radioactivo nas proximidades; 3) uso de software menos avançado; 4) má selecção dos doentes a submeter à PET.

Contudo a melhoria tecnológica nos aparelhos e a sua associação à TAC veio permitir em casos seleccionados obter valiosas informações reduzindo o número de falsos positivos ou falsos negativos. Para ultrapassar os 2 primeiros problemas (sensibilidade e eliminação urinária), outros marcadores – colina e acetato, estão a ser usados com propriedades promissoras.

O carbono radioactivo (^{11}C) acoplado ao acetato (^{11}C -acetato) torna este num marcador utilizável em PET. Os estudos realizados revelam maior sensibilidade deste composto em relação à FDG, para detectar doença primária, recidiva local ou metastização, dada a ausência de eliminação urinária e boa percentagem de captação pelo tumor comparado com o “ruído de fundo” [13]. O facto de o acetato ser um precursor essencial da construção de membrana celular (metabolismo lipídico) faz dele um elo primordial na replicação celular inerente à célula maligna e torna-se também num excelente marcador de agressividade tumoral, melhor até que a FDG no caso do CaP. Também se pode marcar o acetato com ^{18}F melhorando a sua maneabilidade pelo aumento da semi-vida útil, mas tal requer mais recursos tecnológicos. Importa ainda lembrar que tal com a FDG o ^{11}C -acetato é também incorporado nas células benignas e no caso da próstata há bastantes vezes sobreposição de captações “benignas” (hiperplasia benigna, prostatite crónica) e “malignas” (CaP) [14]. De igual modo a relação entre a taxa de captação de acetato e o valor do PSA, ainda não é evidente, apesar de os estudos terem já incorporado cerca de 150 doentes. A informação sobre grau ou agressividade tumoral está ainda por interpretar.

Um outro veículo que pode ser usado no CaP é a colina (^{11}C ou ^{18}F -colina) [15]. Este aminoácido é utilizado

na elaboração da membrana celular e na comunicação inter-celular passando pelo metabolismo lipídico. Igualmente apresenta a vantagem da quase ausente eliminação por via urinária. Já foi aplicado em cerca de 250 doentes para estudo de doença local ou metastização [16]. Contudo, tal como os outros marcadores, a colina não é específica da célula neoplásica sendo também captada em áreas de HBP e a sua excreção por via biliar pode dar origem a falsos positivos abdominais dado existir em grande quantidade no tubo digestivo [17]. Actualmente ainda não há certezas de o aumento de captação de colina ser evidência de agressividade tumoral.

A metionina (^{11}C -metionina) já é usada há vários anos como veículo para imagiologia tumoral. A sua captação reflecte o metabolismo proteico celular e a quantidade de tecido tumoral viável [18]. A sua utilização no CaP ultrapassa algumas das dificuldades da utilização de FDG e apresenta resultados semelhantes aos da colina.

Uma vez que se trata de um tumor hormono-dependente (pelo menos inicialmente) a utilização de um marcador dirigido ao receptor androgénico faz todo o sentido. A ^{18}F -fluorodihidrotestosterona (FDHT) foi criada para estudo do “estado” desse receptor que é responsável pela proliferação e crescimento do CaP. O “escape hormonal” após castração é cada vez mais atribuído à continua estimulação não hormonal deste receptor. A visualização da sua expressão e modulação ou ocupação por medicamentos pode trazer novas pistas para o conhecimento da biologia do CaP. Teoricamente tumores que captem FDG mas não FDHT serão hormono-independentes e muito mais agressivos (mais indiferenciados) [19]. Aguardam-se resultados dos estudos a decorrer.

Em conclusão, como auxiliar do diagnóstico inicial de CaP, o lugar da PET está ainda por definir. Os problemas relacionados com as semi-vidas, eliminação urinária e valores de captação específicos dos marcadores sobreponíveis para CaP e HBP ou mesmo prostatite, impedem o uso mais alargado e mais útil da PET.

Doença metastática

Actualmente, metastização óssea maciça na altura do diagnóstico é raro, mas, metastização linfática para os gânglios pélvicos confirmada histologicamente pós prostatectomia radical (PR) ocorre em 2-10% dos doentes [20,21]. Esta disseminação linfática é proporcional ao estágio T (TNM), valor do PSA e grau histológico. Em

doentes com tumores palpáveis (TNM-T2-T4), valores de PSA > 20ng/ml e graus de Gleason > 7 a probabilidade de gânglios invadidos ultrapassa os 30% [22]. É ainda de referir que se o padrão 4 de Gleason for o predominante em algum dos cilindros de biópsia ou estiver presente em > 3 cilindros, o risco de disseminação linfática estará entre 20-45% [23]. Nestes casos faz sentido estadiar o mais correctamente possível o doente para lhe oferecer o tratamento mais adequado. A detecção de gânglios suspeitos pode permitir biópsia TAC guiada e mudar radicalmente a atitude terapêutica.

Os exames imagiológicos convencionais assentam no critério das dimensões dos gânglios para identificação de eventual metastização o que é de véras insuficiente. Lembro que a “doença subclínica” por micrometastases linfáticas, será o padrão cada vez mais frequente e que importa identificar. Mesmo em doentes com PSA > 25ng/ml a sensibilidade da TAC ou RMN não ultrapassa os 35%, em alguns estudos [24]. A utilização do gânglio sentinela dá melhores resultados (taxa de sucesso 95% e taxa de falsos negativos < 1%) mas é tecnicamente difícil e pouco aplicável como exame de rotina [25].

A PET com FDG não consegue melhorar os valores de sensibilidade dos exames convencionais, quer para detecção de invasão linfática, quer para detecção de invasão óssea, sobretudo pelos artefactos decorrentes da sua eliminação urinária e pela baixa captação dos tumores e suas metástases. Contudo, a utilização de ¹¹C-acetato permitiu já a detecção de 100% das metástases linfáticas e 86% das metástases ósseas em doentes com CaP [26]. Com a ¹¹C-colina a sensibilidade para invasão linfática foi de 80% e especificidade de 96% em estudo pré prostatectomia radical [16]. Obviamente que estes estudos são ainda pouco representativos mas abrem uma nova porta no estadiamento.

No caso de suspeita de metastização óssea a Cintigrafia Osteoarticular (CO) com MDP Tc99m convencional continua a ser o exame referência.

Recidiva

Aproximadamente um terço dos doentes tratados com intuito curativo entrarão em recidiva bioquímica (RB) - recidiva da doença. Dada a heterogeneidade deste grupo de doentes com sobrevivências que podem chegar aos 5-10 anos durante os quais a subida do PSA é o único sinal de recidiva, urge á partida, diferenciar quais os que precisarão realmente de terapia adjuvante.

A ecografia trans-rectal consegue detectar recidiva local com sensibilidades de 75% (vs 44% do toque rec-

tal) mas especificidades de 67% (vs 91% do toque rectal) e mesmo utilizando a biópsia transrectal eco-guiada apenas se detectam 41% dos casos, sendo que, 28% dos casos com biópsia inicialmente negativa vêm a demonstrar biópsias subsequentes positivas para CaP [27]. A TAC pélvica em nada melhora estes valores e adquire apenas algum relevo para PSA > 10ng/ml e velocidades de aumento do PSA elevadas [28]. É de lembrar que a radioterapia de salvação só oferece bons resultados para PSA até 1,5 ng/ml. A RM melhora aqueles valores conseguindo uns fantásticos, quase 100% de sensibilidade e especificidade para detecção de recidiva local em alguns estudos [29]. O problema é a reproductibilidade destes resultados fora de centros de referência. De notar ainda que 30% dos doentes tinham recidiva “local” fora do leito prostático.

A detecção precoce de metastização óssea continua a ser apenas conseguida com a CO, embora para PSA < 10ng/ml aquela seja apenas positiva em 1-2% dos doentes [30]. A RM consegue detectar invasão da medula óssea antes da cintigrafia se tornar positiva mas a dificuldade de avaliação de todo o esqueleto por RM torna este exame ainda pouco útil. A RM só faz sentido para estudo de lesões já identificadas por cintigrafia, o que na verdade pouco acrescenta de valor [31].

Os estudos com PET revelam sensibilidades de 79% e especificidades de 66% para valores de PSA > 2ng/ml utilizando a FDG para detecção de recidiva local ou metastização á distancia. Para PSA < 2ng/ml (a altura mais util) nenhum exame consegue ainda dar resposta [12, 32]. Com colina ou acetato estes valores são melhores, até para valores de PSA < 2ng/ml, o que confere grande vantagem e futuro para esta modalidade. O acetato permitiu encontrar 62% dos doentes com PSA < 2ng/ml e recidiva local [33]. A utilização de colina permitiu concluir num dos estudos [32] que, uma PET negativa com esse marcador conferia bom prognóstico dado que, 80% desses doentes mantinham-se com PSA estável após 1 ano de seguimento.

Resposta à terapia e Valor Prognóstico

A medição da resposta terapêutica pelo doseamento do PSA após castração (química ou cirúrgica) ou quimioterapia, é imprecisa e inadequada, dado que, alterações no tamanho das lesões são frequentemente lentas e alterações do valor do PSA nem sempre se correlacionam com o curso da doença. A Cintigrafia Osteoarticular não permite quantificar com exactidão a totalidade

das lesões para avaliar a resposta ao tratamento e a manutenção de remodelação óssea não significa que exista tumor viável.

Os estudos efectuados com a PET (FDG, ¹⁸F-colina) em laboratório e nalguns escassos doentes confirmaram a possibilidade da utilização da PET como avaliador da resposta terapêutica traduzida em alterações metabólicas (diminuição das capacidades específicas de captação) que serão a primeira e mais fiável reacção [34, 35].

O prognóstico em função da capacidade específica de captação do marcador radioactivo, antes ou depois de tratamento com intuito curativo ou não, é ainda difícil de interpretar ou aplicar com segurança no CaP [26]. Sabemos que este tumor surge como uma doença evolutiva que vai ganhando novos comportamentos com o tempo e com as terapias entretanto usadas (hormono-dependente, hormono-independente) e como tal um determinado padrão de PET pode ser apenas o “início da doença” e não dar a informação correcta. Obviamente, que em casos de doença, à partida, já com vários indicadores de mau prognóstico, o estado de hipermetabolismo é evidente e a captação específica é maior. Resta provar, que nos casos de menor potencial maligno, à partida, a PET consiga funcionar como um indicador independente e válido, para identificar quais os que irão adquirir maior malignidade. Podemos assim aceitar que o CaP é uma doença dinâmica com várias etapas e percursos possíveis, que nós estamos agora a começar a perceber. Cada vez mais encontramos a doença em início e não sabemos qual vai ser a evolução. A idiossincrasia hormonal torna este tumor único na Urologia, aparentemente fácil de combater mas com muitas surpresas a cada combate.

Conclusão

Um tumor que actualmente é detectado incidentalmente em exames de rotina (doseamento do PSA) em doentes cada vez mais jovens, coloca novos desafios à Medicina. Conseguimos detectar o tumor mais cedo mas não conseguimos ainda caracterizá-lo correctamente nem tratá-lo com a eficácia desejada. A imagiologia clássica baseia-se nas dimensões e estes tumores iniciais ainda não produziram alterações anatómicas “visíveis”. A PET trouxe uma nova visão da doença, mas apenas para estádios mais avançados provou ter alguma utilidade. Ainda não conseguimos detectar com exactidão invasão linfática aquando do diagnóstico, nem conseguimos saber quais os tumores que irão progredir independentemente do tratamento com intuito curativo.

Contudo, já melhorámos a capacidade de detecção de reciva local ou á distância (formas agressivas) com a PET, utilizando a colina e o acetato. A metastização óssea é melhor detectada com FDG e já há alguns autores que falam em PET com dois marcadores para conciliar as vantagens de cada um [36].

A Tabela 2. pretende resumir a utilidade da PET no CaP actualmente.

Tumor da Bexiga

Diagnóstico / Estadiamento inicial / Doença metastática

O tumor da bexiga é o quarto tumor mais frequente no homem, com cerca de 60 000 novos casos por ano nos E.U.A. [37]. Felizmente a maioria do tumores diagnosticados são de baixo potencial de malignidade embora, tenham elevada taxa de recidiva. Estes tumores superficiais não serão o alvo da PET. Apenas quando invadem a parede vesical ou órgãos adjacentes adquirindo capacidade de metastização loco-regional ou à distância poderá a PET ajudar no correcto estadiamento. Deste dependerá a decisão terapêutica, uma vez que a cistectomia radical com linfadenectomia pélvica apenas é eficaz se existir doença confinada à bexiga, conseguindo taxas de cura na ordem dos 70% [38]. Após a metastização linfática loco-regional a taxa de recidiva local e doença disseminada é elevada, permitindo apenas taxas de sobrevivência de 20-25% aos 5 anos [39]. Desta forma é evidente a necessidade de um estadiamento pré-operatório o mais correcto possível, inclusivé para programação de cirurgia menos agressiva (cirurgia poupadora de bexiga, poupadora dos feixes nervosos no homem ou da vagina na mulher). Historicamente a acuidade de estadiamento da TAC ronda os 50%, melhor com a RM (75%) mas mesmo assim, ainda insuficiente [40]. Os avanços em termos tecnológicos não conseguiram melhorar estes valores e o estadiamento ganglionar continua a ser a principal dificuldade (40% de falsos negativos com a TAC). A detecção de recidiva local enfrenta os mesmos problemas.

O uso da PET nesta patologia reveste-se de particular dificuldade dada a excreção urinária da FDG e consequente dificuldade de interpretação dos dados. Utilizando drenagem livre por sonda vesical aliada a hiperdiurese consegue-se alguma melhoria na qualidade das imagens mas ainda assim não totalmente isenta de

Tabela 2. – Características dos marcadores e possíveis aplicações da PET no CaP

Biodistribuição normal	¹⁸F FDG	¹¹C Metionina	¹¹C Colina	¹⁸F Colina	¹¹C Acetato	¹⁸F FDHT
	Miocardio, intestino, fígado, baço, rim	Pâncreas, fígado, rim, g. salivares	Pulmão, fígado, rim, g. supra-renal	Cortex renal, fígado, baço, g. salivares	Pulmão, baço, pâncreas, fígado, rim, medula óssea, intestino	Fígado, hemácias, intestino
Eliminação	urinária	intestinal	intestinal	intestinal	intestinal	intestinal
Actividade urinária	+++	++	+	++	-/+	-
Deteção CaP inicial	-	-	-	-	-	-
Estadiamento inicial	-	?	+	?	+	-
Deteção de recidiva local	+	?	+++	++	+++	-
Metastização á distância	+	++	+++	+++	+++	-
Valor prognóstico	+	?	?	?	?	eventual
Monitorização terapêutica	++	?	?	?	?	+

(adaptado de H. Schöder and S.M. Larson)

artefactos. Os estudos efectuados (com reduzido número de doentes) revelaram sensibilidade de 67% e especificidade de 85%, pouco melhor do que TAC ou RM [41]. Contudo na detecção de recidiva local, diferenciação de tumor versus tecido fibrótico pós-cirurgia ou pós-radioterapia e detecção de metastases á distância a PET revelou-se bastante promissora e eficaz [42].

O uso de outros marcadores (¹¹C-metionina e ¹¹C-colina) veio melhorar um pouco a eficácia da PET (sobretudo no estadiamento pré-cirurgia) mas os resultados foram obtidos de doentes seleccionados e em reduzido número [43]. A presença de CIS continua impossível de detectar por PET.

Tumor do Rim

Diagnóstico

O tumor do rim corresponde a cerca de 3% de todos os tumores do adulto estimando-se cerca de 36 000 novos casos/ano nos E.U.A. [37]. Com o uso crescente da utilização da Ecografia e TAC a maioria (>50%) dos carcinomas de células renais (CCR), são diagnosticados de forma incidental. A TAC (padrão no estadiamento) permite sensibilidades de 100% e especificidades de 88-95% [44] para o diagnóstico da lesão renal. Contudo na avaliação dos gânglios linfáticos o uso de diâmetro > 1cm como critério de malignidade pode dar valores de falsos positivos que oscilam entre 3-43% [45] e a detecção de metastases pulmonares de diâmetro < 6mm ronda os 50-70% apenas [46]. Desta

forma a detecção de doença primária renal não será o alvo da PET mas sim o estudo de recidiva local ou metastização. Não esquecer que 30% dos doentes têm metastases na altura do diagnóstico e que outros 30% sofrerão progressão da doença independentemente do tratamento cirúrgico inicial.

Recidiva local / Doença metastática -

A recidiva local e a metastização (2% de sobrevivência aos 5 anos) conferem prognósticos sombrios aos doentes e quanto mais precoce e eficazmente forem detectadas melhor [47]. Os estudos com a FDG-PET revelaram sensibilidade de 64% para metastases em tecidos moles, 78% para metastases ósseas, 75% para metastases pulmonares e 75% para adenopatias retroperitoneais. A especificidade variou entre 90-100% [48]. Estes valores não diferem em muito dos valores obtidos por TAC, contudo a possibilidade de sobreposição de imagens (PET-TAC) pode em alguns casos fazer a diferença alterando por completo a atitude terapêutica.

Num outro estudo [49] a sensibilidade, especificidade e valor predictivo positivo (VPP) foram de 63.3%, 100%, 100% respectivamente. Estes valores revelam baixa sensibilidade mas elevado VPP o que se traduzirá na certeza de que uma detecção de metastases quase não deixa dúvidas.

A alteração de estratégia terapêutica em cerca de 40% dos doentes com CCR submetidos a PET revela bem a importância deste exame sobretudo, numa era em que novas moléculas estão a emergir no tratamento do CCR avançado.

Novas terapias

Embora ainda em fase quase experimental as novas técnicas minimamente invasivas poder-se-ão socorrer da PET para estudo de tecido viável após crio ou termo-ablação.

Tumor do Testículo

Diagnóstico / Estadiamento inicial

O tumor do testículo é o tumor mais frequente no homem entre os 15-35 anos de idade, estimando-se que ocorram cerca de 7000 novos casos/ano nos E.U.A. com cerca de 300 mortes [50]. Os métodos convencionais de estadiamento (diagnóstico) têm acuidade limitada: taxa de falsos negativos 30-59%, de falsos positivos 25-40%, com 25% dos doentes sobre-estadiados e 50% subestadiados [51].

A utilização da PET permitiu em alguns estudos sensibilidades de 70%, especificidades de 100% e VPP de 100% [52]. Contudo a detecção de micrometástases (< 1cm) ainda não é completamente esclarecida pela PET.

Após tratamento com radio e/ou quimioterapia o problema da viabilidade das massas residuais continua a levantar muitas questões. A PET veio ajudar quer no estadiamento inicial, quer na reavaliação pós-terapêutica, sendo o tumor do testículo a neoplasia maligna urológica mais estudada até à data por este meio de diagnóstico.

Recidiva / Doença residual

A maioria dos doentes com lesões tumorais volumosas ficam com massas residuais após radio e/ou quimioterapia sendo absolutamente essencial saber se nessas massas há tumor viável. Os exames imagiológicos morfológicos nem sempre conseguem fornecer essa informação. Mesmo socorrendo-nos dos marcadores tumorais, que são de importância vital, nem sempre conseguimos esclarecer sem margem para dúvida, a natureza dessas massas. Mais uma vez a capacidade de avaliação metabólica da FDG-PET permitirá saber se há tumor viável.

Os estudos até ao momento revelaram que a PET apresenta sensibilidade de 70-94% e especificidade de

94-100% contra 40% e 78% respectivamente, para a TAC [53] na reavaliação de massas residuais distinguindo fibrose / necrose / tumor viável / teratoma maduro. Os valores de VPN (valor predictivo negativo) e VPP para a PET cifram-se em 90% e 96% contrastando com VPP de 56% da TAC [54-56]. Para além destes valores a PET diagnosticou lesões não suspeitadas em tecidos moles e osso, dado ser efectuado o estudo corporal total. O uso da PET permitiu alterar a atitude terapêutica inicial em 57% dos doentes [54].

De um modo geral os estudos são unânimes em afirmar que a PET tem maior valor de acuidade em relação à TAC. Apenas o teratoma maduro pode induzir em erro, dado não ser metabolicamente mais activo que o tecido fibrótico residual. Por outro lado pode dar um falso positivo se induzir reacção inflamatória peri-tumoral que será interpretada como tumor viável.

Nos casos de falsos negativos com marcadores em crescendo, a repetição da PET permitiu identificar as primeiras lesões "visíveis" o que prova que mesmo nestes casos mais complexos será a PET a dar resposta.

A monitorização da terapêutica também pode ser avaliada por PET dado que os estudos revelam uma acuidade de previsão de resposta a quimioterapia de altas doses na ordem dos 91%, com 59% para a TAC e somente 48% para os marcadores tumorais [57].

Conclusão

O papel da PET no tumor do testículo está já definido nas recidivas locais ou à distância. Falta ainda saber se a sua aplicação no estadiamento da doença inicial terá força suficiente para ser peça fundamental na separação dos doentes que deverão fazer terapias complementares ou ficar apenas em vigilância, com óbvios benefícios.

Tumor do Pénis

Diagnóstico / Estadiamento inicial / Doença metastática -

O carcinoma do pénis corresponde a 0.4-0.6% dos tumores malignos do homem nos países desenvolvidos, mas nos sub-desenvolvidos pode chegar aos 10-22% [58]. O principal factor de prognóstico consiste na pre-

Tabela 3 – Quadro resumo: Patologia vs. utilização da PET

	T. Próstata	T. Bexiga	T. Rim	T. Testículo	T. Pénis
Doença primária	+	+	++	+	++
Estadiamento	+	+	++	++	++
Metastização	+++	+++	+++	+++	++
Recidiva	+++	+++	+++	+++	++
Follow-up	+	+	+	+	+
Marcador	¹¹ C-Colina ¹¹ C-Acetato	¹¹ C-Metionina ¹¹ C-Colina	¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-FDG

(+ pouco útil; ++ moderadamente útil; +++ útil)

sença ou não de metastização linfática inguinal [59] que estará directamente relacionada com a agressividade do tumor.

O valor da PET no carcinoma do pénis aguarda ainda definição. A sua grande vantagem residiria na possibilidade de avaliar correctamente a presença de adenopatias inguinais uma vez que a morbilidade das linfadenectomias nessa região é sobejamente conhecida. Após cirurgia primária da lesão peniana o aparecimento de adenopatias inguinais palpáveis revela metastização em 100% dos casos. Deste modo não há necessidade de exames complementares mas sim de terapia cirúrgica (linfadenectomia inguinal bilateral e ilio-pélvica eventualmente) [60]. O problema coloca-se na chamada linfadenectomia inguinal bilateral ou até unilateral profilática (tumores agressivos, alto risco, sem gânglios inguinais palpáveis). Aqui sim seria extremamente importante saber quais os doentes que beneficiariam do procedimento e quais os que dele não teriam benefício, evitando complicações e morbilidades bastante nefastas.

Os poucos estudos existentes até à data (¹⁸F-FDG PET/CT) identificaram sensibilidade e especificidade de 75% no estudo da doença primária peniana mas ainda mais importante sensibilidade de 89-94% e especificidade de 100% no estudo ganglionar [61]. Estes dados embora criticáveis apontam na direcção da utilidade deste exame nesta patologia uma vez que os carcinomas espinhocelulares (95% dos tumores penianos) e as suas metástases captam de forma eficaz o marcador radioactivo permitindo boa acuidade diagnóstica.

Conclusões

Em termos de patologia urológica tumoral de momento, a PET é acima de tudo um exame de recurso quando os tradicionais (mais acessíveis em todos os as-

pectos) não conseguem esclarecer a situação. A sua aplicabilidade só se justifica num re-estadiamento Tabela 3. ficando, a definição de algum pormenor, responsável por influenciar de forma radical a abordagem do doente/doença.

Como primeira linha ainda não há aprovação unânime mas os estudos efectuados são ainda em pequeno número e o seu peso imperceptível na maioria dos casos.

Sem dúvida que este novo método de diagnóstico deverá com o apurar da técnica e a sucessão de estudos, ocupar cada vez mais um lugar no armamentário de que dispomos para melhor compreender e tratar os doentes e as suas doenças.

Uma outra área que me parece perfeitamente lógica será a utilização de veículos acoplados a moléculas não só para diagnóstico mas também para tratamento específico mais eficaz, com possibilidade de monitorização terapêutica. O avanço da técnica e a redução dos custos tornarão a PET num exame tão acessível como é a TAC e a fusão dos dois o exame referência no futuro.

Referências

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferley J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
- 2 Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment, *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1407-27
- 3 Miller AB, Madalinska JB, Church T, et al. Health-related quality of life and cost-effectiveness studies in the European randomised study of screening for prostate cancer and the US Prostate, Lung, Colon and Ovary trial. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2154-60
- 4 Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. *Urology* 2000; 55: 323-327

- 5 Chun FK, Karakiewicz P, Briganti A, et al. Prostate Cancer Nomograms: an update. *Eur Urol* 2006; 50: 914-916
- 6 Alcaraz A. Management of Prostate Cancer: global strategies. *Eur Urol Suppl* 2006; 5(11): 890-899
- 7 Yu KK, Hricak H, Alagappan R, et al. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology* 1997; 202: 697-702
- 8 Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ. Three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging of brain and prostate cancer. *Neoplasia* 2000; 2: 166-189
- 9 Singh G, Lakkis CL, Laucirica R, et al. Regulation of prostate cancer cell division by glucose. *J Cell Physiol* 1999; 180: 431-438
- 10 Agus DB, Golde DW, Sgouros G, et al. Positron emission tomography of a human prostate cancer xenograft: association of changes in deoxyglucose accumulation with other measures of outcome following androgen withdrawal. *Cancer Res* 1998; 58: 3009-3014
- 11 Herrmann K, Schöder H, Eberhard S, et al. FDG PET for the detection of recurrent/metastatic prostate carcinoma in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2004; 45: 359
- 12 Liu J, Zafar MB, Lai YH, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 108-111
- 13 Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, et al. ¹¹C-Acetate PET Imaging of Prostate Cancer: Detection of Recurrent Disease at PSA Relapse. *J Nucl Med* 2003; 44: 549-555
- 14 Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al. Accumulation of ¹¹C]acetate in normal prostate and benign prostatic hyperplasia: comparison with prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1492-1495
- 15 Picchio M, Messa C, Landoni C, et al. Value of ¹¹C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with ¹⁸F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 2003; 169: 1337-1340
- 16 de Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, et al. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ¹¹C]choline PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 331-335
- 17 Sutinen E, Nurmi M, Roivainen A, et al. Kinetics of ¹¹C]choline uptake in prostate cancer: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 317-324
- 18 Nilsson S, Kalkner K, Ginman C, et al. ¹¹C-methionine positron emission tomography in the management of prostatic carcinoma. *Antibody Immunconj Radiopharm* 1995; 8: 23
- 19 Larson SM, Morris M, Gunther I, et al. Tumor localization of ¹⁶beta-(¹⁸F)-fluoro-5alpha-dihydrotestosterone versus (¹⁸F)-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 45: 2004; 366-373
- 20 Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 50(11): 1006-1013
- 21 Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; 167: 1681-1686
- 22 Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-848
- 23 Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1016-1021
- 24 Flanigan RC, McKay TC, Olson M, et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology* 1996; 48: 428-432
- 25 Jeschke S, Nambirajan T, Leeb K, et al. Detection of early lymph node metastases in prostate cancer by laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol* 2005; 173: 1943-6
- 26 Morris MJ, Akhurst T, Osman I, et al. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology* 2002; 59 (6): 913-918
- 27 Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, et al. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996; 47: 225-231
- 28 Kramer S, Gorich J, Gottfried HW, et al. Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiol* 1997; 70: 995-999
- 29 Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004; 231: 379-385
- 30 Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003; 61: 607-611
- 31 Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 2003; 290: 3199-3206
- 32 Picchio M, Messa C, Landoni C, et al. Value of ¹¹C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with ¹⁸F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 2003; 169: 1337-1340
- 33 Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, et al. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1380-1384
- 34 DeGrado TR, Coleman RE, Wang S, et al. Synthesis and evaluation of ¹⁸F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 110-117
- 35 Oyama N, Ponde DE, Dence C, et al. Monitoring of therapy in androgen-dependent prostate tumor model by measuring tumor proliferation. *J Nucl Med* 2004; 45: 519-525
- 36 Fricke E, Machtens S, Hofmann M, et al. Positron emission tomography with ¹¹C]acetate and (¹⁸F)-FDG in pros-

- tate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 607-611
- 37 Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29
 - 38 Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666-675
 - 39 Frank I, Chevile JC, Blute ML, et al. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement treated by cystectomy: Clinicopathologic features associated with outcome. *Cancer* 2003; 97: 2425-2431
 - 40 Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000; 163: 1693-1696
 - 41 Bachor R, Kotzerke J, Reske SN, et al. Lymph node staging of bladder neck carcinoma with positron emission tomography. *Urologe A* 1999; 38: 46-50
 - 42 Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003; 44: 1200-1209
 - 43 de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, et al. Visualisation of bladder cancer using (11)C-choline PET: first clinical experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1283-1288
 - 44 Schreyer HH, Uggowitz MM, Ruppert-Kohlmayr A. Helical CT of the urinary organs. *Eur Radiol* 2002; 12: 575-591
 - 45 Zagoria RJ, Bechtold RE, Dyer RB. Staging of renal adenocarcinoma: role of various imaging procedures. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 363-370
 - 46 Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A, et al. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 1111-1114
 - 47 Leibovich BC, Blute ML, Chevile JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97: 1663-1671
 - 48 Kang DE, White RL Jr, Zuger JH, et al. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171: 1806-1809
 - 49 Majhail NS, Urbain JL, Albani JM, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 3995-4000
 - 50 Sant GR, Kingsly KA: Testicular disorders and disorders of the scrotal contents, in Noble J, Greene HL, Levinson W, et al (eds). *Text Book of Primary Care Medicine* (ed 3). Philadelphia, PA, Mosby, 2001, pp 1452-1460
 - 51 Jannez NK, Laifer-Narin S, Han K, et al. Emerging technologies in uroradiologic imaging. *Urol Oncol* 2003; 21: 317-326
 - 52 Albers P, Bender H, Yilmaz H, et al. Positron emission tomography in clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumours. *Urology* 1999; 53: 808-811
 - 53 Kumar R, Zhuang H, Alavi A. PET in the management of urologic malignancies. *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 1141-1153
 - 54 Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. *Br J Cancer* 2000; 83: 863-869
 - 55 Sanchez D, Zudaire JJ, Fernandez JM, et al. 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of nonseminomatous germ cell tumours at relapse. *Br J Urol Int* 2002; 89: 912-916
 - 56 De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3740-3744
 - 57 Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Oechsle K, et al. Early prediction of treatment response to high-dose salvage chemotherapy in patients with relapsed germ cell cancer using (18)FJFDG PET. *Br J Cancer* 2002; 86: 506-511
 - 58 Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol*. 2004; 5: 240-247
 - 59 Chen MF, Chen WC, Wu CT, Chuang CK, Ng KF, Chang JT. Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. *World J Urol*. 2004; 22: 60-66
 - 60 Singh I, Khaitan A. Current trends in the management of carcinoma penis - a review. *Int Urol Nephrol*. 2003; 35(2): 215-25
 - 61 Scher B, Seitz M, Reiser M, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for staging Penile Cancer. *J Nucl Med*. 2005; 46(9): 1460-65