



**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**

**GONÇALO AUGUSTO PESSOA JORGE MENDES**

***METÁSTASES ÓSSEAS - CONTRIBUTO DA MEDICINA  
NUCLEAR PARA A SUA DETEÇÃO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA NUCLEAR**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROF. DOUTOR JOÃO MANUEL CARVALHO PEDROSO DE LIMA**

**FEVEREIRO/2012**

***Metástases ósseas – Contributo da Medicina  
Nuclear para a sua deteção***

**Autor: Gonçalo Augusto Pessoa Jorge Mendes**

Mestrado Integrado em Medicina da  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Trabalho realizado sob orientação de:  
Prof. Doutor João Manuel Carvalho Pedroso de Lima**

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal  
Serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra  
Praceta Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal

Endereço do autor: Ladeira das Alpenduradas, nº115 3º direito  
3030-167 Coimbra, Portugal  
e-mail: gonmendes@hotmail.com

*Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para  
cumprimento dos requisitos necessários para obtenção do  
grau de Mestre em Medicina, sob orientação científica do  
Professor Doutor João Manuel Carvalho Pedroso de Lima*

## ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	5
RESUMO .....	8
ABSTRACT .....	10
INTRODUÇÃO .....	12
OBJETIVOS.....	19
DESENVOLVIMENTO .....	20
O OSSO .....	20
METÁSTASES ÓSSEAS.....	21
Biologia e formação das metástases .....	21
Tipos de metástase óssea .....	23
Distribuição anatómica e consequências .....	26
Clínica e impacto para o paciente .....	27
Vantagens e importância de uma detecção precoce .....	28
POSSIBILIDADES DE DETECÇÃO .....	29
Sintomas e parâmetros bioquímicos .....	29
Radiografia.....	30
Tomografia Computorizada (TC) .....	32
Ressonância Magnética.....	33

Medicina Nuclear.....	35
MEDICINA NUCLEAR CONVENCIONAL.....	36
Cintigrafia planar .....	37
SPECT.....	40
Radiofármacos utilizados em medicina nuclear convencional .....	41
TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES (PET).....	43
<sup>18</sup> F-FDG .....	46
<sup>18</sup> F-Fluoreto.....	50
<sup>18</sup> F-Fluorotimidina (FLT), <sup>18</sup> F-Fluorocolina (FCH) e <sup>18</sup> F-FDOPA .....	54
<sup>68</sup> Ga-DOTA e outros radiofármacos .....	56
ESTUDOS HÍBRIDOS .....	58
ABORDAGEM PROPOSTA PARA A DETECÇÃO DE METÁSTASES ÓSSEAS.....	62
CONCLUSÕES.....	66
AGRADECIMENTOS.....	70
BIBLIOGRAFIA.....	71

## **ABREVIATURAS**

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ARN – Ácido ribonucleico

ATP – Adenosina trifosfato

bcl-2 - *B-cell lymphoma 2 protein*

BHE – Barreira hemato-encefálica

BMS – *Bone marrow scintigraphy*

BSAP – *Serum bone-specific alkaline phosphatase*

CBFA1 – *Core binding factor alpha 1*

c-myc – *Cellular myelocytomatosis oncogene*

CT – *Computed tomography*

CTC – Células tumorais circulantes

CXCR4 – *C-X-C chemokine receptor type 4*

FCH – Fluorocolina

FDG – 2-[flúor-18]-2-deoxi-D-glucose

FDOPA – L-3,4-dihidroxi-6-fluoro-fenilalanina

FES – Fluoroestradiol

FLT – Fluorotimidina

FMISO – Fluoromisonidazole

FMT – Fluoro- $\alpha$ -metiltirosina

$^{68}\text{Ga}$ -DOTA – ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético marcado com Gálio-68

Glut 1 e Glut 5 – *Glucose transporter type 1* e *Glucose transporter type 5*

IGF – *Insulin-like growth factor*

IL-6 – Interleucina 6

M-CSF – *Macrophage colony-stimulating factor*

MIP1a – *Macrophage inflammatory protein-1 alpha*

NaF – Fluoreto de sódio

NCA-95 – *nonspecific cross-reacting antigen 95kD*

NET – Tumores neuro-endócrinos

NTx – Telo-peptídeo do terminal amino do colagénio tipo I

p53 – *Protein 53*

PDGF – *Platelet derived growth factor*

PET – *Positron emission tomography*

PINP – *Amino-terminal propeptide of type I procollagen*

PSA – Antígeno específico da próstata

RANK – *Receptor activator of nuclear factor kappa-B*

RANKL – *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

RM – Ressonância magnética

Runx-2 – *Runt-related transcription factor 2*

SDF-1 – *Stromal cell-derived factor 1*

STIR – Short T1 inversion recovery

SPECT – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

TC – Tomografia computadorizada

$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO –  $^{99m}\text{Tc}$ -*Hexamethylpropyleneamine Oxime*

$^{99m}\text{Tc}$ -MDP – metileno difosfonato marcado com tecnécio-99 metaestável

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI –  $^{99m}\text{Tc}$ -*methoxyisobutylisonitrile*

TGF- $\beta$  – *Transforming growth factor beta*

## **RESUMO**

**Introdução:** As neoplasias são doenças sistêmicas em que ocorre transformação de células, que proliferam descontroladamente. Desse modo, desenvolvem-se massas tumorais constituídas por tecidos com características biológicas próprias. Usualmente os tumores são invasivos e disseminam-se, formando metástases que marcam definitivamente a malignidade de um tumor e quase sempre a impossibilidade de cura. O esqueleto é um dos locais mais comuns de envolvimento metastático.

**Objetivos:** Identificar as possibilidades que a Medicina Nuclear oferece para a detecção de metástases ósseas e a que situações cada uma mais se adequa.

**Desenvolvimento:** As metástases esqueléticas integram e frequentemente interferem no equilíbrio dinâmico entre reabsorção e deposição no osso, sendo classificadas como osteolíticas ou osteoblásticas de acordo com o seu comportamento e aparência radiológica. Localizam-se predominantemente no esqueleto axial e podem produzir sintomas severos, sendo a morbidade tanto mais acentuada quanto mais tardio o diagnóstico e tratamento das lesões. A sintomatologia e alguns marcadores analíticos podem indiciar a presença e algumas características das metástases, mas a correlação é insuficiente para aplicação na clínica. A Radiografia e a Tomografia Computorizada são utilizadas na avaliação da destruição óssea e no esclarecimento de achados cintigráficos ou de casos de discordância destes com a clínica. A Ressonância Magnética demonstra grande precisão no diagnóstico precoce de metástases ósseas, especialmente intramedulares, mas é impraticável o uso para rastreio rotineiro de corpo inteiro. A cintigrafia planar com  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  (um marcador específico do osso) ou outro emissor de fótons  $\gamma$  é o método mais utilizado na detecção de metástases ósseas, sendo considerada sensível mas frequentemente pouco específica. A SPECT fornece imagens tomográficas e tem melhor sensibilidade mas principalmente especificidade. Com a PET

obtêm-se resultados significativamente superiores, embora ainda associados a um elevado custo e baixa disponibilidade da técnica. Utiliza emissores de positrões, mais frequentemente a  $^{18}\text{F}$ FDG, captado diretamente pelas células tumorais proporcionalmente à sua taxa glicolítica e especialmente útil nas metástases osteolíticas ou intramedulares, e o  $^{18}\text{F}$ -fluoreto, dependente da reação osteoblástica e do fluxo sanguíneo local, com especial utilidade nas lesões escleróticas, embora existam cada vez mais radiofármacos disponíveis. Os promissores estudos híbridos (SPECT/CT e PET/CT) permitem combinar informação anatômica e funcional com resultados entusiasmantes.

**Conclusões:** O conhecimento das várias modalidades imagiológicas e das suas características é de grande importância para eleger com propriedade a mais adequada a cada paciente e situação. É inegável o contributo da Medicina Nuclear para a deteção de metástases ósseas e o seu potencial de desenvolvimento.

**Palavras-chave:** medicina nuclear; metástases ósseas; neoplasia; cintigrafia; SPECT; PET;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP;  $^{18}\text{F}$ FDG;  $^{18}\text{F}$ -fluoreto; modalidades híbridas

## **ABSTRACT**

**Background:** Neoplasm is a systemic disease in which cell transformation occurs, causing unregulated proliferation and leading to the development of tumoral masses whose tissues have particular biologic characteristics of their own. The tumors are usually invasive and spread to form metastases, which defines the malignancy of the disease and almost always the impossibility of achieving its cure.

**Aim:** The purpose of this study was to review the possibilities offered by Nuclear Medicine for the detection of bone metastases and the situations in which each of them is the most appropriate.

**Body:** Bone metastases integrate and often interfere with the dynamic balance between bone resorption and bone formation, and are classified either as osteolytic or osteoblastic according to their biologic behavior and radiologic appearance. They are preferably located in the axial skeleton, and produce severe symptoms, with greater impact in the absence of an early diagnosis. The symptoms and some analytic markers may suggest the presence and some characteristics of metastatic involvement, although there is insufficient correlation for their clinical application. Radiography and Computed Tomography are used to evaluate bone destruction and to investigate scintigraphic findings or symptoms without scintigraphic correspondence. The Magnetic Resonance shows great accuracy in the early detection of bone metastases, particularly if intramedullary, although routine whole-body scan is impractical. Scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (a bone-specific tracer) or other  $\gamma$ -photon emitter is the most widely used method to scan for bone metastases, and is considered a sensitive but often insufficiently specific exam. SPECT provides tomographic images with improved sensitivity but mainly specificity. With Positron Emission Tomography significantly superior results may be obtained, despite of its still high cost and reduced availability. This modality uses

positron emitters such as  $^{18}\text{F}$ FDG, taken up directly by tumor cells according to their glycolytic rate and most useful for osteolytic or intramedullary lesions, and  $^{18}\text{F}$ -fluoride, taken up according to the osteoblastic reaction and local blood flow, and most valuable for sclerotic lesions, among many other available and promising tracers. The remarkable hybrid modalities (SPECT/CT and PET/CT) combine anatomical and functional information, with exciting results.

**Conclusions:** Comprehension of the different imaging modalities and understanding their characteristics is greatly relevant for proper decision on which is the most adequate for each patient and concrete situation. The contribution of Nuclear Medicine for the detection of bone metastasis is thus undeniable, as is its increasing development potential.

**Key words:** nuclear medicine; bone metastases; neoplasm; scintigraphy, SPECT; PET;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP;  $^{18}\text{F}$ FDG;  $^{18}\text{F}$ -fluoride; hybrid modalities

## INTRODUÇÃO

Para compreender verdadeiramente o contributo da Medicina Nuclear para a deteção de metástases ósseas, é fundamental conhecer não só o comportamento biológico das próprias metástases ósseas, mas também o contexto patológico em que estas se originam, ou seja, em pacientes com patologia oncológica, ou cancro. Esta é uma patologia sistémica na qual ocorrem mutações no ADN do genoma do tecido neoplásico responsáveis por mudanças fenotípicas funcionais, como perturbações no metabolismo, síntese de proteínas ligadas à proliferação celular ou angiogénese, que acabam por levar ao desenvolvimento de massas tumorais.<sup>1</sup> É causada por transformações nas interações entre oncogenes e genes supressores tumorais que, sob condições fisiológicas normais, controlam a maturação, divisão e migração celular, em conjunto com outros fatores do meio ambiente.<sup>2</sup> As proteínas codificadas por estes oncogenes são muito semelhantes aos produtos de proto-oncogenes, que normalmente regulam a proliferação celular mas, ao contrário destes, as proteínas codificadas pelos oncogenes mantêm o estímulo da proliferação celular mesmo após ter terminado a indução do processo pelos mecanismos reguladores do ciclo celular.<sup>3</sup> A proliferação celular desregulada é uma marca do fenótipo cancerígeno e, juntamente com uma elevação da taxa mitótica e perda da diferenciação celular, constituem os principais fatores responsáveis pelo acelerado crescimento dos tecidos cancerígenos.<sup>2,4</sup> Esta desregulação resulta da falha dos mecanismos intracelulares de controlo do ciclo celular, assim como dos sinalizadores endócrinos, parácrinos e autócrinos normalmente envolvidos.<sup>3</sup> O desenvolvimento e a evolução de um tumor maligno, para além deste mecanismo de proliferação celular descontrolada, dependem também da ineficácia da eliminação de células indesejáveis pelo tecido envolvente, um processo de morte celular programada designado de apoptose, normalmente executada pelos tecidos saudáveis.<sup>5</sup> Algumas das proteínas com maior influência neste processo de

oncogénese são a c-myc (oncoproteína), a p53 (regula o ciclo celular) e a bcl-2 (pode inibir a apoptose).<sup>3</sup>

Os tumores malignos têm um metabolismo da glicose aumentado relativamente aos tecidos normais.<sup>6</sup> Contudo, ao contrário da proliferação celular, esse aumento não é observado apenas em caso de neoplasia, mas também está associado a outras situações, como inflamação ou processos de cicatrização.<sup>1</sup> Com o aumento de tamanho das massas tumorais, há uma redução da capacidade da circulação local em suprir com oxigénio suficiente as células que estão em acelerada divisão, surgindo assim uma situação de hipoxia, que pode acabar por inibir novas divisões celulares ou mesmo provocar morte celular. Por outro lado, esta hipoxia pode gerar respostas adaptativas que favorecem a sobrevivência e proliferação das mesmas células, sendo já considerada um importante fator indicativo do potencial de progressão e de resistência à terapia de determinado tumor.<sup>7</sup> Estas características biológicas próprias dos tecidos tumorais, sejam ou não exclusivas dos mesmos, têm um grande significado para o estudo da evolução destas patologias, já que representam formas de as distinguir dos tecidos normais, podendo por isso ser utilizadas para fins diagnósticos.

No momento do diagnóstico, as doenças malignas normalmente estão já relativamente avançadas na sua história natural. Mesmo dentro do mesmo tumor primário, podem já coexistir linhas celulares com diversidade fenotípica e genotípica entre si, apesar de a maioria das neoplasias ter uma origem unicelular. Esta diversificação ocorre por mecanismos tanto genéticos como epigenéticos<sup>3</sup> e torna muito imprevisível a progressão da doença e a sua resposta à terapia, reforçando a necessidade de uma adequada vigilância deste processo evolutivo.

Para melhor se reconhecer e estudar o comportamento das patologias cancerígenas importa conhecer a sua epidemiologia e a sua evolução habitual, especialmente dos tipos de neoplasia mais frequentes.

O cancro da mama é o mais frequente entre as mulheres,<sup>8,9</sup> e a segunda causa mais frequente de morte por cancro.<sup>9</sup> A probabilidade de uma mulher desenvolver a doença ao longo da sua vida é de aproximadamente 1 para 8 e de vir a falecer da mesma é de aproximadamente 1 para 33.<sup>9</sup> No entanto, apesar de a taxa de sobrevivência a 5 anos para pacientes diagnosticadas com doença localizada ser superior a 95%, nos casos de doença disseminada esta baixa para 26%.<sup>9</sup> Não obstante, apesar da incidência do cancro da mama ter vindo a aumentar na Europa Ocidental e nos Estados Unidos da América, o número absoluto de mortes que a doença provoca tem-se mantido relativamente estável.<sup>8</sup>

Apesar das pesadas implicações que o diagnóstico de cancro ainda hoje tem, têm sido conseguidos grandes avanços em termos de tratamento, nomeadamente de quimioterapia mais agressiva, que permitem obter resultados muito animadores, como por exemplo a elevação da sobrevivência dos pacientes com tumores ósseos primários em 55% a 65%.<sup>10</sup>

O acontecimento mais importante na evolução da doença cancerígena é a metastização para órgãos distantes do tumor primário.<sup>3</sup> A capacidade das células tumorais de metastizar pode diferir entre as várias linhas de células tumorais dentro do mesmo tumor, mesmo tendo todas elas a mesma célula tumoral inicial como origem.<sup>3</sup> Apesar de este processo de metastização definir um tumor como maligno, a sua ausência no momento de diagnóstico não exclui a malignidade, mantendo-se a probabilidade de o tumor vir a metastizar.<sup>11</sup> Nalguns tipos de neoplasia, pelo contrário, existe uma tendência para metastizar extensivamente, como é o caso do carcinoma de células renais, que está já metastizado em 25% a 57% dos pacientes

no momento do diagnóstico,<sup>12</sup> fazendo-o mais frequentemente para o osso e para os pulmões.<sup>13</sup>

O padrão de órgãos atingidos pela metastização também não é exatamente o mesmo para todos os tipos de tumor primário. No caso anterior do cancro da mama, por exemplo, é comum o atingimento do esqueleto, dos pulmões, mas também do fígado.<sup>9,14</sup> Apesar disso, em geral os pulmões e os ossos destacam-se como locais preferenciais para desenvolvimento de metástases.<sup>10</sup>

A metastização, por outro lado, acaba por eliminar a única opção terapêutica considerada segura em termos curativos, que é a resseção cirúrgica completa do tumor.<sup>3,15</sup> A quimioterapia adjuvante é a opção para o cancro metastizado, mas a maioria das mortes por cancro resulta precisamente da resistência da doença à terapia nestes casos.<sup>3</sup> O prognóstico para doentes com metástases é ainda hoje muito sombrio,<sup>10</sup> e a sobrevida muito limitada.<sup>16</sup>

A metastização para o esqueleto é uma manifestação clínica habitual em doentes em estádios avançados de doença oncológica.<sup>3,17</sup> Metade dos tumores primários mais comuns acaba eventualmente por metastizar para o osso,<sup>3,18</sup> apesar de este envolvimento do esqueleto ser muito mais frequentemente detetado já em autópsia (aproximadamente 50% a 85%) do que em procedimentos de diagnóstico e estadiamento.<sup>19</sup> Os tumores secundários representam a maior parte da patologia maligna do esqueleto,<sup>20</sup> já que proporcionalmente o número de casos de tumores ósseos primários ou de sarcomas dos tecidos moles é bastante menor.<sup>3</sup> Por outro lado, várias neoplasias, como a da próstata, pulmão, tiroide, rim e mama, metastizam mesmo para o esqueleto de forma preferencial,<sup>21,22</sup> sendo também os tecidos de origem mais comuns para as metástases detetadas no osso.<sup>23</sup> Noutras patologias oncológicas, pelo contrário, este envolvimento é mais raro, como nos casos dos linfomas de Hodgkin<sup>24</sup> ou dos

tumores carcinoides.<sup>25</sup> Existe, no entanto, uma epidemiologia própria para cada um destes tipos de neoplasia.

No caso do cancro da mama, um dos mais estudados, encontram-se metástases ósseas na autópsia em 47% a 85% das pacientes que faleceram da doença,<sup>26,27</sup> sendo mesmo a principal causa de metástases ósseas nas mulheres.<sup>20</sup> É também o local mais comum para o qual o cancro da mama metastiza<sup>16,27</sup> e, em 26% a 50% dos casos, é também o primeiro local onde surge metastização à distância.<sup>27,28</sup> Em tumores bem diferenciados e positivos para recetores de estrogénios o envolvimento ósseo é especialmente frequente.<sup>26</sup> Apesar de a incidência deste envolvimento ser apenas de 1% a 2% no momento do diagnóstico,<sup>8</sup> são detetadas metástases ósseas em um terço das pacientes que têm doença recorrente.<sup>8,26</sup>

No cancro do pulmão, por outro lado, existe envolvimento ósseo em 20% a 30% dos doentes no momento do diagnóstico e em 36% a 66% no momento da autópsia.<sup>15</sup> Ao mesmo tempo, sabe-se que mais de 20% dos pacientes de neoplasia pulmonar apresentam dor óssea no momento do diagnóstico,<sup>29</sup> um dos sintomas que pode levar a que se suspeite da metastização esquelética de um tumor.

O osso é também um dos locais de metastização com prognóstico mais desfavorável no cancro do pulmão e encurta significativamente a sobrevida, sendo que praticamente todos os pacientes em que se detetam metástases ósseas falecem em menos de um ano.<sup>29</sup> Já no cancro da próstata, a principal patologia que origina metástases esqueléticas nos homens,<sup>20</sup> são frequentemente a única forma de doença detetada após remissão de longa duração conseguida por terapia de depleção de androgénios, e determinam dessa forma um pior prognóstico para o paciente.<sup>3</sup> Apesar de tudo, sendo certo que a sobrevida é quase sempre baixa em doentes com patologia disseminada, a disseminação exclusiva para o osso parece implicar um prognóstico menos negativo do que o envolvimento metastático visceral.<sup>16</sup> No

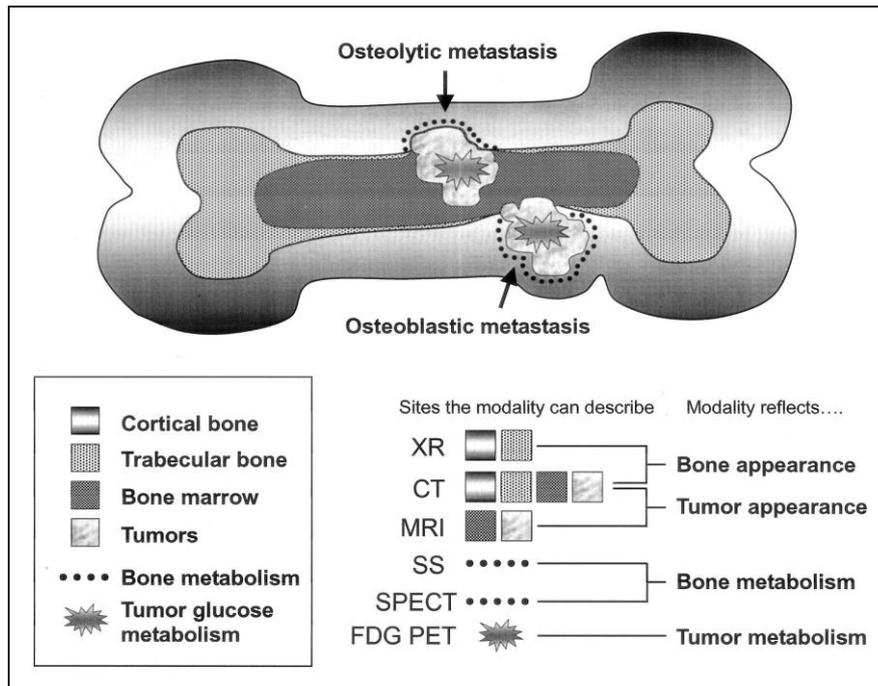
cancro da mama, as pacientes com metástases ósseas parecem ter uma sobrevida 2 a 3 anos mais longa do que aquelas com metástases viscerais.<sup>8</sup> Outro fator prognóstico importante parece ser a extensão da disseminação óssea, sendo observada uma maior sobrevida em pacientes com menor número de metástases ósseas do que naqueles com evidência precoce de envolvimento generalizado.<sup>16</sup> A presença de atividade osteoblástica em metástases ósseas também foi associada com uma sobrevida mais prolongada.<sup>30</sup>

Para identificar essa metastização de forma precoce e determinar a total extensão da doença, existem diversas técnicas imagiológicas dirigidas ao osso que podem permitir ao mesmo tempo averiguar a presença de complicações como fraturas ou compressões medulares, ou monitorizar a resposta à terapia.<sup>2,31,32</sup> Esta visualização pelas diferentes técnicas pode basear-se na visualização direta da infiltração tumoral ou na deteção da reação do osso envolvente ao processo maligno.<sup>2</sup>

Várias modalidades imagiológicas são utilizadas conjuntamente para o adequado diagnóstico e estadiamento dos pacientes oncológicos.<sup>33,34</sup> A análise combinada de técnicas como a Tomografia Computorizada (TC), a Ressonância Magnética (RM) ou a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) é de grande valor na deteção de vários processos de malignidade, apesar de a análise patológica continuar a ser aquela que mais certezas permite obter e que melhor permite escolher uma terapia orientada e dirigida.<sup>34,35,36</sup>

Atualmente, a técnica diagnóstica mais utilizada para a deteção de metástases ósseas é a cintigrafia óssea planar com metileno difosfonato marcado com tecnécio-99 metaestável (<sup>99m</sup>Tc-MDP).<sup>10</sup> Mais recentemente, a PET realizada utilizando como radiofármaco o análogo da glicose 2-[flúor-18]-2-deoxi-D-glucose (FDG) tem vindo a ser usada para obter melhores resultados no diagnóstico tanto de patologia primária, como recorrente ou metastática.<sup>10</sup> Porém, no presente, uma só técnica não permite obter resultados com absoluta infalibilidade,

pelo que a estratégia mais eficaz continua a ser o uso de uma combinação de modalidades de imagem, numa sequência apropriada.<sup>27</sup> Uma representação esquemática da estrutura normal do osso e da utilidade das modalidades imagiológicas mais utilizadas na deteção do seu envolvimento metastático é apresentada na figura 1.



*Figura 1 – Representação esquemática da estrutura do osso e das estruturas e processos metabólicos que cada técnica imagiológica melhor analisa. Retirado de Hamaoka T, et al.<sup>27</sup>*

Contudo, o rastreio imagiológico de metástases ósseas é de uma forma geral considerado desnecessário para neoplasias em estadios precoces e sem manifestações clínicas,<sup>27</sup> ou pode ser demasiado moroso e dispendioso em doentes cujo tratamento não vai ser significativamente alterado pela demonstração do envolvimento esquelético.<sup>29</sup> Mesmo em doentes que realizaram já uma cintigrafia óssea na qual foram visíveis múltiplos focos de hipercaptação do radiofármaco, é discutível a necessidade de proceder a um estudo completo para cada foco individual, se as consequências práticas de cada investigação forem escassas.<sup>29</sup>

## **OBJETIVOS**

Sendo por vezes pouco consensual a decisão de realizar ou não determinado exame para detetar metástases ósseas e a interpretação dos seus resultados, importa perceber quais as possibilidades que existem para efetuar estas investigações, e em que situações cada uma pode ser mais útil. Só assim é possível a sua aplicação ao serviço do paciente, sem o submeter a procedimentos desnecessários. Para estes objetivos serem alcançados, é certamente de fulcral importância o contributo da Medicina Nuclear, o qual interessa por isso analisar e explorar.

## DESENVOLVIMENTO

### O OSSO

O osso normal é constituído pelas componentes cortical, trabecular e medular. O osso cortical, que representa 80% do volume esquelético, é compacto e tem canais com vasos sanguíneos no seu interior.<sup>27</sup> Uma fina camada de osso compacto rodeia o osso trabecular (ou esponjoso), que envolve a medula óssea.<sup>37</sup> Em crianças, para além desta organização espacial, deve ter-se em conta a presença das placas de crescimento epifisário e a elevada celularidade da medula óssea no momento de avaliar o osso através de imagem, especialmente no caso de exames dirigidos ao estado funcional do osso.<sup>38</sup>

O osso sofre constantemente um processo de remodelação, resultante de um equilíbrio dinâmico entre a reabsorção óssea por osteoclastos e a deposição de novo osso por osteoblastos.<sup>18,20,27</sup>

Os osteoclastos derivam de células precursoras da linhagem monócito-macrófago que se diferenciam em osteoclastos inativos.<sup>39</sup> Estes são então ativados, atuam na reabsorção óssea e eventualmente sofrem apoptose.<sup>18</sup> A formação e ativação dos osteoclastos são reguladas não só por citocinas produzidas localmente (como o M-CSF (*Macrophage colony-stimulating factor*) e o RANKL (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), produzidos por células do estroma ou por osteoblastos) mas também por hormonas sistémicas (como a hormona paratiroide, a 1,25-dihidroxi vitamina D3 e prostaglandinas, que atuam indiretamente através do aumento da expressão do RANKL).<sup>18</sup>

Os osteoblastos são células formadoras de osso que provêm de células-tronco mesenquimais. Os fatores que controlam a diferenciação dos osteoblastos não são tão bem compreendidos como os dos osteoclastos.<sup>18</sup> O único fator de transcrição que foi claramente relacionado com a diferenciação osteoblástica é o CBFA1 (*core binding factor alpha 1*),

também designado de Runx-2. Este fator é responsável pela expressão da maior parte dos genes associados com a diferenciação dos osteoblastos.<sup>40</sup> Há ainda outros fatores extracelulares que podem promover o crescimento e a diferenciação dos osteoblastos, como o PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*), o fator de crescimento dos fibroblastos e o TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor Beta*).<sup>41</sup>

## **METÁSTASES ÓSSEAS**

### Biologia e formação das metástases

No decorrer de um processo neoplásico, os acontecimentos necessários para que se formem metástases podem ser divididos em duas grandes etapas. Na primeira, a invasão, é necessário que ocorra destacamento de células metastáticas do tumor primário e migração das mesmas para tecidos adjacentes. Na segunda, a metastização propriamente dita, essas células necessitam de aderir à parede dos vasos sanguíneos ou linfáticos, entrar nos mesmos vasos, disseminar-se através da circulação sistêmica, deter-se num tecido específico que permita a sua adesão, sofrer extravasamento e proliferar num órgão que seja permissivo ao seu crescimento, distante do tumor inicial.<sup>3,42</sup> A capacidade de certas neoplasias de metastizar seletivamente para órgãos específicos, e de neles desenvolver um tumor secundário, parece depender de três fatores principais: as propriedades metastáticas das linhas celulares que compõem o tumor, os componentes aleatórios que interferem com o processo metastático e as interações das células metastáticas com o tecido que as vai acolher.<sup>3</sup>

A propensão das células tumorais metastáticas para se fixarem e desenvolverem no osso é então causada tanto por propriedades das próprias células como por fatores do microambiente ósseo, segundo a teoria da semente-solo de Paget. As células tumorais podem produzir ou exprimir várias moléculas adesivas, que se ligam aos recetores correspondentes

nas células do estroma da medula óssea ou da matriz do osso cortical.<sup>18</sup> Entre esses fatores do tecido ósseo encontram-se o CXCR4 (*C-X-C chemokine receptor type 4*), que interage com o SDF-1 (*Stromal cell-derived factor 1*), o RANK (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B*), que se liga ao RANKL das células do osso, a sialoproteína óssea (liga-se ao colagénio tipo I e a outros componentes da matriz óssea) e a anexina II.<sup>18</sup> Estas interações podem aumentar a produção de androgénios e de fatores promotores da reabsorção óssea pelas células tumorais, o que pode, por sua vez, promover o crescimento tumoral no osso. Por outro lado, o osso contém vários fatores de crescimento que são libertados e ativados durante a reabsorção óssea, estimulando também o crescimento tumoral, o que vai por sua vez intensificar a reabsorção óssea.<sup>18</sup> Também certos fatores físicos característicos do microambiente ósseo estão implicados na promoção do desenvolvimento de tumores secundários, como baixos níveis de oxigénio, pH ácido e elevadas concentrações extracelulares de cálcio.<sup>43</sup>

Em geral, considera-se que a metastização para o osso ocorre através da circulação sanguínea,<sup>20,31</sup> e só menos frequentemente por via linfática,<sup>27</sup> ou por invasão direta a partir de tecidos moles adjacentes ou gânglios linfáticos,<sup>16</sup> sendo a localização das metástases influenciada pelo fluxo sanguíneo local.<sup>19</sup> É de realçar, no entanto, que as células metastáticas se podem mover livremente entre os vasos sanguíneos e linfáticos.<sup>3</sup> Assim, assume-se que as células tumorais atingem primeiro a medula óssea, onde o fluxo sanguíneo é maior, e só depois o osso cortical,<sup>20,31</sup> através de crescimento tumoral expansivo.<sup>23</sup> Mais de 90% das metástases ósseas são detetadas na medula vermelha ativa, presente maioritariamente no esqueleto axial em adultos.<sup>2,20</sup> As metástases corticais, menos frequentes, podem também surgir no osso por disseminação através de vasos na superfície perióstica ou na sua proximidade.<sup>23</sup>

As metástases para a coluna vertebral, um dos locais mais frequentemente atingidos,<sup>3</sup> têm por exemplo três principais teorias para explicar o seu aparecimento. A primeira sugere

que as metástases podem atingir a coluna após atravessar a veia cava e toda a pequena circulação. Uma segunda propõe que as metástases são transferidas para as vértebras através de vasos linfáticos perineurais. A última teoria propõe que exista um transporte direto para a coluna através do complexo sistema de anastomoses entre o plexo venoso pélvico e o sistema venoso paravertebral.<sup>3</sup>

### Tipos de metástase óssea

À medida que as lesões metastáticas se desenvolvem no osso, o tecido envolvente reage sofrendo modificações osteoblásticas ou osteoclásticas.<sup>20</sup> O balanço final destes dois tipos de processo vai determinar a aparência radiológica predominante, com base na qual as metástases ósseas são geralmente classificadas como osteolíticas, caracterizadas pela destruição de osso normal, ou osteoblásticas, com deposição de novo osso.<sup>8,20</sup> No entanto, há também muitos doentes que tanto têm lesões osteoblásticas como osteolíticas, e a mesma lesão pode conter componentes osteolíticos e osteoblásticos em simultâneo, sendo estas situações classificadas como mistas. Em ambos os tipos de lesão existe uma disfunção do processo de remodelação normal do osso.<sup>18</sup>

A destruição óssea observada em metástases osteolíticas é mediada por osteoclastos, não sendo um efeito direto das células tumorais, mas refletindo perturbações no equilíbrio normal entre formação e reabsorção óssea.<sup>18,44</sup> Uma patologia que classicamente cursa com metástases ósseas puramente osteolíticas é o mieloma múltiplo, no qual chegam mesmo a não ser detetáveis por cintigrafia óssea.<sup>18</sup> Está demonstrado que a fisiopatologia destas lesões envolve alguns fatores humorais como IL-6 (interleucina 6), RANKL e MIP1a (*Macrophage inflammatory protein-1 alpha*), e também frequentemente disfunção osteoblástica.<sup>18</sup> Também no carcinoma de células renais, no melanoma, no cancro da tiroide, no cancro da bexiga e no

carcinoma pulmonar de não-pequenas células, entre outros, as lesões predominantes são as osteolíticas.<sup>18,20</sup>

A patogênese das lesões osteoblásticas é menos bem compreendida que a das osteolíticas, mas foi já identificada como fator chave no processo a endotelina-1.<sup>45</sup> Esta tem a capacidade de estimular a formação de osso e a proliferação de osteoblastos e de aumentar a atividade osteoblástica. Sabe-se também que os seus níveis séricos estão normalmente elevados em doentes com metástases osteoblásticas de cancro da próstata.<sup>18</sup> O aumento de atividade osteoblástica consiste na reação do osso normal ao processo metastático, estando presente na maior parte dos locais de envolvimento maligno do osso. Normalmente, está também associado a uma menor velocidade de crescimento tumoral e a uma menor agressividade, e é ainda um dos sinais de que existe reparação óssea em resposta a uma terapêutica instituída.<sup>2,20,46</sup> Na neoplasia da próstata, as metástases ósseas que predominam são as osteoblásticas em 95% dos casos<sup>3</sup> (figura 2), nas quais estão presentes trabéculas ósseas irregulares em número aumentado.<sup>47</sup> As células de cancro da próstata libertam o antigénio específico da próstata (PSA), que tem atividade proteásica sobre o terminal N do peptídeo relacionado com a hormona paratiroide, podendo por sua vez provocar o bloqueio da reabsorção óssea. Pode ainda ativar fatores de crescimento e mitogénios osteoblásticos libertados no osso durante o processo de formação da metástase óssea como o IGF (*Insulin-like Growth Factor*) 1 e 2 e o TGF- $\beta$  (*Transforming growth factor beta*), podendo assim gerar-se um ciclo de *feedback* positivo favorecedor do desenvolvimento das metástases osteoblásticas no cancro da próstata.<sup>18</sup> Por vezes, também nas neoplasias do pulmão, do estômago, do pâncreas, do colo do útero e, mais raramente, no cancro colo-retal, são visíveis metástases osteoblásticas.<sup>20</sup>



*Figura 2 – Metástases osteoblásticas detetadas através de PET com  $^{18}\text{F}$ -fluoreto num paciente com carcinoma da próstata. Cortesia do Serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.*

No cancro da mama, embora predominem as lesões osteolíticas, também estão normalmente presentes metástases osteoblásticas, que em pelo menos 15% a 20% dos casos chegam a ser as predominantes, sendo por isso um exemplo de metastização do tipo misto. Por outro lado, a destruição óssea provocada pelas lesões osteolíticas induz também formação secundária de novo osso.<sup>18</sup>

Uma das grandes diferenças no comportamento biológico entre os dois principais tipos de metástases, que influencia decisivamente o processo de deteção (nomeadamente por PET-

<sup>18</sup>FDG), é a taxa glicolítica de cada um (com correspondência à avidéz por deoxiglicose, logo também por <sup>18</sup>FDG).<sup>22</sup> Esta é maior nas lesões osteolíticas que nas osteoblásticas, o que se pode dever, por um lado, a uma relativa acelularidade nas metástases do segundo tipo, com um menor volume de tecido viável a consumir glicose em cada lesão e, por outro lado, à maior agressividade das lesões líticas, que ao crescerem rapidamente podem ultrapassar a capacidade do seu fornecimento sanguíneo, gerando uma relativa hipoxia no tecido tumoral,<sup>6</sup> hipoxia essa que por sua vez já demonstrou poder aumentar a avidéz por FDG em algumas linhas celulares.<sup>48,49</sup> Importa no entanto referir que também é variável a avidéz de cada tipo de tumor primário por FDG, logo também das suas metástases, fator que deve ser tido em conta como possível causa de falsos negativos na pesquisa dessas lesões metastáticas.<sup>20</sup>

### Distribuição anatómica e consequências

O número e a localização das imagens anormais detetadas num exame, como a cintigrafia óssea, podem ser úteis na apreciação da sua probabilidade de corresponderem a metástases ósseas.<sup>29</sup> Por exemplo, as metástases ósseas estão frequentemente muito disseminadas, mas localizam-se predominantemente no esqueleto axial,<sup>25,29</sup> (nomeadamente na coluna vertebral<sup>15</sup>) e nos ossos que contêm os restantes 25%<sup>50</sup> da medula óssea vermelha do organismo.<sup>19,29</sup> As costelas e os ossos pélvicos são outros dos locais frequentes de metastização precoce, enquanto que o crânio, o fémur, o úmero, a escápula e o esterno são normalmente envolvidos numa fase mais tardia.<sup>3,51</sup> Vários estudos confirmam este padrão como o mais frequente, em neoplasias como a da mama<sup>27</sup> ou o carcinoma de células renais (no qual a coluna vertebral pode conter mais de 50% dos tumores secundários).<sup>14</sup>

Apesar de a destruição dos pedículos vertebrais ser um sinal comum da presença de metástases ósseas em radiografias, o envolvimento vertebral inicia-se geralmente no corpo

vertebral,<sup>3,15</sup> mais concretamente na região posterior deste.<sup>20</sup> Por outro lado, as vértebras lombares e dorsais estão mais frequentemente afetadas do que as cervicais e as sagradas.<sup>3</sup> A predileção das células metastáticas por estes locais anatómicos pode ser justificada tanto pela maior massa das vértebras lombares e dorsais como pela existência do sistema venoso paravertebral.<sup>3,52</sup> Este sistema consiste numa rede venosa que comunica livremente com as veias pélvicas e intercostais, e pode explicar o particular padrão de metastização dos cancros da próstata, da bexiga e do colo do útero, propensos a metastizar maioritariamente para os ossos da pélvis.<sup>3</sup>

O padrão de distribuição anatómica da metastização, além de ajudar na identificação do processo maligno por si só, também influencia o prognóstico do paciente significativamente.<sup>8</sup> Há por exemplo estudos que indicam uma sobrevida significativamente mais longa em doentes com metastização exclusiva para regiões superiores do esqueleto do que nos doentes com envolvimento dos ossos pélvicos e dos membros inferiores.<sup>30</sup>

A localização precisa das células tumorais na estrutura do osso afeta também a intensidade da resposta metabólica que estas provocam no osso normal, que é mais intensa no caso de metástases no osso cortical do que no osso trabecular, sendo conseqüentemente as primeiras mais facilmente detetadas do que as segundas nos vários exames que se baseiam na avaliação desse metabolismo.<sup>49</sup>

### Clínica e impacto para o paciente

O estabelecimento de células tumorais pode alterar significativamente a função óssea, comprometendo a estrutura, a hematopoiese (especialmente a produção de plaquetas e de eritrócitos) e o controlo da calcémia (pode sofrer elevação em caso de metastização extensa ou de síndrome paraneoplásico).<sup>42</sup> A supressão destas funções pode causar problemas que

deterioreem gravemente a qualidade de vida do paciente, como dor severa e incontrolável, imobilização forçada, fraturas patológicas (com incidência entre os 16% e os 60%<sup>27</sup>), anemia, hipercalcemia, confusão, coma, fraqueza muscular ou paralisia.<sup>9,18,27,42</sup>

A dor óssea e os restantes sintomas das lesões metastáticas no esqueleto surgem quando estas aumentam de tamanho, provocando marcada destruição do osso que pode por sua vez levar a que ocorram fraturas patológicas, ou quando ocorre irritação perióstica, invasão de raízes nervosas ou compressão medular. Os dois últimos são considerados indicadores sensíveis da existência de envolvimento metastático do esqueleto.<sup>10,14,53</sup> No entanto, existem também muitos doentes oncológicos com metastização óssea comprovada que se mantêm assintomáticos,<sup>10</sup> sendo as metástases detetadas incidentalmente num exame de rotina ou quando se investiga a causa de uma elevação de marcadores tumorais.<sup>20</sup>

### Vantagens e importância de uma deteção precoce

O intuito da investigação imagiológica do osso é a identificação precoce de envolvimento metastático, a determinação da total extensão da patologia, a averiguação de complicações acompanhantes, a monitorização da resposta terapêutica e, se existir indicação para confirmação histológica, guiar a biópsia.<sup>2,20</sup> Conseguídos estes objetivos, é possível iniciar a terapia indicada ou otimizar a terapia em curso e prevenir o aparecimento de outros problemas associados.<sup>26</sup>

A identificação desse envolvimento ósseo reveste-se naturalmente de particular importância nos tipos tumorais que geram frequentemente metástases para essa localização.<sup>38</sup> Nalguns casos, o estadiamento adequado por métodos como a RM ou a PET pode mesmo evitar a morte do paciente pela neoplasia de que padece, pois permite planejar adequadamente a terapia local e sistémica.<sup>38,54</sup>

O prognóstico para os pacientes com tumores avançados com metástases irrissecáveis é muito reservado,<sup>10</sup> e os sintomas que frequentemente prevalecem estão relacionados com o crescimento do tumor.<sup>25</sup> Por isso, a precocidade e precisão desta detecção tem uma importância fulcral, já que só dessa forma é possível antecipar ao máximo o início da terapia apropriada e diminuir a morbidade por complicações<sup>9,19</sup> (preservando assim a qualidade de vida<sup>9,27</sup>), chegando mesmo a modificar-se o prognóstico.<sup>14,49</sup> O impacto do diagnóstico imagiológico na terapia é significativo,<sup>19,29</sup> permitindo o recurso a intervenções que têm produzido resultados animadores em vários estudos, como é o caso do tratamento cirúrgico de metástases esternas isoladas ou do tratamento sistémico de doença metastática óssea por quimioterapia ou bifosfonatos.<sup>26</sup>

Apesar de toda a importância que o diagnóstico precoce de metastização óssea pode ter para os pacientes oncológicos, ainda não é claro que a sua sobrevida aos 5 anos seja aumentada ou que o aparecimento tardio dos sintomas seja prevenido por um tratamento precoce<sup>15,26,29</sup> ou por vigilância imagiológica de rotina.<sup>16,19,27</sup> Para estas dificuldades também contribuem as limitações da radioterapia ou da terapia hormonal e citotóxica disponível atualmente no controlo da metastização óssea disseminada.<sup>16</sup> De qualquer forma, existem já estudos que permitem manter o otimismo, tendo sido demonstrada a associação da regressão de lesões ósseas detetadas por cintigrafia com uma elevação da sobrevida.<sup>55</sup>

## **POSSIBILIDADES DE DETECÇÃO**

### Sintomas e parâmetros bioquímicos

As técnicas de imagem não constituem a única arma para a detecção de metastização óssea e hoje em dia estão mesmo normalmente reservadas para investigar pacientes que já evidenciam a sintomatologia descrita anteriormente e para esclarecer novas alterações de

parâmetros bioquímicos ou achados suspeitos em estudos imagiológicos anteriores.<sup>16,27,29</sup> Os marcadores bioquímicos podem fornecer uma perspectiva acerca da natureza osteolítica ou osteoblástica das metástases ósseas.<sup>25,56</sup> Mais concretamente, a atividade da BSAP (*serum bone-specific alkaline phosphatase*) e a concentração do PINP (*amino-terminal propeptide of type I procollagen*) no soro foram demonstrados como marcadores de atividade osteoblástica ou de formação de osso, e a concentração do telopeptídeo do terminal amino do colagénio tipo I (NTx) foi indicada como um marcador de atividade osteoclástica ou de reabsorção óssea.<sup>25</sup> Para além disso, foi relatada uma associação entre valores elevados de fosfatase alcalina e envolvimento ósseo por metástases, com agravamento do prognóstico.<sup>14,24</sup>

Não obstante, a maioria dos estudos efetuados revelou que a sensibilidade dos marcadores bioquímicos de metabolismo ósseo para a identificação da natureza osteolítica ou osteoblástica das metástases é insuficiente,<sup>25</sup> assim como para a deteção precoce da existência de metastização.<sup>27</sup> Ao mesmo tempo, também a presença da sintomatologia clínica clássica revelou apenas uma ligeira correlação com a metastização tumoral para o osso.<sup>49</sup>

Mais recentemente, alguns estudos sugeriram que o número de células tumorais circulantes (CTC) pode relacionar-se de forma forte e independente com a sobrevida, e ao mesmo tempo correlacionar-se estritamente com a existência e a extensão da metastização óssea. Pode ainda apresentar um grau de proporcionalidade à proliferação tumoral e à sua atividade metabólica.<sup>57</sup>

## Radiografia

A radiografia é uma das modalidades imagiológicas capaz de ilustrar o resultado global de processos de reabsorção ou de reparação de osso. Trata-se, assim, de uma técnica útil para investigar metástases ósseas, especialmente enquanto complemento da cintigrafia

óssea, para clarificar imagens atípicas ou não específicas, para seguir casos sintomáticos mas sem achados cintigráficos, para avaliar o grau de destruição óssea ou para averiguar o risco de fraturas patológicas.<sup>27,29</sup>

Na radiografia, as lesões ósseas podem surgir como áreas de opacidade diminuída ou ausente, no caso das osteolíticas, ou como locais de esclerose, nas lesões osteoblásticas.<sup>27</sup> As lesões osteolíticas podem demorar vários meses a tornarem-se detetáveis numa radiografia, pois tal só acontece quando 30% a 75% da mineralização normal do osso é perdida.<sup>8,20,27,29</sup> As metástases medulares são mais difíceis de detetar que as corticais, por haver menor contraste em relação ao osso normal.<sup>32</sup>

Como tal, a radiografia revela-se menos sensível que a cintigrafia óssea na deteção de novas metástases ósseas,<sup>27</sup> não sendo nem a sua normalidade nem o facto de revelar apenas lesões degenerativas suficiente para excluir a possibilidade de metastização para o esqueleto.<sup>29</sup> Exames como a TC ou a RM devem ser realizados para continuar a investigação de casos em que dados clínicos ou resultados cintigráficos não estão de acordo com o resultado da radiografia.<sup>58</sup> Para além da baixa sensibilidade, a radiografia também tem a limitação de não ser viável a sua utilização para rastreio de corpo inteiro, já que cada radiografia apenas abrange uma área anatómica restrita e tal rastreio exigiria várias exposições a radiação.<sup>27</sup>

Por outro lado, este exame é relativamente pouco dispendioso<sup>59</sup> e tem uma boa especificidade,<sup>29</sup> pelo que é recomendado para avaliar lesões suspeitas na cintigrafia ou lesões sintomáticas, mas não para rastreio sistemático, dada a baixa sensibilidade.<sup>27</sup>

## Tomografia Computorizada (TC)

Historicamente, a TC tem sido a modalidade de eleição para diagnosticar e estadiar patologias malignas e para monitorizar a sua resposta à terapêutica.<sup>2</sup> Ajustando o exame para a janela de osso, este fornece grande precisão na imagem, inclusivamente na medula óssea, graças à sua capacidade de distinguir entre materiais de diferentes densidades.<sup>60</sup> A sensibilidade da TC para o diagnóstico de metástases ósseas varia entre 71% e 100%, sendo um exame considerado altamente sensível.<sup>27</sup> É ainda capaz de detetar metástases na medula óssea mesmo antes de a destruição cortical ser evidente, apesar de não ser especialmente sensível para lesões com esta localização. As lesões intramedulares são sugeridas pelo aparecimento de uma menor densidade da medula óssea infiltrada por células tumorais em comparação com a medula normal.<sup>20</sup> Para além disso, permite alcançar um detalhe superior na obtenção de imagens da coluna vertebral e do crânio, nomeadamente em comparação com a radiografia e com a cintigrafia óssea.<sup>27</sup> A TC pode também ajudar na diferenciação entre lesões benignas e malignas.<sup>31</sup> Por exemplo, numa situação de colapso vertebral, a deteção de uma massa de tecidos moles adjacente ou de envolvimento dos elementos posteriores do corpo vertebral apontam para uma etiologia maligna.<sup>20</sup> Através deste método imagiológico, é ainda possível avaliar a presença das complicações estruturais anteriormente descritas que o crescimento tumoral pode originar, e definir o trajeto ideal para uma eventual biopsia ou mesmo identificar um componente neoplásico de tecidos moles que possa ser puncionado com maior facilidade.<sup>60</sup>

No entanto, é necessário que se verifique uma destruição cortical já considerável para que esta seja detetável por TC, pelo que não é um exame particularmente sensível para metástases numa fase precoce da sua evolução.<sup>20</sup> Por outro lado, a visualização da deterioração óssea pode ser particularmente difícil na presença de osteoporose severa ou alterações degenerativas concomitantes.<sup>61</sup> Além disso, a TC na sua forma mais disponível

permite apenas rastrear uma área anatómica limitada em cada imagem, o que torna impraticável a sua utilização para rastreamento de metástases ósseas no corpo inteiro,<sup>26,27</sup> devido ao excesso de exposição a radiação, à morosidade que teria tal processo e à incomportável relação custo-benefício.<sup>31</sup> Assim, a TC não é uma das modalidades habitualmente empregues no rastreamento de envolvimento esquelético por metástases, com algumas exceções (como o esclarecimento de achados cintigráficos localizados na grelha costal), mas está incluída no protocolo de estadiamento de outras patologias, como no carcinoma pulmonar de não-pequenas células, durante o qual podem ser detetados incidentalmente tumores ósseos secundários.<sup>20</sup>

### Ressonância Magnética

Também a RM pode fornecer imagens detalhadas tanto do osso como da medula óssea,<sup>27</sup> dada a sua boa resolução espacial e o bom contraste obtido.<sup>20</sup> A sua sensibilidade para metástases ósseas varia entre 82% e 100% e a sua especificidade varia entre 73% e 100%,<sup>27,38</sup> o que a coloca entre os exames com melhor precisão para diagnosticar o envolvimento tumoral do esqueleto, tendo mesmo resolução superior à TC<sup>27</sup> e à cintigrafia óssea.<sup>19</sup> Isso permite que revele informação adicional acerca da extensão do tumor, da morfologia vertebral e de possível compressão medular.<sup>19</sup> É ainda uma técnica altamente disponível, existindo equipamento capaz de a executar na maioria dos centros que lidam com patologias do foro oncológico, e não expõe o paciente a radiação.<sup>38</sup>

Na RM, a medula óssea normal demonstra um sinal de elevada intensidade com ponderação em T1, enquanto que as lesões metastáticas surgem como zonas de sinal reduzido, ilustrando a substituição do tecido adiposo medular pelo tumor,<sup>27,31</sup> existindo assim possibilidade de obter uma boa resolução na imagem daquele que já verificámos ser o local

mais frequente de metastização inicial,<sup>62</sup> que permite uma melhor sensibilidade para detecção de eventuais metástases com essa localização.<sup>63</sup> A análise dessas modificações tecidulares permite ainda que a detecção do envolvimento ósseo seja mais precoce, já que elas ocorrem antes de surgir reação osteoblástica, analisada por outras técnicas.<sup>19,38</sup> Já o osso cortical não produz sinal e surge como uma área negra, tanto na ponderação em T1 como na ponderação em T2, o que faz com que a RM não seja o método de eleição para avaliar a destruição cortical do osso.<sup>59</sup>

Outro problema da RM é que as lesões metastáticas podem passar despercebidas em casos de hemorragias traumáticas coexistentes, pois o sangue substitui o tecido adiposo medular de uma forma semelhante ao que fazem as células tumorais.<sup>31</sup> Por outro lado, alguns falsos positivos podem ocorrer, devido a processos benignos com aparência semelhante à das metástases. É o caso da patologia degenerativa do disco intervertebral, da osteomielite, das fraturas de compressão benignas, dos enfartes e dos nódulos de Schmorl.<sup>20</sup> Nos indivíduos jovens, em particular, é importante distinguir o que aparentemente é uma neoplasia secundária da medula hematopoiética ativa.<sup>20,38</sup> Não obstante, a maior desvantagem que a RM tem revelado é ser inadequada para realizar rastreios de corpo inteiro, por não ser exequível fazê-lo num espaço de tempo razoável.<sup>8,19,25,26,31</sup> É, mesmo na sua utilização mais comum, um exame relativamente moroso, para além de ser significativamente mais dispendioso que outros exames, como é o caso da cintigrafia.<sup>26,64</sup> Já no âmbito de projetos de investigação tem sido possível testar a RM de corpo inteiro, tendo sido obtidas perspectivas muito animadoras. Alguns estudos atribuem-lhe mesmo uma sensibilidade para detecção de metástases ósseas superior à da PET/CT.<sup>65,66,67</sup> Os resultados são ainda mais animadores para a RM de corpo inteiro tridimensional (volumétrica), que chegou a registar sensibilidade e especificidade de 100% num estudo de 51 pacientes.<sup>68</sup>

Apesar de tudo, a RM tem igualmente a capacidade de obter amplos cortes sagitais, o que permite observar áreas extensas do esqueleto numa única sessão, como a totalidade da coluna vertebral. É por isso um exame que fornece muita informação precisa em pacientes com sintomas do esqueleto axial.<sup>69</sup> Tem ainda muita utilidade na diferenciação de causas benignas e malignas de compressão da medula espinhal e de fraturas vertebrais de compressão, graças ao bom contraste que consegue nos tecidos moles desta região.<sup>20</sup> A sensibilidade da RM pode ainda ser aumentada por supressão de gordura, usando a sequência STIR (*short T1 inversion recovery*).<sup>19</sup>

### Medicina Nuclear

Muitas vezes, as técnicas imagiológicas morfológicas não têm sensibilidade e especificidade suficiente para diagnosticar precocemente muitos casos de cancro e para detetar pequenos conjuntos de células tumorais, condição fundamental para uma orientação apropriada da terapêutica.<sup>2</sup> Uma vez que as alterações funcionais que ocorrem na medula óssea e no próprio osso em resultado da infiltração metastática frequentemente precedem a ocorrência de modificações estruturais que possam ser visualizadas,<sup>20</sup> foi de grande importância o desenvolvimento das modalidades imagiológicas ditas moleculares, que são capazes de visualizar, caracterizar e medir processos biológicos ao nível molecular e celular num organismo vivo.<sup>2</sup> Técnicas nucleares baseadas em radioisótopos como a PET e a Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) podem detetar alterações fenotípicas e funcionais relacionadas com patologia. É um campo emergente que almeja integrar informações moleculares específicas do paciente e da doença com as tradicionais imagens anatómicas ou estruturais.<sup>2</sup>

O real poder da imagiologia molecular ultrapassa o diagnóstico através da identificação de processos biológicos, podendo chegar a ser útil mesmo na seleção da melhor terapêutica.<sup>70</sup>

Existe assim um vasto leque de possibilidades no que respeita à deteção de metástases ósseas, tendo cada técnica as suas especificidades e mesmo diferentes graus de eficácia para cada tipo de doença oncológica,<sup>22</sup> revelando a importância da complementaridade de todas elas para superar as limitações de cada uma individualmente.<sup>38</sup>

## **MEDICINA NUCLEAR CONVENCIONAL**

Consideram-se como medicina nuclear convencional as técnicas que envolvem radiofármacos emissores de fotões  $\gamma$ , cuja atividade é detetada através de uma Câmara Gama, revelando os tecidos do organismo que mais captaram o radiofármaco, o que inclui a cintigrafia óssea planar, a SPECT e a combinação desta com a TC, a SPECT-CT.

A cintigrafia óssea é o método mais utilizado para detetar metástases ósseas,<sup>10,27</sup> e é o único exame usado de forma corrente para rastrear o corpo inteiro.<sup>10</sup> Esta técnica permite visualizar o aumento da atividade osteoblástica provocada pelas células tumorais e o correspondente aumento no fluxo sanguíneo local,<sup>9,27</sup> que geram um foco detetável de acumulação preferencial do radiofármaco.<sup>13</sup> No entanto, alguns depósitos de células tumorais não originam resposta osteoblástica, podendo mesmo surgir como focos de hipocaptção (lesões fotopénicas), sem acumulação de marcador radioativo.<sup>13</sup>

A SPECT utiliza os mesmos radioisótopos que a cintigrafia<sup>27</sup> e o mesmo tipo de equipamento (Câmara Gama), mas permite obter imagens tomográficas que podem ainda ser

integradas e manipuladas informaticamente de modo a gerar imagens tridimensionais ou outro tipo de cortes, como cortes axiais, sagitais e coronais.<sup>63</sup>

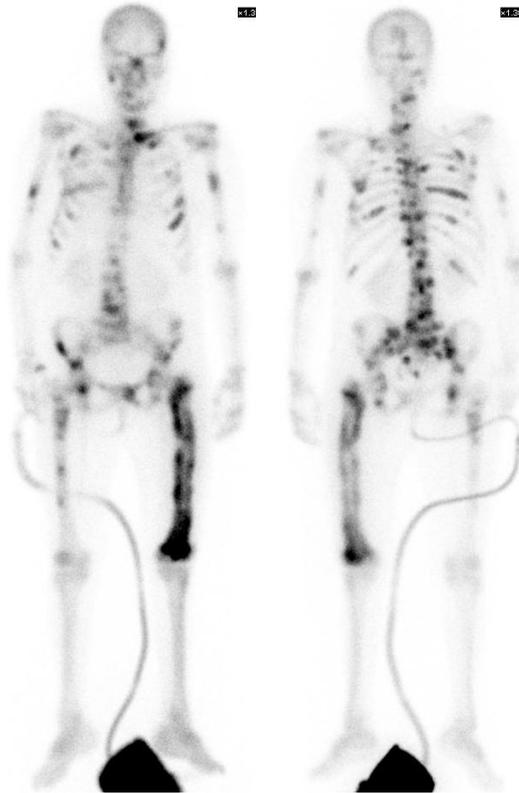
Para a execução destas técnicas, os radiofármacos são preparados sob a forma de soluções de cloreto de sódio aquoso a 0.9%, com pH entre 6 e 8, sem qualquer conservante, isotônicas, estéreis, e livres de substâncias pirogênicas.<sup>2</sup>

### Cintigrafia planar

A cintigrafia planar óssea é o método padrão para a detecção inicial de envolvimento metastático do esqueleto.<sup>14,27,38,71</sup> No entanto, tem vindo a ser usada com menor frequência nos pacientes oncológicos, não sendo já considerada um exame de rotina para todos os doentes, mas sim um exame habitualmente restrito a grupos de risco mais elevado, nomeadamente em estadios tumorais avançados, na presença de sintomatologia óssea ou em caso de alteração de marcadores bioquímicos.<sup>29,49</sup>

A cintigrafia é considerada uma modalidade muito sensível para a detecção de metástases ósseas,<sup>9,22-24,29</sup> podendo fazê-lo com 9 a 12 meses de antecipação relativamente ao aparecimento de alterações na radiografia,<sup>8,26,27,71</sup> bastando para isso que o tecido ósseo esteja alterado em 5% a 10% relativamente ao osso normal<sup>46</sup> (figura 3). Para além disso, a cintigrafia óssea é um exame com grande disponibilidade, utilizado diariamente nos centros de referência para tratamento de patologias oncológicas,<sup>72</sup> e possibilita o rastreio de todo o corpo com um custo significativamente inferior em relação à RM e à PET, sendo respetivamente 2 a 3 vezes e 8 vezes mais baixo.<sup>9,24,25,38</sup> Esta técnica permite ainda observar alterações no comportamento das lesões metastáticas em resposta à quimioterapia,<sup>38</sup> e apresenta também vantagens relativas ao tempo necessário para a sua execução, já que pode rastrear todo o organismo num único exame. Apresenta ainda vantagens relativas à segurança,

já que é um método minimamente invasivo em que a dose de radiação a que os pacientes são expostos é baixa.<sup>22,24</sup>



*Figura 3 – Cintigrafia planar óssea realizada em paciente com história de neoplasia mamária e de fratura patológica no fémur esquerdo. Cortesia do Serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.*

Contudo, a cintigrafia apresenta também diversas limitações. Este exame é frequentemente incapaz de diferenciar metástases de lesões benignas,<sup>29,31,34</sup> tendo por isso uma especificidade relativamente baixa<sup>9,22,27</sup> e uma alta taxa de falsos positivos, que chega a

atingir os 40% a 50%,<sup>9,26,29,49</sup> obrigando a exames adicionais para confirmar a presença de tumor secundário.<sup>29</sup> Esses falsos positivos são mais frequentes nos idosos,<sup>49</sup> e resultam da hipercaptação de radiofármaco por lesões ósseas não tumorais, como osteomielite ou outras infecções, artrite, fraturas em processo de reparação, doença de Paget ou processos degenerativos.<sup>9,10,23,27,34,49</sup> Também a resolução e o detalhe anatômico obtidos com esta técnica são muitas vezes insuficientes.<sup>72</sup> Em vários estudos, a sensibilidade da cintigrafia planar óssea revela-se inferior à de técnicas como a RM ou a TC<sup>26,38</sup> e a detecção de metástases verifica-se mais tardia que na PET.<sup>26</sup> A sensibilidade desta modalidade é particularmente baixa para lesões intramedulares, pois estas não geram a resposta osteoblástica da qual está dependente a acumulação de radiofármaco.<sup>10,73</sup> Só nas lesões corticais se produz essa reação osteoblástica com intensidade suficiente para provocar uma hipercaptação detetável de radiofármaco.<sup>12,38</sup> As lesões corticais são normalmente reveladoras de um estadio relativamente avançado dado que a disseminação das células tumorais é normalmente hematogénea, pelo que se estabelecem inicialmente na medula óssea.<sup>19,72</sup> Podem surgir falsos negativos nos casos de metástases puramente líticas de rápido crescimento, de lesões fotopénicas, de lesões que cursem com remodelação óssea muito lenta, de lesões avasculares, ou de metástases epifisárias em crianças, dada a grande atividade osteoblástica fisiológica que as envolve e se pode sobrepor.<sup>10,13,27,38</sup> A sensibilidade da cintigrafia varia ainda em grande medida de acordo com a região anatômica em questão, chegando a ser tão baixa como 20% na coluna dorsal e 40% na coluna lombar e tão alta como 80% a 90% no crânio, no tórax (nomeadamente nas costelas) e nas extremidades, possivelmente devido às diferenças na quantidade de tecidos moles circundantes, cuja captação de radiofármaco se sobrepõe à das lesões ósseas mais profundas.<sup>8,15</sup>

## SPECT

A SPECT está indicada especialmente na avaliação de áreas anatómicas complexas, que estão largamente envolvidas por tecidos moles, como é o caso do esqueleto axial, nomeadamente a coluna dorsal e lombar e os ossos da pélvis,<sup>10,27</sup> pois permite avaliar as lesões ali localizadas sem o inconveniente da sobreposição desses tecidos, graças à obtenção de imagens tomográficas.<sup>8,20,63</sup>

A principal qualidade da SPECT é o aumento indubitável da sensibilidade em relação à cintigrafia planar,<sup>8,15,27,49</sup> especialmente na deteção de lesões no esqueleto axial,<sup>38,49</sup> aumentando em 20% a 50% o número de lesões detetadas.<sup>9</sup> Essa sensibilidade é comparável à de técnicas mais recentes como a PET,<sup>74</sup> com as vantagens de a SPECT ter uma disponibilidade mais alargada e menores custos de execução.<sup>15</sup> De uma forma global, tem-se estimado a sensibilidade desta técnica entre 87% e 92% e a especificidade entre 91% e 93%.<sup>27</sup> A SPECT permite ainda uma melhor identificação da localização anatómica das lesões visualizadas, o que por si só também parece contribuir para que tenha uma superior especificidade. A título de exemplo, a localização de uma lesão numa determinada parte da vértebra pode ser um indicador da sua malignidade ou de que se trate de um processo benigno, dado que, como anteriormente referido, as metástases ósseas tendem a situar-se na região posterior dos corpos vertebrais.<sup>50</sup> Graças a um valor preditivo negativo de 98%, esta torna-se uma modalidade muito útil para distinguir lesões benignas de malignas.<sup>27</sup> Por outro lado, não se observa na SPECT a redução na sensibilidade em determinadas regiões anatómicas que existe na cintigrafia planar,<sup>8</sup> e a resolução espacial obtida é superior.<sup>27</sup>

Contudo, esta técnica demonstra a sua superioridade de forma mais evidente em lesões posteriores das vértebras, sendo essa vantagem menos clara em lesões dos corpos vertebrais,<sup>49</sup> além de que existem outras técnicas que permitem obter uma melhor localização anatómica,

mais concretamente a  $^{18}\text{F}$ -PET.<sup>15</sup> Ademais, do mesmo modo que a cintigrafia planar, a SPECT pode não detetar lesões puramente líticas, já que se serve do mesmo radiofármaco, o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, cuja acumulação depende da presença de reação osteoblástica.<sup>63</sup> A SPECT tem ainda necessidade de estudos relativos à sua relevância clínica.<sup>49</sup> Tem ainda o inconveniente de avaliar apenas uma área limitada do esqueleto, pelo que é ainda impraticável a execução de um rastreio de corpo inteiro com esta modalidade na prática clínica atual.<sup>20</sup>

### Radiofármacos utilizados em medicina nuclear convencional

Atualmente, o marcador para avaliação imagiológica do esqueleto mais frequentemente utilizado em medicina nuclear convencional é o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP.<sup>6,22</sup> O mecanismo exato de captação deste radiofármaco não é compreendido na totalidade, mas considera-se que é transportado no plasma para as superfícies ósseas, onde é adsorvido e integrado nos cristais de hidroxiapatite,<sup>2</sup> dependendo do fluxo sanguíneo local e da atividade osteoblástica.<sup>6,22,27,49</sup> Dado que praticamente todas as metástases ósseas se fazem acompanhar de reação osteoblástica, surge também ao mesmo tempo um aumento da captação local de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, que em lesões predominantemente líticas, pelo contrário, está reduzida ou ausente. É o caso de pacientes com mieloma múltiplo.<sup>2,6,20</sup> Essas lesões líticas podem por esse motivo aparecer como lesões “frias” e até passar despercebidas na cintigrafia. Quando existe envolvimento metastático ósseo largamente disseminado, é observada uma distribuição uniforme de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP em todo o esqueleto, com elevada atividade radioativa em relação aos tecidos moles, enquanto que os rins não são visualizados, sendo este resultado conhecido como “*superscan*”.<sup>20</sup> O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP é considerado um marcador específico do osso, não específico para células tumorais.<sup>2</sup> No entanto, uma vez na circulação sanguínea, o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP vai ligar-se a proteínas plasmáticas, numa proporção de cerca de 25% da quantidade injetada

imediatamente após a administração e de 70% após 12 horas, o que atrasa a eliminação renal deste marcador e prejudica o contraste obtido entre os focos de hiper captação e o restante organismo.<sup>20</sup> Também outras moléculas relacionadas, como o hidroximetileno difosfonato e o dicarboxipropano difosfonato chegaram a ser estudadas como fármacos passíveis de serem marcados com  $^{99m}\text{Tc}$  para utilização em cintigrafia.<sup>27</sup>

O  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI é um radiofármaco usado de forma crescente no processo de diagnóstico de vários tumores primários e metastáticos. Ao contrário do  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, é um marcador de tecidos neoplásicos sem especificidade para algum tipo concreto.<sup>13</sup> O  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI é particularmente útil na avaliação de lesões fotopénicas na cintigrafia com  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, já que sendo um agente captado pelo próprio tecido tumoral, permite complementar o estudo cintigráfico, colocando em evidência estas lesões que de outro modo não seriam detetadas.<sup>13</sup>

Utilizando como radiofármacos outro tipo de agentes, é possível dirigir a cintigrafia para lesões localizadas na medula óssea com atividade hematopoiética, executando-se assim uma BMS (*Bone Marrow Scintigraphy*), que possibilita detetar metástases numa fase mais inicial, antes de ocorrer extensão para o osso cortical e correspondente reação osteoblástica que possam ser visualizadas na cintigrafia óssea.<sup>19,38</sup> Inicialmente executada com coloides de nanopartículas de cloreto de índio ( $^{111}\text{In}$ ), a BMS tem utilizado cada vez mais coloides de  $^{99m}\text{Tc}$  e o anticorpo contra o antigénio NCA-95 (*nonspecific cross-reacting antigen 95kD*) da superfície de granulócitos e das suas células precursoras.<sup>2,19,73</sup> Esta técnica demonstra uma sensibilidade elevada em comparação com a da cintigrafia óssea, e comparável (embora inferior) com a da RM. Já em termos de especificidade, revela-se significativamente inferior à RM.<sup>75</sup> A BMS, no entanto, apresenta o problema oposto ao da cintigrafia óssea, ou seja, apesar de permitir apreciar o estado de envolvimento metastático da medula óssea, não é capaz de avaliar adequadamente a presença de tumores secundários no osso cortical e em ossos sem medula óssea com componente hematopoiético. Por outro lado, surgem por vezes

falsos positivos devido a alterações degenerativas ou a lipomas.<sup>19</sup> A BMS tem ainda o inconveniente de expor o paciente a uma dose de radiação mais elevada, suficiente por exemplo para tornar inviável o seu uso rotineiro em crianças.<sup>38</sup>

Para além dos já descritos, muitos outros radiofármacos foram já testados para comparação com os restantes e para avaliação da sua eficácia. Um exemplo é a cintigrafia com <sup>111</sup>In-Octreotido, que através de uma Câmara Gama comum permite realizar um rastreio de todo o corpo para a deteção de metástases antes que elas sejam sintomáticas, com resultados não totalmente concordantes com os da cintigrafia com <sup>99m</sup>Tc-MDP, mas que se complementam.<sup>25</sup> Neste exame, a visualização das lesões depende não da reação osteoblástica, mas da presença de recetores para a somatostatina (da qual é análogo o octreotido),<sup>25</sup> pelo que este marcador pertence ao conjunto dos radiofármacos não específicos para o osso que se utilizam na Medicina Nuclear convencional, do qual também fazem parte o <sup>131</sup>I e o <sup>67</sup>Ga-citrato.<sup>20</sup> Outro exemplo é a cintigrafia com leucócitos marcados com <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, inicialmente utilizado para detetar patologias inflamatórias abdominais e esqueléticas, mas posteriormente estudada a sua aplicação na deteção de metástases esqueléticas.<sup>31</sup> Foram obtidos resultados promissores, tendo sido identificadas algumas lesões indetetáveis por RM. Esta técnica baseia-se na acumulação na medula óssea de granulócitos circulantes marcados com o radioisótopo que se depositam no sistema reticuloendotelial.<sup>31</sup>

## **TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES (PET)**

A PET é uma modalidade imagiológica relativamente recente que deteta positrões emitidos por substâncias radioativas, construindo imagens bidimensionais ou tridimensionais de corpo inteiro.<sup>12</sup> É um método minimamente invasivo que permite analisar várias vias metabólicas,<sup>8</sup> e que tal como a medicina nuclear convencional estuda alterações funcionais e

não estruturais, sendo por isso mais sensível que os exames direcionados para obter imagens estruturais.<sup>6</sup> Tem grande aplicação clínica na detecção e estadiamento precisos de tumores malignos.<sup>12</sup>

A técnica baseia-se na detecção por um tomógrafo PET de dois fótons de 511 keV emitidos com um ângulo de 180° entre eles, resultantes da aniquilação de um positrão e um eletrão.<sup>6</sup>

A PET tem elevada sensibilidade e especificidade,<sup>6</sup> consideradas como próximas dos 100%,<sup>73</sup> e é capaz de detetar com clareza numerosos focos de doença metastática que a cintigrafia planar não desvenda,<sup>73</sup> devido também em parte às superiores propriedades farmacológicas das moléculas que utiliza.<sup>26</sup> Desta forma tem-se revelado um exame com uma relação custo-eficácia favorável no seguimento de pacientes com vários tipos de neoplasia.<sup>76</sup> Uma vez que a técnica regista apenas pares de fótons coincidentes, é possível localizar com exatidão o ponto de emissão dos positrões, o que resulta numa resolução espacial superior, numa imagem com menos ruído e em maior precisão em termos de avaliação quantitativa da captação do radiofármaco.<sup>6</sup> Deste modo, são obtidos resultados promissores relativamente à distinção entre lesões benignas e malignas e à avaliação do envolvimento metastático de gânglios linfáticos<sup>12</sup> ou de outros tecidos moles<sup>27</sup>, embora existam por vezes dificuldades na identificação de lesões pequenas e confinadas a alguns órgãos.<sup>12</sup> A presença de lesões malignas pode, através da PET (à semelhança do que acontece com a RM), ser identificada previamente ao aparecimento da resposta osteoblástica que as denuncia na cintigrafia planar ou na radiografia, sendo evidenciadas mesmo as lesões intramedulares.<sup>38</sup>

Por outro lado, a PET permite ainda obter imagens tomográficas e imagens tridimensionais, o que contribui igualmente para uma melhor identificação da localização anatómica das lesões e para um aumento da sensibilidade e especificidade do exame.<sup>6</sup> De

referir também que é uma técnica de fácil execução e que possibilita a fusão com outras modalidades imagiológicas, como a TC ou a RM.<sup>73</sup>

Uma das desvantagens rapidamente identificadas na PET foi o seu custo elevado, em comparação com outros exames de imagem.<sup>27,76</sup> Há ainda outros inconvenientes que dificultam a organização de rastreios rotineiros, como a baixa disponibilidade da técnica no quotidiano hospitalar comum, que impossibilita a sua execução antes do início da terapêutica de forma a que este não seja retardado, com prejuízo do prognóstico do paciente.<sup>27,38</sup>

Os radiofármacos utilizados na PET são uma das principais razões para o grande potencial de sucesso desta modalidade em estabelecer-se enquanto exame de eleição, já que entre os elementos que originam isótopos emissores de positrões de semi-vida curta se encontram o carbono, o oxigénio e o nitrogénio, entre outros biologicamente muito importantes.<sup>6</sup> Isto significa que é possível marcar compostos orgânicos com isótopos radioativos, sem que isso implique uma perturbação no normal funcionamento das vias metabólicas.<sup>6</sup> Este é um requisito fundamental para os radiofármacos utilizados na PET, já que uma interferência nesse metabolismo poderia adulterar os resultados da investigação que se pretende realizar.<sup>2</sup>

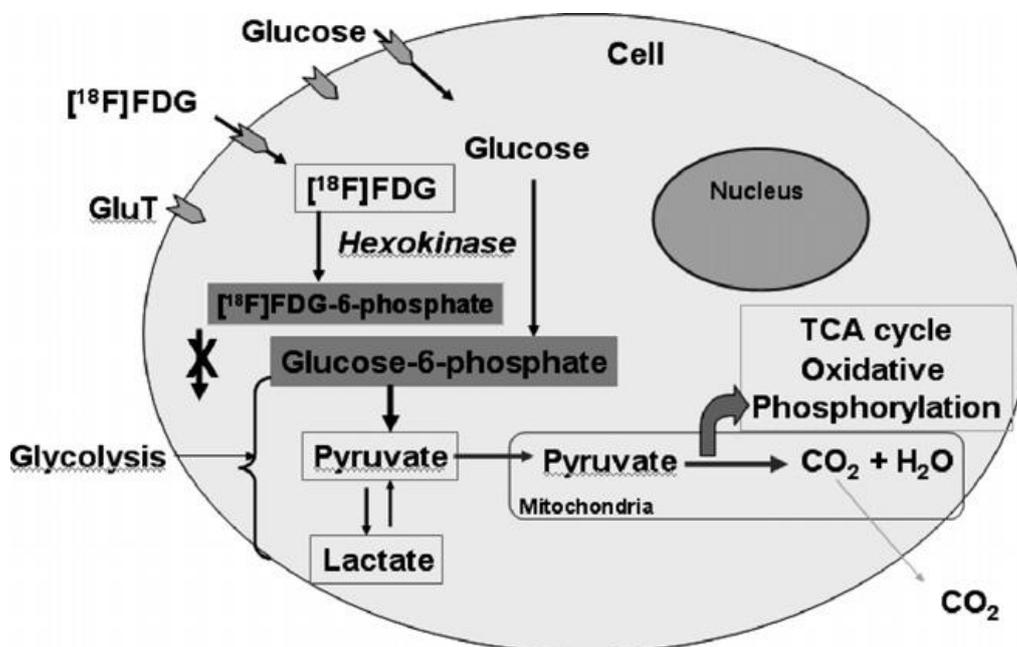
No entanto, apesar de não ser um dos elementos biológicos mais importantes, o radioisótopo mais utilizado como marcador na PET clínica é o Flúor-18.<sup>6</sup> Este emissor de positrões<sup>73</sup> parece ser o ideal para desenvolver radiofármacos para a PET, por várias razões. Em primeiro lugar, emite positrões de baixa energia (0,64MeV) com um curto alcance nos tecidos (até 2,4mm), o que possibilita obter imagens de grande resolução. Além disso, pode ser produzido com uma grande atividade específica e em grandes quantidades num ciclotrão (tendo por isso uma boa disponibilidade), tem uma boa fração de incorporação no fármaco aquando da sua marcação (20% a 40%), está associado a uma dose de radiação aceitável para

que se realizem múltiplos estudos num mesmo paciente e tem um tempo de meia vida (110 minutos) que permite o seu transporte dos locais de produção para aqueles em que será executada a PET.<sup>2</sup>

### <sup>18</sup>F-FDG

O FDG é atualmente o radiofármaco mais utilizado na imagiologia oncológica por PET,<sup>8</sup> tendo este emissor de positrões<sup>12</sup> sido considerado a “molécula do século” em Medicina Nuclear.<sup>2</sup> Foi desenvolvido a partir da 2-deoxi-D-glucose (DG), um agente de quimioterapia que atuava através da inibição da utilização de glicose pelas células tumorais, através da marcação do carbono-2 com Flúor-18. Uma vez iniciada a sua utilização enquanto marcador radioativo, desenvolveu-se inicialmente enquanto método de estudo da função cerebral e cardíaca.<sup>77</sup> Este marcador análogo da glicose entra na célula por difusão facilitada através das proteínas transportadoras da membrana Glut-1 e Glut-5, que são mais expressadas que o normal por muitas células tumorais. É então fosforilado pela enzima hexocinase, normalmente responsável pela manutenção do gradiente transmembranar de concentração de glicose, que permite a entrada deste açúcar nas células. Nesta fase, por, ao contrário da glicose, não ser substrato para a glicose-6-fosfato isomerase (dado que é carregado negativamente), o FDG-6-fosfato fica aprisionado no interior da célula e acumula-se de forma proporcional à taxa glicolítica<sup>2,6,8,20</sup> (figura 4). Desta forma, é possível detetar tumores primários e as suas metástases com base na sua aceleração do metabolismo da glicose, uma das principais alterações fenotípicas verificadas nas células neoplásicas, que se deve ao aumento de atividade das enzimas glicolíticas, especialmente a hexocinase.<sup>2,8,12,22,38</sup> Esse aumento é refletido por uma maior captação de glicose (logo, de FDG) pelos tecidos, que tem uma relação muito direta, já documentada, com o número de células tumorais viáveis.<sup>2,22</sup>

Também a hipoxia foi já identificada como fator que pode aumentar a acumulação de FDG, provavelmente também através da promoção da glicólise,<sup>6</sup> tal como a desfosforilação particularmente lenta da glicose nas células tumorais.<sup>20</sup> De destacar por fim que o FDG é captado pelas próprias células tumorais, não sendo um radiofármaco específico para o osso, nem dependente do seu metabolismo.<sup>6,8,22,27,38,49</sup>



*Figura 4 – Representação esquemática do metabolismo da glicose e do FDG.*

*Retirado de Vallabhajosula S.<sup>2</sup>*

Assim, a PET-FDG pode identificar as metástases ósseas pelo metabolismo das suas células, não estando dependente da destruição do osso normal ou do aparecimento da reação osteoblástica, fundamentais para outros exames, pelo que a PET-FDG se revela superior aos referidos exames tanto na deteção de metástases corticais como intramedulares.<sup>10</sup> Permite

ainda o diagnóstico de metastização esquelética numa fase mais precoce do decurso da patologia,<sup>9</sup> dadas as propriedades farmacocinéticas da FDG já descritas, que levam a que sofra hipercaptação por metástases ósseas sem que seja necessário ocorrer previamente reação do osso envolvente, enquanto as lesões são ainda intramedulares.<sup>6,38</sup> É considerada uma técnica com excelente sensibilidade para a deteção não só de metástases ósseas<sup>9,27,38</sup> (avaliada entre 62% e 100%<sup>27,38</sup>), mas também de tumores primários e para a investigação não invasiva do envolvimento de gânglios linfáticos e de metastização visceral, num mesmo exame<sup>6,8</sup>. A sensibilidade desta modalidade é especialmente elevada para metástases osteolíticas agressivas<sup>27,73</sup>, pois é maior a avidéz dessas lesões para a FDG.<sup>49</sup> É igualmente um dos métodos mais sensíveis para distinguir entre doença unifocal e multifocal,<sup>8</sup> assim como para avaliar a malignidade ou benignidade das lesões.<sup>27</sup> Tem particular importância a distinção que permite efetuar entre tecido tumoral viável e alterações resultantes da terapêutica administrada<sup>34</sup> ou lesões quiescentes observadas na cintigrafia<sup>49</sup>. A medição de parâmetros quantitativos de captação de FDG no seio das lesões reveste-se de grande interesse, pelo potencial de permitir identificar a malignidade de lesões detetadas (as lesões malignas cursam geralmente com valores de captação mais elevados<sup>78</sup>) e classificá-las, ou avaliar a sua resposta à terapia em curso.<sup>6</sup> Por outro lado, esta modalidade permite ainda visualizar o estado funcional de vários sistemas de órgãos num único exame, sendo também obtida mais informação acerca do envolvimento dos tecidos moles e melhor resolução espacial do que a que se consegue com a cintigrafia planar.<sup>10,49</sup> A especificidade da PET-FDG para a deteção de metástases ósseas é muito elevada,<sup>22</sup> estimada entre os 96% e os 100%,<sup>27</sup> pois situações benignas como doenças degenerativas não originam falsos positivos, ao contrário do que acontece na cintigrafia óssea.<sup>6,49</sup> Existem indícios de que a sensibilidade e a especificidade deste exame se mantêm elevados imediatamente após o início da quimioterapia, durante a quimioterapia e logo após o final da quimioterapia,<sup>10</sup> embora outros estudos apontem numa

direção contrária, indicando que o metabolismo tumoral e, conseqüentemente, a sua detecção por PET-FDG pode ser altamente suscetível à quimioterapia.<sup>38,49</sup>

Apesar de todas as vantagens descritas, é importante reconhecer que a PET-FDG tem também algumas limitações. A FDG não é um radiofármaco específico para imagem de patologia oncológica, existindo diversos fatores que podem afetar a captação de FDG pelas células tumorais e explicar a ocorrência de falsos positivos e de falsos negativos nesta modalidade,<sup>2,10</sup> podendo mesmo obrigar à utilização de outras técnicas como a TC e a RM para seguir as lesões identificadas.<sup>38</sup> Vários tecidos e processos no organismo utilizam glicose para gerar adenosina trifosfato (ATP) para corresponder às necessidades energéticas. O cérebro normal depende exclusivamente do metabolismo da glicose e os macrófagos e restantes células inflamatórias têm taxas de metabolismo de glicose mais altas e acumulam maiores quantidades de FDG do que as células neoplásicas. Como a FDG compete com a glicose, a sua captação por parte dos tecidos depende dos seus níveis plasmáticos. Por todos estes fatores, a captação absoluta de FDG por parte de um tumor num dado paciente pode não refletir de forma fiel a agressividade tumoral e a taxa de proliferação das suas células.<sup>2</sup> Por exemplo, a sensibilidade da técnica para detetar metástases no crânio é particularmente baixa dado o metabolismo glicolítico fisiologicamente elevado do córtex cerebral, de localização adjacente.<sup>10,38</sup> No caso oposto, podem surgir falsos positivos devidos à hipercaptação de FDG pelo músculo, pelo intestino, pelo sangue existente nos grandes vasos ou por tecido inflamatório.<sup>6,27</sup>

Por outro lado, a maior sensibilidade da PET-FDG comparativamente à cintigrafia óssea parece não se verificar no que diz respeito a metástases osteoblásticas, podendo mesmo ser inferior, o que torna esta modalidade menos adequada para detetar metástases ósseas predominantemente escleróticas.<sup>8,15,73,79</sup> É o exemplo das metástases encontradas no carcinoma da próstata,<sup>6</sup> o exemplo clássico de neoplasia que pode originar metástases não

visíveis na PET-FDG.<sup>49</sup> Essa disparidade pode mesmo por vezes ser visível entre metástases osteolíticas e osteoblásticas do mesmo paciente.<sup>20</sup> Para além disso, a reduzida captação de FDG pelo tecido ósseo normal pode tornar difícil diferenciar as metástases ósseas daquelas pertencentes aos tecidos moles adjacentes<sup>6</sup> ou até gerar falsos negativos em algumas metástases esqueléticas.<sup>27</sup> A menor resolução espacial desta técnica em comparação com a TC ou a RM pode resultar na necessidade de utilizar essas modalidades para obter maior detalhe na localização anatómica das lesões identificadas.<sup>38</sup> A extensão corporal analisada pela PET-FDG, normalmente apenas entre as coxas e pouco acima das órbitas, é também uma limitação em comparação com a cintigrafia planar óssea, que avalia o esqueleto completo.<sup>9</sup> Por último, a PET-FDG pode ser considerada uma técnica de execução dispendiosa, além de nem sempre estar disponível para ser utilizada.<sup>9</sup>

### <sup>18</sup>F-Fluoreto

A caracterização de metástases ósseas pode também ser conseguida através de iões de fluoreto formados a partir de Flúor-18, normalmente administrados sob a forma de Fluoreto de Sódio (NaF).<sup>8</sup> O fluoreto tem um mecanismo de acumulação celular semelhante ao do <sup>99m</sup>Tc-MDP, ou seja, após difusão através dos capilares para o fluido extracelular ósseo, os iões de fluoreto substituem lentamente os grupos hidroxilo dos cristais de hidroxiapatite do osso, formando fluorapatite, e depositam-se preferencialmente nas superfícies ósseas, onde existe maior atividade de remodelação e renovação da matriz.<sup>6</sup> A captação deste marcador em lesões malignas, da mesma forma que para o <sup>99m</sup>Tc-MDP, reflete assim o aumento do fluxo sanguíneo local e da remodelação óssea.<sup>2,27</sup> Por isso, e dado que o fluoreto tem capacidade de atingir concentrações no osso em regeneração até 10 vezes superiores às que pode alcançar no osso normal, e que a própria velocidade a que essa captação se processa é mais de

três vezes superior, este também é considerado um radiofármaco dirigido para o tecido ósseo.<sup>27</sup> No plasma, os íons de fluoreto não se ligam às proteínas do plasma, pelo que são removidos da circulação e excretados para a urina de forma 3 a 10 vezes mais célere<sup>20,46</sup> do que os fosfonatos marcados com <sup>99m</sup>Tc (mais de 20% da dose administrada é excretada pelos rins na primeira ou segunda hora<sup>2,26</sup>) e, por outro lado, são também captados pelo osso a uma velocidade duas vezes superior.<sup>26</sup> Assim, a razão de radiofármaco no osso para aquele nos tecidos moles envolventes é muito superior àquela obtida com <sup>99m</sup>Tc-MDP, o que permite obter um contraste significativamente superior na imagem final.<sup>8,26</sup>

Estas características farmacocinéticas superiores do fluoreto em relação ao <sup>99m</sup>Tc-MDP constituem um avanço recente, depois de este último ter inicialmente substituído o fluoreto enquanto radiofármaco de eleição para uso na cintigrafia planar. Essa preferência pelo <sup>99m</sup>Tc-MDP na medicina nuclear convencional é justificada pela melhor sensibilidade e resolução da câmara gama com os seus fotões de 140 keV, comparativamente aos resultados obtidos com os fotões de 511 keV emitidos pelo <sup>18</sup>F-fluoreto.<sup>8</sup> Atualmente, dado o interesse crescente na tecnologia da PET, o fluoreto revela-se novamente um radiofármaco de grande interesse e enorme potencial, por exemplo na deteção de metástases ósseas em pacientes que sofrem de patologia oncológica.

A PET com <sup>18</sup>F-fluoreto é atualmente a modalidade imagiológica de rastreio de corpo inteiro com maior sensibilidade para metástases ósseas com origem em diversas neoplasias primárias, como no cancro da mama.<sup>8</sup> Essa sensibilidade é duas vezes superior à conseguida com a cintigrafia convencional, e em vários estudos foi registada uma especificidade igual ou superior a 90%.<sup>8,15,27,49,73</sup> Por outro lado, dada a maior resolução da PET em comparação com a da cintigrafia,<sup>10,26</sup> permite também localizar anatomicamente com maior precisão as lesões detetadas, ou mesmo diferenciar com maior sucesso as lesões benignas das malignas.<sup>8</sup> A superior resolução da PET com <sup>18</sup>F-fluoreto pode em grande parte ser explicada pelas

propriedades farmacocinéticas do radiofármaco utilizado, que como anteriormente referido, permitem criar maior contraste entre as lesões ósseas e o tecido normal do que as do  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.<sup>26,27,46</sup> Em patologias oncológicas que possam gerar tanto metástases osteolíticas como osteoblásticas, como é o caso do cancro da mama, ambos os tipos de metástases foram já referidos como lesões normalmente traduzidas por focos de hipercaptação, embora as primeiras muitas vezes surjam como lesões fotopénicas rodeadas por um fino contorno de captação aumentada.<sup>8</sup> O facto de ser um radiofármaco dirigido para o tecido ósseo,<sup>6</sup> tal como o  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, permite ao fluoreto obter resultados particularmente positivos na deteção de metástases osteoblásticas,<sup>10</sup> nas quais existem indicações de que a captação tumoral de radiofármaco é várias vezes superior para o  $^{18}\text{F}$ -fluoreto, comparativamente com o  $^{18}\text{F}$ -FDG ou o  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.<sup>73</sup> No entanto, diversos estudos apontam para uma elevada sensibilidade também para as lesões osteolíticas,<sup>15</sup> pois a reação osteoblástica mínima que acompanha essas lesões pode ser suficiente para que seja detetada através do  $^{18}\text{F}$ -fluoreto, o que não acontecia com o  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.<sup>20</sup> De referir ainda que a PET com fluoreto, além de permitir um rastreio de corpo inteiro, não apresenta variações na sensibilidade de acordo com a localização anatómica da lesão esquelética, contrariamente ao que se verifica na cintigrafia convencional.<sup>80</sup> Por último, após a administração do  $^{18}\text{F}$ -NaF pode ser obtida a imagem mais rapidamente do que na PET com  $^{18}\text{F}$ -FDG ou na cintigrafia planar, nas quais é necessária uma espera de 1 ou 2 horas entre a administração do marcador e a obtenção da imagem, o que, entre outros fatores, poderá fazer com que este radiofármaco possua uma melhor relação custo-eficácia do que outros igualmente usados no estudo do esqueleto.<sup>26,27,46</sup> Para além das vantagens do  $^{18}\text{F}$ -fluoreto isoladamente, tem ainda sido sugerida a sua utilização em combinação com o  $^{18}\text{F}$ -FDG, de forma a melhorar a deteção de lesões osteoblásticas ou outras lesões com fraca captação de FDG e permitir uma boa identificação e localização anatómica de lesões ósseas e até não ósseas num único exame.<sup>81,82</sup> Esta interessante abordagem poderia

até ser executada sem aumentar significativamente os encargos financeiros desta técnica imagiológica, uma vez que já se produz normalmente  $^{18}\text{F}$ -fluoreto no processo de marcação da deoxiglicose com  $^{18}\text{F}$ , para fabricar  $^{18}\text{F}$ -FDG.<sup>6</sup> Desta forma, poderá conseguir-se uma redução no custo e no tempo necessário para se obter o diagnóstico de muitas patologias.<sup>73</sup>

No entanto, como todas as outras modalidades imagiológicas, a PET com  $^{18}\text{F}$ -fluoreto tem também alguns inconvenientes. Esta técnica produz um aumento significativo na deteção de lesões benignas em relação à cintigrafia óssea, dado que a captação deste radiofármaco não é específica para tecido tumoral, e a diferenciação de lesões benignas e malignas por métodos de análise quantitativa do metabolismo ósseo também não é possível.<sup>83</sup> Nesta técnica, tanto as metástases osteolíticas como as lesões benignas podem aparecer como focos de hipercaptação, o que tem como consequência o aparecimento de falsos positivos, em número que pode mesmo ser superior ao verificado na cintigrafia convencional, já que a PET com  $^{18}\text{F}$ -fluoreto apresenta também maior sensibilidade para patologia óssea em geral e algumas lesões benignas, como pequenos quistos subcondrais não complicados, são visíveis apenas nesta modalidade.<sup>20</sup> Deste modo, é de importância crucial o conhecimento da aparência típica das lesões benignas, de forma a que possam ser identificadas e excluídas da lista de potenciais focos tumorais secundários.<sup>8</sup> As lesões benignas que mais frequentemente alteram a captação local de radiofármaco são a artrite, fraturas articulares (80% dessas lesões são da responsabilidade destas duas patologias) e osteófitos (localizados nas margens das superfícies articulares). Assim, na PET com  $^{18}\text{F}$ -fluoreto, são especialmente as lesões que não se localizam nas superfícies articulares nem apresentam o padrão típico de fraturas articulares, osteófitos ou fraturas de múltiplos arcos costais, que são suspeitas de constituírem metástases ósseas.<sup>8</sup> Por outro lado, também podem surgir nesta modalidade alguns falsos negativos, uma vez que tal como na cintigrafia planar, a reação osteoblástica é um evento fundamental no processo de captação do marcador tumoral.<sup>73</sup> Por fim, é uma modalidade ainda considerada

bastante dispendiosa (cada dose de  $^{18}\text{F-NaF}$  pode custar três vezes o preço de uma dose de  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}^{73}$ ), morosa e pouco disponível para uso rotineiro.<sup>26,27</sup>

### $^{18}\text{F}$ -Fluorotimidina (FLT), $^{18}\text{F}$ -Fluorocolina (FCH) e $^{18}\text{F}$ -FDOPA

O aumento da proliferação celular é uma das marcas do fenótipo cancerígeno, e a elevação da taxa mitótica, proliferação celular e perda de diferenciação foram identificados como os principais fatores responsáveis pelo crescimento acelerado do tecido tumoral. Enquanto que a proliferação celular desregulada é específica de processos tumorais, o aumento do metabolismo glicolítico pode estar associado não só a tumores como a diversos outros processos benignos, como a inflamação ou a regeneração de tecidos lesados. Desta forma, as sondas utilizadas em métodos imagiológicos moleculares são desenhadas especificamente para medir essa proliferação celular, o que lhes permite ser específicas para as células neoplásicas e pode permitir a aplicação da PET com sucesso.<sup>1,2</sup> A intensidade com que se processa a síntese de ADN num tecido está relacionada com a proliferação celular nesse mesmo tecido, e influencia o aporte de substratos necessários a esse processo (nucleótidos). Uma vez que a timidina é o único nucleótido incorporado exclusivamente no ADN e não no ARN, a medição da síntese de ADN (logo, da proliferação celular) pode ser conseguida através de análogos deste nucleótido marcados com isótopos radioativos. Para este fim, a FLT é o radiofármaco mais amplamente investigado.<sup>2</sup>

Todas as células utilizam colina, uma base azotada, como precursor para a biossíntese de fosfolípidos, componentes essenciais da membrana. A entrada da colina nas células acontece através de transportadores específicos independentes do sódio, e uma vez no meio intracelular pode ser fosforilada (processo catalisado pela colina cinase), acetilada ou oxidada.<sup>2</sup> A fosforilcolina constitui uma reserva intracelular de colina, e pode ser incorporada

na fosfatidilcolina (lecitina), um importante fosfolípido de todas as membranas. A colina é também um precursor para a síntese de um neurotransmissor (a acetilcolina), e a sua via metabólica envolve processos de oxidação que decorrem principalmente no sangue, no fígado e no rim.<sup>2</sup> Existem algumas indicações de que a transformação celular maligna está associada com a indução de atividade da colina cinase e, por isso, com níveis elevados de fosforilcolina, e tumores com intensa atividade proliferativa contêm normalmente grandes concentrações de fosfolípidos, particularmente de lecitina. Por outro lado, a formação e acumulação de fosfolípidos parece estar coordenada com o ciclo celular, decorrendo durante a fase S, podendo mesmo a depleção celular de colina gerar um bloqueio do ciclo celular na fase G1. Por estes motivos, a medida da captação de colina marcada com um radioisótopo pode refletir a atividade proliferativa de um dado tecido, de modo que a células tumorais com elevada taxa proliferativa corresponderá uma hipercaptação de colina. Assim, foi desenvolvida a <sup>18</sup>F-Fluorocolina (FCH), que é um bom substrato para a colina cinase, mas não para as enzimas oxidativas que metabolizam a colina, pelo que se acumula nos tecidos de maior atividade proliferativa. A biodistribuição deste radiofármaco é em tudo semelhante à da colina, com a exceção apenas da sua excreção urinária, que é significativamente mais célere.<sup>2,84</sup>

O crescimento e o desenvolvimento tumorais são caracterizados igualmente por um aumento da síntese proteica. Esse aumento traduz-se por uma maior concentração intracelular de aminoácidos, para a qual também contribui uma maior expressão de transportadores transmembranares de aminoácidos. O conhecimento destas alterações nos tecidos neoplásicos, conduziu ao aparecimento de radiofármacos constituídos por aminoácidos marcados com radioisótopos para avaliar por imagem os tecidos tumorais. Surgiram assim diversos compostos marcados com <sup>18</sup>F, baseados essencialmente na tirosina e na fenilalanina. Um derivado da tirosina, a dopamina, é um importante neurotransmissor cerebral que não atravessa a barreira hemato-encefálica (BHE), e é um dos seus precursores, o DOPA, que

pode ser marcado com  $^{18}\text{F}$  (FDOPA) e possibilitar assim não só a avaliação do seu transporte através da BHE a partir do plasma, mas também a evolução de neoplasias como o melanoma, os tumores neuro-endócrinos (NET), o carcinoma medular da tiroide e o feocromocitoma.<sup>2,85,86</sup>

### $^{68}\text{Ga}$ -DOTA e outros radiofármacos

Recentemente, um outro emissor de positrões tem recebido atenção crescente, e tem-se registado um incremento significativo na sua utilização. O Gálio-68, introduzido na prática clínica há cerca de 10 anos, tem sido utilizado para marcar vários compostos de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA). Este radiofármaco teve grande impacto no estudo de NETs, mostrando-se superior a todas as técnicas anteriormente utilizadas na deteção de metástases ósseas secundárias a essas neoplasias (TC, RM e cintigrafia com  $^{111}\text{In}$ -Octreotido), tanto no que toca à sensibilidade como à especificidade.<sup>71</sup>

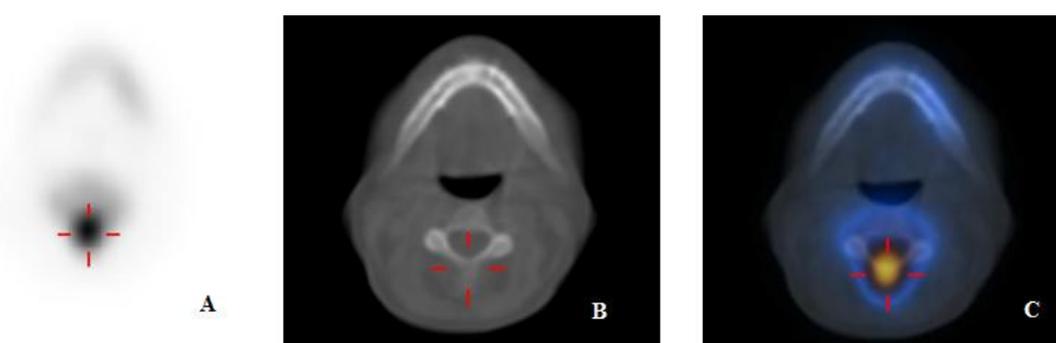
Com o avanço da tecnologia e o aumento do interesse na PET, inúmeros outros radiofármacos vão surgindo continuamente, permitindo estudar a nível molecular novas vias metabólicas específicas das células tumorais, ou mesmo vias específicas de neoplasias com uma determinada origem histológica. Dado ultrapassar o âmbito deste trabalho a descrição exaustiva da longa lista de radiofármacos existentes para execução de PET, serão apenas referidos alguns dos mais relevantes. Entre os mais utilizados, encontram-se o  $^{18}\text{F}$ -acetato, o  $^{11}\text{C}$ -acetato, o  $^{14}\text{C}$ -acetato, a  $^{14}\text{C}$ -colina, a [ $^{11}\text{C}$ -carboxil]-L-leucina, a [ $^{11}\text{C}$ ]-L-metionina, a [ $^{11}\text{C}$ ]-L-tirosina, o  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazole (FMISO) e o  $^{18}\text{F}$ -fluoroestradiol (FES).<sup>2</sup> A Tabela 1 pretende expor os radiofármacos mais aplicados na PET, o processo metabólico que investigam e, de forma resumida, o seu mecanismo de captação e de localização das lesões metastáticas.

Radiofármaco	Processo bioquímico	Mecanismo de captação e localização
$^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$	Fluxo sanguíneo/perfusão	Difusão livre através das membranas
$^{18}\text{F}-\text{FDG}$	Metabolismo da glicose	Difusão facilitada através de transportadores de glicose; Substrato para a hexocinase no metabolismo da glicose
$^{18}\text{F}-\text{Fluoreto}$	Metabolismo ósseo	Incorporação nos cristais de hidroxiapatite no osso
$^{11}\text{C}-\text{Colina}$ , $^{18}\text{F}-\text{fluorocolina (FCH)}$	Síntese de membranas	Substratos para a colina cinase no metabolismo da colina
$^{18}\text{F}-\text{Fluoroacetato}$	Síntese lipídica	Conversão do acetato em acetil-CoA no citoplasma e nas mitocôndrias
$^{11}\text{C}-\text{Timidina}$ , $^{18}\text{F}-\text{Fluorotimidina}$	Síntese de ADN	Substratos para a timidina cinase na síntese de ADN e refletem a taxa de proliferação celular
$^{18}\text{F}-\text{FMISO}$	Hipóxia	Redução intracelular e ligação
$^{18}\text{F}-\text{FES}$	Ligação a recetor	Ligação específica aos recetores dos estrogénios na neoplasia da mama
$^{68}\text{Ga}-\text{DOTA}$	Ligação a recetor	Ligação específica ao recetor da somatostatina
$^{18}\text{F}-\text{FDOPA}$	Síntese proteica	Precursor da síntese de dopamina
$^{11}\text{C}-\text{L-metionina}$ , $^{18}\text{F}-\text{FMT}$	Transporte de aminoácidos	Transporte para o interior da célula através de proteína transportadora de aminoácidos
Anticorpos marcados com $^{124}\text{I}$ , $^{64}\text{Cu}$ ou $^{86}\text{Y}$	Ligação a antigénios tumorais	Ligação específica a sítios de ligação antigénica associados a tumores

*Tabela 1 – Principais radiofármacos utilizados na PET, processo bioquímico que investigam e mecanismo de captação celular e localização das lesões metastáticas. Adaptado de Vallabhajosula S.<sup>2</sup>*

## ESTUDOS HÍBRIDOS

Novos avanços tecnológicos nos últimos anos permitiram uma marcante evolução nas técnicas imagiológicas, particularmente na Medicina Nuclear. Um dos recentes desenvolvimentos de maior sucesso e que permitiu aumentar significativamente a qualidade dos resultados obtidos foi a combinação de técnicas de medicina nuclear com a TC (ou CT), dando origem à SPECT/CT (figura 5) e, com ainda maior relevância, à PET/CT,<sup>87</sup> ambas realizadas através de um único dispositivo e sem que seja necessário alterar o posicionamento do doente.<sup>20</sup> Nestas modalidades híbridas, a elevada sensibilidade das técnicas nucleares possibilita a deteção do sinal metabólico, enquanto que a TC fornece uma imagem anatômica detalhada, que revela a localização, o tamanho e a forma das lesões detetadas com maior precisão. Como foi já descrito em secções anteriores deste trabalho, cada uma destas técnicas individualmente apresenta limitações próprias, mas a combinação dos resultados obtidos com a SPECT e a PET com a informação adquirida pela TC fornece uma imagem final com informação completa acerca dos detalhes anatômicos e das características metabólicas das lesões.<sup>20,88,89</sup>



*Figura 5 – Componentes da imagem de uma lesão óssea obtida por SPECT/CT. A – imagem tomográfica de SPECT; B – imagem obtida pelo componente TC; C – imagem combinada final obtida através da modalidade híbrida. Cortesia do Serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.*

Presentemente, a PET/CT é uma das áreas da imagiologia médica em maior expansão, tendo diversas aplicações e vantagens relativamente às restantes técnicas. Esta modalidade, graças ao detalhe alcançado nas imagens finais, apresenta-se como muito valiosa na diferenciação entre patologia benigna e maligna,<sup>49,87</sup> podendo mesmo permitir avaliar o grau de malignidade das lesões identificadas, e desse modo participar no processo de estadiamento da patologia.<sup>2</sup> Por outro lado, é um exame que possibilita ao mesmo tempo detetar o tumor primário (muitas vezes de pequenas dimensões ou previamente desconhecido, em doente com doença metastática), estudar a invasão tumoral local e dos gânglios linfáticos regionais, localizar e caracterizar com grande precisão as lesões metastáticas distantes (incluindo as esqueléticas), e orientar a terapêutica e avaliar o seu sucesso, através da identificação de tumor residual ou da deteção de recorrência.<sup>2,9,23,34,63,90</sup> Ao mesmo tempo, tem a capacidade de detetar tecido tumoral nos tecidos moles que envolvem a coluna vertebral e podem invadir o espaço epidural e o foramen intervertebral, possibilitando assim que se evite o seu desenvolvimento e o aparecimento de sintomas neurológicos permanentes.<sup>20</sup> Além destas vantagens, a PET/CT parece ainda possuir uma superior sensibilidade e especificidade na deteção de metástases ósseas, nomeadamente em comparação com a PET<sup>2,8,71</sup> e com a cintigrafia planar, tanto para metástases osteoblásticas como osteolíticas,<sup>57,90</sup> permitindo ainda uma melhor distinção destas em relação a lesões degenerativas benignas.<sup>90</sup> Mesmo quando comparada com o resultado combinado da PET e da TC realizadas separadamente, a PET/CT apresentou maior precisão no diagnóstico de metástases ósseas em muitos estudos recentes.<sup>91</sup>

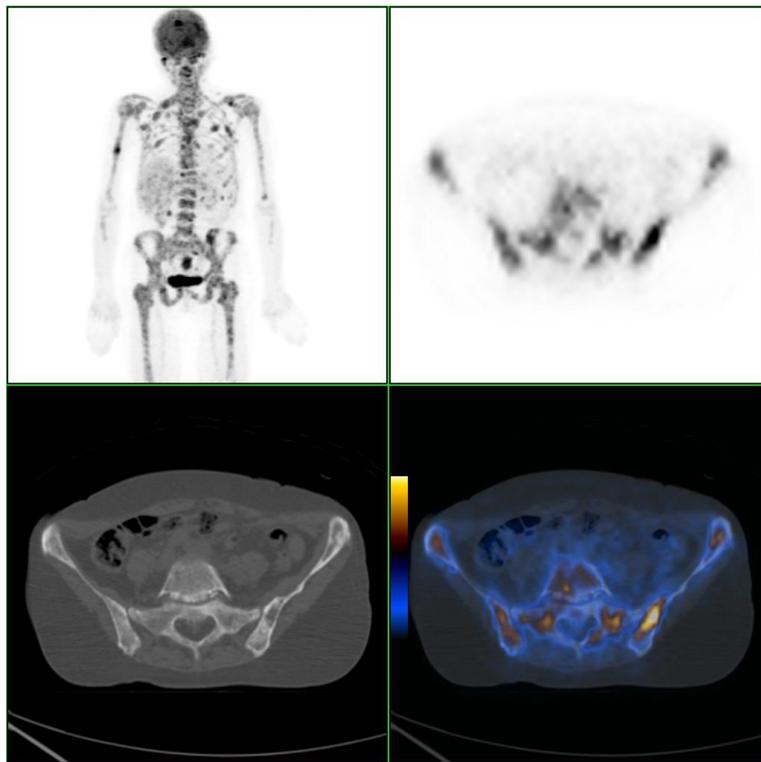
Outra cativante possibilidade que está a ser estudada, dada a qualidade da informação obtida através da PET/CT, é a sua aplicação para efetuar um estadiamento tumoral do tipo “*one-stop-shop*”, por oposição ao uso de um algoritmo de múltiplas modalidades imagiológicas, mais demorado e até mais dispendioso.<sup>92</sup> Contudo, caso seja esse o procedimento adotado, é necessário assegurar que todo o organismo é avaliado pela PET/CT,

incluindo as extremidades inferiores, onde podem encontrar-se metástases ósseas que poderiam passar despercebidas.<sup>20</sup> Finalmente, em comparação com a SPECT/CT, a PET/CT apresenta a vantagem de permitir estudar todo o corpo num único exame, sendo ao mesmo tempo menos morosa.<sup>73</sup> Por outro lado, quando comparada com a cintigrafia planar e com a SPECT, a SPECT/CT parece ter uma superior resolução espacial (mesmo empregando os radiofármacos mais utilizados<sup>73</sup>), permite ultrapassar o inconveniente da fraca sensibilidade das primeiras para a deteção de lesões puramente osteolíticas e pode, em caso de resultado duvidoso numa dessas modalidades, ser realizada na mesma sessão e sem necessidade de nova administração de radiofármaco.<sup>63</sup> Também a implementação clínica da PET/MRI (que combina a PET com a RM) pode vir a ser uma realidade, aumentando a sensibilidade da deteção de metástases ósseas combinando o excelente contraste para tecidos moles da RM com a informação funcional fornecida pela PET.<sup>92</sup>

Não só o componente nuclear destes estudos híbridos tem evoluído nos últimos anos. Inicialmente, a dose de radiação administrada na execução do componente TC era baixa, pelo que se produziam imagens úteis para a localização anatómica dos focos de hipercaptação de radiofármaco, mas com qualidade insuficiente para contribuir para o diagnóstico de eventuais metástases, particularmente na SPECT/CT. Os dispositivos mais modernos já permitem esse contributo do componente não nuclear, sendo especialmente favorecida a deteção das lesões escleróticas, dada a sua densidade radiográfica.<sup>63</sup>

É importante não esquecer que a PET/CT utiliza os mesmos radiofármacos que a PET para a deteção de metástases esqueléticas (figura 6), pelo que muitos dos inconvenientes associados a cada um deles se vão manter quando se emprega esta modalidade, como por exemplo os falsos positivos que surgem na PET/CT com <sup>18</sup>F<sub>2</sub>FDG, condicionados por processos hipermetabólicos inflamatórios ou infecciosos ou neoplasias benignas.<sup>23</sup> Para finalizar, é também necessário mencionar que a exposição à radiação causada pela PET/CT é superior

àquela associada a uma das suas componentes isoladas ou a uma modalidade nuclear convencional, já que tanto a componente de PET como a componente de TC vão expor o paciente a uma dose de radiação, e que todos estes estudos híbridos são mais dispendiosos e mais dificilmente acessíveis do que as técnicas convencionais.<sup>63</sup>



*Figura 6 – Resultado de PET-<sup>18</sup>F DG efetuada em paciente com neoplasia da mama para pesquisa de envolvimento metastático do esqueleto. Cortesia do Serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.*

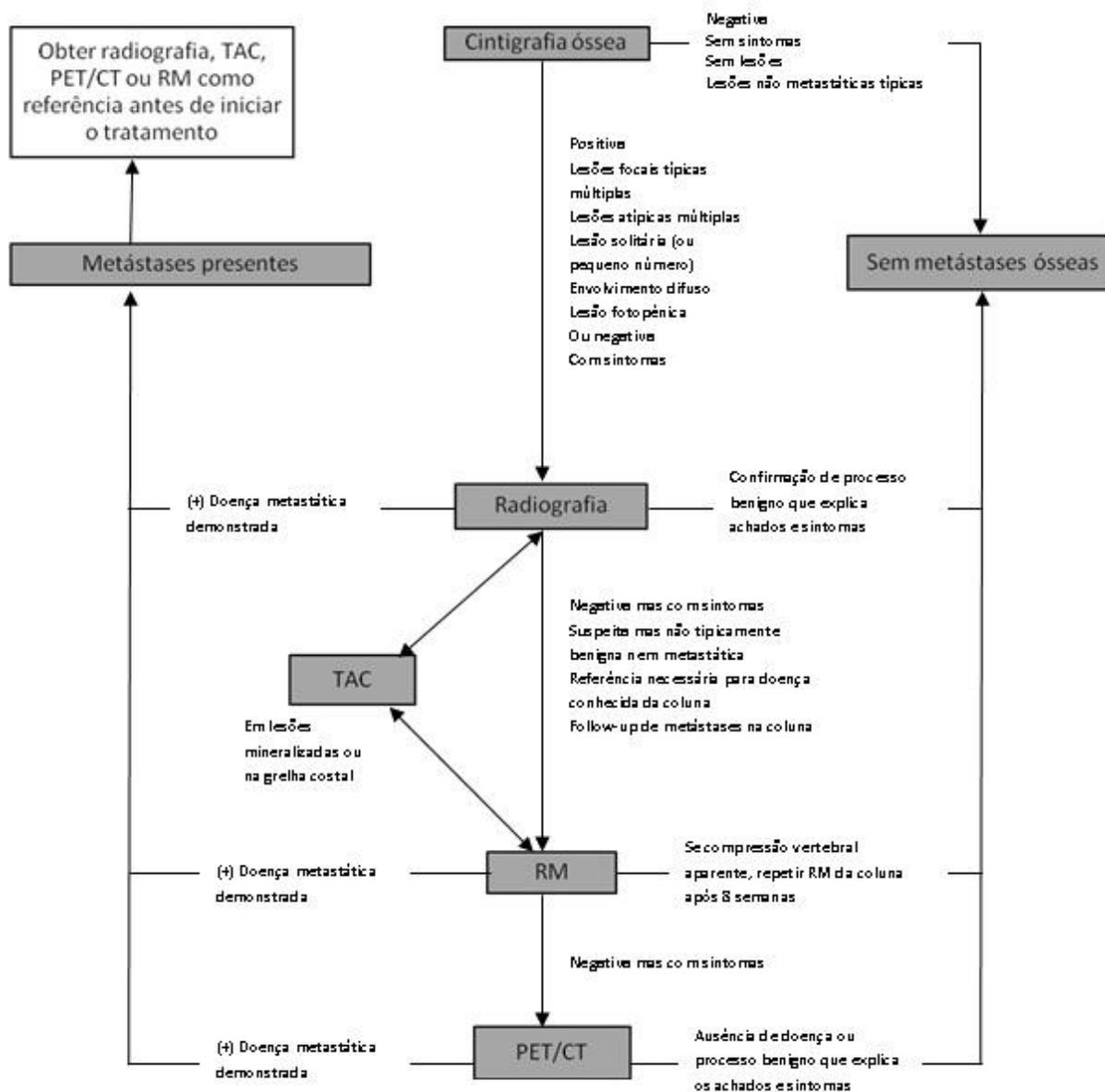
Apesar de todos os estudos já existentes e de toda a informação reunida acerca das modalidades híbridas, é necessário continuar a investigação e a recolha de dados, particularmente relativos aos custos envolvidos na execução destes exames e ao impacto que eles podem ter na abordagem ao paciente e no resultado da sua terapêutica, para que finalmente possam ser realmente implementados no quotidiano clínico corrente.

## **ABORDAGEM PROPOSTA PARA A DETECÇÃO DE METÁSTASES ÓSSEAS**

Uma vez conhecidas todas as técnicas abordadas e as características que valorizam ou desfavorecem cada uma, importa integrar essa informação e aplicá-la à prática clínica, de modo a perceber como se pode então proceder à investigação da existência de envolvimento esquelético da patologia oncológica de determinado doente. Interessa portanto ponderar a eficácia de cada modalidade para a adequada deteção de metástases ósseas e, por outro lado, os seus custos e outras dificuldades que se possam colocar.

Na literatura revista, foi assinalada uma significativa variabilidade nos valores de sensibilidade e especificidade atribuídos a cada modalidade diagnóstica, o que pode em grande parte ser explicado pela diversidade de padrões de referência utilizados nos vários estudos. De qualquer modo, foi possível identificar bastantes linhas condutoras comuns, e um consenso razoável no que respeita aos exames mais importantes e apropriados à prática clínica comum (figura 7).

A modalidade de primeira escolha para rastrear todo o esqueleto relativamente à presença de metástases deverá normalmente ser a cintigrafia planar convencional.<sup>63</sup> No entanto, uma vez que esta técnica depende da reação metabólica do osso que envolve a lesão, outros exames imagiológicos poderão ser necessários para se obter um diagnóstico correto, nomeadamente a radiografia, a TC ou a RM. No caso de existir sintomatologia localizada, tem particular importância a realização em primeiro lugar de uma radiografia, para visualizar a região em causa e avaliar a integridade estrutural do osso.<sup>63</sup> A radiografia pode também ser útil em lesões que foram já diagnosticadas como metástases esqueléticas pela cintigrafia, servindo de referência para a avaliação progressiva do sucesso da terapêutica.



*Figura 7 – Representação esquemática de um algoritmo proposto para a deteção de metástases ósseas. Adaptado de Costelloe CM, et al.<sup>63</sup>*

Uma vez identificada a presença de uma ou de múltiplas lesões focais, é então conveniente investigar em maior detalhe a presença de eventuais alterações anatómicas, podendo para esse fim utilizar-se a TC ou a RM. Aqui, dada a excelente resolução e o contraste com os tecidos moles que permite obter, a RM é preferível em relação à TC, pois

possibilita uma melhor visualização da medula óssea e dos tecidos moles envolventes, além de que pode facilitar a distinção entre a origem osteoporótica e a maligna de fraturas vertebrais por compressão.<sup>58,93</sup> A TC terá maior interesse em caso de lesões localizadas na grelha costal ou na caracterização de calcificações anormais.<sup>94</sup>

Em caso de falência de todas estas técnicas mais acessíveis na correta identificação de envolvimento metastático, e mantendo-se a suspeita clínica de que este poderá existir, é recomendável proceder à realização de uma PET/CT, sempre que esta modalidade esteja disponível (atualmente, desde que o acesso ao equipamento próprio não seja um problema, a PET utiliza-se quase exclusivamente em combinação com a TC). Esta poderá por fim demonstrar a presença de metástases ósseas (que podem no entanto necessitar de confirmação através de biopsia), ou pelo contrário identificar uma situação fisiológica ou um processo benigno que justifique o quadro clínico ou, em caso disso, os achados imagiológicos prévios.<sup>63</sup>

Para além destas orientações gerais, é naturalmente conveniente ter em conta o tipo de tumor primário aquando da escolha do exame a aplicar para a deteção da sua disseminação para o esqueleto, do mesmo modo que acontece para a seleção do radiofármaco mais apropriado, tendo em consideração as características de cada um que foram descritas ao longo deste trabalho. A título de exemplo, a PET/CT com FDG é considerada eficaz na investigação de metástases de neoplasias da mama, pulmão, esófago, cólon, tireoide, cabeça e pescoço, de melanoma e de linfoma. Já a RM de corpo inteiro, por outro lado, é especialmente indicada para lesões ósseas secundárias a neoplasias da próstata, mieloma múltiplo, histiocitose de células de Langerhans, e também de tumores do pulmão e do cólon.<sup>63</sup>

De igual modo, também a região anatómica em questão poderá influenciar a escolha da técnica mais indicada e deverá ser ponderada. Foi já referido, por exemplo, que o melhor

método para o estudo imagiológico das costelas é a TC. Isto deve-se à elevada proporção de osso cortical destes ossos, associada a pequenas cavidades medulares, que constituem condições excelentes para a aplicação de uma técnica com a resolução cortical da TC. Além disso, a natureza tomográfica da TC permite ultrapassar problemas associados com a sobreposição de estruturas anatómicas e com a curvatura da parede torácica, que geram dificuldades por exemplo na radiografia. Também a rapidez de execução da TC é uma vantagem, dado que permite a obtenção da imagem enquanto o paciente sustém a respiração, evitando assim o aparecimento de artefactos gerados pelo movimento respiratório.

O esterno, por sua vez, tem uma cavidade medular de maiores dimensões do que a das costelas, sendo por isso melhor visualizado através de RM, com um protocolo específico para esse osso, que idealmente deve abranger apenas o próprio esterno e uma pequena parte das costelas adjacentes. Neste exame já se geram por vezes artefactos de movimento respiratório, pelo que é importante o uso de técnicas de posicionamento e de controlo respiratório para diminuir o seu impacto.<sup>95</sup>

Já os ossos da região pélvica e da anca são melhor avaliados através de radiografia, seguida de RM se não forem visíveis as lesões responsáveis pelo quadro do paciente. A radiografia assume particular importância na avaliação do risco de fratura patológica e da necessidade de intervenção cirúrgica, dada a baixa resolução da RM para a componente cortical do osso. A RM é mais eficaz no estudo da existência de metástases na cavidade medular e da sua extensão, bem como do envolvimento de vasos ou estruturas nervosas adjacentes. Também tem uma boa capacidade de identificar o edema medular associado a fraturas ocultas da cabeça do fémur, pelo que deverá ser preferida relativamente à TC caso exista essa suspeita.<sup>96</sup> Por outro lado, a TC deverá ser a modalidade de escolha para avaliar o risco de fratura iminente no envolvimento metastático do acetábulo ou do fémur, caso a radiografia não seja suficiente para esse efeito.

Finalmente, no que se refere às articulações, o método indicado para o seu estudo imagiológico inicial é a radiografia de três incidências. Na avaliação da articulação coxo-femoral, or exemplo, recomenda-se a realização de duas incidências da anca dolorosa e uma incidência de frente de toda a pélvis, para comparação com a anca assintomática. Se a radiografia articular se revelar inconclusiva deve ser seguida pela RM, que além do osso pode visualizar com detalhe as estruturas internas, como os feixes neurovasculares, e os ligamentos e tendões da articulação lesada, tendo assim possibilidade de investigar outras causas de dor articular na ausência de envolvimento por metástases ósseas.<sup>63</sup>

## **CONCLUSÕES**

Esta revisão colocou em evidência a enorme relevância da patologia oncológica no panorama clínico atual, e a fulcral importância do estadiamento correto e da avaliação precisa da extensão da lesão para os pacientes afetados. O estudo do envolvimento esquelético por metástases, em particular, reveste-se de particular interesse, dado o marcante impacto que pode produzir na qualidade de vida dos doentes, que pode ser gerido por várias técnicas terapêuticas, e também dada a sua importância como fator prognóstico para a sobrevivência dos indivíduos afetados.

O tecido ósseo está em constante remodelação, sendo mantido por um equilíbrio dinâmico entre a reabsorção mediada por osteoclastos e a deposição mediada por osteoblastos. É neste meio que as células tumorais provenientes dos diversos tumores primários, chegando por via sanguínea (ou por vezes por via linfática ou invasão direta por tecidos adjacentes), se vão depositar e constituir tumores secundários, as metástases ósseas. De acordo com a reação produzida localmente pelo osso envolvente, traduzida pela aparência radiológica predominante, as metástases esqueléticas podem ser classificadas como osteoblásticas,

osteolíticas ou mistas. Em qualquer caso, a detecção do envolvimento tumoral ósseo deve ser conseguida o mais precocemente possível, de modo a antecipar a instituição da terapêutica adequada, diminuir a morbidade do paciente, ou mesmo melhorar o prognóstico.

Para efetuar essa detecção, existem diversos métodos que podem ser utilizados. Os métodos não imagiológicos, nomeadamente clínicos e os bioquímicos, demonstram apenas uma ligeira correlação com a presença de metastização esquelética, embora os segundos possam ser um indicador do tipo de metástase em causa. Os métodos radiológicos, como a radiografia e a TC, com as qualidades e limitações próprias de cada um, estão normalmente reservados apenas para esclarecimento de achados cintigráficos ou de situações em que a clínica é discordante dos métodos nucleares. Também a RM, apesar de todas as virtudes que demonstra, se encontra numa segunda linha no processo de detecção destas lesões, dada a impraticabilidade de a aplicar no rastreio de corpo inteiro de forma rotineira.

Só com o aparecimento da Medicina Nuclear e das modalidades imagiológicas ditas moleculares se começou a alcançar sensibilidade e especificidade adequadas para o diagnóstico precoce de metastização óssea. Os métodos mais utilizados para a pesquisa de envolvimento esquelético por metástases são os da Medicina Nuclear convencional, nomeadamente a cintigrafia planar. É uma modalidade muito sensível que é já utilizada rotineiramente para rastrear o corpo inteiro, mas que no entanto pode gerar alguns falsos positivos, além de que depende da reação osteoblástica para identificar as lesões metastáticas. A SPECT permite melhorar a sensibilidade e principalmente a especificidade da cintigrafia planar, embora ainda decorram vários estudos sobre esta técnica. Nestas modalidades, o radiofármaco mais utilizado é o  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, um emissor de fotões  $\gamma$  que é hipercaptado de acordo com o aumento do fluxo sanguíneo local e com a reação osteoblástica motivada pelo estabelecimento de tumores secundários no osso.

Mais recentemente surgiu a PET, que se baseia na detecção da radiação emitida por substâncias emissoras de pósitrons para avaliar alterações funcionais do organismo, e que permite detetar metástases ósseas com superior sensibilidade, especificidade e resolução relativamente aos métodos convencionais. No entanto, a sua utilização é ainda penalizada pelo seu elevado custo em comparação com as técnicas anteriores e pela sua baixa acessibilidade no contexto hospitalar comum.

O radiofármaco mais utilizado na PET é a  $^{18}\text{F}$ -FDG, um análogo da glicose que se acumula no interior das células de forma proporcional à sua taxa glicolítica, pelo que a hipercaptação se verifica nas próprias células tumorais, que podem assim ser visualizadas enquanto ainda têm localização intramedular e sem que exista reação do osso envolvente. Desse modo, regista poucos falsos positivos por patologia óssea benigna e demonstra-se útil na diferenciação entre lesões malignas e benignas. Tem particular sensibilidade para metástases osteolíticas agressivas e permite identificar simultaneamente o tumor primário e metástases extra-esqueléticas. Contudo, aparenta ser menos eficaz na identificação de lesões predominantemente escleróticas, e está sujeita ao aparecimento de falsos positivos por outras situações que cursem com aumento do metabolismo glicolítico.

O  $^{18}\text{F}$ -fluoreto, que reapareceu como radiofármaco de grande importância, tem um comportamento farmacocinético semelhante ao do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, dependendo também do fluxo sanguíneo e da reação óssea local, mas permite no entanto obter um contraste significativamente superior. Além das virtudes gerais da PET, o  $^{18}\text{F}$ -fluoreto tem a vantagem de não apresentar menor sensibilidade para as lesões osteoblásticas como o FDG, estando mesmo a receber bastante interesse a possibilidade a utilização combinada de ambos os marcadores. No entanto, partilha também com o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP o inconveniente da ocorrência de falsos positivos devidos a lesões benignas que condicionem reação osteoblástica.

Um número notável de outros radiofármacos de particulares características e virtudes tem surgido, permitindo estudar e avaliar outros processos funcionais do organismo, pelo que o potencial de futuro da PET é muito vasto, e os seus limites não são ainda conhecidos.

Atualmente, existe muito interesse na combinação de modalidades nucleares com a TC, mais concretamente a PET/CT e a SPECT/CT, que permitem avaliar num único exame e através de um único dispositivo os detalhes estruturais e as características funcionais das lesões detetadas. Apesar de manter os problemas próprios de cada radiofármaco que utilizam e de expor os pacientes a maior dose de radiação, estas técnicas parecem ser as que maior sensibilidade e especificidade possuem para a deteção de metástases ósseas, e são inigualáveis o detalhe e resolução obtidos, que permitem como em nenhuma outra técnica analisar pormenorizadamente as lesões metastáticas e até estudar o plano terapêutico ideal. A utilização destas modalidades híbridas pode desse modo vir a tornar desnecessária a aplicação das técnicas imagiológicas anteriormente mais comuns.

Através do conhecimento aprofundado das particularidades de cada modalidade imagiológica e das situações em que tem melhor desempenho, é possível decidir da forma mais correta qual a técnica a utilizar em cada momento, de modo a que seja máximo o benefício do doente, não deixando de ter em conta os possíveis obstáculos à aplicação prática de cada uma das opções consideradas.

É assim inegável o contributo imprescindível da Medicina Nuclear para a deteção de metástases ósseas, assim como o extraordinário potencial de desenvolvimento desta área da Medicina, cujo futuro se antevê repleto de novas possibilidades e sucessos.

## AGRADECIMENTOS

Uma vez concluída esta revisão, é imperioso deixar uma palavra de gratidão a quem tornou possível a sua realização e me permitiu ter todas as condições para o fazer da melhor forma:

*Ao Professor Doutor João Manuel Carvalho Pedroso de Lima, pela indispensável orientação científica, pela experiência na área e pela pronta disponibilidade para me apoiar em todas as fases de construção deste trabalho.*

*Ao meu Pai, pelos conselhos transmitidos desde o início que fizeram deste um trabalho melhor.*

*À minha Mãe, pela constante determinação em apoiar-me nesta tarefa que contribuiu para o seu sucesso.*

*À Mariana, por tudo o que partilhamos e que não só fez deste um trabalho mais rico como alegrou os dias dispendidos na sua realização.*

*A todo o pessoal do Serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e à Dra. Joana Correia em particular, pelo importante contributo e apoio.*

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1- Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. Cell 100: 57-70
- 2- Vallabhajosula S (2007) <sup>18</sup>F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. Semin Nucl Med 37: 400-419
- 3- Koutsilieris M (1995) Skeletal metastases in advanced prostate cancer: cell biology and therapy. Crit. Rev. Oncol Hematol 18: 51-64
- 4- Weinberg RA (1985) The action of oncogenes in the cytoplasm and the nucleus. Science 230: 770-776
- 5- Kahn A, Briand P (1993) L'apoptose, une mort programmée ou une prolifération avortée. Med Sci 9 :663-665
- 6- Cook JRG, Fogelman I (2000) The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. Cancer Suppl 88: 2927-2933
- 7- Foo SS, Abbott DF, Lawrentschuk N, et al (2004) Functional imaging of intra-tumoral hypoxia. Mol Imaging Biol 6: 291-305
- 8- Schirrmeister H (2007) Detection of bone metastases in breast cancer by positron emission tomography. Radiol Clin North Am 45: 669-676
- 9- Shie P, Cardarelli R, Brandon D, et al (2008) Meta-analysis: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose – positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. Clin Nucl Med 33: 97-101

- 10-Franzius C, Sciuk J, Dalrup-Link HE, et al (2000) FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. Eur J Nucl Med 27: 1305-1311
- 11-Killion JJ, Fidler IJ (1989) The biology of tumor metastasis. Semin Oncol 16: 106-112
- 12-Seto E, Segall G, Terris M (2000) Positron emission tomography detection of osseous metastases of renal cell carcinoma not identified on bone scan. Urology 55: 286xvi-286xvii
- 13-Aktolun C, Berk F, Demir H (2001) Detection of cold bone metastasis by Tc-99m MIBI imaging. Annals Nucl Med 15: 393-395
- 14-Koga S, Tsuda S, Nishikido M, et al (2001) The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. The Journal of Urology 166: 2126-2128
- 15-Shirrmeister H, Glatting G, Hetzel J, et al (2001) Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and <sup>18</sup>F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. J Nucl Med 42: 1800-1804
- 16-Jacobson AF, Shapiro CL, Van den Abbeele AD, Kaplan WD (2001) Prognostic significance of the number of bone scan abnormalities at the time of initial bone metastatic recurrence in breast carcinoma. Cancer 91: 17-24
- 17-Galasko CSB (1982) Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone. Clin Orthop Relat Res 12: 20-27
- 18-Roodman GD (2011) Mechanisms of bone metastases. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-bone-metastases>

- 19-Ghanem N, Althoefer C, Högerle S, et al (2002) Comparative diagnostic value and therapeutic relevance of magnetic resonance imaging and bone marrow scintigraphy in patients with metastatic solid tumors of the axial skeleton. *Eur J Radiol* 43: 256-261
- 20-Even-Sapir E (2005) Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic and hybrid modalities. *J Nucl Med* 46: 1356-1367
- 21-Boring CG, Squires TS, Tong T (1991) Cancer statistics, 1991. *CA* 41: 19-36
- 22-Phan HTT, Jager PL, Plukker JTM, et al (2007) Detection of bone metastases in thyroid cancer patients: Bone scintigraphy or <sup>18</sup>F-FDG PET? *Nucl Med Commun* 28:597-602
- 23-Johnson GH, Mitchell LA, Brown JM (2009) F-18 FDG PET/CT imaging of cortical bone metastases. *Clin Nucl Med* 34: 802-805
- 24-Landgren O, Axdorph U, Jacobsson H, et al (2000) Routine bone scintigraphy is of limited value in the clinical assessment of untreated patients with Hodgkin's disease. *Medical Oncology* 17: 174-178
- 25-Meijer WG, van der Veer E, Jager PL, et al (2003) Bone metastases in carcinoid tumors: clinical features, imaging characteristics, and markers of bone metabolism. *J Nucl Med* 44: 184-191
- 26-Schirrmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, et al (1999) Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol* 17: 2381-2389
- 27-Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, et al (2004) Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 22: 2942-2953

- 28-Hortobagyi GN (2002) Novel approaches to the management of bone metastases in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 29: 134-144
- 29-Park Y J, Kim KY, Lee J, et al (2000) Impact of abnormal uptakes in bone scan on the prognosis of patients with lung cancer. *Lung Cancer* 28: 55-62
- 30-Yamashita K, Koyama H, Inaji H (1995) Prognostic significance of bone metastasis from breast cancer. *Clin Orthop* 312: 89-94
- 31-Kinoshita M, Inai Y, Fujiwara K, Miyamae T (2000) The usefulness of <sup>99m</sup>Tc-HMPAO – labeled leukocyte scintigraphy in the diagnosis of skeletal metastases of cancers. *Annals Nucl Med* 14: 103-109
- 32-Rybak LD, Rosenthal DI (2001) Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. *Q J Nucl Med* 45: 53-64
- 33-Piperkova E, Raphael B, Altinyay ME, et al (2007) Impact of PET/CT in comparison with same day contrast enhanced CT in breast cancer management. *Clin Nucl Med* 32: 429-434
- 34-Werner MK, Aschoff P, Reimold M, Pfannenbergl C (2011) FDG-PET/CT-guided biopsy of bone metastases sets a new course in patient management after extensive imaging and multiple futile biopsies. *Br J Radiol* 84: e65-e67
- 35-Margolis DJ, Hoffman JM, Herfkens RJ, et al (2007) Molecular imaging techniques in body imaging. *Radiology* 245: 333-356
- 36-Von Schulthess GK, Hany TF (2008) Imaging and PET-PET/CT imaging. *J Radiol* 89: 438-447

- 37-Vinholes J, Coleman R, Eastell R (1996) Effects of bone metastases on bone metabolism: implications for diagnosis, imaging and assessment of response to cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 22: 289-331
- 38-Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, et al (2001) Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJR* 177: 229-236
- 39-Roodman GD (1999) Cell biology of the osteoclast. *Exp Hematol* 27: 1229-1241
- 40-Yang X, Karsenty G (2002) Transcription factors in bone: developmental and pathological aspects. *Trends Mol Med* 8: 340-345
- 41-Roodman GD (2004) Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 350: 1655-1664
- 42-Frassica FJ, Gitelis S, Sim FH (1992) Metastatic bone disease: general principles, pathophysiology, evaluation and biopsy. *Instr Course Lect* 41: 293-300
- 43-Kingsley LA, Pierrick GJF, Chirgwin JM, et al (2007) Molecular biology of bone metastasis. *Mol Cancer Ther* 6: 2609-2617
- 44-Taube T, Elomaa I, Blomqvist C, et al (1994) Histomorphometric evidence for osteoclast-mediated bone resorption in metastatic breast cancer. *Bone* 15: 161-166
- 45-Guise TA, Yin JJ, Mohammad KS (2003) Role of endothelin-1 in osteoblastic bone metastases. *Cancer* 97: 779-784
- 46-Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, Fogelman I (2001) Quantitative studies of bone with the use of  $^{18}\text{F}$ -fluoride and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med* 31: 28-49

- 47-Roudier MP, Vesselle H, True LD, et al (2003) Bone histology at autopsy and matched bone scintigraphy findings in patients with hormone refractory prostate cancer: the effect of biphosphonate therapy on bone scintigraphy results. *Clin Exp Metastasis* 20: 171-180
- 48-Minn H, Clavo AC, Wahl RL (1996) Influence of hypoxia on tracer accumulation in squamous cell carcinoma: in vitro evaluation for PET imaging. *Nucl Med Biol* 23: 941-946
- 49-Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H (2005) Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med* 35: 135-142
- 50-Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, et al (2001) Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med* 45: 27-37
- 51-Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF (1991) Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 9: 509-524
- 52-Algra PR, Heimans JJ, Valk J, et al (1992) Do metastases in vertebrae begin in the body or the pedicles? Imaging study in 45 patients. *AJR* 158: 1275-1279
- 53-Anguaco EJC, Fassas ABT, Walker R, et al (2004) Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology* 231: 11-13
- 54-Olson P, Everson L, Griffith H (1994) Staging of musculoskeletal tumors. *Radiol Clin North Am* 32: 151-162

- 55-Janicek MJ, Shaffer K (1995) Scintigraphic and radiographic patterns of skeletal metastases in breast cancer: value of sequential imaging in predicting outcome. *Skeletal Radiol* 24: 597-600
- 56-Nicolini A, Ferrari P, Sagripanti A, Carpi A (1999) The role of tumour markers in predicting skeletal metastases in breast cancer patients with equivocal bone scintigraphy. *Br J Cancer* 79: 1443-1447
- 57-De Giorgi U, Valero V, Rohren E, et al (2010) Circulating tumor cells and bone metastases as detected by FDG-PET/CT in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 21: 33-39
- 58-Zimmer WD, Berquist T, McLeod R, et al (1985) Bone tumors: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Radiology* 155: 709-718
- 59-Krasnow AZ, Hellman RS, Timins ME, et al (1997) Diagnostic bone scanning in oncology. *Semin Nucl Med* 27: 107-141
- 60-Tryciecky EW, Gottschalk A, Luderna K (1997) Oncologic imaging: Interactions of nuclear medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. *Semin Nucl Med* 27: 142-151
- 61-Karnholz R, Sze G (1991) Current imaging in spinal metastatic disease. *Semin Oncol* 18: 158-169
- 62-Steinborn M, Heuck A, Tiling R, et al (1999) Whole-body bone marrow MRI in patients with metastatic disease to the skeletal system. *J Comput Assist Tomogr* 23: 123-129

- 63-Costelloe CM, Rohren E, Madewell JE, et al (2009) Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *Lancet Oncol* 10: 606-614
- 64-Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, et al (1998) Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location and effect of their detection on management. *J Clin Oncol* 16: 1040-1053
- 65-Antoch G, Vogt F, Freudenberg L, et al (2003) Whole-body dual-modality PET-CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 290: 3199-3206
- 66-Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, et al (2007) Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol* 17: 939-949
- 67-Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, et al (2008) Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using whole-body MRI at 1.5 and 3T compared to FDG-PET-CT. *Eur J Radiol* 65: 47-58
- 68-Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, et al (2004) Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 233: 139-148
- 69-Coleman RE (1998) Monitoring of bone metastases. *Eur J Cancer* 34: 252-259
- 70-Rajendran JG, Mankoff DA (2007) Beyond detection: Novel applications for PET imaging to guide cancer therapy. *J Nucl Med* 48: 855-856
- 71-Al-Nahhas Adil (2011) Detection of unsuspected bone metastases by <sup>68</sup>Ga-DOTA: nuclear medicine at the forefront again. *Nucl Med Commun* 32: 877-879

- 72-Eustace S, Tello R, De Carvalho V, et al (1997) A comparison of whole-body turbo STIR MR imaging and planar  $^{99m}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR* 169: 1655-1661
- 73-Bridges RL, Wiley CR, et al (2007) An introduction to  $\text{Na}^{18}\text{F}$  bone scintigraphy: basic principles, advanced imaging concepts, and case examples. *J Nucl Med Technol* 35: 64-76
- 74-Schirrmeister H, Glatting G, Hetzel J, et al (2001) Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and  $(18)\text{F}$ -labeled  $\text{NaF}$  PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med* 42: 1800-1804
- 75-Layer G, Rieker O, Dörr D, et al (1994) MRI and bone marrow scintigraphy for screening for bone metastases in patients with carcinoma of the breast. *Fortschr Röntgenstr* 160: 448-452
- 76-Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, et al (1998) Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. *J Clin Oncol* 16: 2113-2122
- 77-Pacák J, Cerny M (2002) History of the first synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose the unlabeled forerunner of 2-deoxy-2- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-D-glucose. *Mol Imaging Biol* 4: 353-354
- 78-Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, et al (2001) FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology* 219: 774-777
- 79-Cook GJ, Houston S, Rubens R (1998) Detection of bone metastases in breast cancer by  $^{18}\text{F}$ FDG-PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 16: 3375-3379

- 80-Schirrmeister H, Guhlmann CA, Elsner K, et al (1999) Planar bone imaging vs.  $^{18}\text{F}$ -PET in patients with cancer of the prostate, thyroid and lung. *J Nucl Med* 40: 1623-1629
- 81-Hoegerle S, Juengling F, Otte A, et al (1998) Combined FDG and F-18 fluoride whole body PET: a feasible two-in-one approach to cancer imaging. *Radiology* 209: 253-258
- 82-Iagaru A, Mitra E, Yaghoubi SS, et al (2009) Novel strategy for a cocktail  $^{18}\text{F}$ -fluoride and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scan for evaluation of malignancy: results of the pilot-phase study. *J Nucl Med* 50(4): 501-505
- 83-Hoh CK, Hawkins RA, Dahlbom M, et al (1993) Whole body skeletal imaging with  $^{18}\text{F}$ Fluoride ion and PET. *J Comput Assist Tomogr* 17: 34-41
- 84-DeGrado TR, Coleman RE, Wang S, et al (2001) Synthesis and evaluation of  $^{18}\text{F}$  labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. *Cancer Res* 61: 110-117
- 85-Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, et al (2001)  $^{18}\text{F}$ -DOPA positron emission tomography for tumor detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 28: 64-71
- 86-Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, et al (2002) Pheochromocytomas: detection with  $^{18}\text{F}$ -DOPA whole body PET – initial results. *Radiology* 222: 507-512
- 87-Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al (2004) Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET/CT and comparison between  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET and  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 45: 272-278

- 88-Keidar Z, Israel O, Krausz Y (2003) SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med* 33: 205-218
- 89-Metser U, Lerman H, Blank A, et al (2004) Malignant involvement of the spine: assessment by  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose PET/CT. *J Nucl Med* 45: 279-284
- 90-Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, et al (2009) Detection of bone metastases in patients with lung cancer:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP planar bone scintigraphy,  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET or  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36: 1807-1812
- 91-Kostakoglu L, Hardoff R, et al (2003) PET/CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics* 24: 1411-1431
- 92-Heusner T, Göllitz P, Hamami M, et al (2011) “One-stop-shop” staging: Should we prefer FDG-PET/CT or MRI for the detection of bone metastases? *Eur J Radiol* 78: 430-435
- 93-Jung HS, Jee WH, McCauley TR, et al (2003) Discrimination of metastatic from acute osteoporotic compression spinal fractures with MR imaging. *Radiographics* 23: 179-187
- 94-Tehranzadeh J, Mnaymneh W, Ghavam C, et al (1989) Comparison of CT and MR imaging in musculoskeletal neoplasms. *J Comput Assist Tomogr* 13: 466-472
- 95-Grosse A, Grosse C, et al (2007) MRI findings of prolonged post-traumatic sternal pain. *Skeletal Radiol* 36: 423-429
- 96-Lubovsky O, Liebergall M, Mattan Y, et al (2005) Early diagnosis of occult hip fractures: MRI versus CT scan. *Injury* 36: 788-792