



Paula Cristina Silva Dias Sanches Pinto Alves

IMAGEM MOLECULAR EM DOENTES COM CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO LOCALMENTE AVANÇADO - ESTUDO COMPARATIVO EM DOENTES SUBMETIDAS A RADIOTERAPIA

Tese de Doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina, especialidade de Ciências Fisiológicas (Biofísica), orientada pela Senhora Professora Doutora Maria Filomena Rabaça Roque Botelho e pelo Senhor Professor Doutor Adriano José Carvalho Rodrigues e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Agosto 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Paula Cristina Silva Dias Sanches Pinto Alves

**IMAGEM MOLECULAR EM DOENTES COM CARCINOMA DO COLO DO
ÚTERO LOCALMENTE AVANÇADO — ESTUDO COMPARATIVO EM
DOENTES SUBMETIDAS A RADIOTERAPIA**

Agosto 2014



CAPA:

Imagem de reconstrução tridimensional de PET/CT com ^{18}F -FDG.

Tese de Doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Medicina, especialidade de Ciências Fisiológicas (Biofísica), orientada pela Senhora Professora Doutora Maria Filomena Rabaça Roque Botelho e pelo Senhor Professor Doutor Adriano José Carvalho Rodrigues e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

A Faculdade de Medicina não aceita qualquer responsabilidade em relação à doutrina e à forma desta tese.

(Regimento da Faculdade de Medicina de Coimbra, 1931, Artigo 108, parágrafo único).

O trabalho descrito nesta tese foi realizado na Unidade de Biofísica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e no Instituto Português de Oncologia de Coimbra.

NOTA INTRODUTÓRIA

A imagem aplicada à Medicina tem vindo a conhecer um desenvolvimento notável, ao permitir a visualização e objectivação de fenómenos, que a semiologia médica, apurada e depurada pela experiência de longos anos, conseguia apenas suspeitar. Em Oncologia, área médica por excelência, onde pequenos avanços podem ter uma enorme expressão, a imagem tornou-se inestimável e faz parte intrínseca da actividade médica quotidiana, tornando permanente a necessidade de aprendizagem, como forma de acompanhar o rápido desenvolvimento tecnológico.

Também na radioterapia o progresso tecnológico tem sido notável e, com ele, têm surgido abordagens inovadoras da doença neoplásica, técnicas avançadas de planeamento e distribuição de dose de radiação, todas fortemente dependentes da informação veiculada pelos métodos imagiológicos.

O carcinoma do colo do útero constitui um bom modelo para estudo da doença neoplásica, pelas suas características de crescimento e invasão locais, disseminação linfática e disseminação à distância, permanecendo, no entanto, uma entidade clínica desafiante, particularmente nos estádios de doença mais avançada. Pese embora os resultados conseguidos com o impacto dos programas de rastreio e de vacinação, a doença em estadio avançado tem um prognóstico desfavorável e implica estratégias de tratamento agressivas e combinadas. É nossa convicção que é preciso encontrar novas abordagens para o seu diagnóstico e tratamento mas também explorar, de forma exhaustiva, as técnicas existentes. De facto, a imagem molecular com ^{18}F -FDG PET/CT é cada vez mais utilizada em Oncologia para diagnóstico, estadiamento, tomada de decisão terapêutica, avaliação da resposta à

terapêutica e, ainda, para planeamento de radioterapia. Estaremos, no entanto, a obter e a utilizar as melhores informações provenientes dessas imagens?

No capítulo I, do presente trabalho, designado por Introdução, abordamos, como forma de contextualização do tema proposto, ainda que resumidamente, aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos do carcinoma do colo do útero.

No capítulo subsequente, apresentamos os objectivos que traçámos, de forma sucinta.

No capítulo “Material e métodos” fazemos a descrição dos equipamentos utilizados e da amostra de doentes, para além de definirmos os critérios para a sua inclusão. Descrevemos, neste capítulo, a metodologia adoptada. Salientamos que a estratégia que traçámos, passou por estudar um grupo específico de doentes, desenvolver um método de visualização de imagens PET/CT que assegurasse alguma quantificação (uma vez que nos demos conta da necessidade de encontrar um método mais uniforme, e menos dependente das variáveis múltiplas que afectam a quantificação da PET/CT), e aplicar este método aos diversos estudos PET/CT que obtivemos.

No capítulo “Resultados” apresentamos os resultados do estudo efectuado, no que diz respeito ao grupo-amostra propriamente dito, e ao estudo da imagem molecular efectuado com ^{18}F -FDG PET/CT, apontando as informações obtidas, após a aplicação do método de visualização encontrado, particularmente no que diz respeito à lesão primária, doença linfática e doença à distância. Os capítulos finais subsequentes apresentam a nossa discussão dos resultados obtidos e as conclusões que formulámos.

Contámos, para o desenvolvimento do nosso projecto, com um grupo de pessoas notáveis, de diversas áreas científicas e/ou profissionais, a quem endereçamos o nosso reconhecimento, partilhando a dificuldade de as referir a todas e penalizando-nos, desde já, pelas omissões involuntárias.

Foi crucial, para a concretização deste projecto, a sabedoria e dedicação do Professor Doutor Augusto Silva, docente da Universidade de Aveiro, que abraçou o projecto em nome próprio, com grande entusiasmo e a quem muito agradecemos.

Ao Professor Doutor Adriano Rodrigues, nosso co-orientador, agradecemos a amizade, o voto de confiança e a motivação que nos transmitiu há longos anos, para prosseguirmos a nossa diferenciação académica.

À Professora Doutora Catarina Resende de Oliveira, com quem temos a honra de colaborar na docência, agradecemos a estima que sempre nos manifestou e o interesse com que foi acompanhando o nosso trabalho.

Dirigimos ao Mestre João Casalta Lopes a nossa gratidão pelo estudo estatístico mas também pela disponibilidade e inextinguível apoio, evidenciados nos momentos mais críticos.

Estendemos o nosso reconhecimento aos colegas e amigos Fernando Costa e Sara Gonçalves, cuja colaboração foi indispensável, ao longo de todo o processo.

Às colaboradoras da Universidade de Coimbra, Cláudia Caridade, Isabel Cordeiro e Rosa Maria Cardoso agradecemos a amizade, disponibilidade e incentivo constantes.

Assinalamos aqui os nossos filhos Zé Manel e Rosarinho, pelo enorme sentido de responsabilidade com que viveram as nossas ausências, apesar da sua juventude entusiasmada, e endereçamos um agradecimento especial à Mãe que, do alto dos seus 80 anos, é uma lição de Vida permanente, de sobrevivência, de perseverança e de rectidão.

Sentimos a absoluta necessidade de, enfaticamente, deixar para último, um enorme agradecimento à nossa orientadora, Professora Doutora Filomena Botelho, que nos orgulhamos de conhecer desde há mais de duas décadas. Sem Ela, sem o seu conhecimento e experiência, sem o seu rigor e objectividade, sem a sua competência e capacidade de trabalho, em condições de grande adversidade, este projecto não teria conhecido a luz do dia.

Porque entendemos que esta vida é um retorno constante, esperamos que a ajuda e amizade que recebemos, possa ser fortalecida, devolvida e redistribuída por todos e por cada um, dos que fazem ou fizeram parte deste nosso caminho, incluindo os que já partiram.

ÍNDICE

Nota Introdutória	ix
Índice	13
Resumo	17
Abstract	21
Capítulo I – Introdução.....	25
1. Alguns aspectos anatómicos do útero	27
2. O Cancro colo do útero	32
2.1. Epidemiologia.....	32
2.2. Padrões evolutivos da doença e factores de prognóstico	36
2.3. Citopatologia e histopatologia.....	38
2.4. Apresentação clínica e protocolo de diagnóstico e estadiamento	40
2.5. O estadiamento cirúrgico.....	43
3. Terapêutica do carcinoma do colo do útero	44
3.1. Cirurgia.....	44
3.2. Radioterapia	45
3.3. Quimioterapia	52
4. Métodos de imagem anatómica e carcinoma do colo do útero.....	53
4.1. Tomografia computadorizada	53
4.2. Ressonância magnética nuclear.....	54
5. Métodos de imagem funcional e carcinoma do colo do útero.....	57
5.1. Tomografia por emissão de fóton simples	58
5.2. Tomografia por emissão de positrões.....	60

6. Métodos de Imagem avançada e Planeamento em Radioterapia – o contributo da Imagem Molecular	72
Capítulo II – Objectivos	79
Capítulo III – Material e Métodos	85
1. Material	87
1.1. Equipamento	87
1.2. Grupo de doentes – Critérios de inclusão e caracterização da amostra	90
2. Métodos	92
2.1. Metodologia estatística	92
2.2. Metodologia de aquisição e de processamento da imagem molecular	93
Capítulo IV – Resultados	103
1. Resultados relacionados com o grupo de doentes	105
2. Resultados relacionados com a Imagem funcional – ¹⁸F-FDG PET/CT	115
2.1. Avaliação volumétrica	115
2.2. PET/CT e TC de planeamento – resultados exemplificativos do método de visualização	116
2.3. Interpretação das imagens – estudo comparativo	121
2.4. Casos-tipo	123
Capítulo V – Discussão	141
Capítulo VI – Conclusões	155
Capítulo VII – Referências Bibliográficas	161
Capítulo VIII – Símbolos, Abreviaturas e Expressões	179
Capítulo IX – Anexos	185
Anexo 1 – Classificação da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)	187
Anexo 2 – Classificação TNM (T: Tumor primário; N:Nódulo linfático; M: Metástases à distância)	189

Anexo 3 – Correlação entre as classificações FIGO e TNM (adaptado de Benedet <i>et al.</i>, 2000).....	191
Anexo 4 – Escala de Karnofsky (K), adaptada de Péu <i>et al.</i>, 2013.	193

RESUMO

A imagem funcional e, em particular, a tomografia por emissão de positrões (PET) com fluorodesoxiglicose marcada com flúor-18 (^{18}F -FDG), trouxe a expectativa da quantificação, de parâmetros do metabolismo. A ^{18}F -FDG PET/CT tornou-se útil em Oncologia, no diagnóstico e estadiamento, decisão terapêutica e avaliação de resposta ao tratamento.

A recomendação actual é que a quantificação metabólica, sob a forma de *Standardized Uptake Value* (SUV), para uma ou várias regiões de interesse (ROI), seleccionadas pelo operador, seja incorporada no relatório do exame. Na prática, o SUV é afectado por diversos factores, dificultando a obtenção de estudos comparativos.

A Radioterapia incorporou o PET/CT, que é comumente usado no planeamento de neoplasias da cabeça e pescoço, pulmão e linfomas.

A neoplasia do colo do útero é um bom modelo de doença oncológica, pelas suas características de crescimento e de invasão. É uma doença hipóxica, radorresistente e quimiorresistente, sendo a resposta à terapêutica por radiação ionizante, dose-dependente. A braquiterapia é prescrita sempre que existe resposta favorável do tumor à radiação.

Na prática, a utilização de PET/CT em planeamento de radioterapia, exige o reconhecimento dos limites correctos do volume considerado. Na ausência de processamento estes limites são fortemente dependentes do observador e baseados, na maioria das vezes, na visualização directa, da zona de maior captação de ^{18}F -FDG. A periferia dessas zonas tem aparência “esbatida”, gerando incerteza, no momento do delineamento.

O nosso objectivo foi o de avaliar a informação que a PET/CT pode trazer ao diagnóstico e/ou à terapêutica, em Oncologia, no estado actual da técnica e da oferta dos radiofármacos disponíveis. Estudámos 32 doentes com carcinoma do colo do útero, no Estadio IIB, IIIA e IIIB (FIGO), todas com ^{18}F -FDG PET/CT ao diagnóstico e submetidas a radioquimioterapia, com ou sem braquiterapia. Duas doentes efectuaram 2ª avaliação por PET/CT.

As imagens de PET/CT foram objecto de tratamento, através de *software* de processamento e visualização de imagem, como o OsiriX® e o Mevislab®, tendo-se obtido imagens do delineamento do volume-alvo a irradiar. Foram analisadas e comparadas as volumetrias conseguidas, a partir do estudo cego e independente de dois peritos médicos, utilizando o *software* de planeamento Velocity Advanced Imaging (Velocity AI®).

Foram incluídos conjuntos de imagens do PET/CT na plataforma Mevislab®, e conseguidas imagens de visualização independente: visualização planar, visualização 3D, visualização co-registada em modo multi-planar e visualização co-registada em modo 3D, com possibilidade de manipulação da visibilidade das tonalidades por interacção da tabela de cores, após a aplicação do que designámos pela Fração de Captação Normalizada (FCN), obtida pela expressão

$$FCN = \frac{C \times W(g)}{N_t},$$

onde C representa o número de contagens por voxel, W a massa do indivíduo em gramas e N_t o número total de contagens. Com estes valores construiu-se uma imagem das FCN que nos permitiu avaliar as regiões onde essa fracção de captação normalizada se encontrava acima de um limiar.

Fez-se um estudo comparativo entre os dados resultantes das imagens de visualização, por 3 peritos independentes, em estudo cego e os dados obtidos da análise das imagens PET/CT “tradicionais”.

Foram descritos casos exemplificativos do método de visualização encontrado e casos clínicos-tipo seleccionados consoante os factos evidenciados pelas imagens, no que diz respeito à lesão tumoral primária e às disseminações linfática e à distância.

As doentes que foram submetidas a manobras urológicas tiveram piores índices de sobrevivência livre de doença ($p=0,015$) e de sobrevivência global ($p=0,002$). No que diz respeito ao tratamento, tiveram melhores índices de sobrevivência livre de doença ($p=0,009$) e de sobrevivência global ($p=0,001$), as doentes que efectuaram radioquimioterapia e conseguiram melhor sobrevivência global ($p=0,040$) as doentes submetidas a braquiterapia.

No que diz respeito às volumetrias, verificou-se a existência de correlação positiva entre os volumes delineados por TC de planeamento e os volumes delineados com a informação PET/CT, da análise intra-observador (valor $p=0,642$ com $p<0,001$ para o observador A e $p=0,593$ com $p<0,001$ para o observador B). Verificou-se correlação positiva e estatisticamente significativa na análise inter-observador ($p=0,935$ com $p<0,001$).

Da análise das imagens resultantes da aplicação da FCN e do método de visualização independente, pudemos encontrar informação relevante no que diz respeito à doença primária, à sua extensão linfática e à invasão à distância, existindo mesmo um caso em que foram encontradas adenopatias regionais peritumorais, não visíveis pelo método de informação “tradicional”.

Todos os peritos médicos que analisaram as imagens após a aplicação da FCN foram concordantes no potencial que este método de visualização encerra.

Em conclusão, há evidência de que através da navegação visual em modo CT, PET e sobretudo em modo fusão PET/CT podemos melhorar as perspectivas diagnósticas e/ou terapêuticas, através desta nova abordagem imagiológica. O processamento e metodologia de visualização encontrados, com a aplicação da FCN, permitiram a análise das imagens de PET/CT, sem necessidade de recorrer à definição de uma região de interesse, altamente dependente do observador,

uniformizando imagens de diversos indivíduos e com diversas proveniências. Sendo o co-registo quase que natural e intrínseco no PET/CT, o mesmo não se verificou quando pretendemos comparar volumes de outras modalidades estruturais, obtidos em tempos e enquadramentos espaciais diversos, para efeitos de planeamento de radioterapia. Admite-se que seja imperioso seguir recomendações estritas na execução do PET/CT, para que possa ser de objectiva utilidade, para o fim a que se destina.

Palavras-chave: Imagem molecular, ^{18}F -FDG PET/CT, carcinoma do colo do útero, radioterapia

ABSTRACT

Functional imaging, particularly ^{18}F -FDG positron emission tomography brought to medical community the expectation of quantification. ^{18}F -FDG PET/CT has become a useful tool in Oncology with purposes of diagnosis and staging, therapeutic decision and evaluation of therapeutic response.

The standardized uptake value (SUV) is the current quantification form and there are recommendations to include SUV in PET/CT clinical reports. Nevertheless, SUV is affected by multiple factors accounting for the difficulty of having comparative studies, between different exams.

Radiotherapy soon included PET/CT in its workflow. PET/CT is currently used for radiotherapy planning in head and neck tumors, lung tumors and lymphomas.

Cervical carcinoma is a good oncological disease model, in behalf of its local invasiveness and lymphatic and hematogenic dissemination. It is an hypoxic, radioresistant and chemoresistant disease and radiotherapy response is dose dependent. Brachytherapy prescription depends on good response to external radiotherapy.

In clinical practice, the use of PET/CT for radiotherapy planning purposes depends on edges recognition of the tumor uptake area. Edges correct definition is difficult, as they appear diffuse to the observer, making it uncertain for tumor delineation.

Our goal is the evaluation of PET/CT information for diagnosis or therapeutic decision. We studied 32 patients, with carcinoma of the cervix, stage IIB, IIIA, IIIB (FIGO), with ^{18}F -FDG PET/CT at diagnosis, submitted to radiochemotherapy, with or without brachytherapy. Two patients had 2nd PET/CT.

PET/CT images were included in image processing and visualization software (OsiriX® and Mevislab®). Volumes were measured and compared by two independent experts, in blind study, with Velocity Advanced Imaging (Velocity AI®). Images were included in Mevislab® platform and we obtained images of independent visualization: planar visualization, 3D visualization, co-registered multi-planar visualization and 3D co-registered visualization, with possibility of optimizing the visualization by interacting with color scale and transparencies after application of, what we called, a normalized uptake fraction (from portuguese, *fracção de captação normalizada*, FCN), from the expression

$$FCN = \frac{C \times W(g)}{N_t},$$

where C represents counts/voxel, W corporal mass in grams and N_t total counts. With these values an FCN image was constructed and we managed to evaluate regions of FCN above a threshold.

We made a comparative study between data from images after applying FCN and before applying FCN, with the help of three medical experts.

We selected cases in order to demonstrate this new method of visualization and a few clinical cases showing results about local primary, regional and paraaortic dissemination and distant lesions.

Patients submitted to urological maneuvers had worse disease free survival and global survival indexes (p=0,015 and p=0,002 respectively). Patients submitted to complete radiochemotherapy registered better disease free survival (p=0,009) and global survival (p=0,001). Patients submitted to brachytherapy had better global survival (p=0,040).

From volumes delineation intra-observer analysis, we obtained, for both observers, positive correlation and significant statistical impact (p=0,642 with p<0,001 for A observer and p=0,593 with p<0,001 for B observer). From volumes delineation inter-

observer analysis we obtained positive correlation and significant statistical impact ($\rho=0,935$ with $p<0,001$).

Images analysis, after applying FCN and after applying the new independent visualization method, resulted in valuable information about primary tumor, lymphatic spread and distant lesions. All the experts agreed about the interest of this new method of image approaching and there was one reported evidence-case, with lymphatic pelvic dissemination only visualized after applying FCN and in 3D co-registered visualization.

In conclusion, there is evidence that, through visual navigation in CT-mode but mainly in PET/CT-mode after application of FCN, we were allowed to analyze PET/CT images from different patients and different equipments, without the controversial ROI definition. Same results we did not managed to obtain when we intended to compare volumes from other modalities, obtained in different times and circumstances, for radiotherapy planning. We admit that it is mandatory to follow strict recommendations for PET/CT execution, in order to have the best results.

Keywords: Molecular imaging, ^{18}F -FDG PET/CT, cervical cancer, radiotherapy

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

1. ALGUNS ASPECTOS ANATÓMICOS DO ÚTERO

O útero é um órgão ímpar, mediano, côncavo, de paredes espessas, que se situa profundamente na cavidade pélvica, entre a bexiga, situada anteriormente e o recto situado posteriormente. Na sua porção superior, abrem-se as trompas uterinas e, inferiormente, comunica com a vagina. Mede aproximadamente 7,5 cm de diâmetro longitudinal e pesa entre os 30 e os 40 gramas.

Habitualmente o útero divide-se em 2 porções, designando-se a porção mais superior por corpo do útero e a porção mais inferior por colo do útero, existindo entre elas uma constrição, o istmo, que corresponde internamente ao orifício interno do colo do útero. O fundo do útero é o segmento mais superior do corpo do útero (Gray & Lewis, 2000).

A face anterior do corpo uterino, que está justaposta à bexiga, é recoberta por peritoneu que, por sua vez, se reflecte na bexiga, formando a escavação vesico-uterina, enquanto a face posterior do corpo do útero é transversalmente convexa e coberta por peritoneu, que se continua inferiormente para o colo e para a vagina. Esta face intestinal está em relação com o cólon sigmóide, do qual está separado por algumas ansas intestinais (Gray & Lewis, 2000).

O fundo do útero é convexo em todas as direcções, recoberto por peritoneu que se continua para as superfícies da bexiga e do intestino. Sobre o fundo do útero estão habitualmente algumas ansas intestinais ou, eventualmente, o cólon sigmoide se se encontrar distendido. (Gray & Lewis, 2000). Na extremidade superior de cada uma das

margens laterais abre-se uma trompa uterina. Atrás e à frente deste ponto, fixa-se o ligamento redondo do útero e, posteriormente, o ligamento do ovário. Estas três estruturas, a trompa, o ligamento redondo e o ligamento ovárico, recobertas por uma prega de peritoneu, constituem o ligamento proximal(Gray& Lewis, 2000).

O colo do útero é, então, a porção mais inferior e estreitada do útero. O eixo longitudinal do colo do útero está praticamente no mesmo alinhamento do eixo longitudinal do corpo uterino. Pequenas variações na anteversão, que corresponde à inclinação anterior de todo o útero ou de retroversão, que corresponde à inclinação posterior de todo o útero, não têm significado patológico (Bannister & Dyson, 1995).

O colo do útero projecta-se para a parede anterior da vagina, dividindo-se em porção superior do colo do útero, dita supravaginal, e a porção inferior do colo do útero, designada por porção vaginal. A porção supravaginal está separada anteriormente da bexiga por tecido fibroso que se estende também lateralmente e por entre as camadas dos ligamentos proximais. Estas estruturas designam-se por paramétrios, existindo um paramétrio esquerdo e um paramétrio direito (Gray& Lewis, 2000).

A circulação arterial e venosa é muito semelhante, uma vez que artérias e as veias que irrigam o útero seguem trajectos paralelos entre si. As artérias uterinas são as estruturas arteriais mais relevantes do útero (Bannister & Dyson, 1995). Elas ladeiam marginalmente o colo do útero, atravessando os paramétrios, e são acompanhadas, externamente, pelos ureteres. As artérias uterinas são os ramos uterinos da artéria ilíaca interna, proveniente, por sua vez, da divisão anterior da artéria hipogástrica e as artérias ováricas são provenientes da aorta abdominal. As artérias uterinas estabelecem múltiplas anastomoses entre si e são muito tortuosas. A porção terminal das artérias ováricas encontra-se com as artérias uterinas formando um tronco anastomótico a partir do qual, saem ramificações, que nutrem o útero, num arranjo circular (Gray& Lewis, 2000). As veias possuem grande calibre e têm um arranjo muito semelhante às artérias, terminando no plexo uterino(Gray& Lewis, 2000).

A rede linfática pélvica, constituída por gânglios e vasos, assume uma grande expressão ao permitir a drenagem linfática dos órgãos pélvicos e dos próprios membros inferiores (Bannister & Dyson, 1995). O útero, enquanto órgão pélvico, beneficia dessa circulação.

Da rede linfática pélvica fazem parte os linfáticos para-aórticos, que se situam lateralmente à aorta abdominal e anteriormente ao bordo interno do músculo psoas ilíaco, de cada lado e os linfáticos pré-aórticos que se situam anteriormente à aorta abdominal

A circulação linfática aferente alcança os gânglios linfáticos para-aórticos, a partir de estruturas supridas pelos ramos aórticos, esplâncnico lateral e somático dorso-lateral e por estruturas ganglionares periféricas, próximas das artérias ilíacas e dos seus ramos (Bannister & Dyson, 1995).

Os vasos linfáticos eferentes formam um tronco lombar de cada lado, ambos confluindo em troncos linfáticos; podendo alguns deles drenar para os gânglios pré-aórticos. Alguns eferentes do tronco linfático lombar direito podem drenar transversalmente para os seus correspondentes esquerdos e ambos os troncos se podem subdividir formando plexos em ansa (Bannister & Dyson, 1995).

A drenagem linfática do rim, da glândula suprarrenal, da porção abdominal do ureter, da trompa uterina e da porção superior do útero faz-se directamente para os linfáticos para-aórticos, enquanto que a drenagem da maioria dos órgãos pélvicos e da parede abdominal antero-lateral, se faz primeiro para os gânglios regionais, na proximidade das artérias ilíacas internas e dos seus ramos, e só depois para os gânglios para-aórticos. Estas estruturas ganglionares regionais formam grupos que se designam por ilíacos comuns, ilíacos externos, ilíacos internos, ilíacos circunflexos e epigástricos inferiores e sagrados (Figura1).

Os ilíacos comuns, são constituídos por 4 a 6 gânglios que se agrupam à volta da artéria ilíaca e 1 ou 2 gânglios que se agrupam abaixo da bifurcação aórtica e anteriormente à 5ª vértebra lombar ou ao promontório sagrado. Estes linfáticos

drenam para os grupos ganglionares ilíacos externos e internos e enviam linfáticos eferentes para os gânglios para-aórticos.

Os gânglios ilíacos externos são constituídos por 8 a 10 gânglios e arranjam-se em 3 grupos, o grupo lateral, o grupo médio e o grupo anterior, podendo o grupo anterior, por vezes, não existir (Bannister & Dyson, 1995). Os gânglios do grupo médio são considerados os mais importantes na drenagem linfática, colectando linfa dos gânglios inguinais, dos gânglios infra-umbilicais profundos da parede anterior do abdómen, da região do adutor, do clitóris, da uretra membranosa, do fundo da bexiga, do colo do útero e da vagina superior. Os linfáticos eferentes drenam para os gânglios ilíacos comuns.

Os gânglios ilíacos internos estão na proximidade dos vasos e recebem a circulação linfática aferente da pélvis visceral, da região profunda do períneo, do músculo glúteo e do território femural posterior. Os linfáticos eferentes drenam para os ilíacos comuns (Bannister & Dyson, 1995).

Os gânglios dos grupos ilíacos circunflexos e epigástricos inferiores estão associados com os seus vasos, e drenam as regiões correspondentes, formando parte do grupo ganglionar ilíaco externo. O número de gânglios que constituem este grupo é variável. (Bannister & Dyson, 1995).

Os gânglios sagrados são membros periféricos do grupo ganglionar ilíaco interno, encontrando-se na porção lateral e média dos vasos sagrados, podendo por vezes existir um gânglio obturador, no canal obturador. Há *bypassings* consideráveis nos linfáticos dos grupos ilíacos existindo ligações entre os grupos direito e esquerdo (Bannister & Dyson, 1995).

Os vasos responsáveis pela drenagem linfática dos ovários fazem também a drenagem da porção superior do corpo do útero, do fundo do útero e das trompas uterinas e ascendem ao longo da artéria ovárica, até aos gânglios pré-aórticos e para-aórticos (Gray & Lewis, 2000).

Os linfáticos do útero podem ser superficiais, subperitoneais ou situar-se profundamente, na parede uterina. Vasos que efectuem a drenagem do colo do

útero circulam através dos paramétrios, de um e outro lado, até aos gânglios ilíacos externos, postero-lateralmente drenam para os gânglios ilíacos internos e posteriormente drenam para os gânglios sacrados. Alguns vasos linfáticos eferentes do colo do útero podem drenar para os gânglios obturadores, sendo estes o componente mais interno do grupo ganglionar ilíaco externo (Perez & Kavanagh, 2008). Os vasos linfáticos da porção inferior do corpo do útero drenam, tal como os do colo do útero, para os gânglios ilíacos externos.

A drenagem linfática vaginal relaciona-se com a do colo do útero, do recto e da vulva. Os gânglios linfáticos vaginais formam 3 grupos mas as regiões que drenam não se encontram muito bem demarcadas (Bannister & Dyson, 1995). Os vasos mais superiores acompanham a artéria uterina e drenam para os grupos ganglionares ilíacos internos e externos. Os vasos intermédios acompanham a artéria vaginal e drenam para os grupos ganglionares ilíacos internos, sendo que os vasos vaginais mais inferiores (abaixo do hímen, da vulva e da pele perineal) drenam para os gânglios inguinais superficiais. O clitóris e os lábios vaginais *minor* drenam para os gânglios inguinais profundos e os vasos linfáticos eferentes do clitóris podem drenar directamente para os gânglios ilíacos internos (Bannister & Dyson, 1995).

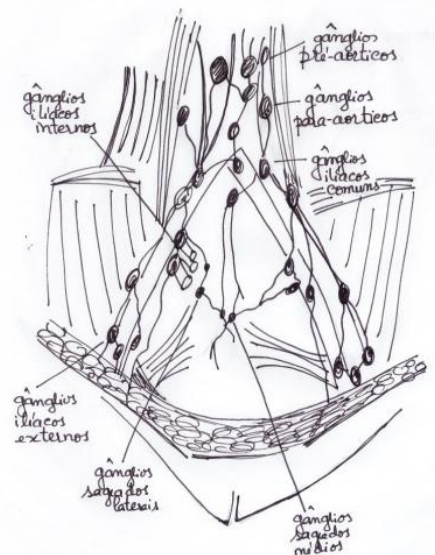


Figura 1 – Representação esquemática dos gânglios e vasos linfáticos pélvicos (adaptado de Gray's, 1995)

Os nervos uterinos têm origem no plexo hipogástrico inferior, fazem parte do plexo útero-vaginal que existe na área ligamento proximal. Uns ramos descem conjuntamente com as artérias vaginais, enquanto outros passam directamente para o colo do útero ou ascendem com as artérias uterinas (Bannister & Dyson, 1995).

As estruturas nervosas responsáveis pela inervação do colo do útero formam um plexo do qual faz parte o pequeno gânglio paracervical, que por vezes assume maiores dimensões e passando a designar-se por gânglio cervical uterino. Os nervos que ascendem com as artérias uterinas, inervam o corpo do útero e a trompa, conectando com os nervos tubáricos do plexo hipogástrico inferior e com o plexo ovárico (Bannister & Dyson, 1995).

As fibras nervosas eferentes simpáticas pré-ganglionares têm origem no 12^o segmento espinhal torácico (T12) e no 1^o segmento espinhal lombar (L1). As fibras nervosas pré-ganglionares parassimpáticas têm origem no 2^o, 3^o e 4^o segmentos espinhais sacrados (S2 a S4) (Gray & Lewis, 2000). As actividades simpática e parassimpática estão fortemente dependentes da regulação hormonal, sendo a actividade simpática responsável pela contração uterina e pela vasoconstrição e a actividade parassimpática responsável pelos efeitos contrários (Bannister & Lewis, 1995).

2. O CANCRO COLO DO ÚTERO

2.1. EPIDEMIOLOGIA

O cancro do colo do útero é das neoplasias malignas que apresentam dados mais díspares através do globo terrestre (Mutyalá & Wolfson, 2008), com taxas de mortalidade que podem variar cerca de 18 vezes, entre as diferentes áreas geográficas consideradas, segundo os dados publicados pelo GLOBOCAN2012. As taxas de incidência, de mortalidade e de prevalência mais elevadas estão associadas às regiões menos desenvolvidas.

Ainda dados publicados pelo projecto GLOBOCAN2012 apresentam uma incidência estimada de aproximadamente 528 000 novos casos de cancro do colo do útero em todo o mundo por ano, com um valor de mortalidade, devida a esta causa, de aproximadamente 266 000 óbitos/ano. A estimativa para os países do 1º mundo é de 83 000 novos casos anuais, com uma mortalidade estimada de 35 000 nesse período, contrastando com os 445 000 novos casos com 230 000 óbitos anuais, para as regiões subdesenvolvidas, valores estimados ao ano de 2012 (Ferlay *et al.*, 2013).

A incidência desta neoplasia, reflecte não só as diferenças culturais, relacionadas com o comportamento sexual mas também o impacto dos programas de rastreio. Em relação ao comportamento sexual, os múltiplos parceiros sexuais e as doenças sexualmente transmitidas estão associados ao aumento do risco de cancro do colo do útero.

Factores de natureza sócio-económica que condicionam o acesso aos cuidados de saúde e que podem ter repercussão no estado nutricional, parecem estar associados à predisposição para contrair cancro do colo do útero, sendo difícil definir a preponderância de um sobre outro factor (Eifel *et al.*, 2001). Outros factores que surgem frequentemente associados ao aumento do risco de cancro do colo do útero são o tabagismo, a imunodeficiência e as avitaminoses A e C (Winkelstein, 1990; Waggoner, 2003; Viswanathan, 2013). O uso de contraceptivos orais tem sido implicado na génese do cancro do colo do útero (Moreno *et al.*, 2002). Appleby e colaboradores reuniram e interpretaram resultados de 24 estudos publicados, com o objectivo de investigar a associação entre o padrão de utilização de contraceptivos orais e o cancro do colo do útero. Concluíram que o risco relativo de contrair cancro do colo do útero está aumentado em utilizadoras de contracepção oral continuada e decresce quando a utilização de contraceptivos orais é suspensa (Appleby *et al.*, 2007).

É interessante notar quando se aborda a temática da contracepção, o estudo de Castellsagué e colaboradores que conclui que o uso de dispositivo intra-uterino

parece diminuir o risco de cancro do colo do útero, principalmente através do aumento da imunidade celular induzida pelo dispositivo (Castellsagué *et al.*, 2011).

Apesar da relevância dos factores de risco mencionados anteriormente, sabe-se que mais de 90% dos cancros do colo do útero estão relacionados com uma infecção por HPV (do inglês, *human papilloma virus*) e são contraídos por via sexual. O HPV é um vírus pequeno, constituído por uma dupla cadeia de DNA (do inglês, *desoxyribonucleic acid*), admitindo-se que a maioria dos indivíduos sexualmente activos, sejam infectados, pelo menos uma vez, ao longo da sua vida (Viswanathan, 2013).

Existem mais de 100 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 são transmitidos por via sexual, infectando indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino (Smith & Travis, 2011). Estes diversos tipos e subtipos de HPV, exibem diferentes graus de virulência e têm distribuição geográfica variável (Dunne *et al.*, 2007). Os tipos de HPV 16 e 18 têm sido bem caracterizados como agentes causais do cancro do colo do útero, juntamente com outros tipos menos comuns como o HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 58 (Viswanathan, 2013).

O genoma do HPV, após a infecção, é incluído nos cromossomas das células epiteliais-hospedeiras do colo do útero e codifica *frames* de proteínas capazes de interferir com a proliferação celular (E5, E6, E7). A proteína E6, por exemplo, inactiva o gene supressor tumoral TP53, inibindo assim a apoptose e activando a telomerase. A proteína E7 afecta o gene do retinoblastoma, resultando na perda da regulação da proliferação celular e na imortalização (Viswanathan, 2013).

A infecção por HPV tem resolução espontânea na maioria dos casos mas, em algumas mulheres, persiste podendo condicionar lesões displásicas (Walboomers *et al.*, 1999). O cancro do colo do útero pode desenvolver-se cerca de 10 a 20 anos após a exposição ao HPV (Castellsagué *et al.*, 2009).

A prevenção primária do carcinoma do colo do útero conheceu um forte progresso com a implementação dos programas de vacinação (Armstrong, 2010). São duas as

vacinas existentes para a profilaxia da infecção por HPV, na actualidade (Viswanathan, 2013). A vacina de maior utilização na Europa previne a infecção pelo HPV 16 e 18 (Eifel *et al.*, 2001) e está aprovada para indivíduos do sexo feminino dos 9 aos 25 anos (Viswanathan, 2013). Em 2006 foi aprovada nos EUA, uma vacina quadrivalente, que é dirigida ao HPV 6, 11, 16 e 18, indicada em mulheres da faixa etária dos 9 aos 26 anos e que, na actualidade, está disponível para indivíduos do sexo masculino, dos 9 aos 26 anos, com o objectivo de erradicar, para além do cancro ginecológico, os cancros do pênis, do ânus e da orofaringe, relacionados com HPV (Viswanathan, 2013).

Há evidências de que o rastreio do cancro do colo do útero reduz a incidência e a mortalidade provocada por esta doença, no mínimo em cerca de 80% (*National Cancer Institute*, 2014). No entanto, o benefício do rastreio para as mulheres abaixo dos 21 anos parece não ser grande, devido à elevada prevalência de lesões do colo do útero que não evoluirão para um carcinoma invasivo. Por outro lado, mulheres jovens além de terem taxas maiores de falsos positivos, têm lesões intra-epiteliais de baixo grau, que poderão regredir, mesmo na ausência de tratamento (*National Cancer Institute*, 2014).

Nos EUA, a *Preventive Services Task Force* recomenda que o rastreio de base populacional, deve ser feito a mulheres com idades entre os 21 e 65 anos, através do uso do teste de Papanicolau, a cada 3 anos. Em alternativa, para as mulheres que desejam intervalos de rastreio mais longos, por exemplo, a cada 5 anos, a citologia do colo do útero deve ser combinada com o teste de HPV (Moyer, 2012). O teste de HPV pode ser realizado através da detecção do DNA ou do RNA (do inglês, *ribonucleic acid*) viral, por meio de técnicas de PCR (do inglês, *polymerase chain reaction*).

O rastreio através da pesquisa de DNA-HPV ou RNA-HPV detecta lesões de displasia de alto grau, precursoras de cancro do colo do útero. Estudos adicionais revelaram que o teste ao DNA-HPV ou RNA-HPV é superior a outras estratégias de rastreio, para o cancro do colo do útero, no entanto, dever-se-á ter em conta que

oteste do DNA-HPV pode detectar uma elevada taxa de lesões inflamatórias, que não evoluirão para cancro, principalmente em mulheres de idade inferior a 30 anos, nas quais as taxas de infecção por HPV são maiores(Moyer, 2012).

A “*American Cancer Society*”, publicou pela primeira vez nas “*Guidelines for early detection of cervical cancer*” em 2002, recomendações sobre a inclusão de testes ao DNA do HPV. Em 2012 publicou um conjunto exaustivo de recomendações sobre as estratégias de rastreio, relacionadas com a idade, com o *follow-up* de mulheres rastreadas, com a idade de saída dos programas de rastreio, e com considerações sobre o teste de HPV como teste de rastreio primário, e sobre as estratégias de rastreio para mulheres vacinadas contra os HPV16 e HPV18 (Saslow *et al.*, 2012). Actualmente, com os programas nacionais de vacinação a incluírem a vacina contra o HPV, o número de mulheres vacinadas começa a ser significativo, tornando necessário o desenvolvimento de planos de monitorização ou de rastreio próprios.

2.2. PADRÕES EVOLUTIVOS DA DOENÇA E FACTORES DE PROGNÓSTICO

O colo do útero é constituído, principalmente por tecido fibro-muscular, revestido por epitélio que pode ser escamoso ou cilíndrico. A porção interna do colo do útero, o endocolo, é revestido por epitélio cilíndrico secretor de muco, enquanto o exocolo é revestido por epitélio escamoso.

A maioria dos cancros do colo do útero surge na zona de junção do epitélio cilíndrico do endocolo, com o epitélio escamoso do exocolo (Eifel *et al.*, 2001). Esta zona de transição é um local de transformações metaplásicas constantes (Saslow *et al.*, 2012). A metaplasia induzida por vírus, nesta região, pode progredir para lesões intra-epiteliais de alto grau (CIN), e estas para carcinoma invasivo(Lax, 2011).

O carcinoma invasivo do colo do útero pode assumir dois padrões de crescimento, o exofítico e o endofítico. O padrão de crescimento exofítico, traduz um crescimento para o interior da cavidade vaginal, frequentemente com aspecto necrótico,

verrucoso, e ao exame físico muitas vezes denominado em “couve-flor”. No padrão de crescimento endofítico, o cancro do colo infiltra o interior do canal cervical, com formação de uma massa tumoral, que deforma o colo, e que ao exame clínico frequentemente se descreve como *barril-shaped*, sem que exista disrupção ou perda da integridade do próprio colo do útero. Em qualquer destes padrões de crescimento, a invasão pode ocorrer superiormente envolvendo o útero ou inferiormente, invadindo a vagina. Quando a invasão é lateral, ela ocorre para o espaço paracervical, através dos ligamentos proximais. O crescimento tumoral anterior pode determinar a invasão da bexiga por contiguidade, se pelo contrário a invasão tumoral se estender posteriormente pode invadir o recto, situação que ocorre mais raramente (Eifel *et al.*, 2001).

O tumor pode fixar-se à parede pélvica por extensão directa ou por invasão por contiguidade de massas linfáticas regionais (Eifel *et al.*, 2001) que se tornam coalescentes com a lesão primária.

A anatomia da drenagem linfática do colo do útero justifica os trajectos de disseminação linfática regional mais comuns, que seguem uma ordem determinada. O padrão de disseminação de células tumorais metastáticas do cancro do colo do útero regista, por ordem de frequência os gânglios linfáticos obturadores, os gânglios linfáticos ilíacos externos, os gânglios ilíacos internos e os gânglios ilíacos comuns. A disseminação das células malignas tumorais para os gânglios para-aórticos, na ausência de invasão ganglionar pélvica, é mais rara (1-3%) e piora significativamente o prognóstico (Perez-Regadera *et al.*, 2010).

A metastização do cancro do colo do útero dá-se quase sempre de uma forma sequencial: primeiro para os gânglios linfáticos pélvicos, depois para os gânglios linfáticos para-aórticos e daí para locais anatómicos à distância. A disseminação linfática pode ocorrer para gânglios linfáticos extra-pélvicos (Figura 2), embora a metastização para órgãos como o fígado, pulmão e esqueleto seja feita por via hematogénea (Viswanathan, 2013).

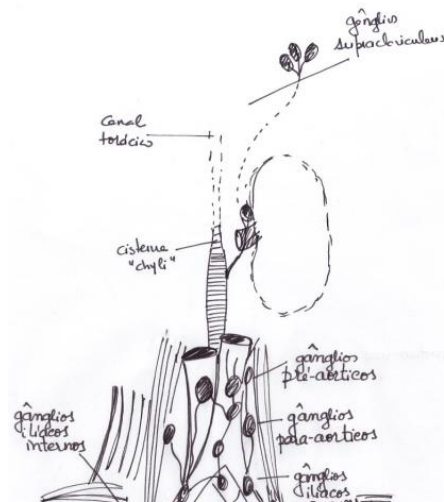


Figura 2 – Representação esquemática de alguns territórios ganglionares. De notar a possibilidade de disseminação linfática à distância. (Adaptado de Gray's, 1995)

Os factores de prognóstico habitualmente referenciados na literatura são as dimensões da lesão tumoral, a existência de metastização linfática, a invasão do espaço linfovascular, a invasão profunda do estroma, a evidência microscópica de invasão parametrial, o tipo histopatológico e o nível de hemoglobina, entre outros (Follen *et al.*, 2003). Estudam-se na actualidade factores de prognóstico biomoleculares como as proteínas P63, TAp63, P16, P27, COX-2 e os genes hTERT, MYCC, que poderão ser relevantes para avaliação do potencial de disseminação ou de recorrência (Mouková *et al.*, 2013).

2.3. CITOPATOLOGIA E HISTOPATOLOGIA

Como já mencionámos a zona de transição epitelial entre o endocolo e o exocolo é o local mais frequente de lesões intra-epiteliais, que podem assumir todas as variantes pré-malignas até carcinoma *in situ*. De todos os carcinomas do colo do útero diagnosticados, 2/3 são carcinomas *in situ* e 1/3 são carcinomas invasivos (Perez-Regadera *et al.*, 2010).

Existem diversos sistemas de classificação dos achados citológicos provenientes do colo do útero de que são exemplos o Sistema de Bethesda, o Sistema

displasia/neoplasia intraepitelial do colo do útero (do inglês, *cervical intraepithelial neoplasia* - CIN) e o Sistema de Papanicolau (Eifel *et al.*, 2001).

O sistema de Bethesda foi definido após reunião de consenso do *National Cancer Institute*, em 1988, foi sujeito a revisões em 1991 e em 2001 e tem vindo a substituir a classificação de Papanicolau nos EUA. Esta classificação distingue lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau, que incluem as alterações induzidas pela infecção por vírus HPV e as displasias leves (CIN-1), das lesões de células escamosas, intra-epiteliais, de alto grau, que incluem as displasias moderadas e graves (CIN-2 e CIN-3) e o carcinoma *in situ* (Eifel *et al.*, 2001).

O carcinoma *in situ* do colo do útero é um precursor do carcinoma invasivo (Perez-Regadera *et al.*, 2010) e é a profundidade da invasão que é determinante para classificar um carcinoma, como carcinoma microinvasivo (Eifel, *et al.*, 2001). A invasão mais precoce é uma protrusão de células da junção entre o estroma e o epitélio. Com a progressão, o tumor revela múltiplos locais de invasão e passam a medir-se parâmetros como a profundidade e a extensão.

A designação de carcinoma microinvasivo não é habitualmente aplicada aos adenocarcinomas, uma vez que estes podem originar-se das células da mucosa ou da periferia das glândulas subjacentes e portanto não se pode medir, com rigor, a profundidade da invasão (Eifel *et al.*, 2001).

80 a 90% dos carcinomas invasivos são carcinomas de células escamosas, que podem por sua vez ter diversas variantes histológicas, sendo os restantes, adenocarcinomas e outros. O adenocarcinoma pode ser puro ou misto, designando-se, este último, por carcinoma adeno-escamoso (Eifel *et al.*, 2001). A maioria dos adenocarcinomas do colo do útero tem características semelhantes às do epitélio glandular endocervical. Os restantes podem possuir células endometrioides, células intestinais, células claras ou células com características mistas. Destes, alguns podem ser indistinguíveis de tumores primários de outras localizações, como do endométrio ou do ovário (Eifel *et al.*, 2001).

Nos tumores do colo do útero menos frequentes, estão os tumores mullerianos mistos ou os sarcomas, os linfomas e, extremamente raros, os melanomas primários.

O colo do útero pode, ainda que raramente, ser local de metastização de outras neoplasias primárias, nomeadamente do colon ou da mama (Sozen *et al.*, 2005).

2.4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O carcinoma do colo do útero é mais frequentemente encontrado no âmbito de uma consulta e exame ginecológico de rotina ou através de um programa de rastreio, com a obtenção de estudo citológico do colo do útero. Se diagnosticada precocemente, esta doença pode ser assintomática e tratada eficazmente.

A sintomatologia, quando existente, relaciona-se com metrorragias, menorragias ou coitorragias que, quando prolongadas, podem provocar anemias e queixas de astenia e cansaço fácil. Podem existir queixas relacionadas com corrimento vaginal sero-hemático, de cheiro fétido.

Quando a doença se encontra em estadio mais avançado pode existir obstrução intestinal, dor pélvica, edema persistente de membro inferior, rectorragias e/ou oligúria. A dor na região lombo-sagrada pode relacionar-se com a invasão da rede linfática para-aórtica, com extensão às raízes do plexo sagrado ou à existência de uretero-hidronefrose.

As avaliações e/ou exames complementares de diagnóstico que integram habitualmente os protocolos clínicos englobam uma história clínica pormenorizada, complementada por exame físico geral e exame ginecológico, com exame colpocitológico. Poderá ser feita uma conização, se houver evidência de lesão do colo do útero em estadio subclínico ou uma punção-biópsia, tendo, neste caso, o cuidado de incluir colheita de tecido da margem da lesão, assim como deverão ser obtidas

amostras de tecido, colhido nos 4 quadrantes em que se subdivide o colo do útero, para este efeito. Podem ser realizadas dilatações do canal cervical e curetagens. Podem ainda ser solicitadas, no âmbito do diagnóstico do cancro do colo do útero, cistoscopia e rectossigmoidoscopia, radiografia torácica, pielografia intravenosa, clister opaco, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), ¹⁸F-FDG PET/CT, hemograma com leucograma, bioquímica do sangue e análise sumária da urina (Viswanathan, 2013).

A neoplasia maligna do colo do útero, uma vez diagnosticada, é classificada em estadios, de acordo com diversos parâmetros clínicos, com implicação directa na selecção e na prescrição da terapêutica e no prognóstico. A classificação mais frequentemente utilizada no estadiamento do carcinoma do colo do útero é a classificação da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) e é eminentemente clínica (Anexo 1) (Pecorelli, 2009). Foi estabelecida uma correlação entre esta classificação e a classificação TNM (do inglês, *Tumor, Nodes and Metastasis*), definida pela *International Union Against Cancer* e pela *American Joint Commission* (Anexos 2 e 3), por forma a permitir a comparação e impedir a variabilidade na orientação terapêutica (Mutyala & Wolfson, 2008; Sobin, 2009).

As variáveis de estadiamento mais críticas incluem as dimensões do tumor, a sua profundidade e a sua extensão, o envolvimento dos 2/3 superiores da vagina ou a extensão ao seu 1/3 inferior, a invasão parametrial, ou a invasão da parede pélvica, a invasão de órgãos adjacentes, nomeadamente a bexiga ou o recto e a disseminação para órgãos à distância (Follen *et al.*, 2003). A presença de metástases linfáticas não está incorporada no sistema de estadiamento clínico da FIGO mas faz parte da classificação TNM (Anexo 3).

O carcinoma invasivo do colo do útero é uma entidade nosológica cujo diagnóstico implica uma anamnese cuidada e um exame objectivo exaustivo, com particular atenção às regiões ganglionares inguinais e supraclaviculares e à área hepática.

O impacto da doença neoplásica no estado geral da doente é frequentemente avaliado recorrendo a escalas, de que é exemplo a escala de *Karnofsky* (Anexo 4). A escala de *Karnofsky* classifica a doente de acordo com a sua capacidade de desempenho autónomo, apresentando um valor entre 0 e 100%, indicando o valor de 100% o estado normal, sem evidência de doença.

O exame ginecológico, deve ser bimanual, com toque rectal em simultâneo, particularmente quando as lesões do colo do útero são volumosas, uma vez que há necessidade de avaliar se há invasão e/ou fixação dos paramétrios à parede pélvica. Também deve ser cuidadosamente verificado o estado dos fundos de saco vaginais, uma vez que podem estar invadidos pela lesão tumoral. Este exame pode ser feito sob anestesia, para assegurar uma observação correcta e indolor. A descrição objectiva desta avaliação clínica inicial é fundamental já que, nas lesões localmente avançadas, vai permitir, por comparação, avaliar a resposta tumoral à terapêutica instituída (Figura 3).



Figura 3 – Registo esquemático da avaliação clínica da lesão tumoral do colo do útero (IPOC, 2013)

O exame colpocitológico (teste de *Papanicolaou*) é de fácil execução, e deve ser assegurada a colheita de material do colo do útero e do fundo de saco vaginal posterior, para além de uma amostra endocervical. Deverá também ser evitada a contaminação com desinfetantes, lubrificantes ou sangue. A correlação entre o diagnóstico citológico e o exame histológico subsequente é maior do que 90% (Viswanathan, 2013).

O exame considerado como *gold standard* no diagnóstico de carcinoma do colo do útero é o exame histológico do material obtido por biópsia (Follen *et al.*, 2002).

A técnica de conização é uma das técnicas utilizadas para a colheita de tecidos provenientes do colo do útero. Esta técnica envolve a obtenção de um fragmento cónico, que deve incluir exocolo e endocolo. Este procedimento tem indicações precisas e é particularmente importante na doença subclínica. São indicações para a realização de conização a evidência histológica de carcinoma microinvasivo em biópsia prévia, a suspeita de lesão localizada ao endocolo, quando a lesão não é observável na sua totalidade por colposcopia ou quando não é possível manter a mulher sob vigilância estreita após biópsia suspeita ou escassa (Viswanathan, 2013).

Um hemograma com leucograma e contagem de plaquetas é relevante na abordagem de mulheres com carcinoma do colo do útero. A existência de hemorragias vaginais repetidas pode condicionar anemia hipocrômica e microcítica, complicada na presença de discrasia sanguínea. A anemia de apresentação inicial tem sido implicada no prognóstico da doença neoplásica do colo do útero (Dunst *et al.*, 2003).

2.5. O ESTADIAMENTO CIRÚRGICO

O estadiamento do carcinoma do colo do útero é clínico, o que pode conduzir a uma sobreavaliação ou subavaliação da extensão tumoral (National Cancer Institute, 2014). O estadiamento cirúrgico é o método mais exacto para determinar a extensão tumoral, em doentes com neoplasia do colo do útero localmente avançada. Este tipo de abordagem permite, além do estadiamento, o planeamento individual do tratamento (Marnitz *et al.*, 2005).

A abordagem cirúrgica, por técnicas laparoscópicas, para efeitos de estadiamento, tem vindo a ser apontada como podendo comprometer a realização de radioquimioterapia em tempo útil, devido aos atrasos provocados pelo processo de cicatrização (Perez-Regadera *et al.*, 2010).

O valor da linfadenectomia para-aórtica, cada vez mais realizada por laparoscopia, em fase pré-terapêutica, permanece controverso (Hong *et al.*, 2010), embora a excisão de nódulos linfáticos invadidos (*debulking*), pré-radioquimioterapia pareça melhorar a sobrevivência global (Marnitz *et al.*, 2005). Recomenda-se que o estadiamento cirúrgico seja efectuado no âmbito de estudos de investigação clínica, uma vez que não está esclarecido o seu impacto nos valores de sobrevivência global (National Cancer Institute, 2014).

3. TERAPÊUTICA DO CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO

3.1. CIRURGIA

A cirurgia trata com efectividade tumores *in situ* ou em estadio inicial. Vários estudos têm demonstrado que a cirurgia e a radioterapia são igualmente eficazes, para estadios precoces da doença (Landoni *et al.*, 1997; Waggoner, 2003).

Quanto à cirurgia, existem diversos tipos de abordagens cirúrgicas, mais conservadoras ou mais radicais. A conização, a criocirurgia, a cirurgia por laser ou por ansa diatérmica, são técnicas pouco invasivas, que permitem o tratamento de pequenas lesões pré-neoplásicas ou mesmo de carcinoma do colo do útero *in situ*. A conização, pelas suas características, permite também o diagnóstico, tal como mencionado anteriormente (Viswanathan, 2013).

As histerectomias (radical ou radical modificada) são frequentemente preconizadas para estadios iniciais de carcinoma do colo do útero. As técnicas laparoscópicas introduziram a capacidade de abordagens através de pequenas incisões, com menor morbidade e curtos períodos de internamento (Pomel *et al.*, 2003).

3.2. RADIOTERAPIA

A radioterapia, associada à quimioterapia, é a terapêutica de eleição para o carcinoma do colo do útero, em estadio localmente avançado e em estadios iniciais nos quais a cirurgia, por razões médicas, ou por opção da doente, não pode ser realizada (*National Cancer Institute*, 2014).

A realização de radioterapia obriga a que a doente com diagnóstico de cancro do colo do útero seja avaliada em fase pré-planeamento de radioterapia. Para esta avaliação é adquirida uma TC, designada por TC de planeamento, por incluir especificações que têm a ver com o equipamento, com a doente e com o planeamento dosimétrico subsequente. Em relação ao equipamento, a mesa do equipamento de TC é uma mesa plana e rígida, em tudo semelhante à mesa onde vai ser efectuado o tratamento. Em relação à doente, o posicionamento seleccionado e o estado de repleção da bexiga devem ser respeitados e replicados nas sessões de tratamento. Na TC de planeamento de uma doente portadora de carcinoma do colo do útero o posicionamento da doente segue um protocolo específico, sendo a doente colocada em decúbito dorsal, e o alinhamento verificado com o auxílio de um sistema de *lasers* de posicionamento ortogonais. Este posicionamento deverá ser reproduzível durante todas as sessões de tratamento (Halperin *et al.*, 2013). Sobre as imagens da TC de planeamento obtidas são posteriormente delineadas as regiões de interesse que incluem os volumes tumorais e os órgãos em risco (do inglês, *organ at risk - OAR*).

Um conjunto de informações semiológicas, anatómicas e funcionais, decorrentes da integração de métodos de imagem no processo de planeamento, permitem o delineamento do volume tumoral, dos linfáticos pélvicos e dos linfáticos para-aórticos. Os órgãos em risco são a bexiga, o recto, os rins, a espinal medula e as ansas intestinais, órgãos cuja dose de tolerância à radiação não deverá ser ultrapassada (Figura 4). Esta limitação constitui um constrangimento a ter em conta no planeamento dosimétrico (Dawson *et al.*, 2010; Kavanagh *et al.*, 2010).

A dose de radiação prescrita, no tratamento de tumores do colo do útero, contempla uma dose por fracção e por dia, de 180 a 200 cGy, com doses totais que podem ultrapassar os 70,2 Gy, sobre o tumor primário. Estas doses são elevadas, mas são justificadas pela radiorresistência, habitualmente atribuída a estes tumores. A radioterapia externa utiliza diversas técnicas, sendo a mais frequentemente utilizada no cancro do colo do útero a radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT, do inglês *conformal radiotherapy*), e a que tem vindo a ser estudada com maior frequência, a radioterapia de intensidade modulada (IMRT, do inglês *intensity modulated radiotherapy*), ambas as técnicas guiadas por imagem (IGRT, do inglês, *image guided radiotherapy*) (Van de Bunt *et al.*, 2006; Jadon *et al.*, 2014).

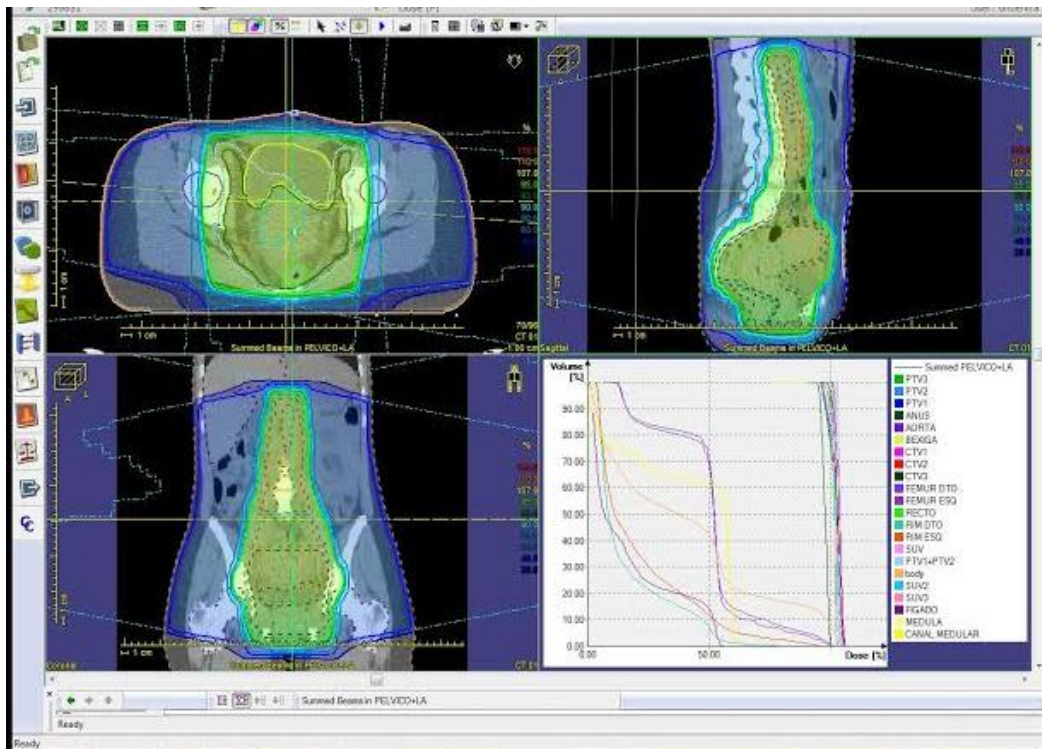


Figura 4 – Planeamento dosimétrico de uma doente com carcinoma do colo do útero; É possível verem-se as isodoses que envolvem a lesão tumoral primária, os linfáticos pélvicos e os linfáticos para-aórticos; Na imagem inferior direita observam-se os histogramas correspondentes às doses administradas nos volumes considerados. (Oncentra®, IPOC, 2012)

A complexidade do planeamento aumenta com a necessidade de irradiar, além da lesão primária, os linfáticos pélvicos e para-aórticos envolvidos, o que implica

grandes extensões de tratamento e a interposição ou vizinhança de numerosos órgãos limitantes de dose (OAR), com grande variabilidade de tolerância à radiação (Gupta & Beriwal, 2010; Toita *et al.*, 2010). A necessidade de obter um correcto delineamento e planeamento dosimétrico faz com que a investigação se centre nas técnicas de imagem híbrida para planeamento e nas técnicas de irradiação (*dose delivery*). Poderosos sistemas de simulação baseados na tomografia computadorizada e sistemas de planeamento tridimensional (3D) estão comercialmente disponíveis desde 1991, daí que a radioterapia conformacional 3D esteja firmemente consolidada como técnica *standard* de administração de radioterapia (Purdy, 2013). Por outro lado, o avanço tecnológico dos próprios equipamentos de tratamento, os aceleradores lineares, que surgem dotados de colimadores multifolhas, e por vezes mesmo colimadores micromultifolhas, para além de modificadores do feixe de radiação, permitiram introduzir novidades na largura/abertura do feixe e na própria qualidade do feixe, que pode então ter a sua intensidade modulada, surgindo a radioterapia de intensidade modulada (IMRT). Em IMRT os feixes de radiação podem ter “pesos” diferentes, isto é, intensidades não uniformes, distribuídas por feixes pequenos de radiação, que se designam por *beamlets*. A possibilidade de manipular de forma otimizada estes pequenos e múltiplos feixes permite obter uma “fluência” da radiação administrada, conseguindo distribuições de dose adaptadas aos volumes-alvo e, em sentido inverso, aos próprios órgãos de risco (OAR), que colocam constrangimentos importantes e frequentes à administração de doses tumorílicas, necessárias para o controlo local da doença (Chao *et al.*, 2013).

A IMRT parece oferecer um racional vantajoso para o tratamento do carcinoma do colo do útero, particularmente quando existe disseminação para os linfáticos para-aórticos (Chen *et al.*, 2013).

3.2.1. Braquiterapia

Diversos estudos têm demonstrado que a integração da braquiterapia no esquema terapêutico do carcinoma do colo do útero, em estadios localmente avançados, diminui as taxas de recidiva de doença e aumenta a sobrevivência (Viswanathan & Thomadsen, 2011).

“Braqui” deriva do grego *brachys* que significa “através de” e pressupõe a utilização de fontes radioactivas seladas, que se colocam no tumor (braquiterapia intersticial) ou dentro de uma cavidade natural (braquiterapia intracavitária). Na braquiterapia utilizam-se diversos isótopos radioactivos, sendo os mais frequentes o *Iridium-192* e o Iodo-125 (Williamson *et al.*, 2013).

A braquiterapia pode ser de alta taxa de dose (do inglês, *high dose rate - HDR*) ou de baixa taxa de dose (do inglês, *low dose rate - LDR*), consoante o débito da fonte utilizada. A braquiterapia de LDR pressupõe um débito de dose inferior a 2Gyh^{-1} e a braquiterapia de HDR pressupõe um débito de dose até 12Gyh^{-1} (Williamson *et al.*, 2013).

Em relação ao tempo de exposição à fonte de radiação podemos distinguir os implantes temporários dos implantes permanentes, consoante o carácter transitório ou definitivo da inserção das fontes radioactivas.

A braquiterapia intracavitária de alta taxa de dose, que utiliza o *Iridium-192*, é a mais frequentemente realizada no carcinoma do colo do útero, sendo a prescrição efectuada com o objectivo de incremento de dose, após a radioterapia externa, proporcionando a escalada de dose, sobre um volume tumoral reduzido (Viswanathan & Thomadsen, 2012).

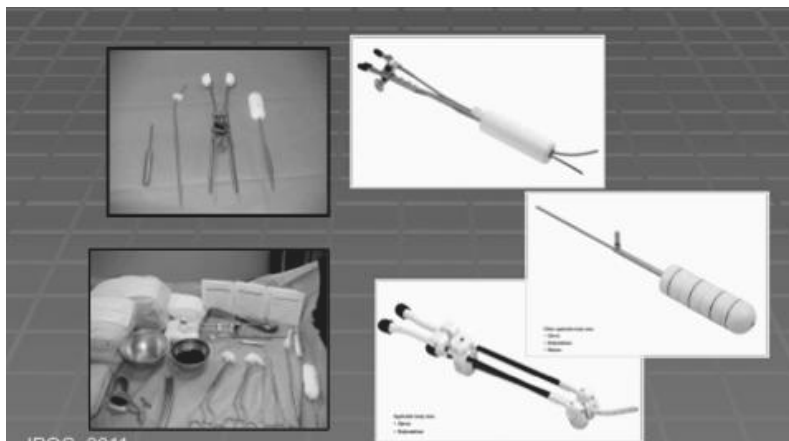


Figura 5 - Cateteres para a realização de braquiterapia ginecológica(Nucletron®, IPOC, 2011)

Os resultados obtidos com a braquiterapia estão fortemente dependentes da experiência da equipa e da adequada selecção das doentes. De um modo geral podemos dizer que as doentes que beneficiam de braquiterapia têm melhor prognóstico(Viswanathan & Thomadsen, 2011).

A utilização da braquiterapia de alta taxa de dose pressupõe curtas sessões de tratamento, altas doses por tratamento e regime ambulatorio. A fonte radioactiva é colocada no útero, através de um cateter intra-uterino e nos fundos de saco vaginais, através de colpostatos, em ambiente limpo e com a doente sob sedação profunda (Figura 5). O carregamento dos cateteres é feito por técnicas de controlo remoto (*after-loading*) (Williamson *et al.*, 2013).

Os cateteres são actualmente compatíveis com TC e/ou RM, uma vez que a braquiterapia na actualidade, é guiada por estas técnicas de imagem(Pötter *et al.*, 2011).

Após a aplicação dos cateteres é efectuada uma TC, para a obtenção de imagens da zona do implante e dos órgãos em risco. A aquisição de imagens por TC permite a verificação da correcta posição do implante, o delineamento das estruturas anatómicas em risco que, para o cancro do colo do útero, são o recto e bexiga(Cengiz *et al.*, 2008) (Figuras 6 e 7). A TC permite ainda, a avaliação volumétrica e dosimétrica, com a obtenção de histogramas de dose-volume, que

auxiliam na quantificação analítica da dose recebida, respeitando os limites de tolerância de dose, definidos internacionalmente (Viswanathan *et al.*, 2012).

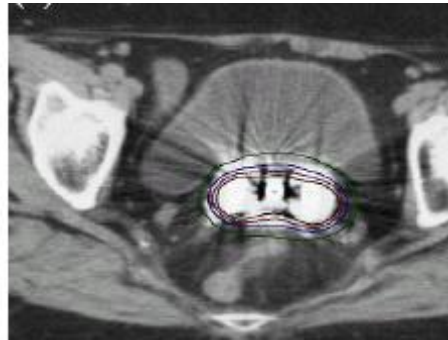


Figura 6 – Imagem de TC de planeamento para braquiterapia ginecológica. De notar as distribuições de dose decorrentes de um implante intracavitário. (IPOC, 2013)

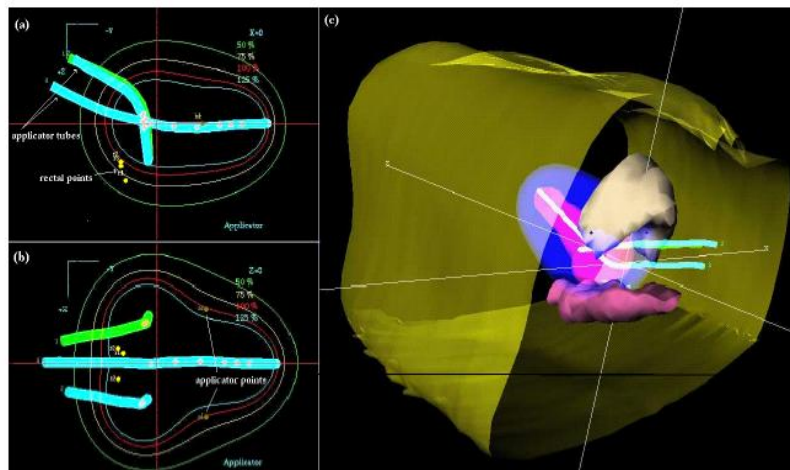


Figura 7 – Distribuição de dose depositada por um implante intra-uterino e vaginal e reconstrução tridimensional do implante e dos órgãos em risco – braquiterapia HDR (IPOC, 2013)

Embora existam diversos sistemas para cálculo dosimétrico, seguem-se frequentemente as indicações do Sistema de Manchester, que define os pontos de prescrição e de cálculo de dose. Os pontos AAs, que se podem observar na figura 8, são os pontos de prescrição de dose e situam-se a 2 cm de um ponto situado sobre o orifício externo do colo do útero (ponto OS) na direcção cranial, ao longo do cateter intrauterino, e 2 cm lateralmente (para a esquerda e para a direita). Os

pontos BBs são definidos a 2 cm do ponto OS, na direcção cranial, mas lateralmente a 5 cm para a esquerda e direita(Hoskin & Rembowska, 1998).

A partir dos histogramas dose-volume são obtidos os valores de dose para os 2 cm³ de recto e bexiga que recebem a dose mais desfavorável, D_{2cc} , normalizados a valores de dose isoequivalente a fracções de 2Gy, tal como representado na figura 9. Estes valores de dose isoequivalente são adicionados, respectivamente, à dose do recto e da bexiga, anteriormente recebidas, na fase do tratamento por radioterapia externa(Viswanathan *et al.*, 2012).

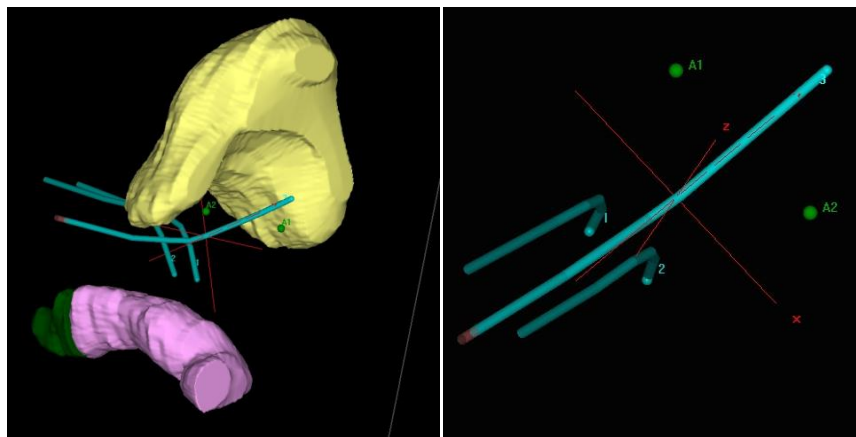


Figura 8 – Reconstrução 3D de implante intra-uterino e vaginal. Visualizam-se a bexiga (a amarelo) e o recto (a lilás) e os cateteres intra-uterino e vaginais. De notar, na imagem da direita, os pontos de cálculo, designados por pontos AA, definidos a partir de um sistema de eixos, com origem sobre o orifício externo do colo do útero. (IPOC, 2014)

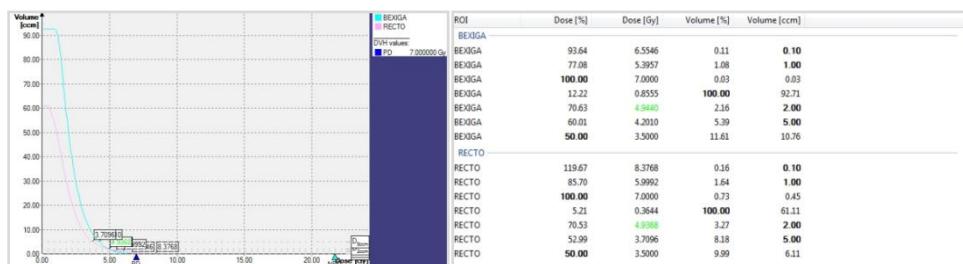


Figura 9 – Estudo dosimétrico de implante intra-uterino e vaginal. São visíveis os histogramas dose-volume para o recto e a bexiga. (IPOC, 2014)

3.3. QUIMIOTERAPIA

O carcinoma invasivo do colo do útero é quimiorresistente. A quimioterapia, para os estadios considerados, IIB, IIIA e IIIB, de doença localmente avançada, surge em esquema concomitante com a radioterapia, sendo este o tratamento definitivo preconizado para o carcinoma do colo do útero localmente avançado. A quimioterapia pretende actuar como agente radiosensibilizante e é baseada na cisplatina(Rose *et al.*, 1999). A administração concomitante de cisplatina demonstrou diminuição das taxas de recidiva local e aumento da sobrevivência global (Morris *et al.*, 1999).

Evidências obtidas a partir de estudos em linhas celulares tumorais de adenocarcinoma mamário murino (EMT-6) e de carcinoma ovárico humano (OV-1063) sugerem que a cisplatina inibe a reparação da lesão rádica induzida no DNA celular (Wilson *at al.*, 2006).

A quimioterapia concomitante com radioterapia utiliza habitualmente cisplatina em monoterapia, sendo prescritos 40 mg/m²/dia, com periodicidade semanal, durante 6 semanas (Luis *et al*, 2010).

Uma revisão sistemáticarecentemente publicada, aponta para a existência de uma redução de risco de morte de cerca de 35% e de risco de progressão de doença de 29%, quando se utiliza um esquema de quimioterapia combinada, baseado em cisplatina, comparado com o esquema *standard* de cisplatina isolada, com periodicidade semanal (Petrelli *et al.*, 2014).

A associação de quimioterapia com a radioterapia reduziu o risco de morte, por cancro do colo do útero, em 30 a 50%, segundo dados do *National Cancer Institute*, de 2014.

Actualmente estão em curso estudos tendentes a avaliar e a validar uma nova geração de terapêuticas dirigidas a alvos moleculares e as possíveis sinergias na combinação concomitante com a radioterapia, nesta patologia, em particular(Peralta-Zaragoza *et al.*, 2012).

4. MÉTODOS DE IMAGEM ANATÓMICA E CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO

4.1. TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA

O advento da tomografia computadorizada ocorreu na década de 70 e esta técnica de imagem está, na actualidade, largamente difundida e integrada na prática clínica.

A TC resulta da obtenção de imagens de cortes do corpo, obtidas com um fino feixe de Raios-X, com varrimento de 360°, em fracções do grau. As projecções obtidas são reconstruídas no computador, por algoritmos de reconstrução apropriados, de que resultam cortes de elevada resolução (0,4-0,5mm) do segmento anatómico considerado. A utilização de contraste intravenoso destina-se a aumentar a resolução de contraste entre as estruturas anatómicas visualizadas na TC (Bae, 2010; Seoane *et al.*, 2010).

No estadiamento do carcinoma do colo do útero, a TC é usada para avaliar as dimensões do colo do útero e para a detecção de metástases linfáticas, avaliar a existência de obstrução ureteral e eventual metastização pulmonar ou hepática (Follen *et al.*, 2003).

A massa tumoral apresenta melhor definição com a utilização de contraste, embora haja alguma controvérsia em relação a este facto, uma vez que a existência de invasão de estruturas vizinhas, pode prejudicar a informação no que diz respeito às dimensões da lesão primária. A lesão tumoral surge na TC como uma área heterogénea, com densidades de tecidos moles e com zonas hipodensas, relacionadas com a existência de zonas de necrose e/ou ulceração. Em relação à extensão linfática a TC detecta nódulos linfáticos maiores que 1 cm mas não discrimina a arquitectura ganglionar (Follen *et al.*, 2003).

Yang e colaboradores avaliaram o desempenho da TC helicoidal no estadiamento da doença linfática pélvica, em doentes com carcinoma do colo do útero, tendo

obtido, para esta técnica de imagem, valores de precisão de 89,5%, sensibilidade de 64,7% e especificidade de 96,6% (Yang *et al*, 2000).

A TC é imprescindível para radioterapia, uma vez que os algoritmos de cálculo dosimétrico utilizam valores proporcionais à densidade electrónica, expressos em unidades de TC ou de *Hounsfield*. O radioncologista obtém dados úteis quanto à conformação geométrica tumoral e à conformação anatómica do doente. Os dados provenientes da TC são utilizados na simulação virtual e na verificação dos tratamentos de radioterapia, permitindo a realização de radioterapia com conformação 3-D, designada por radioterapia conformacional (3D-CRT). A introdução, nesta técnica de imagem, da 4ª dimensão, temporal, está associada a técnicas inovadoras de radioterapia, particularmente interessantes para o tratamento de neoplasias do pulmão (Keall, 2004).

Associada aos dados provenientes da tomografia por emissão de positrões (do inglês, *positron emission tomography* – PET), a TC proporciona uma imagem híbrida denominada por PET/CT com indicações clínicas crescentes.

4.2. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A ressonância magnética nuclear (RMN), resulta fundamentalmente do comportamento dos átomos colocados num campo magnético de grande intensidade e homogéneo (*Bloch e Purcell, Prémio Nobel da Física em 1952*). Os núcleos, com número ímpar de prótons (Z) e/ou de neutrões (N), sujeitos a um campo magnético intenso, são excitados por valores bem determinados de radiofrequência, emitindo radiação de igual frequência, quando voltam ao seu estado de repouso (relaxação). O hidrogénio, o elemento mais abundante no material biológico, é fundamental neste processo sendo, em última análise, o responsável pelo excelente sinal emitido pelos tecidos moles e pelo facto dos ossos densos, pobres em água, serem invisíveis nas imagens de ressonância magnética nuclear.

Os tempos de relaxamento são usados na formação da imagem, originando dois tipos de imagem, a imagem ponderada em T1 e a imagem ponderada em T2. A imagem ponderada em T1 ou imagem de relaxamento longitudinal, é a quantidade de tempo necessário para que o núcleo retorne ao seu estado basal após ser levantado campo. O tempo de 200 a 800 milissegundos é o tempo para que, o sinal de ressonância atinja 63% do valor máximo no equilíbrio. Tecidos com relaxamento curto, surgem brilhantes na imagem de T1. A imagem ponderada em T2 ou imagem que traduz o relaxamento transversal, mede a perda de sinal no plano perpendicular ao eixo longitudinal do campo magnético, por perda da fase de coerência entre os prótons, por alteração do momento do campo magnético, produzido pelos spins protônicos. O tempo de relaxamento transversal, T2, varia entre 50 e 200 milissegundos, sendo que tecidos com um longo tempo de relaxamento, surgem brilhantes em T2 (Seoane *et al.*, 2010).

Na RMN podem ser usados contrastes, que podem ser diamagnéticos ou paramagnéticos, os quais têm como objetivo aumentar a sensibilidade e a especificidade no diagnóstico assim como diferenciar zonas anatómicas normais, que coloquem problemas de diagnóstico diferencial (Seone *et al.*, 2010). O principal contraste paramagnético utilizado é o complexo formado por quelação do gadolínio com o ácido dietilenotriaminopentacético, Gd-DTPA, que tem a capacidade de encurtar o tempo de relaxamento T1 nos tecidos onde concentra, o que permite realce de sinal (Seoane *et al.*, 2010).

A ressonância magnética nuclear é considerada a técnica imagiológica *gold standard* para a avaliação da extensão locorregional do cancro colo do útero, uma vez que apresenta melhor resolução para tecidos moles, e uma precisão de 90 a 100%, tornando-se o exame preferencial para esta indicação (Herrera & Prior, 2013).

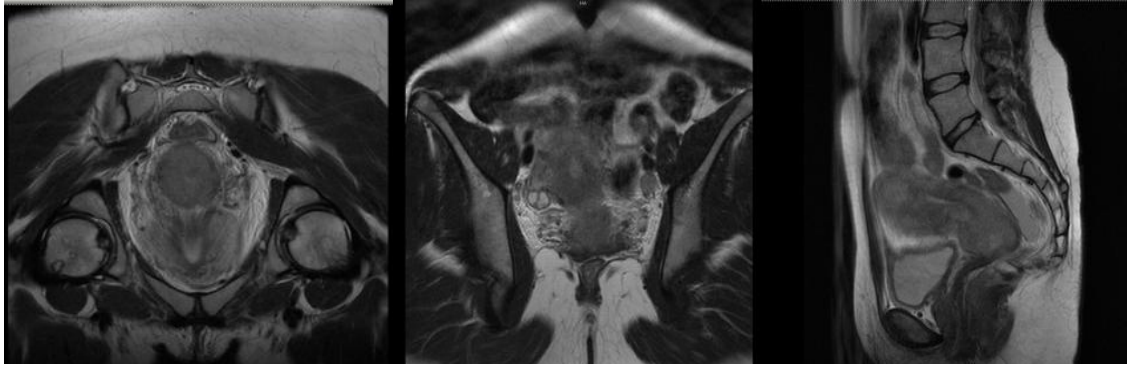


Figura 10 - Carcinoma do colo do útero em RMN, planos axial (esquerda), coronal (centro) e sagital (direita). De notar que nas três imagens existe disrupção do estroma cervical, compatível com lesão expansiva do colo uterino (IPOC, 2012).

O colo do útero normalmente apresenta a visualização otimizada na imagem ponderada em T2, na qual apresenta uma zona hipointensa, correspondente ao estroma cervical e uma zona hiperintensa, correspondente ao canal cervical. A rodear o colo do útero há tecidos moles, vasos e tecido adiposo, que são hiperintensos em T2 (Seone *et al.*, 2010). Quando há lesões no colo do útero, os tempos de relaxamento aumentam no local da lesão, o que se traduz por imagens hiperintensas em T2 (Figura 10). O uso de antenas endorrectais pode melhorar a avaliação não só do tumor mas também a avaliação da extensão aos tecidos paracervicais. A avaliação por RMN proporciona dados muito úteis para a decisão terapêutica e o planeamento da radioterapia externa e da braquiterapia (Simpson *et al.*, 2009; Seone *et al.*, 2010).

5. MÉTODOS DE IMAGEM FUNCIONAL E CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO

A Medicina Nuclear trouxe para a prática clínica o conceito de imagem funcional, ao permitir caracterizar e/ou avaliar vias metabólicas a partir da administração de radiofármacos (Botelho & Abrantes, 2012).

Um radiofármaco pode ser um radionuclídeo, como por exemplo o Xénon-133 ou um composto marcado com um radionuclídeo, como por exemplo o ^{99m}Tc -metileno-difosfonato (^{99m}Tc -MDP) (Saha, 2010).

Cerca de 95% dos radiofármacos são usados com objectivos de diagnóstico e os restantes são usados para terapêutica. Quando são utilizados como radiotraçadores a concentração usada é muito pequena, da ordem dos nanomolar, não interferindo com o metabolismo em estudo. Qualquer radiofármaco deve ser estéril, ser isento de substâncias pirogénicas, não deve ser tóxico e deve ser submetido a rigorosos controlos de qualidade, não só químicos mas também radioquímicos (Saha, 2010).

A componente funcional do radiofármaco é escolhida consoante o seu metabolismo e a biodistribuição. Assim, uma vez o fármaco marcado radioactivamente com um elemento radioactivo, após administração poderá permitir a localização do ou dos órgãos alvo ou a percepção da função dos mesmos, pela detecção externa da radiação emitida.

O radiofármaco ideal deve sobretudo ter elevada especificidade mas também deverá ser de preparação fácil, pouco dispendiosa e estar facilmente disponível. Deverá ainda ter uma cinética adequada, isto é, uma acumulação rápida, tempo suficiente de retenção no tecido alvo e uma depuração rápida nos tecidos envolventes, por forma a proporcionar a melhor razão alvo/fundo (Kumar *et al.*, 2008; Krohn & Link, 2008; Imam, 2010).

Para efeitos de diagnóstico, usam-se radiofármacos emissores de radiação γ ou de radiação de aniquilação com energia entre os 80 e os 511 keV (Cherry *et al.*, 2004).

As radiações α e β estão associadas com interacções mais profundas e efectivas com a matéria, sendo utilizadas em terapêutica.

5.1. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE FOTÃO SIMPLES

Nos estudos de imagem funcional, por emissão de fotão simples, usam-se câmaras-gama, também designadas por câmaras de cintilação, ou câmaras de Anger (Cherry *et al.*, 2003).

As câmaras de raios gama, são basicamente um detector externo de radiação, de grandes dimensões, ao qual estão acoplados um sistema electrónico e uma unidade computacional que controlam todo o equipamento. O detector de radiação mais frequentemente utilizado nas câmaras-gama e menos dispendioso é o cristal de iodeto de sódio activado com tálio - NaI(Tl), que é capaz de detectar fotões com energias entre os 80 e os 400 keV (Saha, 2010). Além do cristal detector, uma câmara-gama possui um sistema de colimação do feixe de fotões emitidos pelo objecto, chamado colimador, que selecciona a direcção dos raios γ , formando uma imagem projectada da distribuição da radiação γ , no cristal de NaI(Tl). Acoplado ao cristal, existe um mosaico de tubos fotomultiplicadores, que têm por missão ampliar os sinais que, por sua vez, alimentam circuitos electrónicos ou digitais, de posição. Por cada evento, numa determinada janela de energia previamente seleccionada, é gerado um sinal em posição X ou em posição Y, para o computador. São necessários numerosos eventos para formar uma imagem, uma vez que cada elemento de resolução de imagem ou *pixel* (do inglês, *picture element*), deve ter um número suficiente de contagens, por forma a obter-se uma incerteza aceitável no seu valor (Cherry *et al.*, 2004). As imagens são frequentemente adquiridas para matrizes de 64×64 pixels ou 128×128 pixels, mas pode ser variável (Cherry *et al.*, 2003).

Os exames cintigráficos mais comuns utilizam o isótopo Tecnécio-99m (^{99m}Tc), que tem um período de desintegração ($T_{1/2}$) de 6,01 horas, que é de obtenção fácil, num

laboratório de radioisótopos, a partir de um gerador de Molibdénio-99/Tecnécio-99m ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$). No gerador, o ^{99}Mo encontra-se adsorvido a uma coluna de alumina, obtendo-se o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, sob a forma de pertecnetato de sódio ($^{99\text{m}}\text{TcNaO}_4$), em solução aquosa, por eluição simples com soro fisiológico. O cloreto estanhoso é utilizado como agente redutor e facilitador da complexação com os ligandos, levando à formação do radiofármaco (Ballinger *et al.*, 2008).

Uma câmara-gama, dotada de uma *gantry* rotativa, pode adquirir dados para tomografia computadorizada, sendo esta abordagem conhecida como tomografia por emissão de fóton simples ou SPECT (do inglês, *single photon emission tomography*). A câmara-gama adquire projecções da actividade de cortes, segundo direcções angulares, em torno do doente e em intervalos regularmente espaçados. A aquisição de imagens dos cortes permite a reconstrução tridimensional (3D). A sensibilidade de um sistema SPECT pode ser melhorada incorporando múltiplos detectores no sistema (Cherry *et al.*, 2004), com aquisições simultâneas das projecções. Equipamentos mais recentes possuem *gantries* que descrevem trajectórias elípticas, em vez de circulares, melhorando a resolução espacial, ao diminuírem a distância entre detector e o doente (Cherry *et al.*, 2003).

O estudo cintigráfico do esqueleto e o estudo cintigráfico renal largamente difundidos na prática clínica são solicitados, no carcinoma do colo do útero, em situações particulares. O estudo cintigráfico do esqueleto é útil na doença sintomática em que se suspeita de disseminação óssea, surgindo as lesões ósseas secundárias, como zonas de hiperfixação de difosfonatos marcados com o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, como o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP. O estudo cintigráfico renal, estando disponível, é importante para a avaliação da função renale da capacidade excretora da árvore pielo-calicial, frequentemente deficitária na doença em estadio avançado, substituindo a pielografia intra-venosa. Para a cintigrafia renal podem usar-se o ácido dietilenotriamidapentacético (DTPA), ou o ácido dimercaptosuccínico (DMSA) ou a mercaptoacetiltriglicina (MAG3), todos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Taylor, 2014).

O estudo por SPECT tem vindo a ser solicitado no carcinoma do colo do útero para detecção de doença linfática, particularmente em fase pré-operatória, parecendo particularmente interessante a imagem híbrida SPECT-CT (Martinez *et al.*, 2010; Pandit-Taskar *et al.*, 2010).

5.2. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRÕES

A tomografia por emissão de positrões (do inglês, *positron emission tomography - PET*) tem vindo, no últimos anos, a conhecer grande difusão, tornando-se um exame complementar muito prescrito na prática clínica, em Oncologia.

A PET baseia-se na detecção coincidente de dois fotões, com energia individual de 511 keV, emitidos na mesma direcção mas em sentidos opostos e que têm a sua origem na emissão de positrões e consequente aniquilação do positrão com um electrão. Os detectores das câmaras-PET detectam os fotões de aniquilação, definindo a linha segundo a qual foram emitidos (Cherry *et al.*, 2004).

Os dados provenientes da detecção realizada em múltiplos ângulos, em torno do eixo longitudinal do doente, são usados para mapear a distribuição da actividade, no corte de interesse. A PET utiliza 2 a 8 conjuntos de detectores, dispostos em anel circunferencial, à volta do doente. Os detectores mais usados são o germanato de bismuto ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ – BGO), o oxi-ortosilicato de lutécio dopado com cério ($\text{Lu}_2\text{SiO}_5[\text{Ce}]$ – LSO), o oxi-ortosilicato de gadolínio dopado com cério ($\text{Gd}_2\text{SiO}_5[\text{Ce}]$ – GSO), o fluoreto de bário (BaF_2) ou o aluminato de ítrio dopado com cério ($\text{YAlO}_3[\text{Ce}]$ – YAP), variando consoante o fabricante. As detecções dos fotões de aniquilação, praticamente simultâneas, efectuadas por detectores situados na direcção de aniquilação, são validadas por um circuito de coincidência. As detecções segundo todas as direcções durante um tempo apropriado permitem obter matrizes de 64×64 pixels, 128×128 pixels, ou superior (Saha, 2010).

Os positrões são provenientes de radionúclidos instáveis por excesso de prótons que decaem por emissores de positrões, como o ^{18}F , o ^{11}C , o ^{15}O , e o ^{13}N (Miller *et al.*, 2008).

A tomografia por emissão de positrões, utiliza mais frequentemente a fluoro-2-deoxi-D-glicose (FDG) marcada com Flúor-18, um marcador da actividade glicolítica (^{18}F -FDG) que tem sido usada na clínica para avaliação de tumores primários, da doença linfática e da doença metastática à distância. O estadiamento linfático obtido por PET tem vindo a revelar-se um importante factor de prognóstico para a neoplasia maligna (Kidd *et al.*, 2010).

As imagens de PET co-registadas com imagens de TC (ou com RMN) têm vindo a despertar o maior interesse na comunidade médica. Na modalidade mais frequente, as imagens de PET são co-registadas com as imagens da TC, após uniformização e alinhamento dos voxels das duas modalidades. O modo de visualização da TC usa uma escala-padrão de cinzentos, enquanto o modo de visualização da imagem funcional de PET usa uma escala de policromática. Este processo permite a visualização do contributo das duas técnicas de imagem, *per se*, com melhor resolução de contraste, do que no caso de uma simples sobreposição de cinzentos (Cherry *et al.*, 2003).

A PET e a TC são suplementares e complementares (Gupta & Beriwal, 2010). A PET permite identificar áreas de doença não visíveis na TC e a TC auxilia na informação topográfica e morfológica, insuficiente na imagem PET. A TC desempenha ainda um papel relevante na correcção da atenuação, da radiação dispersa e outros factores de ordem física, limitantes do PET, como o efeito de volume parcial (Soret *et al.*, 2007).

No carcinoma invasivo do colo do útero a combinação da TC com a PET, demonstrou ter vantagens quando comparada com a PET e a TC usadas separadamente (Metser *et al.*, 2005).

Tendo em conta as características do PET/CT e o facto de os cancros do colo de útero serem predominantemente hipóxicos e, como tal, com metabolismo glicolítico

exuberante, a PET/CT realizada com ^{18}F -FDG deve ser a primeira técnica de imagem a ser solicitada, para avaliação de doença extra-pélvica, antes de ser ponderado um procedimento cirúrgico radical, como uma exenteração (Jover *et al.*, 2008).

A avaliação da doença linfática, na neoplasia do colo do útero, tem um enorme impacto na sobrevivência global e no estabelecimento do esquema terapêutico a propor. As doentes com lesões tumorais de pequena dimensão e sem doença linfática, têm uma sobrevivência global de cerca de 90% aos 5 anos, enquanto que nas doentes que associam doença linfática esta sobrevivência desce para valores inferiores a 50% (Benedetti *et al.*, 2009).

A PET/CT revela-se de grande valor, particularmente em situações de lesões volumosas do colo do útero, em que a TC ou a RM isoladamente foi negativa para a pesquisa de metástases linfáticas (Jover *et al.*, 2008; Magné *et al.*, 2008).

Na doença maligna do colo do útero com indicação de radioterapia, tanto adjuvante como exclusiva, a PET/CT com ^{18}F -FDG, tem sido solicitada, com objectivo de excluir a existência de metástases à distância e para avaliar as áreas metabolicamente activas nos territórios de drenagem ganglionar (Figura 11).

Esta avaliação parece auxiliar na definição do *clinical target volume* (CTV), nem sempre fácil nos estadios de doença localmente avançada e relevante para a utilização de técnicas mais avançadas de tratamento, nomeadamente radioterapia de intensidade modulada (do inglês, *intensity modulated radiotherapy* - IMRT) (Lazzari *et al.*, 2014).

Apesar das enormes vantagens, a integração da PET no planeamento da radioterapia é um desafio para os radioncologistas (Grégoire *et al.*, 2007).

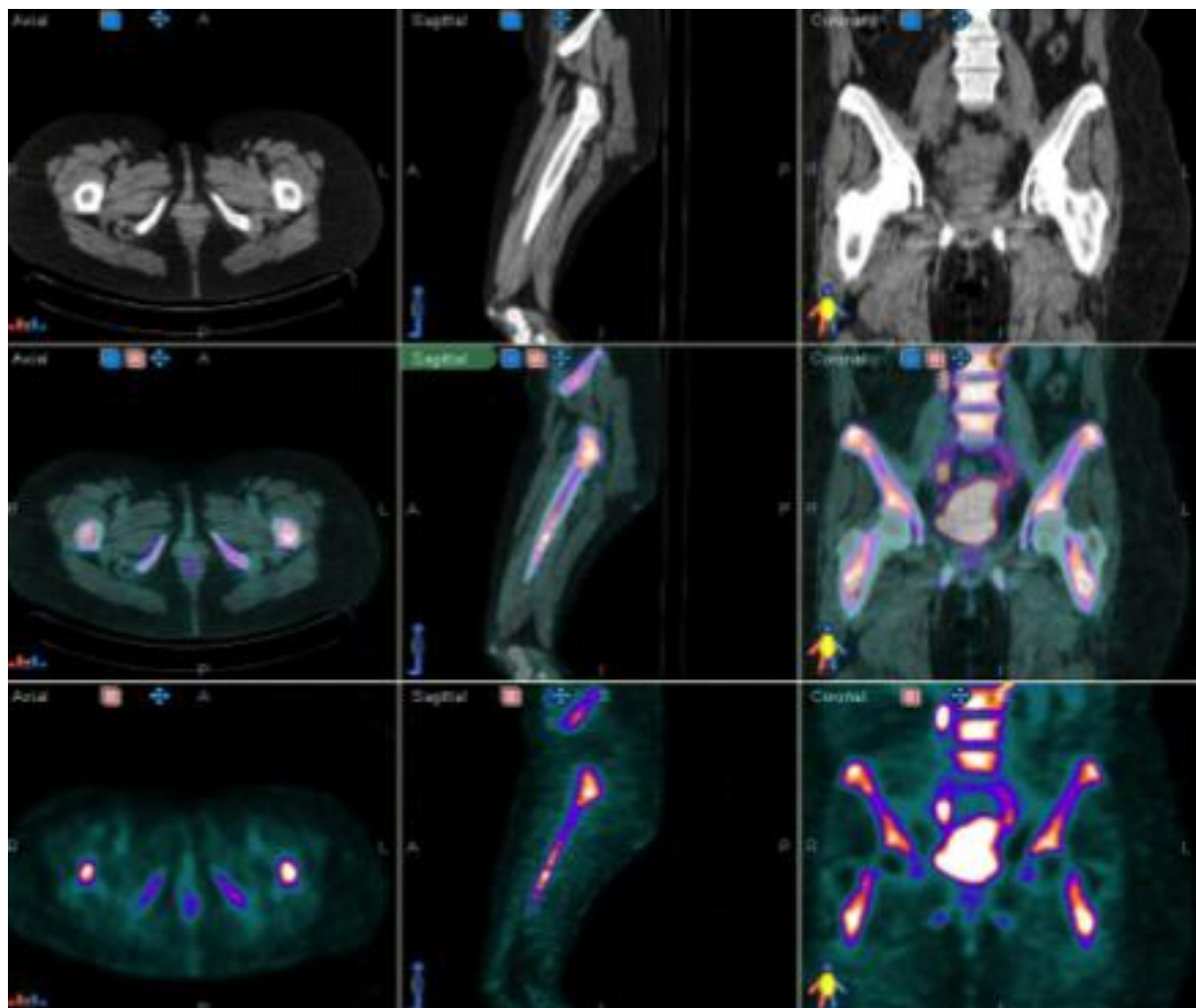


Figura 11 - Imagens de ^{18}F -FDG PET/CT para estadiamento de carcinoma do colo do útero, em planos axiais (primeira coluna), sagitais (segunda coluna) e coronais (terceira coluna). De notar que a primeira linha diz respeito a imagens de TC, a última linha a imagens de PET e a linha intermédia a imagem de co-registo PET/CT (IPOC, 2012)

O facto da ^{18}F -FDG PET/CT estar disponível para avaliação diagnóstica e para estadiamento faz pressupor a sua fácil aplicabilidade, na determinação do volume-alvo. Na actualidade fala-se em *biological target volume*, sempre que se refere o volume delineado com recurso ao PET/CT (Niyazi *et al.*, 2013). Pese embora o facto de vários sistemas de planeamento computadorizado incorporarem já a imagem funcional, permitindo o seu co-registo com a TC de planeamento, inúmeras variáveis implicam que a abordagem seja cautelosa (Gupta & Beriwal, 2010).

O estudo por PET/CT com ^{18}F -FDG tem vindo a permitir avaliar a resposta à radioquimioterapia e seleccionar as doentes que poderão vir a beneficiar de braquiterapia, excluindo desde logo aquelas em que as lesões primárias não sofreram redução das suas dimensões e/ou as que desenvolveram lesões à distância.

A avaliação por PET/CT com ^{18}F -FDG efectuada cerca de três meses após o *terminus* da terapêutica instituída, parecer-se-á altamente preditiva de sobrevivência a longo prazo (Grigsby, 2009).

Tem vindo a ser referida na literatura a possibilidade da PET poder auxiliar no planeamento da braquiterapia, sem no entanto haver dados decisivos sobre esta matéria (Lin *et al.*, 2007; Das & Ten Haken, 2011).

5.2.1. Radiotraçadores

A 2-deoxi-2- ^{18}F fluoro-D-glucose (^{18}F -FDG) é a molécula correntemente usada e aprovada para a obtenção de imagem funcional por PET, em oncologia. A evidência da acumulação de ^{18}F -FDG em tumores animais data de 1980, tendo sido usada, para a sua detecção, uma câmara-gama convencional (Som *et al.*, 1980).

A PET/CT com ^{18}F -FDG é o método mais divulgado para o estudo do metabolismo da glicose nas células tumorais (Figura 12).

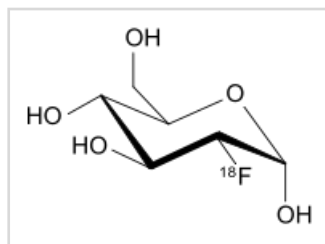


Figura 12 – Estrutura química do radiofármaco ^{18}F -FDG

De facto, se em células normais o mecanismo de obtenção de energia é maioritariamente a oxidação do piruvato na mitocôndria, nas células tumorais ocorre um decréscimo da respiração mitocondrial e, conseqüentemente, da fosforilação

oxidativa, acompanhado por um aumento da glicólise citosólica. Esta modificação metabólica toma a designação de efeito de Warburg (Hsu & Sabatini, 2008).

A glicólise é um processo metabólico relevante para a célula tumoral, na sua estratégia de sobrevivência e na resistência à apoptose. A glicólise, na célula tumoral, ocorre no citoplasma, quer em condições de normóxia, quer em condições de hipóxia (Gasparre *et al.*, 2013).

A ^{18}F -FDG é um análogo da glicose, que possui um átomo radioactivo emissor de positrões, o Flúor-18, que substitui o radical hidroxilo (-OH) em C2, na molécula de glicose. A existência de um grupo -OH, em C2 é crítica para o processo glicolítico. Tal como a molécula de glicose, a molécula de ^{18}F -FDG é transportada para o interior da célula tumoral pelos transportadores da glicose (GLUTs) e é fosforilada, numa reacção catalizada pela hexocinase II, tornando-se em ^{18}F -FDG-6-fosfato. Enquanto a molécula correspondente, proveniente da fosforilação da glicose, dá origem à frutose-1,6-bifosfato e prossegue na via glicolítica, a ^{18}F -FDG-6-fosfato não o pode fazer, devido à substituição do grupo hidroxilo na posição 2', pelo ^{18}F . Assim, a molécula formada, fica retida no interior da célula, por várias horas, reflectindo a imagem funcional gerada, a distribuição da captação celular de glicose, nas células metabolicamente activas, como as células tumorais (Plathow & Weber, 2008).

O decaimento do radioisótopo ^{18}F produz oxigénio “pesado” (^{18}O) não radioactivo que vai posteriormente captar um protão (H^+), proveniente do ambiente aquoso envolvente. Este facto garante o processo metabólico subsequente normal, sendo que a molécula resultante não sofre qualquer processo de reabsorção a nível renal, sendo eliminada pela urina. Os produtos finais terão características não-radioactivas (Saha, 2010).

A produção de ^{18}F ocorre em ciclotrão, e a incorporação do flúor na molécula de ^{18}F -FDG, é feita por tecnologia radioquímica. A ^{18}F -FDG apresenta um período de desintegração de 110 minutos. O estudo cintigráfico deverá ser obtido, no mínimo, 50 a 60 minutos após a administração intra-venosa deste radiofármaco, variando consoante os protocolos adoptados (Boellard *et al.*, 2010).

Existem outros compostos interessantes para imagem médica funcional em oncologia, todos aproveitando o facto da célula tumoral ter um microambiente próprio e muito exigente, do ponto de vista metabólico.

Os aminoácidos (AA), moléculas com funções relevantes na sinalização celular, no metabolismo energético, na síntese proteica, na neurotransmissão e como fontes de carbono para as necessidades metabólicas gerais, revelam-se interessantes para a imagem metabólica uma vez marcados radioactivamente. É conhecida a capacidade de eternização mitótica das células tumorais e a agressividade tumoral correlaciona-se com o número de mitoses por campo de grande ampliação, sempre que uma amostra tumoral é avaliada ao microscópio. Por outro lado, um dos característicos 4-R, associados aos efeitos da radioterapia sobre as células, é a capacidade de repopulação acelerada, durante o curso de radioterapia. Esta propriedade é, ela própria, um mecanismo de radiorresistência, que afecta decisivamente o prognóstico (Newbold & Powell, 2012).

A possibilidade da imagem molecular poder revelar a proliferação celular através da informação acerca da síntese de DNA, tem conduzido a diversos estudos, utilizando outras tantas moléculas marcadas (Kumar *et al.*, 2008). A 3'-deoxi-3'-¹⁸F-fluorotimidina (¹⁸F-FLT), é um marcador que reflecte a actividade da timidina cinase-1, uma enzima crítica na síntese do DNA. A PET/CT efectuada após administração de ¹⁸F-FLT tem sido utilizada na definição de subvolumes-alvo para radioterapia, em ambiente investigacional, em tumores malignos de cabeça e pescoço, para avaliar a possibilidade de administrar incremento de dose sobre estes volumes, constituídos por células em mitose acelerada (Troost *et al.*, 2010).

Muita da investigação actual focaliza-se em sistemas transportadores de AA, sendo estudados marcadores provenientes de derivados de AA aromáticos, a maioria deles utilizados inicialmente para estudos cerebrais. São exemplos a ¹⁸F-fluoro-etiltirosina (¹⁸F-FET), utilizada para o estudo de tumores cerebrais primários (Huang & McConathy, 2013), a 6-¹⁸F-fluoro-3,4-hidroxi-L-fenilalanina (¹⁸F-FDOPA) (Figura 13) utilizada para estudar tumores cerebrais primários e tumores neuroendócrinos, a L:-

3- ^{123}I]iodeto-alfa-metiltirosina (^{123}I -IMT) e 3- ^{18}F -fluoro-alfa-metiltirosina (^{18}F -FMT) ou derivados de AA não-aromáticos como a L-[metil- ^{11}C]-metionina (^{11}C -MET) e o análogo da cicloleucina, o ^{18}F -FACBC. Todos estes visam um sistema transportador específico de AA, o sistema L. Existem marcadores para outros sistemas de transporte de AA que incluem a glutamina, o glutamato e transportadores de AA catiónicos(Huang & McConathy, 2013).

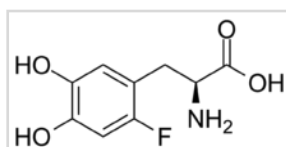


Figura 13 – Estrutura química da ^{18}F -FDOPA

Moléculas capazes de marcar ambientes hipóxicos, em especial no contexto tumoral, têm um racional interessante e adaptar-se-iam bem ao estudo do cancro do colo do útero, doença hipóxica, agressiva, radiorresistente e quimiorresistente. A captação de ^{18}F -FDG, em estudos de PET, tem vindo a ser correlacionada com a agressividade tumoral e é indicador de prognóstico em diversos tumores(Kidd *et al.*, 2010). Por outro lado, os baixos teores de oxigénio no ambiente tumoral têm reflexos no metabolismo celular, pelo que pareceria interessante desenvolver radiomarcadores de hipóxia, capazes da sua detecção e quantificação.

Diversas moléculas que têm vindo a ser utilizadas para detecção de hipóxia, são derivadas do imidazol (Figura 14), molécula bio-reductiva que é captada preferencialmente pelas células hipóxicas (Abrantes, 2013).

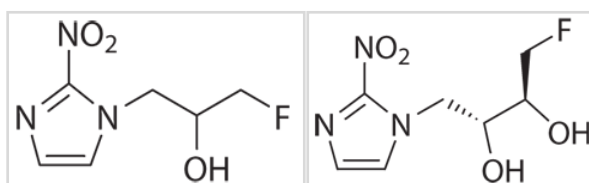


Figura 14 – Estrutura química do FMISO (à esquerda) e do FETNIM (à direita)

Derivados do imidazol marcados com Flúor-18, como o ^{18}F -fluoromisonidazol (^{18}F -FMISO) e ^{18}F -fluoroeritronitroimidazol (^{18}F -FETNIM), são usados em investigação dedicada ao estudo da hipóxia. O ^{18}F -FMISO é capaz de monitorizar as alterações do estado de hipóxia tumoral durante a terapêutica com radiações (Abrantes, 2013) e tem vindo a evidenciar ser um marcador de prognóstico, em tumores malignos da cabeça e pescoço (Newbold & Powell, 2012).

Diversos estudos teóricos sobre delineamento de volumes e planeamento em radioterapia, têm utilizado ^{18}F -FMISO para a obtenção da imagem funcional PET para definir o volume-alvo biológico (BTV) hipóxico e têm sugerido existir potencial para efectuar escalonamento de dose, sobre este sub-volume (Rajendran *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2008; Thorwarth *et al.*, 2007).

Um outro marcador de hipóxia, cuja estrutura química está representada na figura 15, é o Cu-diacetil-bis(N4-metiltiosemicarbazona), o Cu-ATSM, que pode ser marcado com vários isótopos de cobre, como o cobre-60 (^{60}Cu), o cobre-61 (^{61}Cu), o cobre-62 (^{62}Cu) e o cobre-64 (^{64}Cu), dependente das disponibilidades. O ^{64}Cu parece ser o isótopo mais promissor, dos isótopos estudados (Bourgeois *et al.*, 2011). Diversos estudos de captação de ^{64}Cu -ATSM, em modelos animais têm demonstrado existir uma correlação entre a captação de ^{64}Cu -ATSM e a pO_2 (Matsumoto *et al.*, 2007).

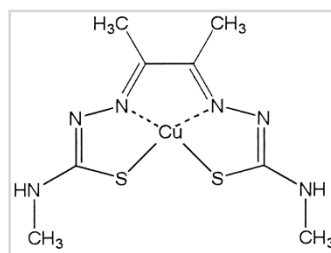


Figura 15 – Estrutura química do Cu-ATSM

A complexidade dos mecanismos que envolvem a hipóxia tumoral faz com que não exista o radiotraçador de hipóxia ideal. Nenhum dos marcadores de

hipóxiasintetizados até ao momento, reúne as características óptimas para o efeito (Abrantes, 2013).

5.2.2. Quantificação

A Medicina Nuclear, e a tomografia por emissão de positrões em particular, trouxeram à comunidade médica a expectativa da quantificação metabólica. Além da interpretação da imagem, muito dependente do observador, a possibilidade de objectivar a análise feita, foi sendo perseguida desde os primeiros tempos de desenvolvimento do método.

O *standardizeduptakevalue* (*SUV*) surge como um valor capaz de acautelar variáveis como a massa do doente, os valores da actividade administrada e a concentração da actividade radioactiva (Kinahan, 2010).

A expressão básica para cálculo do SUV é

$$SUV = \frac{r}{a' / w}$$

onde r representa a concentração da actividade radioactiva em kBq/ml, medida numa região de interesse (ROI), a' representa a actividade injectada em MBq, corrigida para o decaimento físico, e w a massa do doente, em gramas (g).

Existem, no entanto, uma enorme quantidade de variáveis capazes de introduzir *bias* no cálculo da captação tumoral de glicose ou na conversão das contagens para SUV. A possibilidade de quantificar a captação do radiofármaco através dos SUV facilitaria a comparação dos resultados obtidos pela imagem funcional, intra e entre doentes (Keyes, 1995). De facto, factores de ordem física e/ou biológica, ou ainda inconsistências provenientes das diferentes metodologias de aquisição, processamento e análise da imagem impactam no cálculo do SUV (Kinahan & Fletcher, 2010).

Factores relacionados com a física da imagem são a resolução espacial e as contagens efectivas totais, que determinam conjuntamente a relação sinal/ruído. Estes factores têm frequentemente que ver com características do próprio

equipamento, como são exemplo as características do cintilador ou a electrónica do detector (Cherry *et al.*, 2003).

O próprio estado do doente pode induzir variabilidade no SUV. Estudos históricos correlacionaram o estado glicémico do indivíduo com os valores obtidos de captação (Wahl *et al.*, 1992; Crippa *et al.*, 1997; Diederichs *et al.*, 1998;), com o estado hiperglicémico a implicar menor captação de ^{18}F -FDG, por inibição competitiva (Almuhaideb *et al.*, 2011). A ingestão calórica e a prescrição de insulina estão estritamente regulamentadas nos protocolos de aquisição de imagem PET com ^{18}F -FDG (Bombardieri *et al.*, 2003; Delbeke *et al.*, 2006; Surasi *et al.*, 2014). Outra variável interessante é a função renal, sendo que uma função renal deficitária está associada a SUVs elevados (Kinahan & Fletcher, 2010).

Determinados procedimentos relacionados com o exame propriamente dito, como o tempo que medeia entre a administração endovenosa de ^{18}F -FDG e o início do *scanning* ou a medida da actividade residual de radiofármaco na seringa, afectam o cálculo de SUV e conduzem a recomendações específicas que condicionam os procedimentos para a realização da imagem PET. Ignorar a actividade residual existente na seringa, traduz-se num erro no cálculo de SUV, de aproximadamente 2% (Kinahan & Fletcher, 2010).

Variáveis relacionadas com o processamento de dados podem afectar o cálculo do SUV. A introdução de factores de correcção, em especial a correcção da atenuação e a reconstrução de imagem, são exemplos dessas variáveis (Kinahan & Fletcher, 2010).

Após a reconstrução de imagem e para o cálculo do SUV, é necessário conhecer características próprias dos *scanners*, como o factor de calibração. Esses factores são medidos frequentemente, com recurso a fantasmas (Lockhart *et al.*, 2011).

Alterações continuadas na calibração do *scanner* aumentam a variabilidade dos valores de SUV em 3%, enquanto que intervenções dependentes do operador, acrescentam mais 1 a 3% a esta variabilidade (Kinahan, 2010).

Seria interessante que o SUV permitisse, por exemplo, obter uma diferenciação entre lesão de características benignas e lesão de características malignas. Alguns autores adiantaram que um valor de SUV superior a 2,5 traduziria uma lesão maligna, aparecendo este valor como indicador de lesão benigna versus maligna, no entanto, tal não foi validado (Visser *et al.*, 2010). Regiões com fenómenos inflamatórios podem apresentar SUV elevados, enquanto em áreas que apresentam SUV muito baixos não se pode excluir a presença de células tumorais malignas, uma vez que podem tratar-se de áreas correspondentes a tumores de crescimento lento. Os SUV são portanto passíveis de interpretações enviesadas (Lucignani, 2009; Kinahan & Fletcher, 2010).

A medição e/ou delineamento de uma zona de captação numa imagem PET, é um desafio que se coloca frequentemente ao radioncologista, quando efectua o planeamento de radioterapia. As diferentes técnicas de delineamento levam a diferentes volumetrias, particularmente em tumores heterogéneos (Nestle *et al.*, 2005). Lesões de dimensões reduzidas são condicionadas pelo efeito de volume parcial já mencionado e por outros parâmetros como a relação sinal/ruído, ou o *smoothing* introduzido na reconstrução da imagem, o que dificulta a determinação das regiões de interesse (Ford *et al.*, 2006).

A necessidade de métricas que sirvam os objectivos para os quais o PET é utilizado, nomeadamente no diagnóstico e no estadiamento de tumores malignos, na avaliação da resposta à terapêutica, no planeamento de radioterapia e ainda na investigação de novos fármacos tem levado ao cálculo de diferentes parâmetros, tornando crítica a escolha do método de análise da captação do radiotraçador. Existem diversos métodos de medição da captação, todos tendo subjacente a definição de uma determinada região de interesse, previamente seleccionada pelo observador. São exemplos o SUV médio (SUV_{med}), o SUV máximo ($SUV_{máx}$), o valor médio de SUV determinado numa região de dimensões fixas, o SUV integrado (Larson *et al.*, 1999; Ott *et al.*, 2003), entre outros. O SUV_{med} surge como uma medida média das captações, numa determinada região, se não existisse perda de

resolução ou incertezas nos limites da área considerada. O $SUV_{m\acute{a}x}$, correspondente a um valor de captação máxima verificada dentro dos limites de uma região de interesse e parece ser o mais replicável, embora possa reflectir um valor máximo, de entre os valores medidos, que exista num único pixel, e não sendo portanto verdadeiramente informativo, da expressão da actividade metabólica subjacente (Doot *et al.*, 2010; Kinahan, 2010).

6. MÉTODOS DE IMAGEM AVANÇADA E PLANEAMENTO EM RADIOTERAPIA – O CONTRIBUTO DA IMAGEM MOLECULAR

O planeamento de radioterapia assenta na identificação e posterior delineamento de volumes-alvo, definidos pela *International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50 e 62* (Purdy, 2004) e são conhecidos como o *gross tumour volume*(GTV), o *clinical target volume*(CTV) e o *planning target volume*(PTV). O GTV é o volume tumoral propriamente dito. O CTV define-se tendo em consideração o conhecimento do comportamento biológico do tumor e as extensões sub-clínicas da doença, para lá das margens tumorais (Gnep & Mazon, 2013). O PTV assume as incertezas relacionadas com a dinâmica interna dos órgãos e os erros de *set-up* que ocorrem, durante as sessões de tratamento (*intrafraction errors*) ou entre sessões (*inter-fraction errors*) (Chan, 2008). Todos os volumes mencionados são volumes de tratamento estabelecidos na prática clínica corrente, em Radioterapia. Desde 1980 que a Radioterapia tem vindo a incorporar métodos de imagem, na sua actividade de planeamento, para delineamento dos volumes-alvo. O advento das técnicas de imagem avançada, como a tomografia computadorizada por emissão de fotão único (SPECT), a RMN, a RM funcional, a RM espectroscópica e a tomografia computadorizada 4-D (4D-CT), que têm vindo gradualmente a ser integradas, trouxeram um novo impulso às técnicas de administração/distribuição de radiação (Gnep, 2013). O *American College of Radiology* em 2009, levou a cabo um

estudo em que aplicou um questionário a radioncologistas, sobre a utilização de técnicas de imagem avançada no delineamento de volumes. À época, apesar de a maioria dos radioncologistas usarem estas técnicas em menos de metade dos seus doentes, foi claro que a sua utilização estava em notória expansão (Simpson *et al.*, 2009).

O radiotraçador ^{18}F -FDG é um análogo da glicose, marcado com Flúor-18, que é incorporado na célula tumoral, através de um mecanismo transportador de glicose, depois de ser fosforilado pela hexocinase II (Saha, 2010). A biodistribuição normal do ^{18}F -FDG mostra que órgãos como o cérebro ou o coração, que têm caracteristicamente altas taxas de utilização de glicose, captam intensamente ^{18}F -FDG. A actividade da ^{18}F -FDG é também intensa no sistema colector renal e na bexiga, já que o sistema urinário representa a via de excreção (Even-Sapir, 2010). Estas características podem impedir a avaliação clínica por PET com ^{18}F -FDG mas a combinação da TC com PET resolveu este problema latente em especial por a imagem de PET e de TC serem adquiridas no mesmo equipamento e sem qualquer mobilização do doente.

No ano 2000 foi proposto por Ling e colaboradores, *biological target volume* (BTV), um conceito de volume-alvo inovador, a ser incluído no conjunto dos volumes habitualmente considerados na prescrição de radioterapia, o GTV, o CTV e o PTV. Ling e os seus colaboradores formularam a hipótese de o BTV poder ser obtido a partir das imagens que traduzem o comportamento biológico do tumor, contribuindo para aumentar a precisão do delineamento e otimizar a distribuição da dose durante a irradiação (Ling *et al.*, 2000). Com a integração do PET/CT no planeamento de radioterapia foi possível obter informação molecular valiosa, da biologia tumoral e da sua extensão (MacManus *et al.*, 2008).

Na actualidade, a inclusão do ^{18}F -FDG-PET/CT na actividade diária de planeamento, nomeadamente em tumores da cabeça e pescoço (H&N) e no carcinoma do pulmão de não pequenas células (NSCLC) sublinhou o interesse do *biological target volume*, tendo em conta as características do radiotraçador mais frequentemente usado em

Oncologia, o ^{18}F -FDG, nomeadamente a sua disponibilidade e comportamento molecular (Gupta & Beriwal, 2010; Niyazi *et al.*, 2013; Rusten *et al.*, 2013).

Outros processos biológicos que podem ser usados para imagem com PET/CT incluem para além do metabolismo da glicose, a proliferação celular e a hipóxia, todos de interesse na neoplasia maligna do colo do útero (Rajendran *et al.*, 2006; Kumar *et al.*, 2008; MacManus *et al.*, 2008). Em relação à avaliação da hipóxia no carcinoma do colo do útero, um estudo recente usou ^{18}F -fluoroazomicinarabinosídeo (^{18}F -FAZA), como radiotraçador para PET/CT (Schuetz *et al.*, 2010).

A possibilidade de utilização da imagem molecular no planeamento de radioterapia adquire maior expressão, uma vez que aparentemente um tumor não exhibe actividade funcional uniforme em toda a sua extensão. Diferentes áreas tumorais têm diferentes comportamentos metabólicos, daí que os radioncologistas tenham focalizado a sua atenção para a possibilidade de uma nova distribuição de dose que, até à data, estava ancorada no conceito de dose homogénea a envolver todo o PTV (Devic, 2013).

Os radiotraçadores correctos, traduzindo os sinais biológicos decorrentes dos processos metabólicos subjacentes, podem ser usados para identificar biologicamente diferentes regiões, de uma mesma formação tumoral e poderiam teoricamente ser usados para aplicar os conceitos de *dose painting* de *dose sculpting* radioterapia (Ling *et al.*, 2000). Assim, áreas tumorais potencialmente radorresistentes poderiam ser tratadas com doses muito mais elevadas, e portanto mais efectivas, isto é, possibilitariam uma verdadeira escalada de dose (*dose escalation*) (Thorwarth *et al.*, 2007; MacManus *et al.*, 2008).

Uma vez identificado o alvo tumoral, o radioncologista enfrenta a etapa do delineamento, necessitando quer de informação estrutural e anatómica proveniente da TC, quer das unidades de Hounsfield para cálculo dosimétrico e ainda da informação funcional proveniente da PET/CT. Para além dessa necessidade, deverá ter em conta que, na maioria dos casos, a TC de planeamento é adquirida num

momento distinto daquele em que foi realizada a PET/CT (Paulino & Johnstone, 2004).

É consensual que o posicionamento correcto e reproduzível do doente é crucial em radioterapia, quer na fase de planeamento, quer durante o curso do tratamento. Em algumas circunstâncias, como no caso do cancro do colo do útero, com indicação para tratamento por radioterapia, são introduzidos marcadores fiduciais, durante o exame físico, para uma melhor utilização das imagens em fase de planeamento e simulação de tratamento.

O delineamento dos volumes-alvo com PET pode ser afectado pela baixa resolução espacial deste método de imagem. As margens difusas, a escala de cor utilizada, a janela de visualização considerada, o contraste alvo-fundo e a existência de estruturas próximas, ávidas para ^{18}F -FDG, perturbam o delineamento utilizando imagem PET. A associação da TC parece compensar estas insuficiências (MacManus *et al.*, 2008).

Têm sido descritos diversos métodos para delineamento do BTV, a maioria deles desenvolvidos para aplicação nos NSCLC e nos tumores H&N. São exemplos de métodos para delineamento o método visual, o método SUV, o método do limiar constante, o método do halo, o método da razão alvo/fundo e métodos automáticos e semi-automáticos (Paulino & Johnstone, 2004).

Dos métodos de delineamento mencionados o método visual é o mais comumente usado na prática clínica e baseia-se na interpretação do radioncologista e/ou do nuclearista (Leong & Everitt, 2006). Alguns investigadores têm também utilizado para o delineamento do BTV um método que estabelece um valor pré-definido de SUV, comparando-o com a actividade de fundo (Wang & Schultz, 2006). Um outro método de delineamento é o método do limiar constante, que usa uma percentagem de 40 a 50% do SUV máximo (Brianzoni & Rossi, 2005; Lazzari *et al.*, 2014). O método do halo identifica, como indica a designação, um halo envolvendo as áreas de SUV máximo, utilizando-o no delineamento do BTV (Ashmalla & Rafla, 2005). O método por vezes utilizado é o da razão alvo/fundo que usa um algoritmo de

segmentação baseado no sinal de fundo (Geets X *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2013). Os métodos automáticos e semi-automáticos de delineamento são mais objectivos e reduzem a variabilidade inter-observador mas são incapazes de distinguir entre a captação relacionada com processos metabólicos tumorais e a captação relacionada com processos inflamatórios concomitantes, ou captação decorrente do estado fisiológico normal. Estes métodos parecem funcionar bem em fantasmas e menos bem em situação real. Volumes obtidos a partir destes métodos devem ser cuidadosamente editados, avaliados e, eventualmente, corrigidos (MacManus *et al.*, 2008; Simpson *et al.*, 2009;).

Existem, na actualidade, sistemas de *software* capazes de permitir delineamentos sobre imagem, resultante de co-registo TC-TC, TC-PET/TC, TC-RM que utilizam auto-segmentação ou segmentação semi-automática e algoritmos de deformação rígida e/ou elástica (Figura 16).

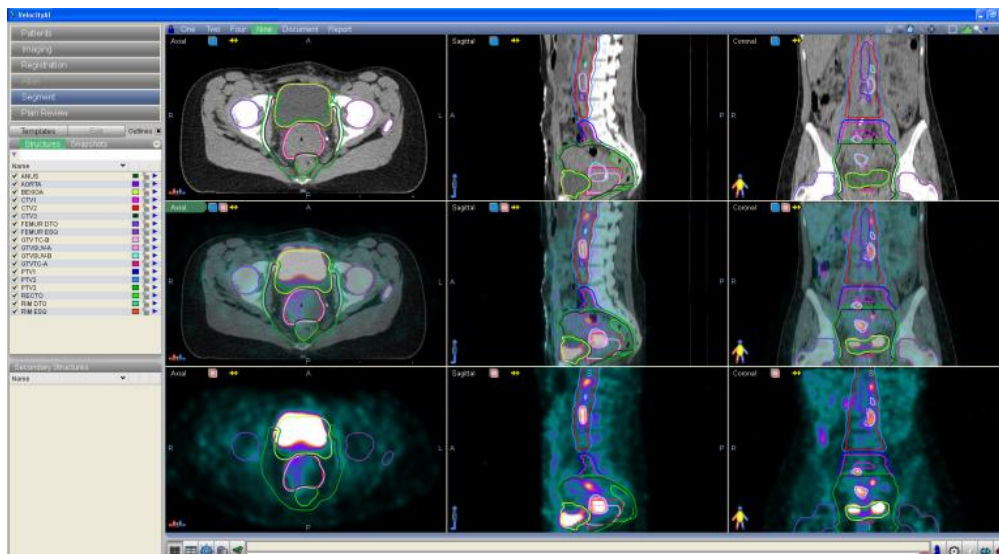


Figura 16 – Delineamento de volumes no carcinoma do colo do útero, usando fusão TC-PET/TC. De notar que estão delineados volume-alvo e volumes de órgãos de risco em TC de planeamento (1ª linha), em PET (3ª linha) e em imagem resultante da fusão da TC de planeamento com PET (2ª linha). (*software Velocity AI®*), IPOC, 2012

A PET/CT poderá ainda ter aplicabilidade no desenvolvimento de um conceito emergente de radioterapia, a radioterapia adaptativa, seja na radioterapia externa, seja na braquiterapia guiada por imagem, permitindo o escalonamento de dose (Lin

et al., 2007; Pötter *et al.*, 2011). Este conceito inovador de radioterapia implica a alteração gradual dos volumes e a alteração da técnica de distribuição da dose de radiação, consoante a resposta tumoral à terapêutica, durante o curso de radioterapia, tendo subjacente alterações de SUV, na imagem molecular obtida com ^{18}F -FDG PET/CT (Schwarz *et al.*, 2008; Pötter *et al.*, 2011).

O *Standardized Uptake Value* (SUV) terá de ser redefinido, por forma a aumentar a precisão da informação para o delineamento dos volumes, uma vez que o cálculo da captação de ^{18}F -FDG pela lesão tumoral, pode introduzir *bias* na quantificação da imagem (Kinahan & Fletcher, 2010).

Poder-se-á concluir que o ^{18}F -FDG PET/CT é, na actualidade, o método que melhor informação funcional possibilita, traduzindo a extensão tumoral e o comportamento metabólico dependente do consumo de glicose por numerosas neoplasias. A disponibilidade do radiotraçador, o ^{18}F -FDG, assim como a sua aprovação para uso clínico por parte das agências do medicamento, associado às suas características, são responsáveis pelo uso e pela disseminação do PET/CT, na prática clínica, em todo o mundo.

O carcinoma do colo do útero, em estadio localmente avançado, permanece um problema *major* para os radioncologistas, em razão do seu prognóstico, da sua reduzida radiosensibilidade e da necessidade de utilização de campos extensos para tratamento por radioterapia, condicionando iatrogenia significativa (Salama *et al.*, 2006; Jensen *et al.*, 2013).

Parece inevitável a integração da imagem molecular no planeamento inicial da radioterapia para o carcinoma do colo do útero e para o replaneamento durante o tratamento, seguindo um padrão de dose-resposta, como preconiza a radioterapia adaptativa. Esta abordagem possibilitará o escalonamento de dose e o ganho terapêutico, essenciais para o carcinoma do colo do útero, cujo controlo local é dose-dependente (Zhang *et al.*, 2013).

Será necessário prosseguir a investigação focalizada no melhor método para a completa integração da ^{18}F -FDG PET/CT no planeamento de radioterapia, com uma abordagem quantitativa estruturada, sistemática e uniforme.

CAPÍTULO II – OBJETIVOS

O objectivo principal deste trabalho foi o de avaliar a informação ou informações que a ^{18}F -FDG PET/CT pode trazer ao diagnóstico e/ou à terapêutica, em Oncologia. Este exame tornou-se uma ferramenta de valor maior, para diagnóstico e estadiamento, mas também para a tomada de decisão terapêutica e a avaliação de resposta ao tratamento.

É sabido que a imagem funcional e, em particular, a tomografia por emissão de positrões (PET) com fluorodesoxiglicose marcada com flúor-18 (^{18}F -FDG), trouxe à comunidade médica a expectativa da quantificação do metabolismo. Esta quantificação acrescentaria, à interpretação da imagem, objectividade, permitindo a comparação de exames de diferentes doentes e/ou do mesmo doente, em processos avaliativos diferentes, no decurso da sua doença.

A recomendação actual é que a quantificação, sob a forma de *Standardized Uptake Value* (SUV), para uma ou várias regiões de interesse (ROI), seleccionadas pelo operador, seja incorporada no relatório que acompanha a interpretação da imagem. Na prática, o SUV é afectado por uma variedade de factores de ordem física, biológica e/ou de processamento, alguns dos quais intrínsecos ao próprio equipamento, e portanto, dificultando a possibilidade de obter comparações entre exames. Além disso, a captação de ^{18}F -FDG existe também em locais onde há processos de natureza inflamatória ou infecciosa, podendo traduzir-se em valores elevados de SUV. Por outro lado, valores baixos de SUV, não significa que traduzam ausência de actividade metabólica tumoral, uma vez que podem corresponder a tumores de baixa actividade mitótica e portanto de crescimento lento.

Também a Radioterapia, modalidade de tratamento oncológico, que utiliza radiações ionizantes, incorporou rapidamente o PET/CT no seu *workflow*, de tal forma que foram desenvolvidos sistemas de planeamento sofisticados, que permitem fusão de imagens, obtidas em diferentes momentos, com recurso a algoritmos de deformação rígida e/ou elástica.

Na prática, a utilização de PET/CT em planeamento de radioterapia, implica o reconhecimento dos limites correctos do volume considerado (*edges*). Este volume é designado por *biological target volume* (BTV), constituindo na realidade um subvolume interessante para dirigir a dose máxima de radiação. As fronteiras/margens a estabelecer são fortemente dependentes do observador e baseadas, na maioria das vezes, em métodos que se baseiam na visualização directa, da zona de maior captação de ^{18}F -FDG, correspondente à maior actividade glicolítica. A periferia dessas zonas de maior actividade metabólica, tem uma tradução na imagem, de aparência mais “esbatida”, gerando alguma incerteza, no momento de delinear o volume tumoral.

A neoplasia do colo do útero constitui um bom modelo para estudo da doença neoplásica, por força das suas características de crescimento e de invasão local, regional e à distância. Os estadios de doença localmente avançada, IIB, IIIA e IIIB, são aqueles em que a radioterapia desempenha um papel mais relevante no esquema terapêutico, administrada concomitantemente com quimioterapia. Para além disso, a neoplasia do colo do útero tem características de doença hipóxica, radorresistente e quimiorresistente, sendo que a resposta tumoral à terapêutica por radiações ionizantes é dose-dependente. A escalada de dose é necessária para tratamento destes tumores por radioterapia, uma vez que as doses tumorocidas são muito elevadas, na ordem de grandeza dos 70 Gy.

Para atingir o objectivo principal a que nos propusemos, traçámos 3 objectivos secundários. Um desses objectivos passou por estudar um grupo de 32 mulheres, que partilhavam um diagnóstico oncológico comum, o carcinoma do colo do útero, todas classificadas no Estadio IIB, IIIA ou IIIB (FIGO) e todas efectuando ^{18}F -FDG

PET/CT aquando do diagnóstico, exames estes adquiridos em dois equipamentos diferentes de PET/CT.

Outro objectivo secundário foi encontrar uma metodologia capaz de ultrapassar as variáveis que condicionam a quantificação actualmente efectuada em PET/CT, e que permitisse alguma uniformização das imagens, uma vez que se tratavam de exames de diferentes doentes e de proveniências diversas.

O terceiro objectivo secundário foi a aplicação do método encontrado, às imagens de PET/CT obtidas no estudo do grupo de doentes mencionado, analisando a mais-valia deste método de imagem molecular no diagnóstico da lesão tumoral primária, da sua possível extensão linfática e disseminação à distância, e para efeitos de delineamento de volumes em radioterapia.

CAPÍTULO III – MATERIAL E MÉTODOS

1. MATERIAL

1.1. EQUIPAMENTO

1.1.1. De PET/CT

A PET/CT foi realizada com dois equipamentos diferentes, o *Philips Gemini GXL* e o *Siemens BIOGRAPH-6* (Figura 17). Os detectores destes dois equipamentos são diferentes. O PET/CT *Philips Gemini GXL* está equipado com um detector de ortosilicato de gadolínio, Gd_2SiO_2 (GSO), enquanto o *Siemens BIOGRAPH-6* está equipado com um detector de ortosilicato de lutécio, $Lu_2SiO_5(Ce)$ (LSO).

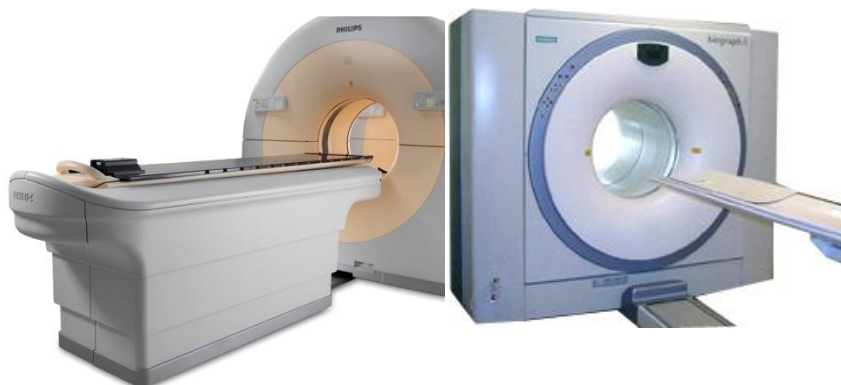


Figura 17 – Equipamentos de PET/CT. À esquerda encontra-se o equipamento *Philips® Gemini GXL* e à direita o equipamento *PET/CT BIOGRAPH 6 – Siemens®*

1.1.2. De TC de Planeamento

O equipamento utilizado para a tomografia computadorizada de planeamento foi um *Siemens Somaton Sensation Open* (Figura 18). Trata-se de um tomógrafo de 3ª

geração, helicoidal, multicorte, com um gerador de 50 kW e uma rápida rotação da *gantry*. A abertura da *gantry* é de 82 cm e tem uma capacidade de reconstrução de imagens, em campos extensos, o que a torna adequada para o planeamento de radioterapia. O tubo de raio-X tem um arrefecimento rápido do ânodo, o que lhe diminui os *downtimes* para arrefecimento. Tem como equipamento acessório um tampo plano e rígido para a mesa e um sistema de lasers de posicionamento, adequados a procedimentos de simulação virtual.



Figura 18 – TC de planeamento - Siemens® Somaton Sensation Open

1.1.3. Sistema de planeamento: Sistema VelocityAI®

O Sistema *Velocity Advance Imaging*® é um sistema de gestão e de processamento de imagem, com um conjunto de ferramentas para aquisição de imagem, definição de volumes, fusão e adaptação dinâmica, que possibilita a optimização dos planos de tratamento de radioterapia.

Este sistema permite utilizar dados de múltiplas modalidades de imagem incluindo informação biológica e metabólica. Utiliza algoritmos de fusão rígida e algoritmos de fusão deformável, permitindo estes, fusão e co-registo de imagens, a partir de *sets* adquiridos com posicionamentos diferentes.

O sistema *VelocityAI*® regista automaticamente qualquer combinação de TC (tomografia computadorizada), CBCT (do inglês, *cone beam computed tomography*),

RM (ressonância magnética), SPECT (do inglês, *single photon emission computed tomography*), PET (do inglês, *positron emission tomography*) e objectos DICOM-RT (do inglês, *digital imaging and communications in medicine-radiotherapy*) e permite re-planear ao efectuar uma extensão adaptativa dos contornos obtidos, em cada momento, no decurso do tratamento.

1.1.4. OsiriX Imaging Software®

O OsiriX® é um *software* de processamento de imagem dedicado a imagens DICOM, com origem num equipamento de imagem, seja ele de RM, TC, PET, PET/CT, SPECT-TC, ou outro. O OsiriX® tem sido desenvolvido para navegação e para visualização de imagens multimodais e multidimensionais (2D a 5D *viewer*). É também uma estação de trabalho DICOM PACS (do inglês, *picture archiving and communication system*) para imagem e para processamento de imagem, com aplicabilidade em investigação médica, na imagem funcional, na imagem 3D, na microscopia confocal e na imagem molecular.

1.1.5. Mevislab Software®

A plataforma de *software* Mevislab® permite a criação rápida de visualização e de processamento de imagem médica. Numa primeira abordagem estes protótipos são elaborados seguindo um paradigma de programação visual icónica, como se representa na figura seguinte (Figura 19).

Uma rede é composta por blocos funcionais que encapsulam tarefas específicas que se agrupam em diversas classes fundamentais: leitura e escrita de imagens, processamento, gestão de regiões de interesse e visualização multidimensional.

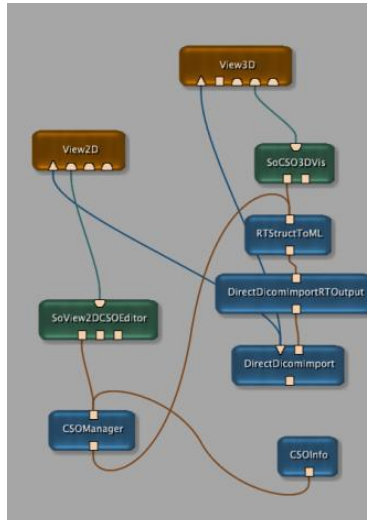


Figura 19 - Programação visual na plataforma Mevislab®

1.2. GRUPO DE DOENTES – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram estudadas 33 mulheres, que cumpriram o protocolo de diagnóstico e de estadiamento preconizado para o efeito no IPOC, com avaliação clínica, imagiológica e analítica inicial, e que deram o seu consentimento informado, para inclusão no estudo, segundo os termos propostos pela Convenção de Helsínquia. O projecto foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

A classificação por estadios efectuada é a recomendada pela FIGO.

Para a introdução das doentes no estudo foram estabelecidos os vários critérios de inclusão que incluíam o haver diagnóstico histológico de carcinoma invasivo do colo do útero, o estadio de doença ser localmente avançada segundo a Classificação da FIGO, ou seja, estadios IIB, IIIA e IIIB, as doentes terem avaliação pré-tratamento com PET/CT com ^{18}F -FDG, as doentes terem sido submetidas a tratamento de radioquimioterapia concomitante, com ou sem braquiterapia, ou então radioterapia exclusiva, com ou sem braquiterapia, e ter havido planeamento de radioterapia, para

cada caso, efectuado com recurso a fusão de imagens de PET/CT e TC de planeamento.

Das trinta e três doentes recrutadas inicialmente foi excluída uma, por ter um estadio inicial de doença, correspondente a IB, que efectuou tratamento com radioquimioterapia, por não reunir condições médicas, para a realização de cirurgia.

Duas doentes, das 32 doentes incluídas, foram submetidas a 2ª avaliação por PET/CT. Assim, uma destas duas doentes efectuou PET/CT após o curso de radioterapia externa e em período de avaliação, para incremento de dose por braquiterapia, e a outra doente efectuou PET/CT, em período de *follow-up*, 25 meses após finalização de todo o esquema terapêutico prescrito.

As mulheres incluídas no presente estudo têm idades compreendidas entre os 30 e os 86 anos, idades estas correspondentes à data do diagnóstico, com uma mediana de 54,5 anos.

O diagnóstico histológico, obtido a partir do material recolhido por biópsia da lesão tumoral, foi maioritariamente (em 26 doentes) de carcinoma de células escamosas, o que corresponde a 81,3% e de adenocarcinoma em 6 doentes, o que corresponde a 18,8% (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das doentes por resultados histológico.

Tipo Histológico	Frequência	Percentagem
Carcinoma de células escamosas	26	81,3%
Adenocarcinoma	6	18,8%

O protocolo de estadiamento efectuado permitiu classificar 13 doentes em estadio IIB (FIGO), ou seja, 40,6% da amostra e 19 doentes, em estadio IIIB (FIGO), a que corresponde uma percentagem de 59,4% da amostra.

Todas as doentes, durante a avaliação clínica, exibiram bom estado geral, tendo sido usado na sistematização do estado geral, a escala de *Karnofsky*(Anexo 4). A

maioria das doentes (84,4%) apresentou um índice de *Karnofsky* de 90 a 100% e apenas 15,6% apresentaram um índice de 80%, correspondendo a actividade normal com esforço e alguns sinais e sintomas da doença.

Os casos clínicos foram avaliados por uma equipa médica multidisciplinar, dedicada e experiente, constituída por um ginecologista, um oncologista médico e um radioncologista, para definição da orientação terapêutica *major*. A terapêutica prescrita foi, na maioria das situações, radioterapia com quimioterapia concomitante. Todas as doentes possuíam à data da realização da radioterapia, pelo menos um exame de imagem abdominal e pélvico (TC ou RM) e um PET/CT com ¹⁸F-FDG.

A radioterapia prescreveu doses de 180 a 200 cGy por sessão, até aos 50,4 Gy, sobre a lesão tumoral e territórios ganglionares ou até aos 59,4 Gy, sobre a lesão tumoral. A quimioterapia prescreveu cisplatina semanal, em monoterapia, administrando uma média de 50 mg/m² por via endovenosa.

Aos 50,4 Gy ou aos 59,4 Gy, as doentes foram observadas com o objectivo de se avaliarem as condições para incremento de dose com braquiterapia intra-cavitária, intra-uterina e vaginal, com *iridium-192*, guiada por TC e optimizada, tendo em conta os parâmetros de tolerância vesicais e rectais.

A dose total de radioterapia administrada sobre a lesão tumoral foi superior a 70 Gy, tendo a dose a administrar por braquiterapia, sidoprescrita aos pontos AA's, segundo o método dosimétrico de Manchester.

Todas as doentes após completarem o esquema terapêutico prescrito seguiram protocolo de vigilância clínica periódica.

2. MÉTODOS

2.1. METODOLOGIA ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* IBM® SPSS® *Statistics*, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, EUA). A análise descritiva das

variáveis quantitativas foi realizada pelo cálculo de estimadores de tendência central, de dispersão e de localização. As variáveis qualitativas foram reportadas pela sua frequência absoluta e relativa.

Na análise inferencial, foi avaliada a normalidade da distribuição das variáveis quantitativas segundo o teste de *Shapiro-Wilk*. Quando foram comparadas variáveis quantitativas entre dois grupos foi utilizado o teste t de *Student* para amostras independentes (no caso de se verificar normalidade da distribuição) ou o teste de *Mann-Whitney* (caso contrário). A correlação entre variáveis quantitativas foi realizada com recurso ao coeficiente de *Spearman*.

A comparação entre variáveis nominais foi realizada com recurso ao teste qui-quadrado ou ao teste exacto de Fisher. A selecção entre os dois testes foi feita segundo as regras de *Cochran*.

As curvas de sobrevivência foram obtidas segundo o método de *Kaplan-Meier*. A comparação entre curvas de sobrevivência para diferentes factores foi realizada com recurso ao teste *log-rank*.

Foi considerado um erro tipo I de 0,05 para todas as comparações.

2.2. METODOLOGIA DE AQUISIÇÃO E DE PROCESSAMENTO DA IMAGEM MOLECULAR

Todas as doentes envolvidas realizaram PET/CT com ^{18}F -FDG, solicitado com o objectivo de estadiamento e de planeamento para radioterapia.

Os exames foram efectuados de acordo com o protocolo do laboratório que inclui recomendação de jejum por um período mínimo de 4 horas, sedação prévia da doente com 5 mg de diazepam (opcional) e a medição da glicemia capilar, segundo um teste semi-quantitativo rápido. A administração do radiofármaco foi feita por via endovenosa, sendo a actividade injectada quantificada em mCi e dependente da avaliação ponderal. A actividade-padrão considerada para um adulto de 70 Kg de massa corporal foi de 10,0 mCi.

Após a administração do radiofármaco, a doente permanece em repouso absoluto durante 90 a 120 minutos, sendo posteriormente obtidas as imagens, primeiro de TC de baixa energia e, imediatamente após, as imagens PET de corpo inteiro. Estas duas imagens foram, pois, adquiridas em dois tempos distintos e sequenciais, e são posteriormente co-registadas.

As imagens da PET/CT foram enviadas em suporte de papel, conjuntamente com o relatório produzido e validado pelo médico especialista em Medicina Nuclear e em suporte digital, em registo DICOM.

No Serviço de Radioterapia as imagens foram descarregadas no sistema de gestão e de processamento de imagem, *VelocityAI*[®].

Todas as doentes fizeram uma TC abdominal e pélvica, em decúbito dorsal, sobre mesa plana e rígida, após alinhamento obtido pelo sistema de *lasers* existente, cujas coordenadas são tatuadas em cada doente, para reprodutibilidade do posicionamento futuro e para efeitos de simulação virtual. Para esta TC de planeamento, é recomendado às doentes repleção vesical. Nesta tomografia computadorizada, os cortes axiais têm uma espessura de 5 mm. As imagens obtidas são também importadas pelo sistema de gestão e de processamento de imagem *VelocityAI*[®].

Os conjuntos de imagens de PET/CT e de TC de planeamento são fundidos automaticamente pelo *software* do *VelocityAI*[®], que reconhece estruturas ósseas e que utiliza algoritmos de deformação rígida ou elástica. Para a realização de co-registo das imagens é inicialmente efectuado o co-registo TC de planeamento com CT da PET. Uma vez que as imagens PET se encontram co-registadas com as de CT adquiridas nesse exame, ficam, deste modo, co-registadas com a TC de planeamento.

As imagens obtidas pelo Sistema de Planeamento foram analisadas por dois observadores independentes, em estudo cego, ambos especialistas em Radioncologia, e designados observador A e observador B, para efeitos do presente estudo.

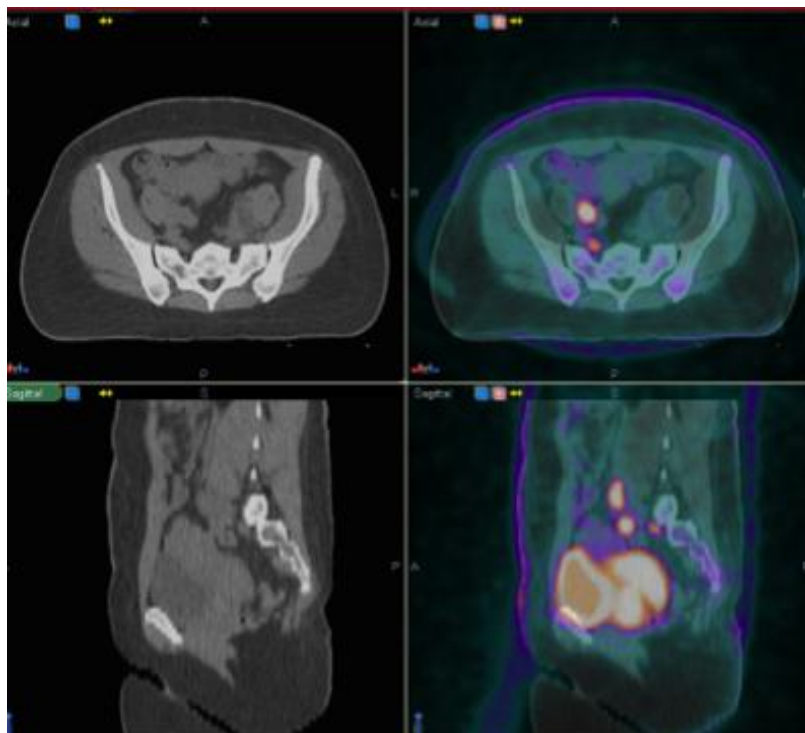


Figura 20 - Imagens axiais e de reconstrução sagital da TC de planeamento (à esquerda) e imagens co-registadas da TC de planeamento e PET/CT (*VelocityAI*[®], IPOC/2013)

Ambos os observadores, separadamente, efectuaram com as ferramentas disponíveis no sistema *VelocityAI*[®], o delineamento do volume tumoral-alvo (*gross tumor volume* – GTV) e, sempre que necessário, o delineamento do volume ganglionar para-aórtico, primeiro sobre as imagens da TC de planeamento e, posteriormente, sobre as imagens resultantes da fusão da PET/CT com a TC de planeamento (Figura 20). Obtiveram-se assim dois conjuntos de imagens, por doente. Um conjunto de imagens com os delineamentos resultantes do contributo morfo-anatómico da TC de planeamento e um segundo conjunto de imagens, com o delineamento de volumes de interesse, decorrentes do contributo morfo-anátomo-funcional, das imagens da TC de planeamento co-registadas com a imagem do PET/CT (Figura 21). Ambos os observadores utilizaram um código de cores diferente, entre si, para o delineamento, e recolheram os dados relacionados com a quantificação dos volumes obtidos, em cm³.

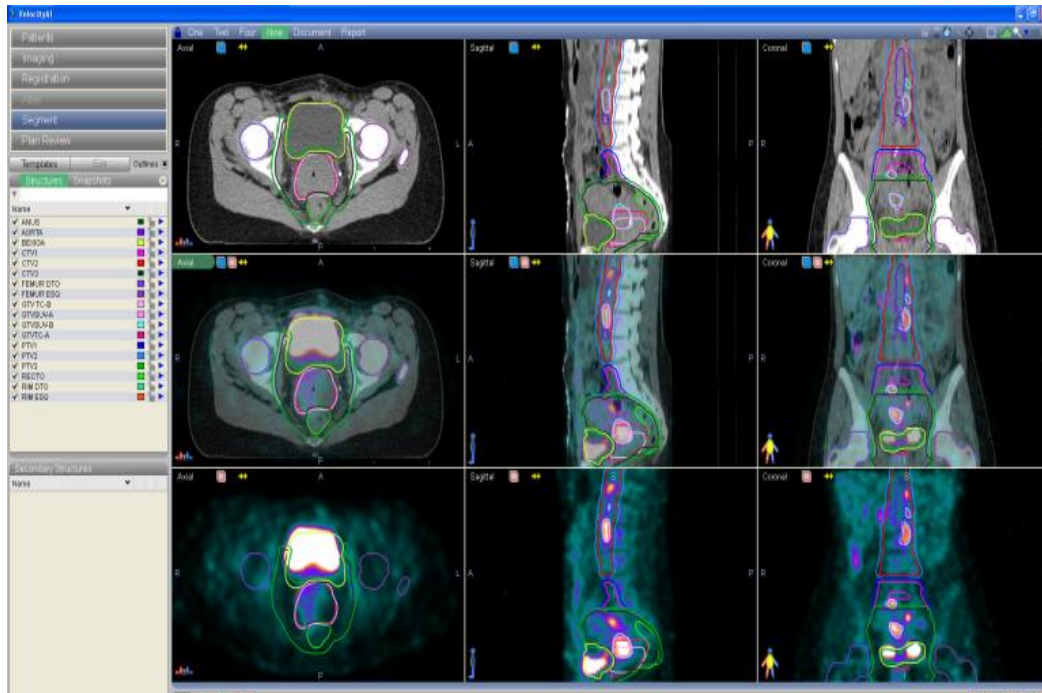


Figura 21 - Delineamentos sobre imagens da TC de planejamento (1ª linha), sobre imagens provenientes da fusão PET/CT/TC de planejamento (2ª linha) e sobre imagens PET (3ª linha) (VelocityAI®, IPOC/2013)

Num processo paralelo, os conjuntos de imagens da PET, da CT da PET e da TC de planejamento foram integrados no *software* de processamento de imagem OsiriX®, que permitiu obter, de forma semi-automática, a sincronização dos três exames. Assim, através de observação simultânea, o visualizador forneceu ao sistema a indicação do plano transaxial comum, encontrado com o recurso aos marcadores fiduciais implantados (na maioria das vezes) ou com o recurso a estruturas ósseas de referência, nomeadamente o bordo superior da sínfise púbica ou o bordo superior da zona acetabular, bilateralmente (Figura 22).

A partir desta fase, a navegação axial foi determinada por avanço ou recuo dum determinado número de cortes, sincronizado, para os três conjuntos de imagens considerados. Esse avanço ou recuo foi determinado pelos volumes de interesse previamente delineados, pelos observadores A e B, respectivamente.

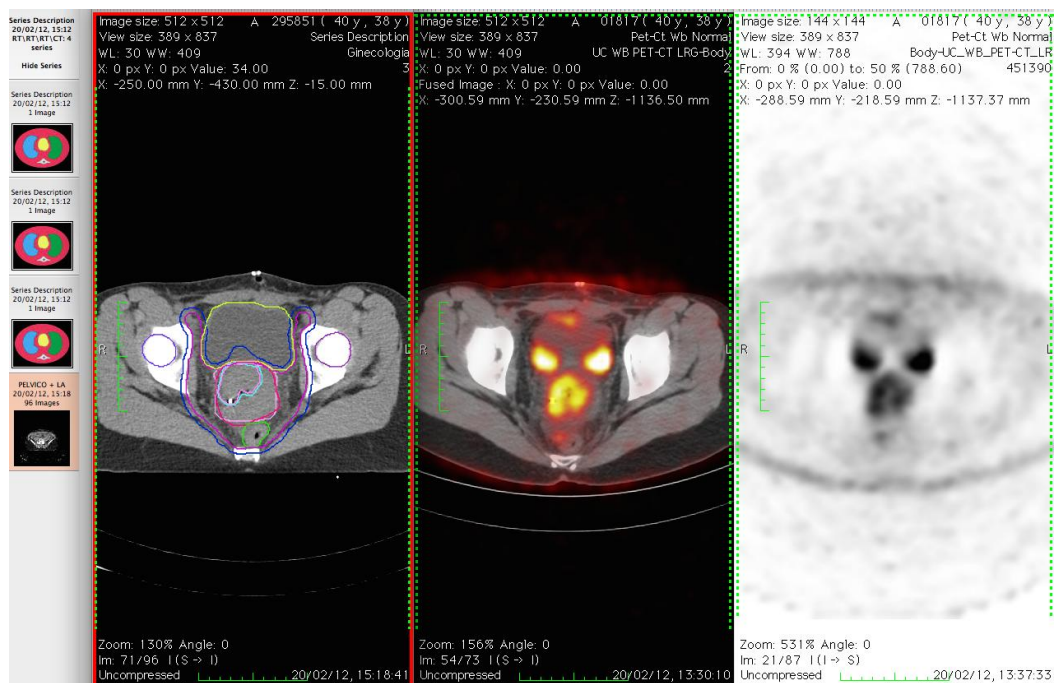


Figura 22 -Sincronização de imagens de TC de planeamento, PET/CT e PET (OsiriX®)

A TC de Planeamento, a PET e a PET/CT de cada doente, foram também integradas no *software* Mevislab. A programação efectuada, através dos blocos pré-concebidos para o efeito, permitiu a visualização imediata, tanto em 2D, como em 3D, possibilitando a análise das regiões de interesse consideradas, podendo recorrer-se à combinação de diferentes tabelas de cor, como abaixo se ilustra (Figuras 23 a 26).

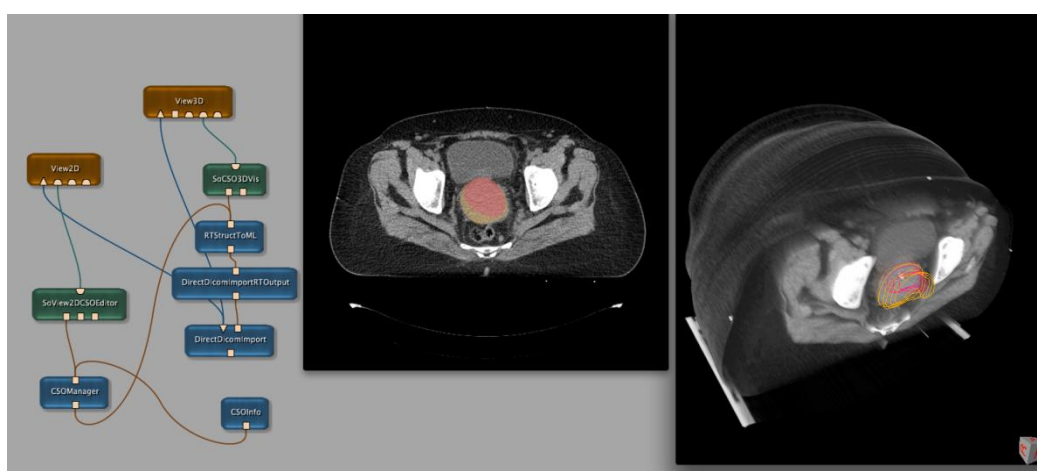


Figura 23– Visualização de imagens e volumes de interesse com MEVISLAB. À esquerda: conjunto de ícones correspondentes à programação. Ao centro: vista axial de TC com projecção de volume-alvo considerado por dois observadores independentes. À direita: reconstrução tridimensional da TC com representação de volume-alvo de dois observadores independentes.

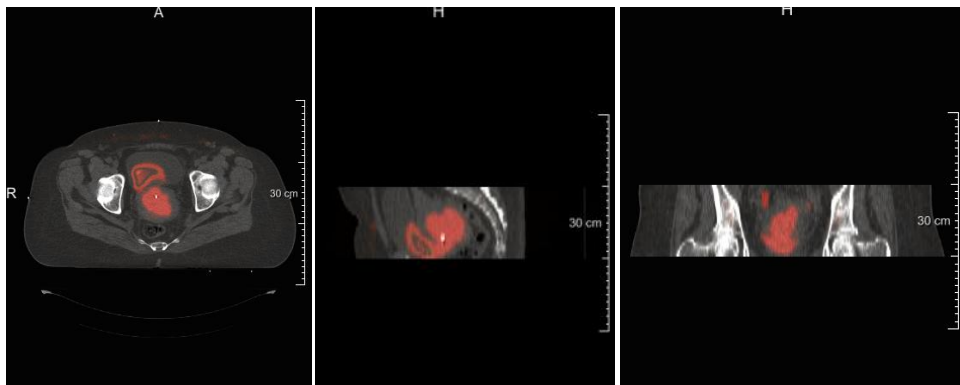


Figura 24– Projecção de volumes de interesse obtidos com a PET, sobre TC de planeamento com Mevislab. Corte axial (à esquerda), corte sagital (centro) e corte coronal (direita) de TC de planeamento com projecção de volumes de interesse.

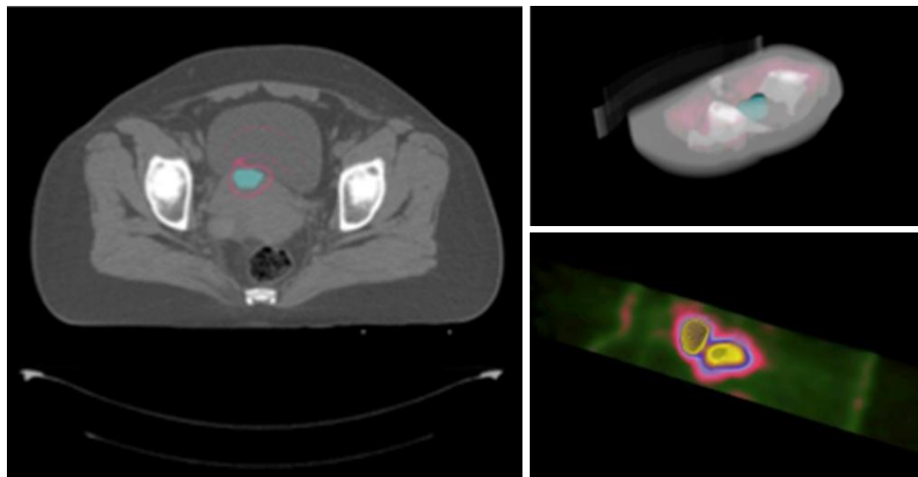


Figura 25– Possibilidade de visualização de volumes de interesse com Mevislab. À esquerda: corte axial de TC com volume de interesse. Em cima à direita: reconstrução 3D usando transparência. Em baixo à direita: vista oblíqua em reconstrução 3D dos volumes de interesse (a amarelo) projectados sobre captação em PET.

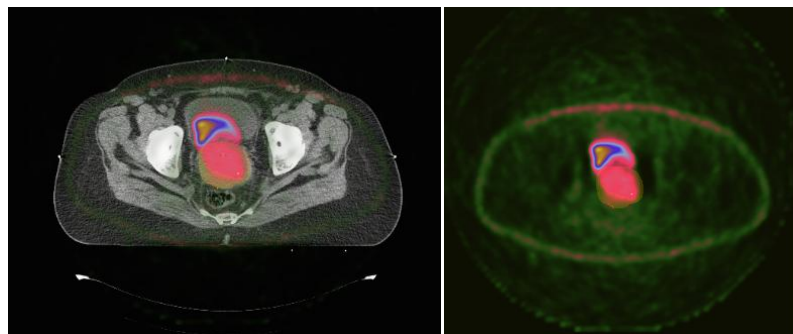


Figura 26– Possibilidade de visualização de volumes de interesse com o MEVISLAB.À esquerda: corte axial de TC com volume de interesse e captação de PET. À direita: vista axial em PET dos mesmos volumes de interesse.

Para melhor se perceber o tumor e eventuais extensões loco-regionais ou à distância, foi necessário desenvolver uma maneira de se quantificar a captação do ^{18}F -FDG em todo o volume, de modo a ser possível a comparação inter-doentes e intra-doentes. Com esse objectivo calculámos a fracção de captação normalizada (FCN), a qual foi definida como

$$FCN = \frac{C \times W(g)}{N_t}$$

onde C representa as contagens por voxel, W representa a massa corporal em gramas e N_t o número total de contagens. Com estes valores construiu-se uma imagem que nos permitiu avaliar as regiões onde essa fracção de captação normalizada se encontrava acima de um limiar.

Após a aplicação da FCN, e com recurso à plataforma de processamento e visualização de imagem Mevislab, foram obtidas para cada conjunto de imagens de PET/CT e para cada doente, visualizações independentes, nomeadamente, visualização planar independente, visualização 3D independente, visualização co-registada em modo multi-planar e visualização co-registada em modo 3D, com possibilidade de manipulação das cores durante a visualização, através da interacção com a tabela de cores (Figura 27).

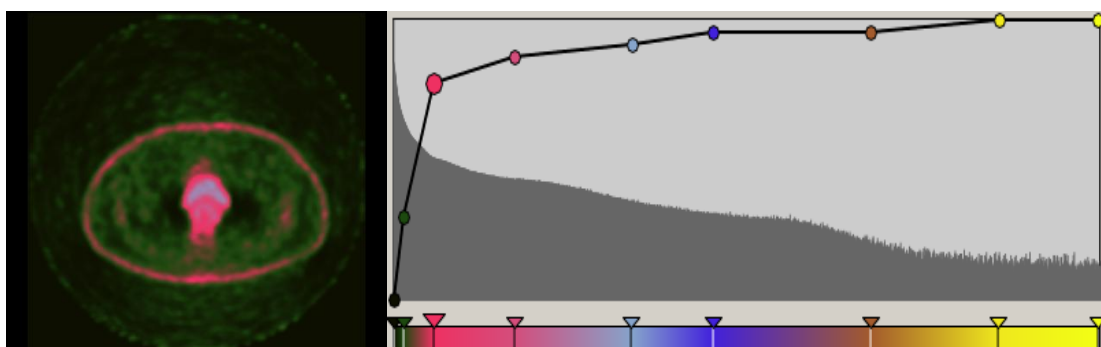


Figura 27 - Exemplo de corte PET, com actividade significativa na bexiga e tumor visualmente adjacente. Note-se que, apesar da gradação tonal, o número de cores é reduzido. A curva sobreposta à barra de cores define o nível de opacidade de cada cor.

As imagens obtidas pelo método de processamento descrito foram sistematicamente revistas e interpretadas por 3 observadores independentes, dois especialistas em medicina nuclear e um radioncologista, que dirigiram a sua atenção para a lesão primária, para a existência de adenopatias pélvicas e de adenopatias para-aórticas, e para a existência de lesões à distância. Os dados provenientes destas interpretações foram analisados estatisticamente. Foram ainda incluídos, nesta análise estatística, os resultados da interpretação das imagens “tradicionais” de PET/CT, veiculadas pelos relatórios clínicos dos exames, no que diz respeito à lesão primária, à existência de adenopatias loco-regionais e à existência de localizações metastáticas à distância.

Foram também alvo da mesma metodologia de processamento de imagem, além dos exames de PET/CT das 32 doentes, obtidos aquando do diagnóstico, dois exames de PET/CT adquiridos em momentos diferentes: um adquirido para efeitos de avaliação pós radioterapia externa e pré braquiterapia e outro obtido 25 meses após conclusão do tratamento, este, portanto, obtido em fase de catamnese. Nestes dois estudos de PET/CT, procedeu-se ainda a uma segmentação interactiva e seccional da bexiga, realizada por radioncologista, sobre as imagens da CT, suportada pelo algoritmo *livewire* (Poon *et al.*, 2008), obtendo uma máscara da região ocupada pela bexiga (Figuras 28 e 29).

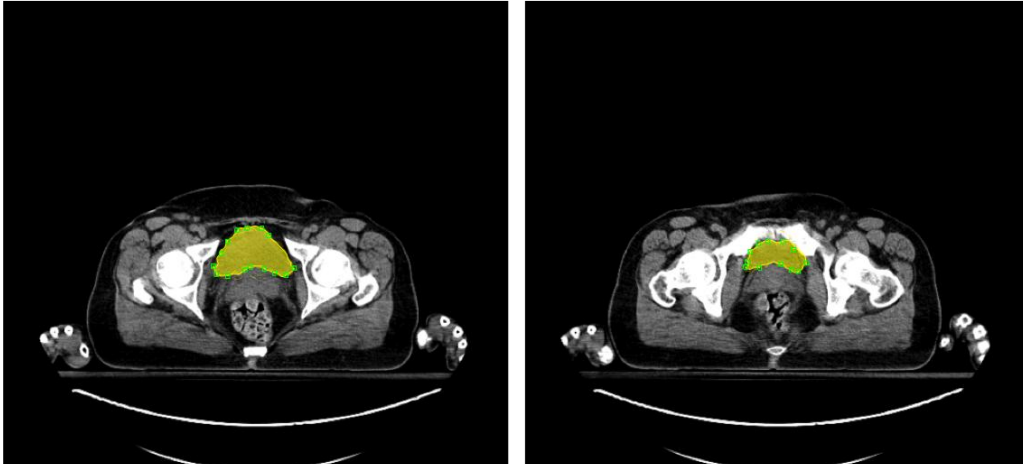


Figura 28 - Aspectos da segmentação interactiva com "livewire"; atendendo à dimensão do *voxel*/PET/CT; uma boa segmentação pode conseguir-se, por exemplo, com 10 contornos.

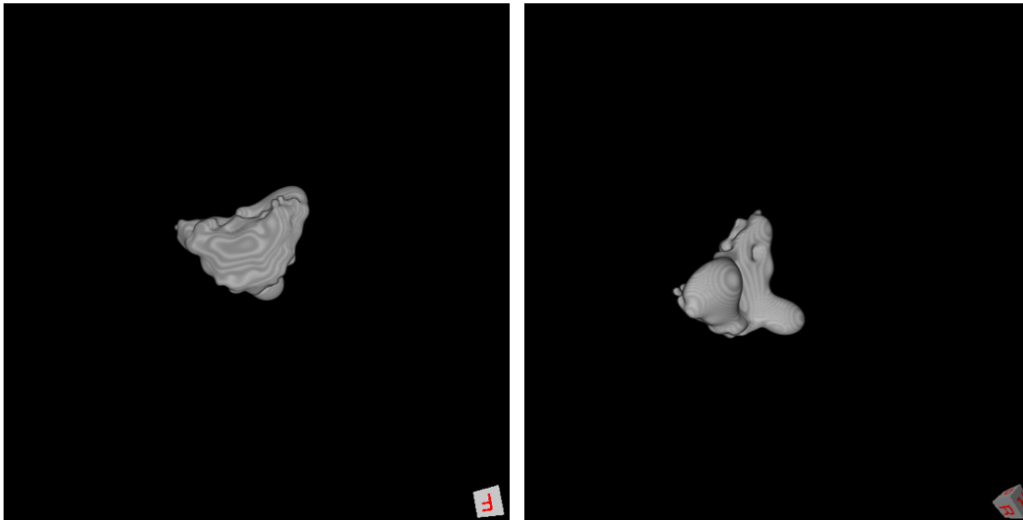


Figura 29 - Vistas da máscara da bexiga recriada a partir da interpolação 3D dos contornos seccionais.

CAPÍTULO IV – RESULTADOS

1. RESULTADOS RELACIONADOS COM O GRUPO DE DOENTES

Os níveis de hemoglobina sérica, avaliados por análise do sangue periférico, à altura do diagnóstico, revelaram-se inferiores a 9,5 g/dl, em cinco (5) doentes, as quais tiveram necessidade de terapêutica transfusional de glóbulos vermelhos. Não se obtiveram resultados estatisticamente significativos quando foi correlacionado este valor, com a evolução da doença.

A taxa de filtração glomerular (TFG) permitiu avaliar o estado da função renal, tendo sido obtidos valores inferiores a 50 ml/min, em cinco (5) doentes, correspondendo a 15,6% da amostra. De notar que os valores normais da TFG, ajustadas para a área da superfície corporal, são, para indivíduos do sexo feminino, de 80 a 110 ml/min.

Em seis (6) doentes houve necessidade de proceder a manobras urológicas, de colocação de cateter duplo-J ou nefrostomia cutânea, correspondendo a 18,8% da amostra.

Na avaliação clínica pré-radioterapia, a observação ginecológica permitiu medir o diâmetro maior da lesão tumoral do colo do útero, em oito (8) doentes, correspondendo a 25% das doentes avaliadas e nas restantes 24 doentes, a lesão foi descrita como “muito volumosa e exuberante” (75%) e não foi medida (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição das doentes por dimensão da lesão tumoral.

Lesão tumoral	Frequência	Percentagem
Lesão mensurável	8	25,0%
Lesão exuberante	24	75,0%

A avaliação clínica das zonas parametriaes revelou invasão destas estruturas pelo tumor primário, na totalidade das mulheres observadas (100%), sendo que cinco (5) delas apresentavam apenas invasão parametrial unilateral e as restantes invasão parametrial bilateral (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição das doentes por invasão parametrial.

Paramétrios	Frequência	Percentagem
Invadidos unilateralmente	5	15,6%
Invadidos bilateralmente	27	84,4%

Todas as doentes efectuaram pelo menos uma avaliação imagiológica abdominal e pélvica, ou TC ou RM, à época do diagnóstico, tendo sido dada especial atenção às dimensões da lesão, invasão parametrial e relato de adenopatias regionais e para-aórticas. Assim, das 32 doentes, 8 efectuaram TC à altura do diagnóstico (Tabela 4) e 28 efectuaram RM (Tabela 5).

Tabela 4 – Avaliação parametrial por TC.

Paramétrios	Frequência	Percentagem
Densificação bilateral	2	6,3%
Sem Avaliação Parametrial	6	18,8%
Não aplicável	24	75,0%

A TC não se revelou muito informativa no que diz respeito à invasão parametrial e foi a RM que permitiu esta avaliação de modo objectivo (Tabelas 4 e 5).

Tabela 5 – Avaliação parametrial por RM.

Parâmetros	Frequência	Percentagem
Livres	1	3,1%
Invadidos Unilateralmente	3	9,4%
Invadidos Bilateralmente	23	71,9%
Sem Avaliação Parametrial	1	3,1%
Não aplicável	4	12,5%

Das 28 doentes avaliadas por RM, 1 (3,1%) surge com relato de inexistência de invasão parametrial; 3 doentes (9,4%) apresentam invasão parametrial unilateral e 23 doentes (71,9%) apresentam invasão bilateral dos parâmetros. Numa das doentes não foi referida a avaliação parametrial (3,1%).

Quanto à avaliação dos territórios de drenagem linfática, a TC abdominal e pélvica efectuada identificou, das 8 doentes estudadas com este exame, duas (2) com adenopatias regionais, pélvicas, e duas(2) com adenopatias para-aórticas (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 – Avaliação de adenopatias regionais por TC.

Adenopatias Regionais	Frequência	Percentagem
Sem adenopatias	6	18,8%
Com adenopatias	2	6,3%
Não aplicável	24	75,0%

Tabela 7 – Avaliação de adenopatias para-aórticas por TC.

Adenopatias Para-aórticas	Frequência	Percentagem
Sem adenopatias	6	18,8%
Com adenopatias	2	6,3%
Não aplicável	24	75,0%

Das 28 doentes avaliadas com RM, 15 (46,9%) exibiam adenopatias pélvicas e 12 (37,5%) não revelaram a existência de adenopatias na região pélvica. Numa das doentes não foi referida a avaliação de adenopatias regionais (3,1%). (Tabela 8).

Tabela 8 – Avaliação de adenopatias regionais por RM.

Adenopatias Regionais	Frequência	Percentagem
Sem adenopatias	12	37,4%
Com adenopatias	15	46,9%
Sem Avaliação de Adenopatias	1	3,1%
Não aplicável	4	12,5%

Na RM, no que diz respeito ao estudo do território ganglionar para-aórtico, 8 doentes (25%) exibiam adenopatias para-aórticas e 20 doentes (62,5%), não evidenciavam adenopatias a este nível (Tabela 9).

Tabela 9 – Avaliação de adenopatias para-aórticas por RM.

Adenopatias Para-aórticas	Frequência	Percentagem
Sem adenopatias	20	62,5%
Com adenopatias	8	25,0%
Não aplicável	4	12,5%

Das 32 doentes incluídas, onze (11) foram submetidas a linfadenectomia para-aórtica, correspondendo a 34,4% das mulheres envolvidas no presente estudo.

Destas, uma não exibiu qualquer estrutura compatível com nódulo linfático para-aórtico no estudo histopatológico e, das restantes dez (10) doentes, apenas duas (2) tiveram confirmação da existência de metástases do tumor primário, nos nódulos linfáticos isolados (Tabela 10).

Tabela 10 – Realização de linfadenectomia para-aórtica.

Linfadenectomia para-aórtica	Frequência	Percentagem
Não realizada	21	65,6%
Realizada	11	34,4%

Do material obtido por linfadenectomia para-aórtica, foram individualizados, de duas (2) a vinte e duas (22) estruturas ganglionares linfáticas.

Todas as doentes efectuaram ¹⁸F-FDG PET/CT com solicitação expressa, na prescrição, de se tratar de exame para estadiamento e para planeamento de radioterapia. Assim, dos trinta e dois (32) exames efectuados, vinte e três (23) não exibiam focos de hipercaptação de radiofármaco, compatíveis com a existência de lesões ganglionares, correspondendo a 71,9%; seis (6) exames revelaram a existência de focos de hipercaptação de radiofármaco compatíveis com adenopatias regionais, correspondendo a 18,8% e apenas três (3), que corresponde a 9,4%, revelaram a existência focos de hipercaptação de radiofármaco compatíveis com adenopatias, em território para-aórtico (Tabela 11).

Tabela 11 – Identificação de adenopatias em PET/CT.

Adenopatias	Frequência	Percentagem
Sem adenopatias	23	71,9%
Adenopatias regionais	6	18,8%
Adenopatias para-aórticas	3	9,4%

Dos trinta e dois estudos de ^{18}F -FDG PET/CT realizados, nem todos indicaram valores de *standardized uptake value* (SUV), no relatório final, calculados em regiões de interesse (ROI) definidas sobre áreas de acumulação de radiotraçador, localizadas no território ganglionar para-aórtico e/ou em pleno território do tumor primário. Dois deles indicaram valores de SUV para territórios correspondentes à glândula tireoideia e um indicou valor de SUV para o território gástrico.

Todos os exames de PET/CT exibiam captação intensa de ^{18}F -FDG, pelo menos, na região correspondente ao colo do útero e, portanto, relacionando-se com a lesão primária indicada na informação clínica prestada, para a realização do exame.

As trinta e duas (32) doentes seguiram tratamento com radioterapia e quimioterapia concomitantes e a título intensivo.

Das trinta e duas (32) doentes, catorze(14) (43,8%) não completaram os ciclos de quimioterapia prescritos, tendo realizado de um a quatro ciclos, maioritariamente por falta de condições de natureza hematológica ou por idade avançada; dezoito (18) doentes (56,3%) completaram os 5-6 ciclos prescritos (Tabela 12).

Tabela 12 – Realização de quimioterapia concomitante.

Quimioterapia concomitante (Cisplatina)	Frequência	Percentagem
Não realizada / 1-4ciclos	14	43,8%
5-6 ciclos	18	56,3%

Em relação à dose de Radioterapia externa prescrita, foi de 50,4 Gy em quatro (4) doentes, correspondendo a 12,5%. A dezasseis (16) doentes, correspondendo a 50,0%, foram prescritos 59,4 Gy e a doze (12) doentes, correspondendo a 37,5%,foi prescrita a dose total de 70,2 Gy (Tabela 13). Uma (1) única doente a quem foi prescrita a dose de 50,4 Gy não atingiu esta dose, por progressão de doença, que obrigou à suspensão do tratamento.

Tabela 13 – Dose de radioterapia externa prescrita.

RT Externa – Dose (Gy)	Frequência	Percentagem
50,4 Gy	4	12,5%
59,4 Gy	16	50,0%
70,2 Gy	12	37,5%

Dezanove (19) doentes (59,4%) foram submetidas a braquiterapia para incremento de dose, sobre a lesão residual pós-radioterapia externa; treze (13) doentes (40,6%) não efectuaram braquiterapia, sendo que destas, duas (2) não o fizeram por impossibilidade técnica uma vez que não foi possível a transposição do orifício externo do colo do útero (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14 – Realização de Braquiterapia.

Braquiterapia	Frequência	Percentagem
Não	13	40,6%
Sim	19	59,4%

Tabela 15 – Causas para não realização de Braquiterapia.

Causa	Frequência	Percentagem
Impossibilidade técnica	2	15,4%
Sem condições clínicas	11	84,6%

Aquando da conclusão deste estudo, vinte e quatro (24) doentes (75,0%) encontravam-se vivas e sem evidência de doença; seis (6) doentes (18,8%) faleceram por doença neoplásica; uma (1) doente está viva e com evidência de doença e outra (1) faleceu por outra causa que não doença neoplásica (Tabela 16).

Tabela 16 – Estado actual.

Estado actual	Frequência	Percentagem
Viva sem doença	24	75,0%
Viva com doença	1	3,1%
Falecida da doença	6	18,8%
Falecida de outras causas	1	3,1%

Analisadas as sobrevivências verificou-se não existirem diferenças estatisticamente significativas nas sobrevivências por estadios, atendendo aos estadios considerados (IIB, IIIA, IIIB). A necessidade de manobras urológicas teve impacto na sobrevivência livre de doença ($p=0,015$) e na sobrevivência global ($p=0,002$) (Figuras 30 e 31).

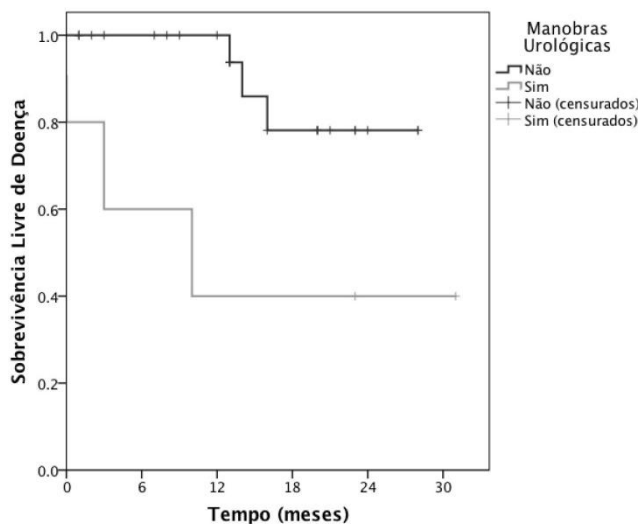


Figura 30– Sobrevivência livre de doença segundo a realização de manobras urológicas. Mostram-se as curvas de Kaplan-Meier estratificadas de acordo com a realização de manobras urológicas, com melhor controlo de doença para as doentes não submetidas a manobras urológicas ($p = 0,015$).

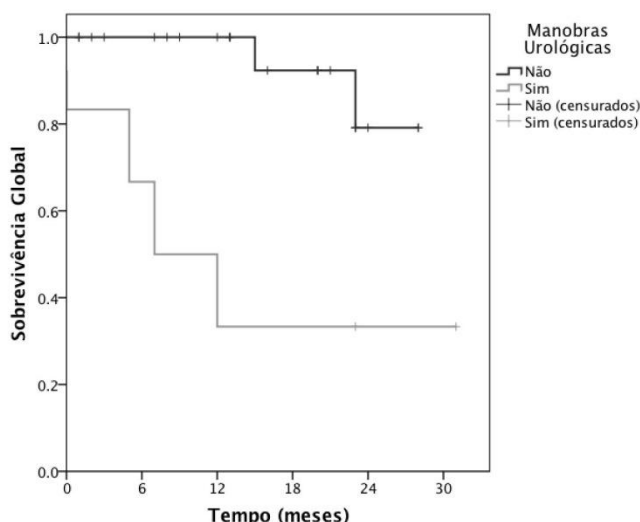


Figura 31 – Sobrevivência global segundo a realização de manobras urológicas. Mostram-se as curvas de Kaplan-Meier estratificadas de acordo com a realização de manobras urológicas, com melhor sobrevivência para as doentes não submetidas a manobras urológicas ($p = 0,002$).

A associação concomitante de radioterapia e de quimioterapia, cumprindo 5 a 6 ciclos de citostático, teve impacto estatisticamente significativo na sobrevivência livre de doença ($p=0,009$) e na sobrevivência global ($p=0,001$) (Figuras 32 e 33).

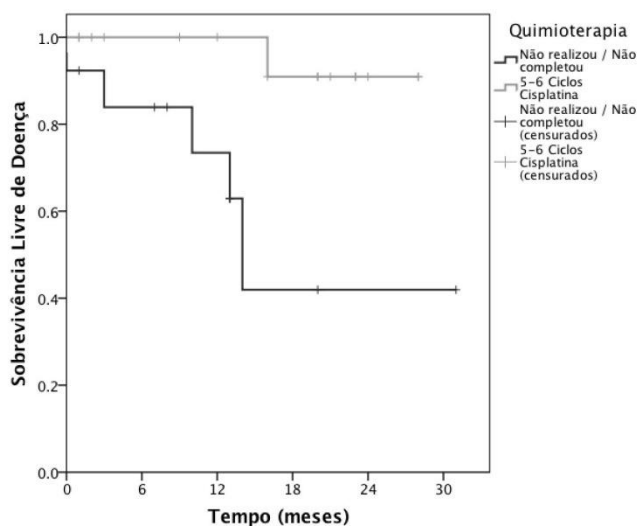


Figura 32 – Sobrevivência livre de doença segundo a realização de quimioterapia. Mostram-se as curvas de Kaplan-Meier estratificadas de acordo com a realização de quimioterapia, com melhor controlo de doença para as doentes que completaram o esquema de quimioterapia concomitante ($p = 0,009$).

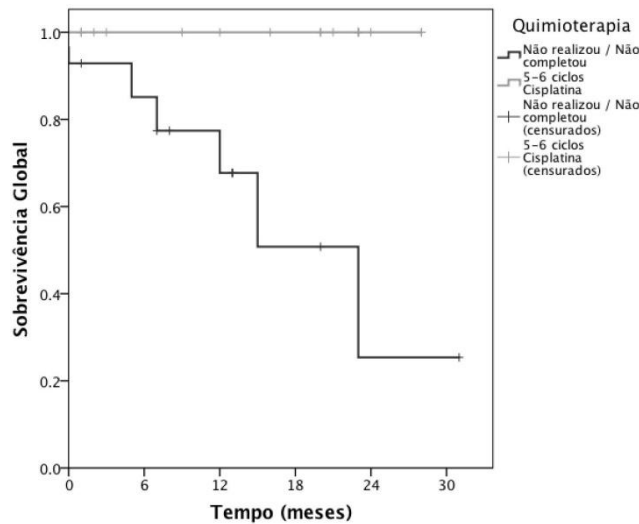


Figura 33 – Sobrevivência global segundo a realização de quimioterapia. Mostram-se as curvas de Kaplan-Meier estratificadas de acordo com a realização de quimioterapia, com melhor sobrevivência para as doentes que completaram o esquema de quimioterapia concomitante ($p = 0,001$).

Registaram-se ainda diferenças estatisticamente significativas ($p=0,040$) para a sobrevivência global, entre o grupo de doentes que realizou braquiterapia e o grupo de doentes que não efectuou braquiterapia (Figura 34).

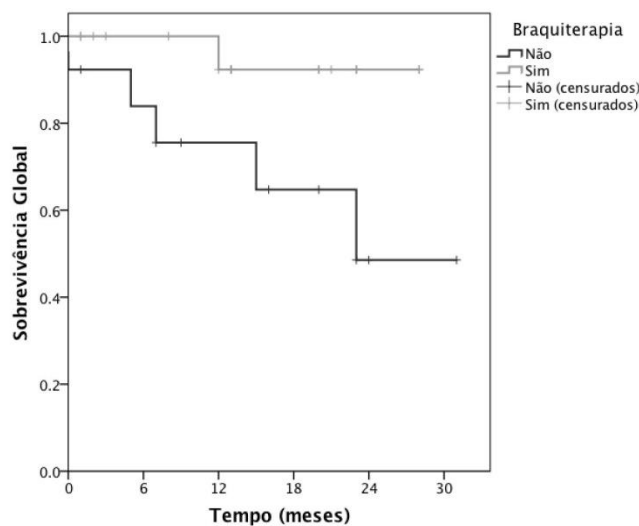


Figura 34 – Sobrevivência global segundo a realização de braquiterapia. Mostram-se as curvas de Kaplan-Meier estratificadas de acordo com a realização de braquiterapia, com melhor sobrevivência para as doentes que realizaram o procedimento ($p = 0,040$).

2. RESULTADOS RELACIONADOS COM A IMAGEM FUNCIONAL – ^{18}F -FDG PET/CT

2.1. AVALIAÇÃO VOLUMÉTRICA

A análise dos volumes delineados, correspondentes ao *gross tumor volume* (GTV), pelos observadores A e B, em estudo independente, com recurso à TC de planeamento (GTV-CT) e à PET/CT (GTV-SUV) revelou, para o observador A, a existência de correlação positiva ($\rho=0,642$) e estatisticamente significativa ($p<0,001$), entre o GTV-TC desenhado sobre a TC de planeamento e o GTV-SUV desenhado sobre a imagem de PET. O mesmo acontecendo para o observador B, para o qual se obteve igualmente uma correlação positiva ($\rho= 0,593$) e estatisticamente significativa ($p<0,001$), entre os mesmos volumes.

Na avaliação inter-observadores, tanto o observador A como o observador B delinearam o GTV-TC com coeficiente de correlação (ρ) de 0,936, correlação esta estatisticamente significativa ($p<0,001$).

Na avaliação inter-observadores, mas agora utilizando o GTV-SUV, tanto o observador A como o observador B delinearam o volume com coeficiente de correlação (ρ) de 0,935, correlação esta também estatisticamente significativa ($p<0,001$).

Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os volumes delineados por cada um dos observadores quando comparados, quer do GTV-TC ($p=0,489$), quer do GTV-SUV ($p=0,085$).

Constatou-se que, para o observador A, o GTV-SUV desenhado sobre a imagem PET é menor que o GTV-TC desenhado sobre a imagem de TC de planeamento, ocorrendo o inverso para o observador B, porém estas diferenças não são estatisticamente significativas.

Quando se analisou o grau de concordância entre observadores, deu-se conta de uma tendência em relação aos grandes volumes, para os quais parece haver menor

concordância entre o GTV-TC desenhado sobre a TC de planeamento e o GTV-SUV desenhado sobre a imagem PET, para ambos os observadores.

2.2. PET/CT E TC DE PLANEAMENTO – RESULTADOS EXEMPLIFICATIVOS DO MÉTODO DE VISUALIZAÇÃO

2.2.1. Vistas simples

As figuras que se seguem ilustram resultados, de visualização independente, com dados provenientes das imagens obtidas da TC de planeamento, onde está delineado um volume de interesse, correspondente à lesão primária (GTV) (Figura 35).

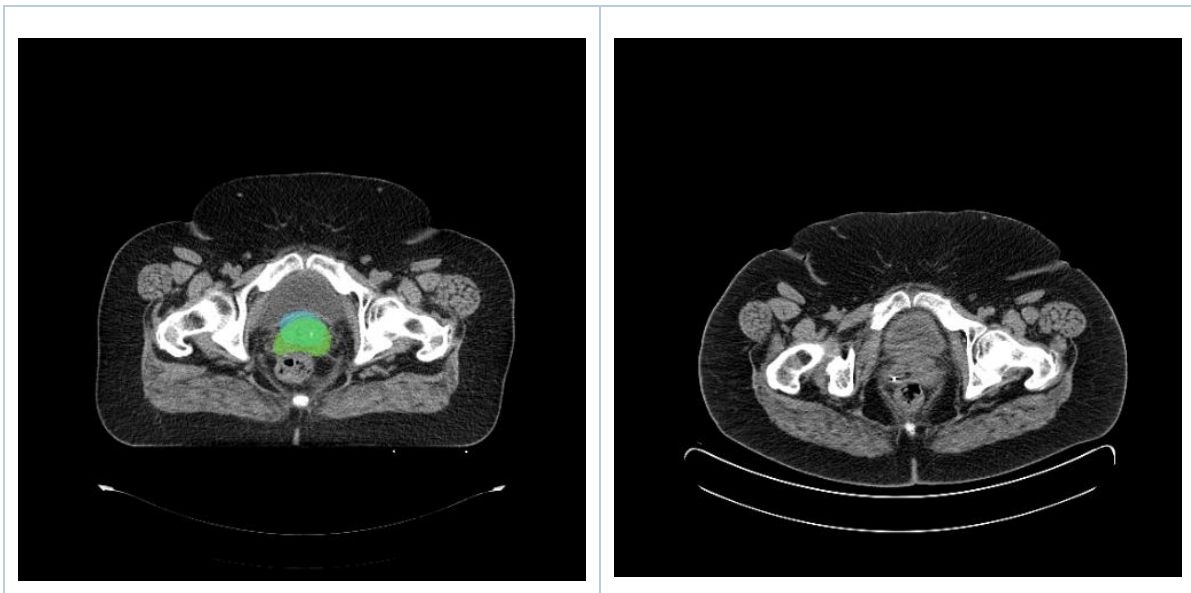


Figura 35 – TC de planeamento com sobreposição de marcações GTV-TC, a verde, e GTV-SUV, a azul (esquerda). CT do PET que mostra o corte aproximadamente na mesma região anatómica do TC de planeamento (direita). De notar a existência de marcadores fiduciais inseridos no colo do útero.

A reconstrução tridimensional permitiu a visualização das marcações no próprio TC de planeamento, tal como se mostra na figura 36. De notar, ainda nessa figura, que se obteve uma diferenciação nítida, entre o delineamento obtido pela informação estrutural da TC de planeamento, a verde, e o delineamento obtido pela informação funcional, a vermelho (Figura 36).



Figura 36 - Confronto GTV-TC (verde) GTV-SUV (vermelho) em duas vistas diferentes.

2.2.2. Vistas genéricas 3D

A vista genérica 3D, obtida para cada doente, começou por nos fornecer uma perspectiva global do posicionamento da doente, em termos de aquisição da PET/CT, como se mostra na figura seguinte (Figura 37).

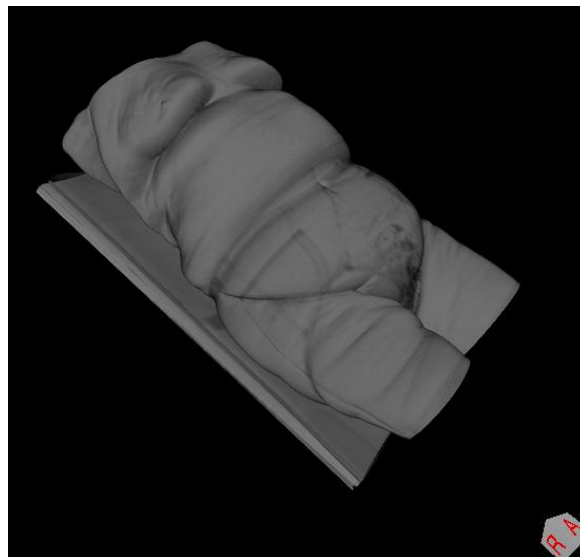


Figura 37 - Vista genérica 3D

2.2.3. Co-registo intrínseco PET/CT – resultados exemplificativos do método de visualização

A figura seguinte (Figura 38) mostra três cortes ortogonais, segundo vistas canónicas dum estudo PET/CT após a aplicação da fracção de captação normalizada, com visualização simultânea dos dados CT e PET. É possível observar a bexiga bem delimitada, pois acumulou o ^{18}F -FDG excretado por via renal, assim como uma lesão hipercaptante correspondente à lesão primária, também ela bem individualizada e anatomicamente posicionada entre a bexiga e o recto.

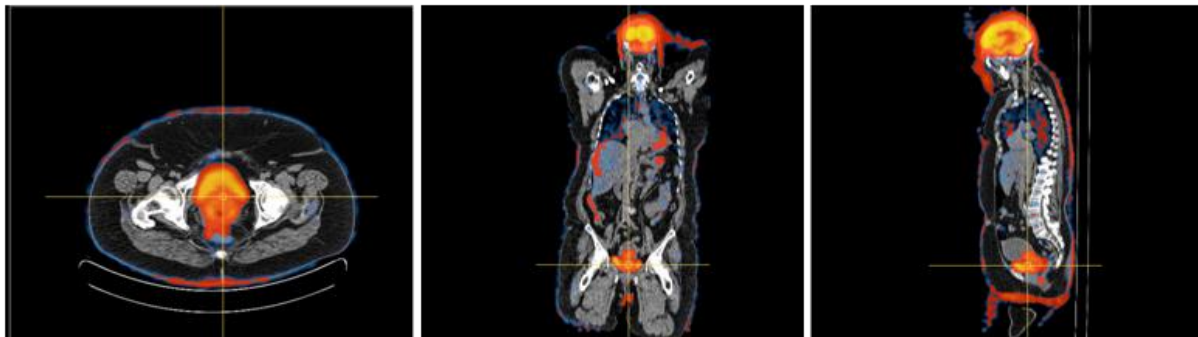


Figura 38 - Imagens de PET/CT, em vista axial (esquerda), coronal (centro) e sagital (direita).

As figuras seguintes demonstram que o conjunto de imagens PET re-amostradas e o conjunto de imagens PET/CT podem ser vistas também em sobreposição, mas em modo 3D. Deverá ser notada a importância da interacção com o utilizador, que poderá definir as vistas 3D e a mistura das opacidades nas tabelas de cor. Neste caso exemplificativo, o utilizador escolheu vistas adequadas para uma melhor visualização da lesão tumoral e da bexiga, utilizando também ferramentas de “recorte” de imagem, que permitem a ocultação de estruturas sobrepostas e, por consequência, evidenciar as áreas de interesse (Figuras 39 e 40).

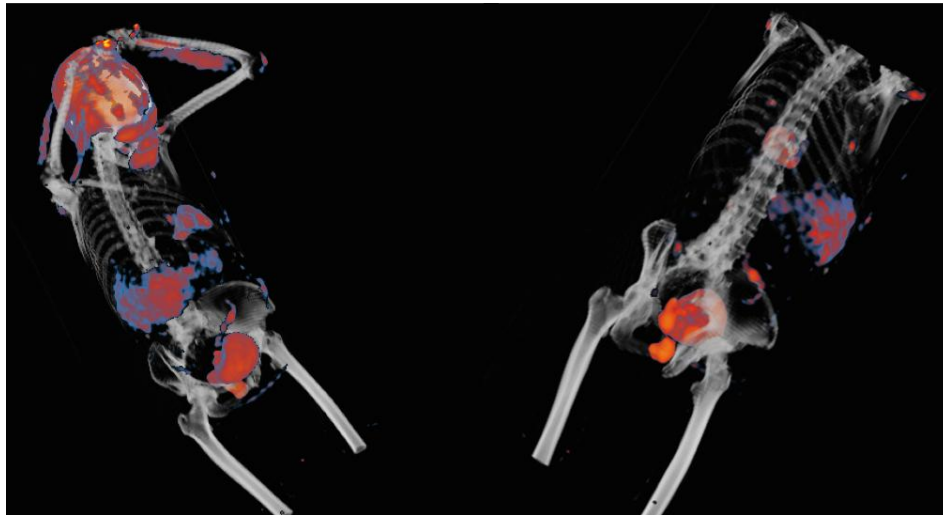


Figura 39 - Vistas genéricas 3D do estudo PET/CT. Realce para uma melhor discriminação visual das zonas tumorais e bexiga

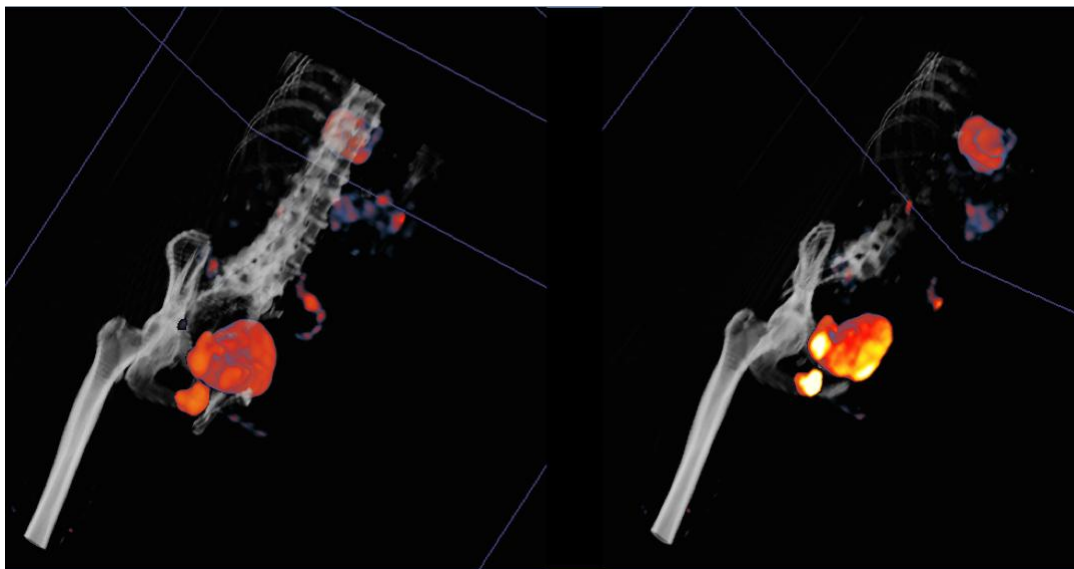


Figura 40 - Vistas recortadas do estudo PET/CT após reconstrução 3D.

2.2.3.1. Ocultação da bexiga – resultados exemplificativos da visualização

O resultado da utilização de uma máscara sobre a bexiga, construída interactivamente, pode ver-se na seguinte sequência de figuras (Figuras 41, 42 e 43):

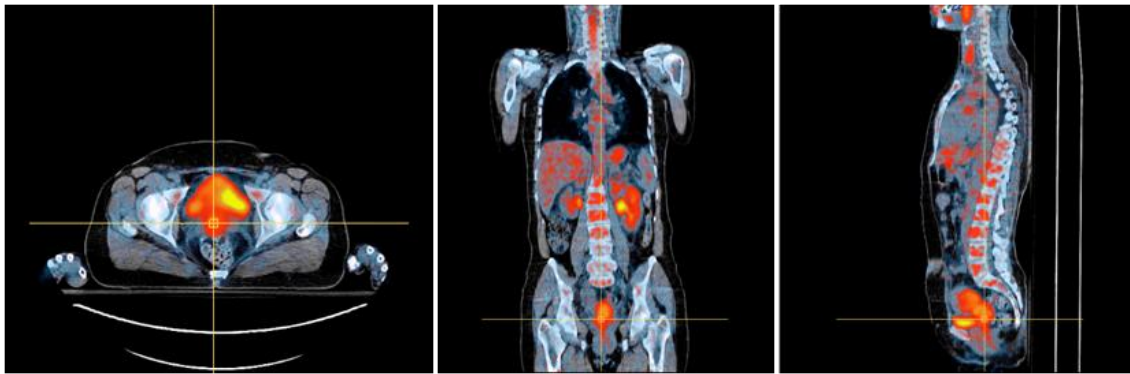


Figura 41 - Vista multiplanar com bexiga assim como do tumor primário: corte axial (esquerda), coronal (centro) e sagital (direita).

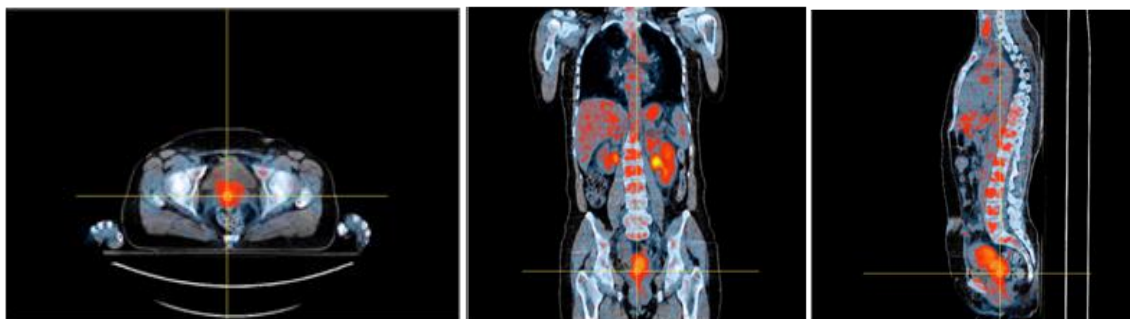


Figura 42 - Vista multiplanar com a aplicação da máscara da bexiga e visualização do tumor primário: corte axial (esquerda), coronal (centro) e sagital (direita).

Através destas figuras é possível evidenciar os ganhos notáveis conseguidos com a ocultação da bexiga, o que permite avaliar com maior facilidade a extensão da lesão tumoral primária.

A figura 43 exhibe várias vistas 3D com bexiga e após a aplicação da máscara, que permite a sua ocultação. Este método de visualização coloca em evidência as características da lesão primária, que capta de forma heterogênea o radiotraçador, e a existência de lesões metastáticas ganglionares bem individualizadas e topograficamente orientadas. É possível avaliar alguma captação relacionada com o aparelho excretor renal. É ainda visível a presença indesejável de artefactos a comprometer uma área de grande interesse clínico.

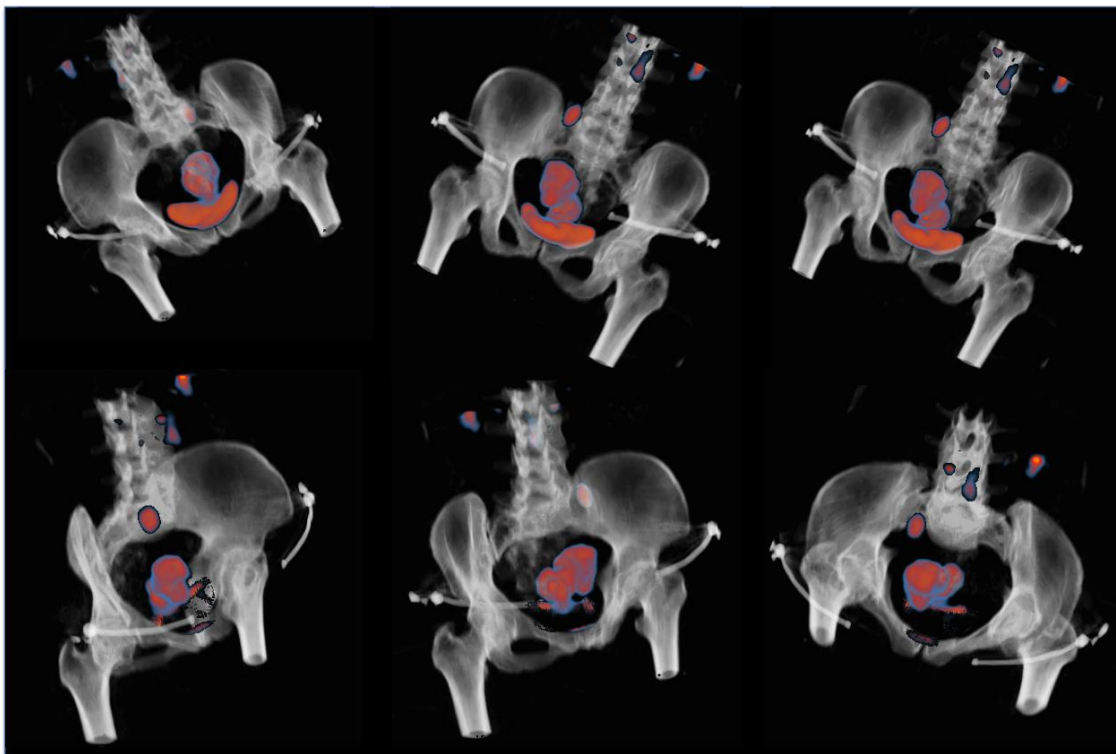


Figura 43 - Várias vistas 3D com bexiga (três vistas superiores) e após a aplicação da máscara (três vistas inferiores) onde se tem melhor percepção da extensão do tumor. De notar ainda a visualização de lesões metastáticas ganglionares.

2.3. INTERPRETAÇÃO DAS IMAGENS – ESTUDO COMPARATIVO

Da revisão e interpretação sistemática das imagens PET/CT obtidas antes e após a aplicação da fracção de captação normalizada (FCN), efectuada pelos 3 peritos médicos, que dirigiram a sua atenção para a lesão primária, para a existência de adenopatias pélvicas e de adenopatias para-aórticas, e para a existência de lesões à distância obtiveram-se os resultados que passamos a descrever:

O observador 1, na análise de imagens da PET/CT sem aplicação da FCN e da análise de imagens da PET/CT após aplicação da FCN, identificou a lesão primária em ambos os conjuntos de imagens; não obteve concordância estatisticamente significativa na avaliação de doença linfática regional e obteve valores concordantes e estatisticamente significativos ($p=0,042$) quando avaliou a existência de adenopatias para-aórticas, em ambos os conjuntos de imagens. Não encontrou

valores concordantes na análise de lesões à distância, nos dois conjuntos de imagens, correspondentes à PET/CT sem aplicação da FCN e com a aplicação da FCN.

O observador 2, na análise de imagens da PET/CT antes e após aplicação da FCN, identificou a lesão primária em ambos os conjuntos de imagens; não obteve concordância estatisticamente significativa na avaliação de doença linfática regional; obteve valores concordantes e estatisticamente significativos ($p < 0,001$) quando avaliou a existência de adenopatias para-aórticas, em ambos os conjuntos de imagens e obteve valores concordantes e estatisticamente significativos ($p < 0,001$) na análise de lesões à distância, nos dois conjuntos de imagens correspondentes à PET/CT sem aplicação da FCN e com a aplicação da FCN.

O observador 3, na análise de imagens da PET/CT antes e após a aplicação da FCN, identificou a lesão primária em ambos os conjuntos de imagens e não obteve concordância estatisticamente significativa na avaliação de doença linfática regional, na avaliação da doença linfática para-aórtica e na avaliação de doença à distância. Da comparação efectuada entre a avaliação das imagens PET/CT com aplicação de FCN, feita pelo observador 1 e pelo observador 2, foram obtidos resultados concordantes e estatisticamente significativos ($p < 0,001$) para a avaliação da existência de doença linfática para-aórtica.

Da comparação efectuada entre a avaliação das imagens PET/CT com aplicação de FCN, feita pelo observador 1 e pelo observador 3, foram obtidos resultados concordantes e estatisticamente significativos para a avaliação da existência de doença à distância ($p < 0,001$).

Da comparação efectuada entre a avaliação das imagens PET/CT com aplicação de FCN, feita pelo observador 2 e pelo observador 3, não foram obtidos resultados concordantes.

2.4. CASOS-TIPO

Destacamos, seguidamente, pela sua relevância exemplificativa, alguns casos clínicos. O modo de visualização encontrado permitiu, em todos os casos da amostra, uma avaliação diferenciada entre zonas de hipercaptação tumoral e/ou ganglionar e zonas de acumulação fisiológica, como a bexiga. O processo de visualização tridimensional aumentou a possibilidade de avaliação da extensão da doença e da topografia das lesões, ainda melhor apercebidas em sequências de visualização animada.

2.4.1. Caso exemplificativo de visualização da lesão primária e de gânglios peri-tumorais, não evidenciados nas imagens PET/CT tradicionais

A avaliação das imagens de PET/CT após aplicação do “fracção de captação” (figura 44) permitiu concluir pela existência de zona de captação moderada de FDG, situada entre a bexiga, fortemente hipercaptante e bem individualizada e o recto, e que é correspondente à lesão primária. Na escavação pélvica, lateralmente à área correspondente à lesão primária, identificam-se dois focos de maior actividade metabólica que correspondem à bexiga que parece “abraçar” a lesão primária, surgindo nos cortes seleccionados, tanto nos conjuntos de imagens antes da aplicação da FCN, como após a aplicação da FCN, como se fossem dois focos distintos e simétricos.

O modo de visualização 3D, representado na Figura 45, permite avaliar a área vesical hiperactiva e uma zona hipercaptante correspondente à lesão primária, sobreposta, em diversas imagens, à bexiga. Podem observar-se também dois focos de hipercaptação que correspondem a adenopatias peri-tumorais e dois outros de significado incerto. De notar que as adenopatias peri-tumorais não eram visíveis nas imagens ¹⁸F-FDG PET/CT tradicionais.

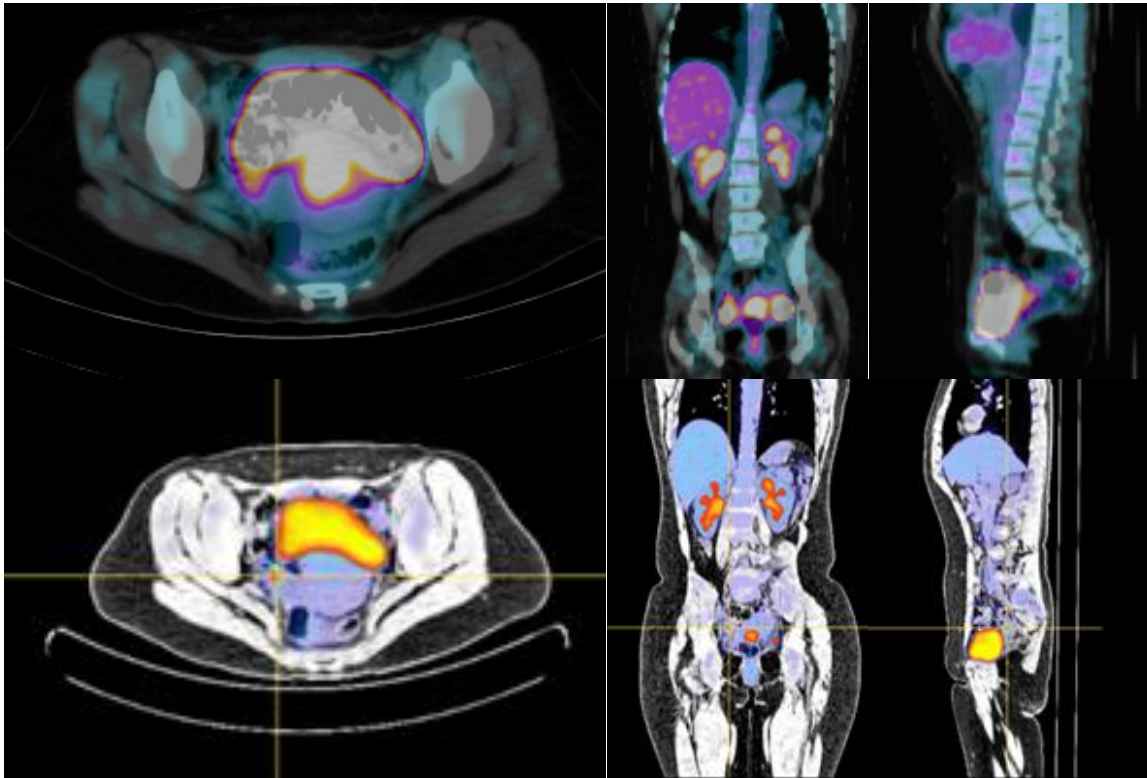


Figura 44 - Imagens axiais, coronais e sagitais de ^{18}F -FDG PET/CT. As três imagens superiores mostram a visualização tradicional. As três imagens inferiores mostram os mesmos cortes após aplicação da fracção de captação normalizada.

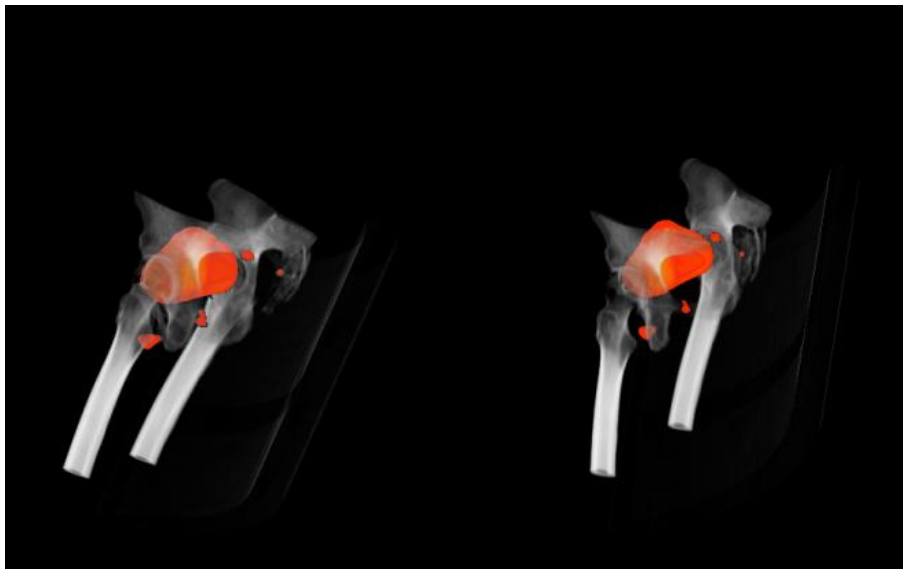


Figura 45 - Duas vistas da região pélvica em modo de visualização 3D. Podemos apreciar a bexiga, a lesão primária assim como as adenopatias peri-tumorais.

2.4.2. Caso exemplificativo de visualização de lesão primária e adenopatia regional

A avaliação das imagens de PET/CT após aplicação da fracção de captação normalizada (Figura 46) permitiu concluir pela existência de lesão fortemente hipercaptante, traduzindo marcada actividade metabólica glicolítica, localizada à escavação pélvica, entre a bexiga e o recto, compatível com a lesão primária do colo do útero. A bexiga, hiperactiva, prejudicou frequentemente a avaliação da zona tumoral.

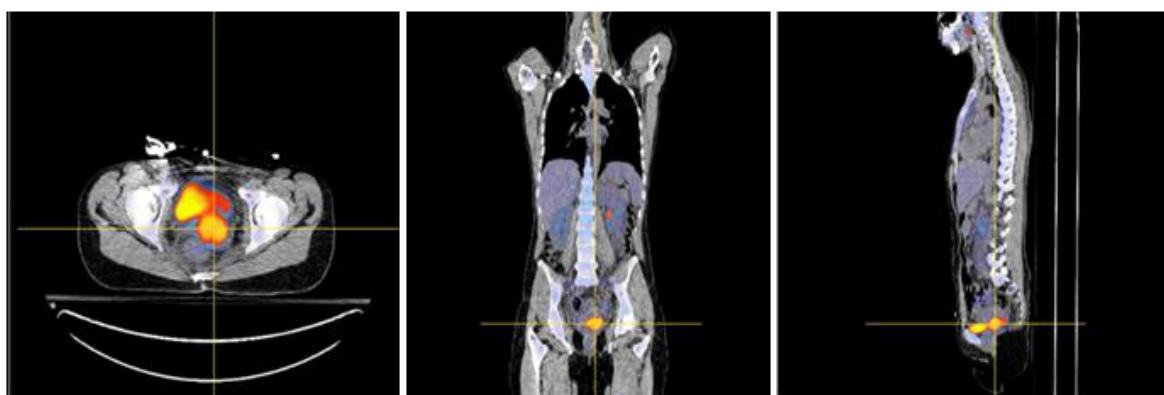


Figura 46 - Imagens axiais, coronais e sagitais de ^{18}F -FDG PET/CT. As linhas de referência encontram-se sobre o tumor primário, o qual tem grande actividade glicolítica pelo que capta o radiotraçador.

O aparelho excretor renal revelou, neste caso, alguns focos correspondentes à excreção renal do radiotraçador, assim como se verificou a existência de uma área de captação correspondente às glândulas salivares *major*.

O modo de visualização 3D, representado na Figura 47, permitiu maior distinção entre as áreas hiperactivas contíguas, correspondentes à lesão primária e à bexiga, destacando-as dos restantes órgãos pélvicos e permitindo avaliar a sua topografia anatómica, em relação às referências ósseas, reveladas pelo estudo co-registado da TC, reconstruído em 3D.

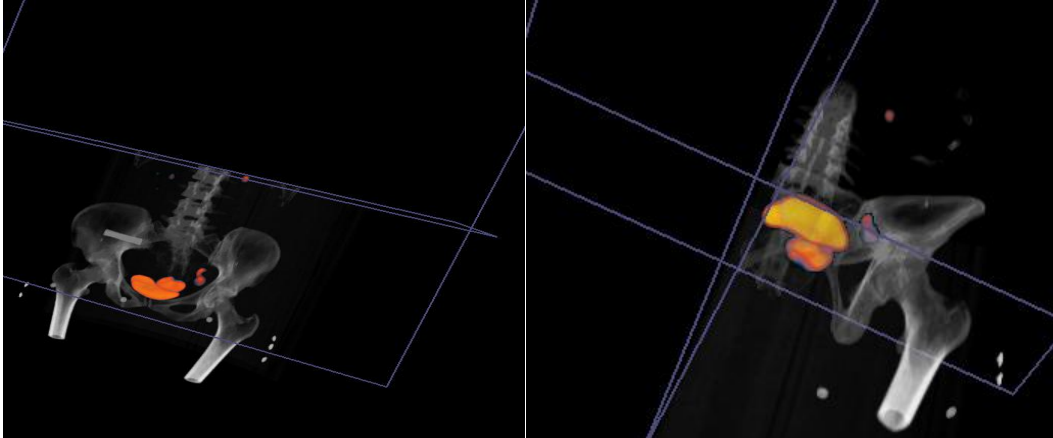


Figura 47 - Duas vistas da região pélvica em modo de visualização 3D. Podemos apreciar o tumor primário, a bexiga, assim como dois focos hipercaptantes à esquerda, muito provavelmente correspondentes a formações adenopáticas do grupo ganglionar ilíaco externo.

Este modo de visualização permitiu também a identificação de dois focos hipercaptantes, visualizados na escavação pélvica à esquerda, e que, pelo seu posicionamento e características, foram interpretados como formações adenopáticas, provavelmente relacionadas com o grupo ganglionar ilíaco externo. Todas as áreas descritas aparecem bem individualizadas e topograficamente referenciadas, neste modo de visualização.

2.4.3. Caso exemplificativo de lesão tumoral primária, doença linfática pélvica e doença linfática para-aórtica

A avaliação das imagens de PET/CT após aplicação da fracção de captação normalizada (Figura 48) permitiu avaliar uma área de hipercaptação localizada entre o recto e a bexiga, correspondente à formação tumoral primária do colo do útero. Existe, tal como se observa em corte sagital, lesão adenopática volumosa na proximidade do corpo uterino e um foco de hipercaptação para-aórtico, compatível com formação ganglionar linfática a esse nível.

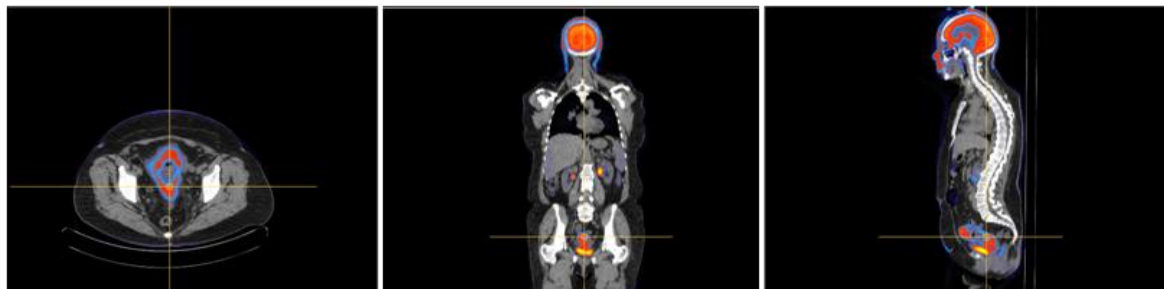


Figura 48 - Imagens axiais, coronais e sagitais de ^{18}F -FDG PET/CT. As linhas de referência encontram-se sobre o tumor primário. Na vista sagital percebe-se lesão adenopática volumosa próxima do corpo do útero, assim como um foco de hiper captação para-aórtico.

O modo de visualização 3D (Figura 49) permitiu avaliar a lesão primária, que capta de forma muito heterogênea o radiotraçador, uma lesão adenopática, em localização superior à lesão primária, com características de captação sobreponíveis, e múltiplos pequenos focos de captação intensa que correspondem a pequenas formações ganglionares adenopáticas nos territórios ganglionares ilíacos.

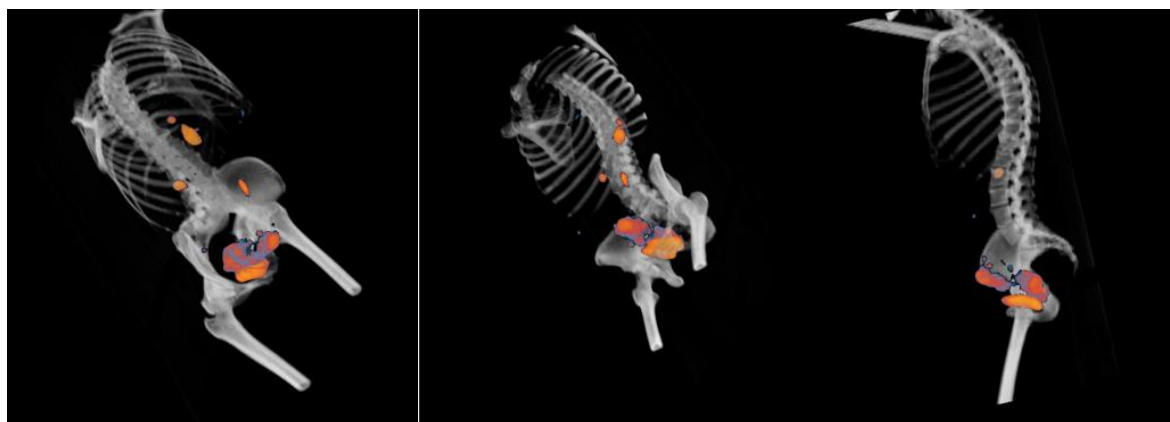


Figura 49 - Três vistas da região pélvica em modo de visualização 3D. Podemos apreciar o tumor primário, heterogêneo, a bexiga assim como uma lesão adenopática localizada superiormente à primária, múltiplos pequenos focos nos territórios ganglionares ilíacos e volumosos focos ao longo da aorta abdominal.

Adicionalmente, podemos apreciar volumosos focos adenopáticos ao longo da aorta abdominal. Todas as áreas descritas aparecem bem individualizadas e topograficamente referenciadas, neste modo de visualização.

2.4.4. Caso exemplificativo de lesão tumoral primária, doença linfática para-aórtica e axilar e provável segundo tumor síncrono da mama

A avaliação das imagens de PET/CT após aplicação da fracção de captação normalizada (Figura 50) permitiu concluir pela existência de área hipercaptante, traduzindo elevado metabolismo glicolítico, entre a bexiga e o recto, correspondente à lesão primária do colo do útero. A bexiga surge fortemente hiperactiva, correspondente à excreção renal do radiotraçador. Visualizam-se, no corte coronal seleccionado, dois focos de intensa hipercaptação, correspondentes a lesões adenopáticas.

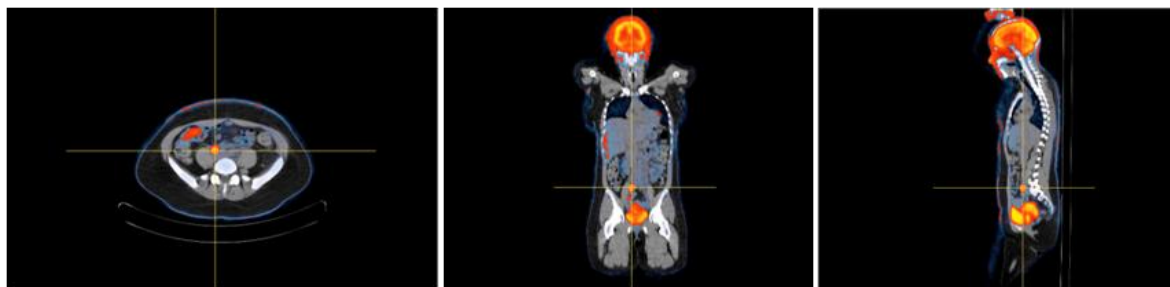


Figura 50 - Cortes axiais, coronais e sagitais de PET/CT após administração de ^{18}F -FDG. Na vista sagital percebe-se a lesão primária. As linhas de referência encontram-se sobre um de dois focos de hipercaptação.

Existem diversos focos de hipercaptação à periferia do tórax à direita, de significado incerto e três focos de captação axilares, um na região axilar direita e dois na região axilar esquerda. De notar a existência de intensa captação cerebral e craniana.

O modo de visualização 3D, aqui representado por duas imagens (Figura 51), permite avaliar, de uma forma mais nítida, a lesão tumoral, a qual surge bem delimitada, assim como diversas formações adenopáticas peritumorais e ilíacas, para além de uma formação adenopática para-aórtica. Há focos de hipercaptação correspondentes à árvore excretora renal. A bexiga mantém-se intensamente hiperactiva.

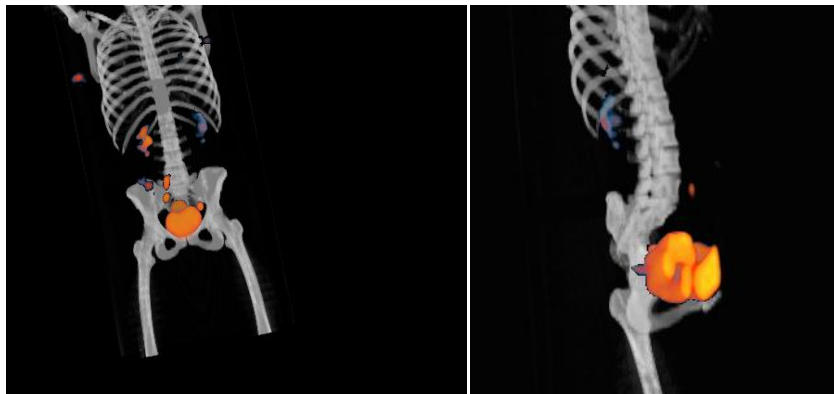


Figura 51 – Duas vistas da região pélvica e parte da região torácica em modo de visualização 3D. Podemos apreciar o tumor primário, a bexiga assim como várias lesões adenopáticas peritumorais e ilíacas e uma formação para-aórtica. É ainda visível um foco de captação na mama direita.

Existe ainda um foco de captação de ^{18}F -FDG de provável localização mamária à direita (Figura 51) e um foco de captação axilar contralateral. Todas as áreas descritas aparecem bem individualizadas e topograficamente referenciadas, neste modo de visualização

2.4.5. - Doente avaliada com PET/CT em fase de diagnóstico e PET/CT, em fase pós- radioterapia externa e pré-braquiterapia

A avaliação das imagens de PET/CT aquando do diagnóstico, após aplicação da fracção de captação normalizada (Figura 52) permitiu concluir pela existência de área de captação intensa, mediana, na escavação pélvica, no local correspondente à lesão primária do colo do útero. Esta área de hipercaptação parece ultrapassar o colo e invadir o corpo do útero, situação melhor apreciada na imagem sagital. A bexiga apresenta-se hiperactiva mas, aparentemente, em estado de fraca repleção. Todo o exame aparece “quente” por provável manipulação da escala de cores.

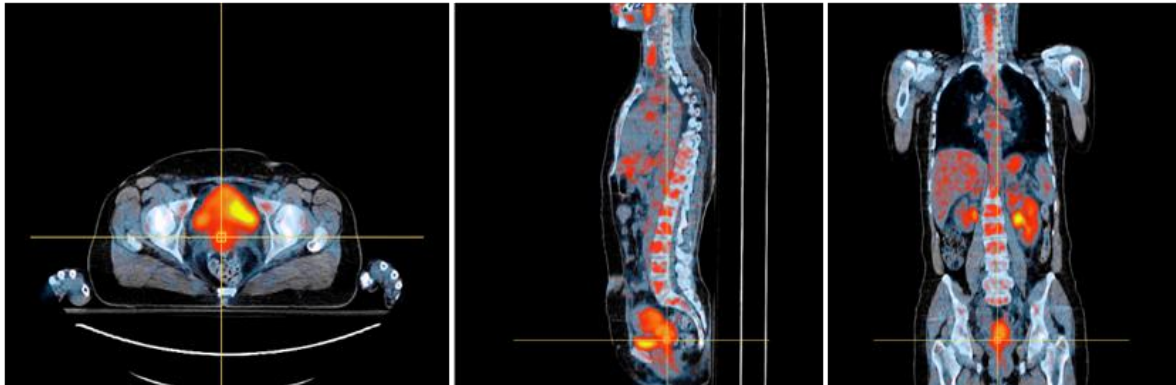


Figura 52 - Cortes axiais, coronais e sagitais de ^{18}F -FDG PET/CT obtidos em fase de diagnóstico. As linhas de referência encontram-se sobre o tumor primário. Podemos apreciar ainda a extensão da lesão ao corpo uterino.

O modo de visualização 3D, aqui representado por duas imagens (Figura 53), permite apreciar, na escavação pélvica, duas áreas hiperactivas, correspondentes às áreas tumoral e vesical. Existe também um foco de hipercaptação pélvico correspondente a uma adenopatia em território ilíaco direito e vários focos de hipercaptação correspondentes a formações ganglionares em posição pré-aórtica e latero-aórtica. Na figura 53 à direita encontra-se uma vista posterior e oblíqua.

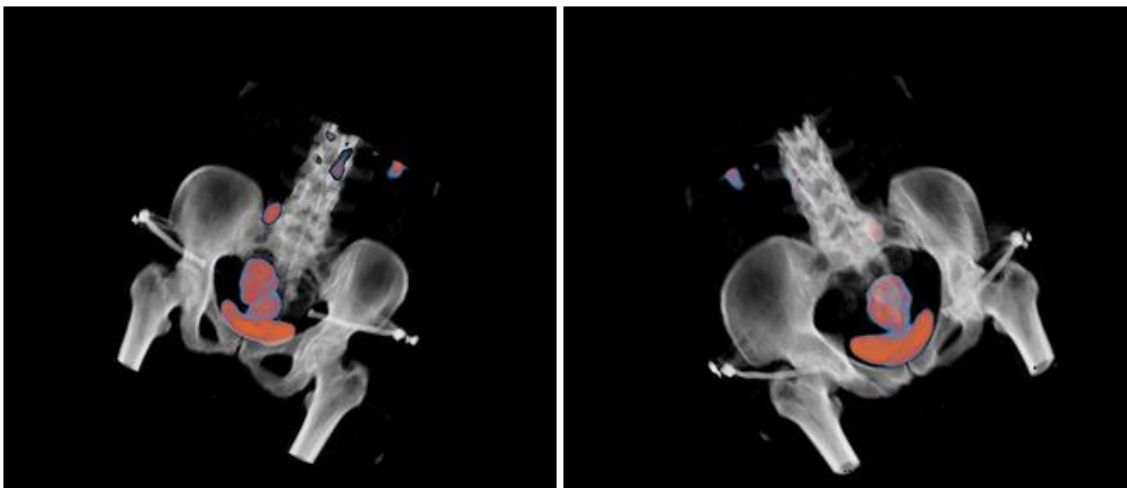


Figura 53– Duas vistas da região pélvica em modo de visualização 3D em fase de diagnóstico. Para além do tumor primário e da bexiga podemos apreciar uma adenopatia no território ilíaco direito e vários focos nas regiões ganglionares pré-aórticas e latero-aórticas.

A avaliação das imagens de PET/CT ao diagnóstico, após aplicação da fracção de captação normalizada (Figura 54) e com ocultação da bexiga, permitiu concluir pela existência de área de captação intensa correspondente à formação tumoral, que surge heterogénea e uma outra área de forte captação coalescente com a primeira, no sentido craneo-caudal, parecendo envolver o corpo uterino. Todo o exame aparece “quente” por provável manipulação da escala de cores.

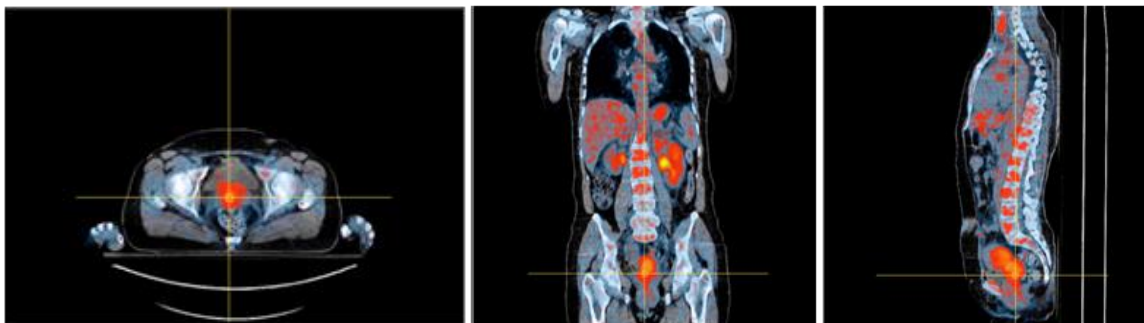


Figura 54 - Cortes axiais, coronais e sagitais de ^{18}F -FDG PET/CT, obtida em fase de diagnóstico, com ocultação da bexiga.

O modo de visualização 3D, com ocultação da bexiga, aqui representado por duas imagens (Figura 55), permite avaliar, na escavação pélvica uma área de intensa actividade metabólica glicolítica, correspondente à lesão primária, que surge com captação heterogénea e uma outra, mais superior, parecendo contígua à primeira, traduzindo formação ganglionar peritumoral. Existe ainda um foco de hipercaptação de radiofármaco sobre território ganglionar ilíaco, traduzindo formação adenopática e múltiplos focos de hipercaptação em território para-aórtico, também com igual tradução.

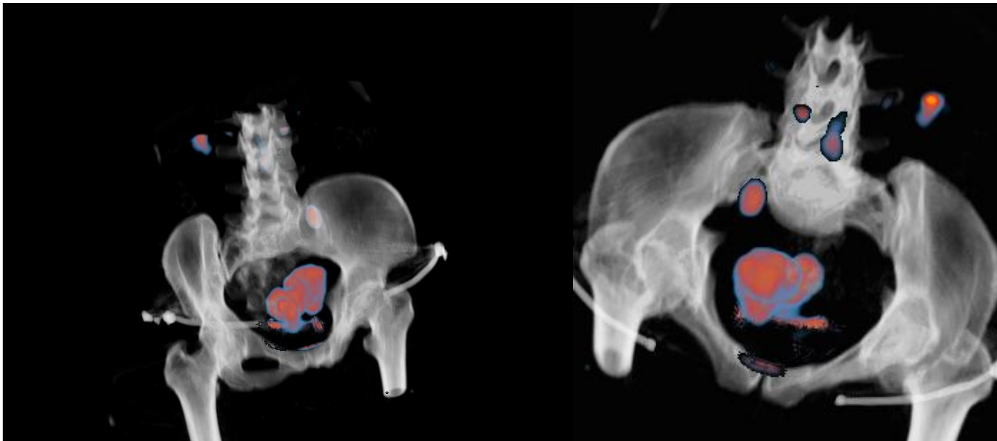


Figura 55 – Duas vistas da região pélvica em modo de visualização 3D e com ocultação da bexiga, em fase de diagnóstico. Para além do tumor primário podemos apreciar uma adenopatia no território ilíaco direito e vários focos nas regiões ganglionares para-aórticas.

A avaliação das imagens de PET/CT após a realização de radioterapia externa com uma dose de 59,4 Gy e após aplicação da fração de captação normalizada (Figura 56) permitiu avaliar a área correspondente à lesão tumoral primária, com captação residual, assim como uma bexiga fortemente hiperactiva e intensa captação na área correspondente ao recto, podendo traduzir rectite rádica.

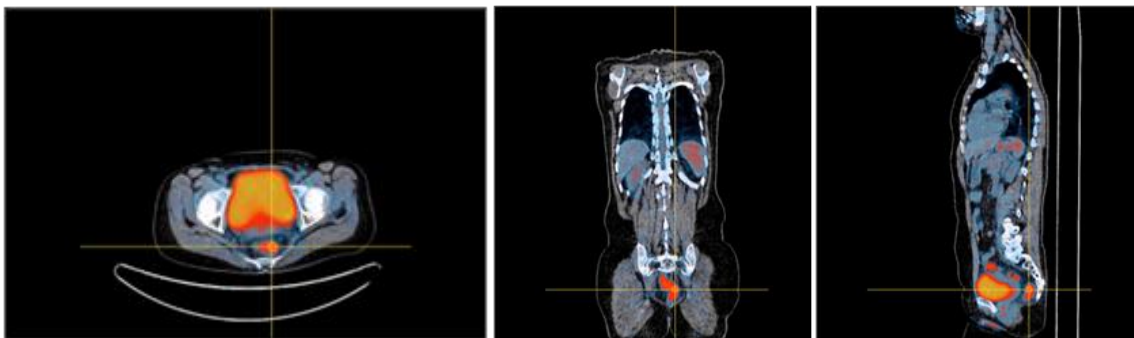


Figura 56 – Cortes axiais, coronais e sagitais de ^{18}F -FDG PET/CT, obtida em fase pós-radioterapia externa e pré-braquiterapia. Podemos apreciar uma captação residual sobre o foco primário, uma bexiga em repleção e intensa captação pelo recto.

O modo de visualização 3D, na figura 57, permite distinguir a lesão tumoral fortemente hipercaptante e a bexiga hiperactiva. São visíveis focos de hipercaptação

exuberantes intestinais que estão em relação nítida com inflamação por iatrogenia rádica (enterite rádica).

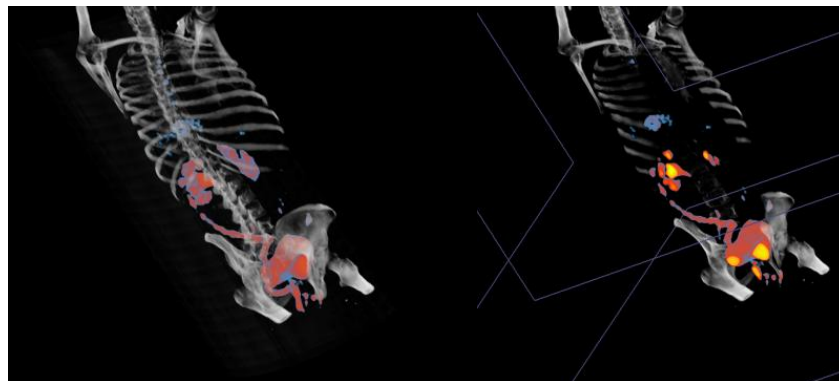


Figura 57 – Duas imagens de PET/CT, obtida em fase pós-radioterapia externa e pré-braquiterapia, em modo de visualização 3D. De notar que a imagem B se apresenta seccionada, como forma de avaliar o foco hipercaptante correspondente ao tumor, que se encontra mais posterior e a bexiga.

A figura 58 mostra uma imagem axial de ^{18}F -FDG PET/CT com subtração da bexiga, por aplicação de máscara. É possível avaliar intensa actividade metabólica na zona rectal e nas regiões periféricas da bexiga. A área correspondente à lesão primária apresenta baixa captação de ^{18}F -FDG, correspondendo a menor actividade metabólica tumoral provável. As captações intensas do recto e das zonas periféricas da bexiga poderão traduzir fenómenos inflamatórios intensos, de natureza rádica e compatíveis com o tratamento efectuado.

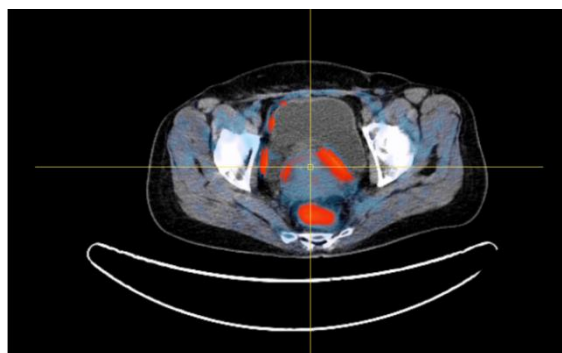


Figura 58 - Imagem axial de ^{18}F -FDG PET/CT obtido em fase pós-radioterapia externa e pré-braquiterapia, com ocultação da bexiga. A área correspondente à lesão primária apresenta baixa captação. As captações intensas do recto e das zonas periféricas da bexiga poderão traduzir fenómenos inflamatórios intensos.

O modo de visualização 3D, com ocultação da bexiga, aqui representado por duas imagens (Figura 59), permite avaliar focos de hipercaptação de radiofármaco à periferia da bexiga e intensa captação de ansas intestinais, traduzindo prováveis fenómenos inflamatórios entéricos de natureza rádica, compatíveis com o tratamento realizado.

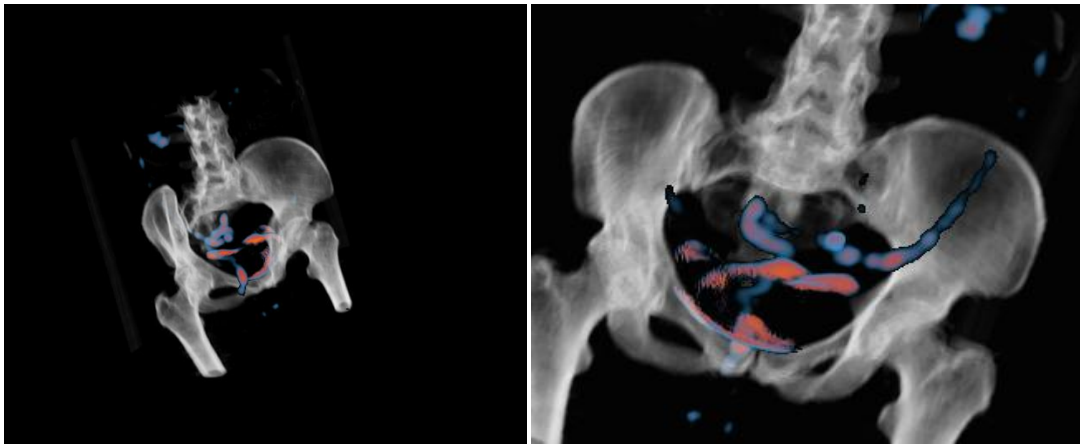


Figura 59 –Duas imagem em modo de visualização 3D, com ocultação da bexiga. Podemos ver focos de hipercaptação de radiofármaco à periferia da bexiga e intensa captação de ansas intestinais, traduzindo prováveis fenómenos inflamatórios entéricos de natureza rádica.

2.4.6. Doente avaliada com PET/CT em fase de diagnóstico e em fase de catamnese

A avaliação das imagens de PET/CT ao diagnóstico, após aplicação da fracção de captação normalizada (Figura 60) permitiu concluir pela existência de área de aumento da actividade metabólica glicolítica, correspondente à lesão primária e um foco de hiperactividade mediano e em localização superior à lesão primária, podendo traduzir formação adenopática. A bexiga surge, uma vez mais, como órgão fortemente hiperactivo.

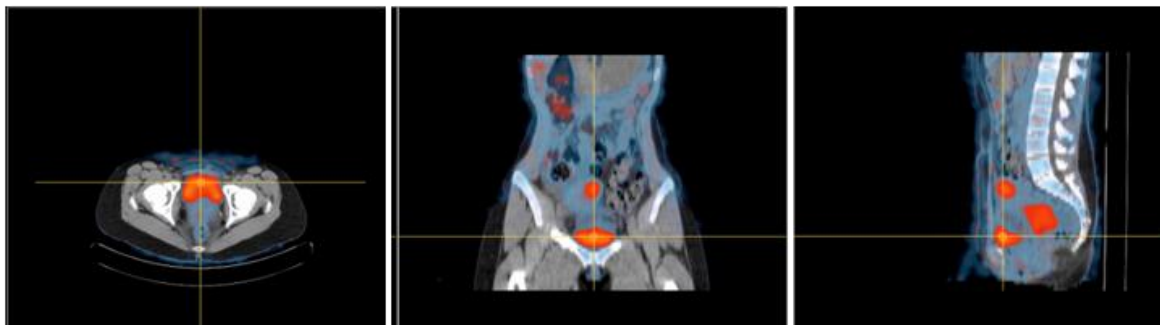


Figura 60 - Cortes axiais, coronais e sagitais de ^{18}F -FDG PET/CT aquando do diagnóstico. Podemos ver uma área com hiperatividade glicolítica, correspondente à lesão primária, assim como um foco mediano e em localização superior à lesão primária, que pode traduzir formação adenopática.

O modo de visualização 3D, aqui representado por uma única imagem (Figura 61), permite apreciar focos de hipercaptação do radiofármaco em área correspondente à lesão tumoral primária que se apresenta, nesta imagem, bem individualizada da área vesical, a qual também se encontra hiperactiva. Existe um foco de captação de ^{18}F -FDG em território ganglionar ilíaco e para-aórtico.

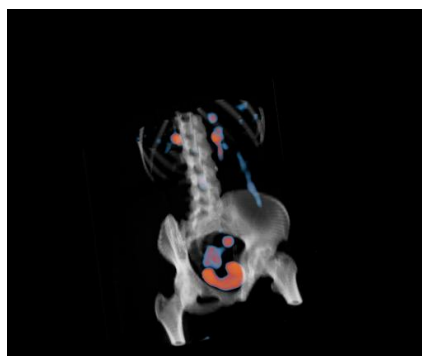


Figura 61 - Imagem em modo de visualização 3D. Podemos ver a lesão primária, bexiga e focos de captação em território ganglionar ilíaco e para-aórtico.

A avaliação das imagens de PET/CT ao diagnóstico, após aplicação da fracção de captação normalizada e ocultação da bexiga (Figura 62) confirmou a existência de hipercaptação na zona correspondente à lesão tumoral primária e de um foco hipercaptante, em localização mais superior, podendo corresponder à lesão adenopática mencionada anteriormente.

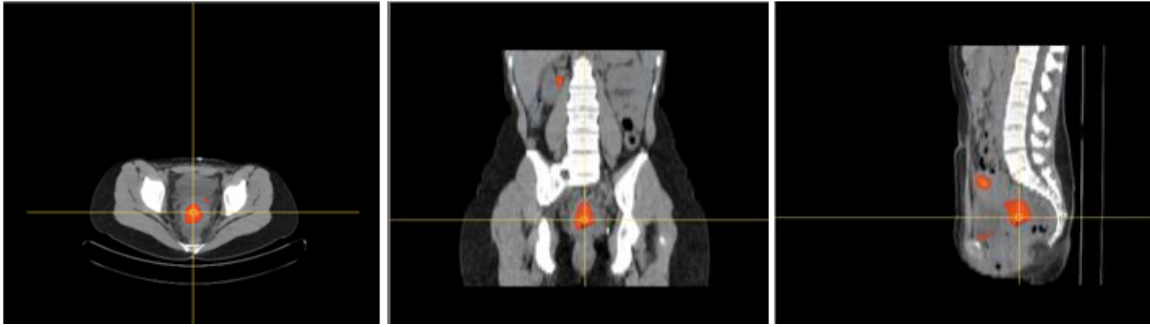


Figura 62 - Imagens axiais, coronais e sagitais de ^{18}F -FDG PET/CT aquando do diagnóstico e com ocultação da bexiga. Vemos hipercaptação na lesão tumoral primária e um foco mais superior, que pode corresponder a lesão adenopática.

O modo de visualização 3D, com aplicação de máscara na bexiga, aqui representado por uma única imagem (Figura 63), permite avaliar a existência de foco hipercaptante tumoral, correspondendo à lesão primária e um foco adenopático no território da drenagem ganglionar íliaca. Existe igualmente um foco de captação de ^{18}F -FDG em território ganglionar para-aórtico.

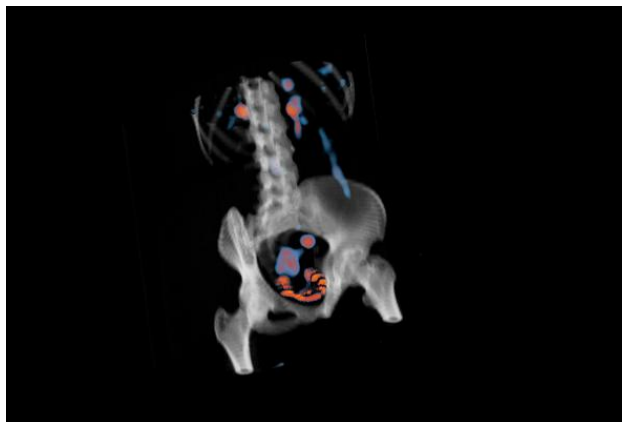


Figura 63 - Imagem em modo de visualização 3D, com ocultação da bexiga. Podemos ver a lesão primária, um foco adenopático no território ganglionar íliaco e no território ganglionar para-aórtico.

A avaliação das imagens de PET/CT adquiridas em fase de catamnese, após aplicação da fracção de captação normalizada (Figura 64) permitiram visualizar múltiplos focos de hipercaptação em territórios ganglionares para-aórticos, para além de um foco de captação de localização mediastínica (para-traqueal).

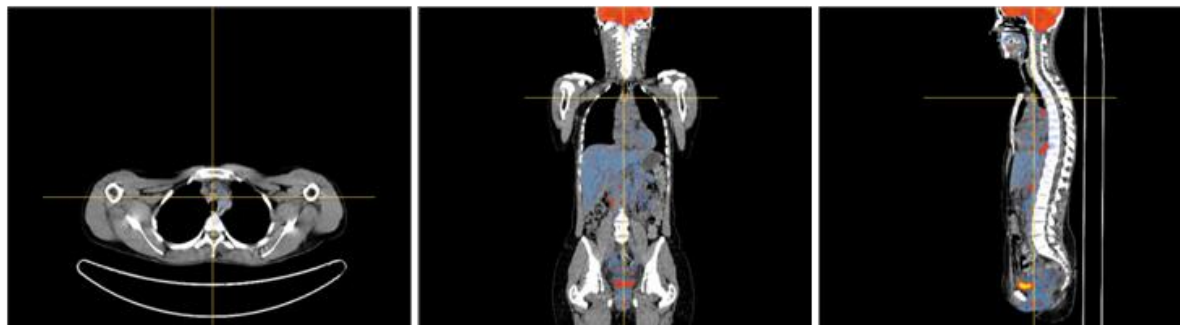


Figura 64 - Cortes axiais, coronais e sagitais de ^{18}F -FDG PET/CT, obtida em fase de catamnese. Podemos ver múltiplos focos de hipercaptação em territórios ganglionares para-aórticos e um foco para-traqueal.

O modo de visualização 3D, aqui representado por duas imagens (Figura 65), permitiu apreciar múltiplos focos de hipercaptação do radiofármaco, tradutores de intensa actividade metabólica glicolítica, correspondentes a doença linfática extensa, de localização para-aórtica alta e mediastínica. Não existe foco aparente de captação na área correspondente ao tumor primário tratado.

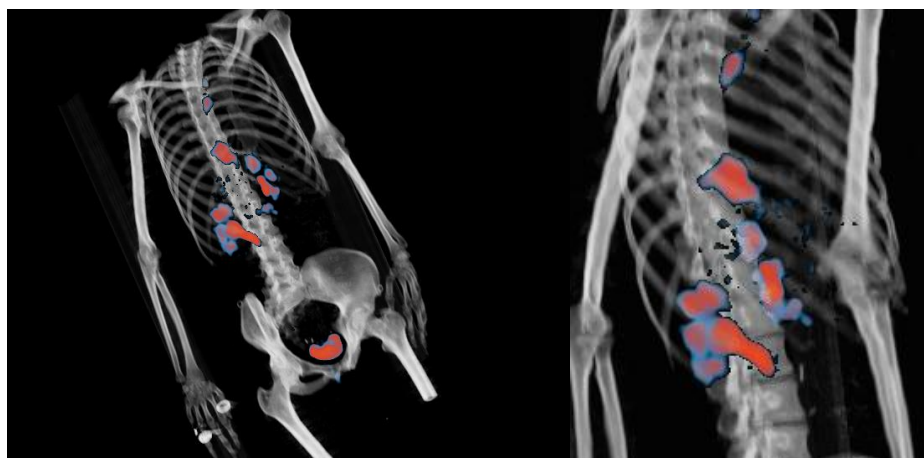


Figura 65 –Imagens em modo de visualização 3D em fase de catamnese Podemos ver múltiplas áreas de intensa actividade glicolítica de localização para-aórtica alta e mediastínica. Não parece existir captação na área correspondente ao tumor primário.

A avaliação das imagens de PET/CT adquiridas em fase de catamnese, após aplicação da fracção de captação normalizada e com ocultação da bexiga (Figura 66), permitiu avaliar e confirmar a existência de múltiplos focos de

hipercaptação, em territórios ganglionares para-aórtico e mediastínico (para-traqueal).

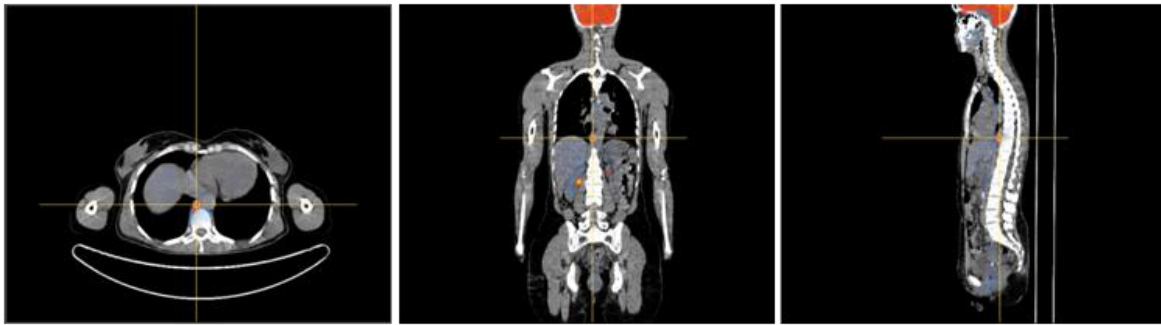


Figura 66 – Cortes axiais, coronais e sagitais de ^{18}F -FDG PET/CT obtida em fase de catamnese, com ocultação da bexiga. Estas imagens confirmaram os múltiplos focos de hipercaptação nos territórios ganglionares para-aórtico e para-traqueal.

O modo de visualização 3D, com ocultação da bexiga, representado na figura 67, permitiu avaliar múltiplos focos de hipercaptação do radiotraçador, tradutores de intensa actividade metabólica glicolítica, em território para-aórtico e pré-aórtico altos e, ainda, na região mediastínica, numa área correspondente à área pré-traqueal.

Regista-se ausência de actividade glicolítica na escavação pélvica, correspondendo a involução da lesão tumoral primária, previamente conhecida e tratada.

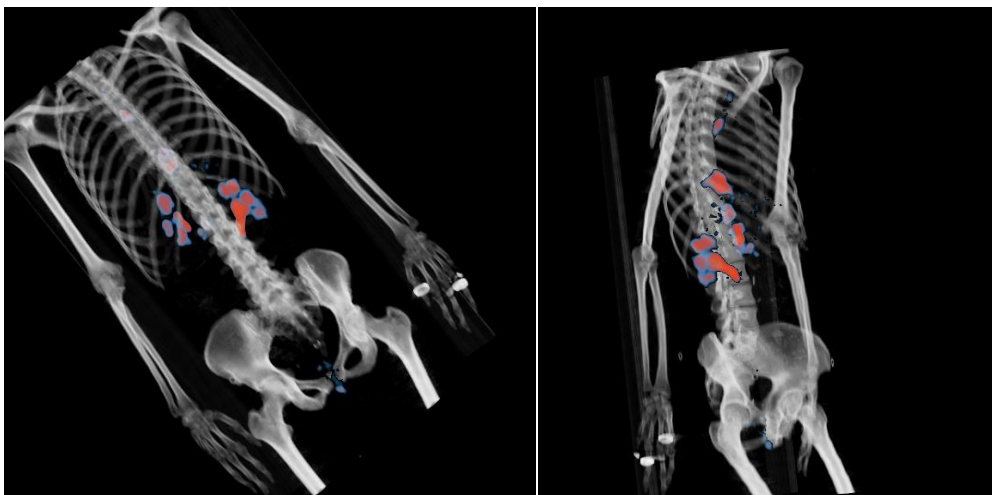


Figura 67 – Duas imagens em modo de visualização 3D, em fase de catamnese e com ocultação da bexiga. Podemos ver múltiplos focos no território para-aórtico e pré-aórtico altos e área pré-traqueal. De notar a ausência de actividade na escavação pélvica.

Estas imagens permitem-nos dizer que houve aparente controlo local da doença e, simultaneamente, progressão por disseminação linfática.

CAPÍTULO V – DISCUSSÃO

A neoplasia maligna do colo do útero é o quarto cancro mais comum em indivíduos do sexo feminino, assumindo uma posição cimeira em países subdesenvolvidos (Ferlay *et al.*, 2012), estimando-se que, em 2030, 410 000 mulheres venham a falecer de cancro do colo útero, em todo o mundo (Thomas, 2011).

O padrão etário mais frequente, aquando do diagnóstico, é de doente com mais de 40 anos, apesar de o maior número de óbitos se registar entre os 50 e os 60 anos. As mulheres jovens com cancro do colo do útero, em estadio mais avançado, parecem exibir formas mais graves da doença e ter pior prognóstico que mulheres mais velhas (Noriyuki *et al.*, 2007).

No nosso estudo a mediana das idades das mulheres seleccionadas foi de 54,5 anos, não existindo nenhuma doente com idade inferior aos 30 anos, resultado sobreponível ao da literatura.

O estadio clínico é um importante factor de prognóstico. A sobrevivência aos 5 anos para o cancro do colo do útero no Estadio II (FIGO) é de 65 a 69%, decrescendo significativamente na doença em Estadio III, para 40 a 43% (Fayed, 2014). No estudo presente não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, quando avaliado o prognóstico por estadios, o que nos parece consistente com o facto de se tratar de um grupo de doentes, todas com doença volumosa e extensa, uma vez que, do Estadio II, só foram considerados os casos em Estadio IIB, isto é, com invasão parametrial.

O facto de as doentes terem sido submetidas a manobras urológicas revelou-se estatisticamente significativo, o que traduz a extensão da lesão tumoral, cujo

crescimento e invasividade condicionou obstrução ureteral e, frequentemente, uretero-hidronefrose (Viswanathan, 2013).

A neoplasia maligna do colo do útero é caracterizada por ser radiorresistente e quimiorresistente, daí que as estratégias terapêuticas passem por novas técnicas de administração de radiação ionizante e pela combinação com regimes de quimioterapia, como forma de administrar doses de radiação elevadas, com prejuízo mínimo dos tecidos sãos envolventes, e de promover sinergias entre terapêuticas, como proposto pelo designado “paradigma de Steel” (Steel & Peckham, 1979).

A associação efectiva de quimioterapia à radioterapia, cumprindo os 5-6 ciclos prescritos inicialmente, revelou-se, no nosso estudo, com impacto estatisticamente significativo na sobrevivência global, o que está de acordo com a literatura, que estima que a introdução de quimioterapia, com cisplatina, no esquema terapêutico, diminuiu as taxas de recidiva local e aumentou definitivamente a taxa de sobrevivência global (Morris *et al.*, 1999).

A tomografia por emissão de positrões utilizando ^{18}F -FDG, quando associada à tomografia computadorizada (^{18}F -FDG PET/CT), configura uma técnica de imagem inovadora, que permite a incorporação de informação anatómica da CT, na informação metabólica da PET (Cherry *et al.*, 2004).

Em Oncologia este exame tem vindo a conhecer grande aceitabilidade, sendo sobretudo solicitado com objectivos de diagnóstico e de estadiamento mas também, frequentemente, para auxiliar na tomada de decisão terapêutica e para avaliação da resposta tumoral, à terapêutica instituída (Kidd *et al.*, 2010).

Os achados encontrados na PET/CT e considerados clinicamente relevantes são relatados pelo médico especialista e acompanham as imagens. Existem *guidelines* publicadas e actualizadas (Boellaard *et al.*, 2010), tendentes a uniformizar os procedimentos relacionados com a aquisição, processamento de imagens e análise das imagens, uniformização esta muito útil particularmente quando se estudam

grupos de doentes, com patologia do mesmo foro e exames de diversas proveniências, tal como no estudo que efectuámos.

Um exemplo da falta de uniformização de procedimentos é o cálculo dos SUV nas regiões de interesse. No nosso estudo, sete exames não tinham determinação de SUV e, alguns, relatavam SUV calculados em áreas frequentemente diversas das regiões de interesse, para estudo da doença neoplásica do colo do útero. Os valores de SUV, obtidos em regiões de interesse sobre a área de captação correspondente à lesão tumoral primária, exibiram também grandes variações, num intervalo de valores para o SUV entre 3,7 e 20,5. É conhecida a dependência do cálculo do SUV em relação ao observador, nomeadamente, a sua dependência em relação à região de interesse por este considerada e, este facto, tem sido objecto de muita reflexão, na comunidade científica (Keyes, 1995; Ollers *et al.*, 2008; Lucignani, 2009).

É inegável que a imagem funcional trouxe, à prática médica, a enorme expectativa da quantificação e, de alguma maneira, a esperança de que essa quantificação pudesse relacionar-se com a agressividade tumoral e com a definição mais objectiva do prognóstico (Kinahan & Fletcher, 2010). De facto, a quantificação, ao objectivar com um número a captação do radiofármaco, permitiria a comparação de exames de conjuntos de indivíduos distintos e o conhecimento do comportamento metabólico basal, traduzido em números e não baseado unicamente na visualização. É a captação estandardizada de ^{18}F -FDG, relacionado com a actividade administrada e com a massa do doente, que parece ser o mais consensual em termos de interesse clínico. Deste modo, os equipamentos actuais medem concentração de radioactividade em kBq/ml, que é proporcional à concentração de ^{18}F -FDG. Este valor de captação estandardizada de ^{18}F -FDG tem a ver com a actividade de radiofármaco injectada e também com as características ponderais do doente, sendo o valor de SUV (do inglês, *standardized uptake value*) comumente utilizado para quantificar esta captação relativa.

Porém, os SUV calculados sobre regiões de interesse levantam alguns problemas. Porque serão os SUV inconsistentes para o diagnóstico? Kinahan e

colaboradores referem que o diagnóstico de doença oncológica através de PET depende da apreciação e da interpretação da imagem e não da quantificação efectuada, sendo a análise subjectiva da imagem suficiente para o efeito. Nestlé e colaboradores usam o mesmo argumento quando analisam a integração da PET/CT no planeamento em Radioterapia (Nestlé *et al.*, 2005). Contudo, não podemos deixar de referir que a quantificação da imagem ^{18}F -FDG PET/CT enferma, de facto, de uma enorme variabilidade, variabilidade essa decorrente de factores relacionados com a física da imagem, com o próprio estado biofisiológico do indivíduo, de que o estado glicémico é exemplo (Figura 68), ou ainda de inconsistências na aquisição, processamento e análise da imagem.

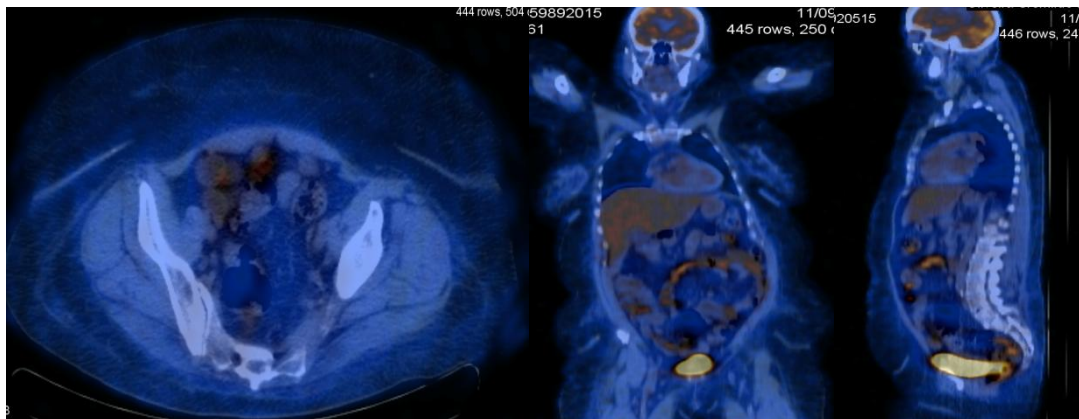


Figura 68 – Imagens de ^{18}F -FDG PET/CT de doente sob insulinoterapia, em cortes axial (à esquerda), coronal (ao centro) e sagital (à direita). De notar a intensa captação hepática e de algumas ansas intestinais.

Quando analisámos as imagens, não tínhamos conhecimento das características inerentes aos equipamentos, como o factor de calibração ou a sensibilidade dos detectores, por exemplo.

Adicionalmente, demo-nos conta da existência de outras diferenças nos procedimentos metodológicos adoptados durante a realização dos exames. De facto, nos exames efectuados, a actividade vesical variava de doente para doente, com valores até 10 vezes. Esta grande discrepância nas actividades vesicais que

pode ter diversas origens, entre as quais a diferente actividade administrada, não nos permitia a comparação das imagens entre doentes.

A falta de uniformidade nas actividades administradas, nos equipamentos, na aquisição e no processamento das imagens, aumenta claramente a variabilidade e a dependência do observador aquando da interpretação.

Concentremo-nos na questão de fundo do presente trabalho. Ela assenta na avaliação do eventual valor acrescentado que o ^{18}F -FDG PET/CT pode trazer em contextos de diagnóstico e/ou de terapêutica em doentes com cancro do colo do útero. Ora a possibilidade de avaliar esse valor acrescentado passa sempre por um processo de visualização das imagens obtidas, em regra, em modo co-registado do PET com o CT. As imagens associadas a um estudo de PET/CT são intrinsecamente co-registadas. Quer a modalidade PET, quer a modalidade CT produzem imagens seccionais, que partilham o mesmo contexto geométrico e, com razoável aproximação, a mesma janela temporal. Neste sentido, os pacotes de *software* de imagem correntemente utilizados (de que o OsiriX[®] é exemplo) oferecem, com naturalidade, a visualização de ambas as modalidades, co-registadas. São, no entanto, comuns, algumas limitações a esta simples visualização.

Com a utilização de *software* adequado, a possibilidade de interacção do observador na proposta de “novos cenários”, através de vistas planares reformatadas e de vistas com reconstrução tridimensional, e ainda na selecção de cores e de tonalidades mais ou menos transparentes permite, não raras vezes, novas perspectivas sobre a informação veiculada por um estudo de PET/CT.

Foi por este motivo que incluímos na plataforma Mevislab[®], opções versáteis, que permitiram, a visualização planar independente, a visualização 3D independente, a visualização co-registada em modo multi-planar, a visualização co-registada em modo 3D e a manipulação da visibilidade das tonalidades, através da interacção da tabela de cores.

A visualização independente decorre naturalmente da leitura primária, que o *software* Mevislab[®] faz, do repositório das imagens de PET e de CT, podendo incluir adicionalmente informação imagiológica, associada ao planeamento de radioterapia, em especial à TC de planeamento.

Como já referimos, devemos ter presente a variabilidade, quer das características morfológicas das doentes, quer dos protocolos de aquisição que também parecem depender da instituição e de quem operacionaliza a execução do estudo. Em qualquer caso, note-se a diferença de dimensões dos voxéis CT e dos voxéis PET, estes apesar de tudo isotrópicos (Tabela 17).

Tabela 17 - Características da estrutura dos dados e das dimensões dos voxéis das diferentes modalidades de imagem

Modalidade	Estrutura de dados (pixel)	Dimensões do voxel (mm)
CT (do PET/CT)	512x512x242	0,97x0,97x4,0
PET	144x144x234	4,0x4,0x4,0
TC Planeamento	512x512x69	0,97x0,97x5,0

A visualização simples do conjunto de imagens PET dá-nos uma ideia relativa da actividade tumoral e da sua localização. O tumor primário surge, em regra, relacionado visualmente à região da bexiga que é, na zona pélvica, o foco de maior actividade. É muito evidente a grande variabilidade da actividade, que se pode observar nestas regiões, numa análise inter-paciente. Há factores intrínsecos às doentes mas há, também, factores protocolares e técnicos, como já referimos, que determinam, em termos absolutos, os valores das contagens observadas, nas principais zonas de interesse.

Não se conhecem as características da calibração de cada *scanner* e, como tal, é discutível fazer análises comparativas em termos de SUVs. Em todo o caso, os resultados que obtivemos foram conseguidos a partir de duas estratégias que, de certa forma, tinham como objectivo comum, a uniformização dos processos de análise. Essas duas estratégias foram a definição de uma escala de cores comum,

com 2 tipos de ajustes: a gama dinâmica de interesse e a transparência de cada cor e a normalização dos valores das contagens, em função da actividade total registada no estudo (N_t) e na massa (W) em gramas da doente, conseguida pela aplicação da fracção de captação normalizada (FCN).

Podemos apreciar o resultado desta visualização na figura 69, que se referem à mesma doente da figura 68, mas agora com as estratégias de visualização implementadas.

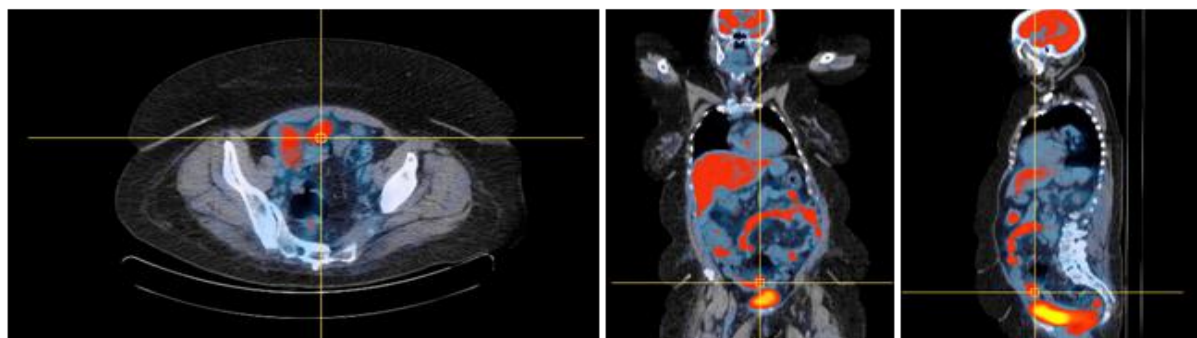


Figura 69– Imagens de ^{18}F -FDG PET/CT após aplicação da fracção de captação normalizada, de doente sob insulino-terapia, em cortes axial (à esquerda), coronal (ao centro) e sagital (à direita). De notar a intensa captação hepática e de algumas ansas intestinais.

São pertinentes algumas considerações relativamente ao registo intrínseco PET/CT. Este tipo de imagens reformatadas foi obtido a partir de duas modalidades tomográficas muito distintas, no que respeita aos fundamentos do processo de formação de imagem (Cherry *et al.*, 2003). Todavia, como ambas partilham o mesmo espaço, permitem definir uma configuração geométrica comum. Na prática, isto traduz-se pelo facto da orientação espacial gravada nos meta-dados dos ficheiros DICOM, que suportam as imagens, ser a mesma, quer se trate de PET/CT ou só PET. Estamos, pois, perante um processo de co-registo intrínseco.

Do ponto de vista computacional, a primeira tarefa levada a cabo, consistiu em reamostrar o *field of view* (FOV) PET, segundo a grelha espacial do PET/CT. Isto é, reamostrou-se o volume PET, com um *voxel* da dimensão do CT do PET.

Como exemplo prático, e usando os valores típicos da tabela anterior, tem-se que:

$$FOV (PET) = 144 \times 4 (mm) \times 144 \times 4 (mm) = 576 mm \times 576 mm$$

$$Matriz PET com reamostragem: \frac{576}{0,97} \times \frac{576}{0,97} = 593 \times 593 pixels$$

Neste caso, em particular, como o número de cortes PET e do CT do PET é o mesmo, o resultado final do conjunto de imagens PET reamostradas, fica em 593x593x234. O processo de reamostragem foi concretizado através dum processo de interpolação 3D, suavizada com um filtro de *Lanczos*(Duchon, 1979).

Os conjuntos de imagens PET reamostradas e do CT do PET foram então paralelamente reformatadas, segundo as vistas correntemente seleccionadas (axial, sagital e coronal) e sobrepostas visualmente. A sobreposição visual decorre de uma combinação das tabelas de cor cinza (CT do PET) e policromática (PET). A interacção do utilizador é necessária para, em cada caso, ajustar os níveis relativos de opacidade e, assim, realçar os achados mais importantes do estudo PET/CT.

O conjunto de imagens PET reamostradas e o conjunto de imagens do CT do PET podem ser vistas também em sobreposição, mas em modo 3D. A interacção com o utilizador é mais uma vez importante na definição, quer das cenas 3D, quer da mistura das opacidades nas tabelas de cor, como observámos no capítulo anterior.

A semi-quantificação efectuada no presente estudo, com a aplicação da fracção de captação normalizada (FCN), parece ter permitido a obtenção de um modo de visualização que se revelou independente da necessidade de delineamento, de uma qualquer região de interesse (ROI). Esta abordagem proporcionou a análise comparativa de todas as imagens, pese embora serem de diferentes indivíduos e terem sido adquiridas em diferentes equipamentos, e forneceu dados interessantes que nos parecem indiciar que, estas ferramentas, poderão conduzir a progressos significativos, quer para o diagnóstico, quer para avaliar a terapêutica.

De facto, todos os peritos médicos que analisaram as imagens de PET/CT após a aplicação da FCN foram concordantes na afirmação do potencial que este método de visualização encerra (Figura 70).

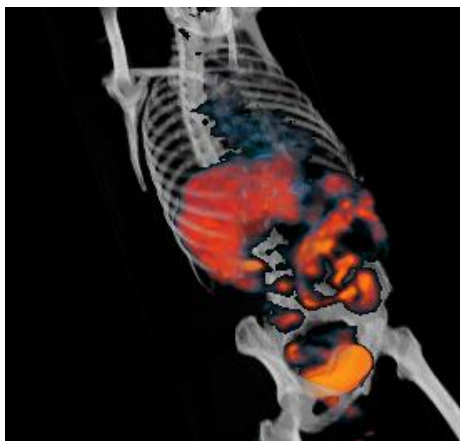


Figura 70 – Modo de visualização 3D, do caso da figura 69.

A fragilidade da quantificação da imagem funcional torna-se mais patente quando o objectivo clínico é a sua utilização para planeamento em Radioterapia.

A Radioterapia tem vindo a incorporar a informação molecular com origem na PET/CT no seu *workflow* de planeamento, ao longo dos anos, associando a informação funcional ao conjunto de informações fornecidas pela semiologia clínica, mas também por outras técnicas avançadas de imagem. Em relação à PET/CT persistem muitas dúvidas quando à informação obtida e à metodologia da sua obtenção. De facto, um radioncologista tem, na actualidade, possibilidade de recurso a sistemas informáticos que, através de algoritmos mais ou menos sofisticados, promovem a visualização, em co-registo, de imagens de PET/CT, com a TC de planeamento. É a imagem resultante desta fusão que permite o delineamento de volumes. O médico torna-se assim um utilizador final da imagem, com capacidade para a manipular, uma vez que tem ferramentas informáticas para tal (Figura 71).

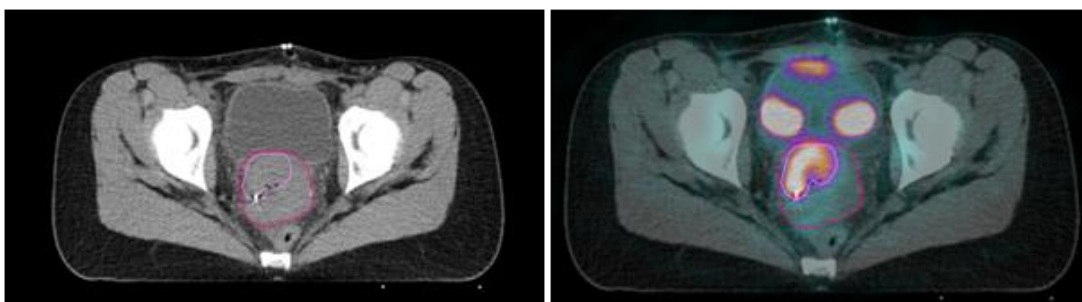


Figura 71 - Imagens de TC de planeamento e de PET co-registada com TC de planeamento; notar o delineamento de volumes (Velocity AI®, IPOC, 2013)

No nosso estudo, utilizando *software* dedicado e disponível comercialmente, pudemos verificar a existência de correlação estatisticamente significativa, entre volumes delineados com recurso à informação estrutural da TC de planeamento e os volumes resultantes da informação funcional PET. Esses delineamentos foram efectuados por dois observadores independentes e em estudo cego. No entanto, frequentemente a PET e a TC de planeamento são adquiridas em momentos distintos e, ainda que feito o co-registo, a variabilidade intrínseca do doente, no que diz respeito à dinâmica interna dos órgãos, ao estado de repleção ou vacuidade vesical, ao posicionamento na mesa ou à alteração ponderal, entre outros factores, para além da própria variabilidade do equipamento e da metodologia de aquisição, levantam grandes dúvidas no momento da sua utilização para delineamento dos volumes de interesse em Radioterapia, como foi visto no presente estudo. Esta variabilidade deixou os investigadores desconfortáveis, face à necessidade de manipular as imagens, ainda que existindo a possibilidade de recurso a algoritmos potentes, mas apenas meros representativos da realidade.

O conceito de *Biological Target Volume* (BTV) proposto por Ling em 2000, obtido pela expressão da actividade metabólica glicolítica no volume tumoral, permitiria, teoricamente, que a administração de radioterapia fosse modulada e dirigida a regiões tumorais, com variações de captação, a sugerir um “mapeamento” e a torná-la mais efectiva (Ling *et al.*, 2000). De facto, a percepção global que obtivemos no estudo que levámos a cabo, é que uma lesão tumoral capta ^{18}F -FDG de forma heterogénea, sendo que a realidade se situa muito longe do modelo teórico do tumor esférico, com o núcleo tumoral mais hipóxico e mais dependente da actividade glicolítica, que os tecidos envolventes.

Poder-se-ia revelar interessante que os achados fundamentais dos exames imagiológicos efectuados, para efeitos de planeamento de Radioterapia, fossem para além da própria referenciação anatómica e fossem também rigorosamente anotadas as coordenadas espaciais universais, dos locais das lesões

hipercaptantes, que estão acessíveis nos *software* de visualização. Seria um dado objectivo a complementar a informação existente.

O que observámos no nosso estudo foi que o exame de TC de planeamento, co-registado com PET, funcionou objectivamente como um “GPS” (do inglês *global position system*) para a análise topográfica dos focos de hipercaptação de radiofármaco. Refere-se aqui o facto de ter existido concordância estatisticamente significativa entre os exames sem aplicação da FCN e com aplicação da FCN, nomeadamente para focos de maior actividade metabólica compatíveis com adenopatias para-aórticas, para dois observadores e para focos de maior actividade metabólica compatíveis com lesões à distância, para um observador, na comparação realizada intra-observador. Esta identificação precisa é fundamental, não só para identificar os indivíduos com maior probabilidade de recidiva da doença maligna e, portanto, de pior prognóstico, e no que diz respeito à terapêutica, para identificar aqueles que poderão beneficiar de tratamento personalizado, levando por exemplo, as lesões adenopáticas, a doses de radiação superiores e tumoricidas, sem prejuízo dos tecidos sãos envolventes, naquele que é o desiderato principal da radioterapia (Devic, 2013).

CAPÍTULO VI – CONCLUSÕES

O objectivo principal deste trabalho foi o de avaliar a informação que a PET/CT, efectuada após a administração de ^{18}F -FDG, pode trazer ao diagnóstico e/ou à terapêutica, em Oncologia, em especial no carcinoma do colo do útero em estadios IIB, IIIA e IIIB.

Dos resultados obtidos pudemos concluir que:

1. Neste trabalho, através da navegação visual em modo CT, ^{18}F -FDG PET e sobretudo em modo fusão ^{18}F -FDG PET/CT, registaram-se indícios claros que podemos melhorar as perspectivas diagnósticas e/ou terapêuticas, através desta nova abordagem imagiológica.
2. Há evidência de que tecnicamente tudo assenta, do ponto de vista do processamento de imagem e da respectiva visualização, num co-registo ^{18}F -FDG PET/CT de qualidade.
3. O processamento e a metodologia de visualização encontrados, com a aplicação da fracção de captação normalizada (FCN), permitiram a análise das imagens de ^{18}F -FDG PET/CT, sem necessidade de recorrer à definição de uma região de interesse, altamente dependente do observador, ao construir imagens que nos permitiram avaliar as regiões onde essa FCN se encontrava acima de um limiar.
4. O processamento e a metodologia de visualização encontrados permitiram a análise de exames de todas as doentes e de diversas proveniências e

equipamentos, ultrapassando os constrangimentos resultantes de diferenças metodológicas patentes nos protocolos de aquisição e das características inerentes aos próprios equipamentos;

5. O co-registo é processo quase “natural” e intrínseco ao PET/CT, mas outros co-registos efectuados não se revelaram tão adequados, quando pretendemos comparar volumes de outras modalidades estruturais, obtidos em tempos e enquadramentos espaciais diversos;
6. Da análise dos estudos de ^{18}F -FDG PET/CT no que diz respeito à actividade de radiotraçador administrado, ao intervalo de tempo entre a administração do radiotraçador e o início da aquisição das imagens e ao próprio posicionamento da doente na mesa, pudemos concluir pela existência de uma enorme variabilidade entre os operadores. Também no que diz respeito à espessura do corte efectuada, aos intervalos entre as aquisições das imagens tomográficas e ao número das cortes efectuados, se verificou forte variação e, portanto, falta de uniformização de procedimentos;
7. Decorrente do exposto em 6. admite-se que a observância das orientações internacionais existentes para a realização de um exame de ^{18}F -FDG PET/CT, deve ser rigorosamente respeitada;
8. Pese embora a disponibilização de ferramentas informáticas, que utilizam algoritmos poderosos de deformação, rígida ou elástica, para planeamento em radioterapia, deve ser sistematicamente cumprido um conjunto de recomendações, aquando da realização da ^{18}F -FDG PET/CT, coerentes com o objectivo do exame.
9. Consideramos o conjunto de recomendações que se seguem fundamentais para a correcta execução do exame de PET/CT:
 - O (a) doente deve ser despojado do vestuário que possa interferir na realização do exame. A aquisição do componente CT do PET/CT é

altamente prejudicada pela interposição de materiais, capazes de gerar ruído na imagem;

- O posicionamento do doente deve ser confortável e sobretudo adequado ao objectivo do exame. Se o exame tiver como finalidade o planeamento de radioterapia, o recurso deve ser à mesa plana e com o posicionamento a utilizar durante a obtenção da TC de planeamento e durante as sessões de tratamento, se possível com alinhamento obtido a partir de *lasers* de posicionamento;
- A espessura dos cortes de CT a efectuar, assim como o intervalo de tempo entre as aquisições da imagem tomográfica deverão ser uniformizados e reportados;
- Deve ser observada a administração da actividade adequada ao estado ponderal do indivíduo, seguindo os critérios preconizados;
- Deve ser sistematicamente investigado o estado glicémico do indivíduo;
- Devem ser sistematicamente fornecidas ao Laboratório de Medicina Nuclear informações clínicas relevantes para a execução do exame, nomeadamente o estado da função renal, da função hepática ou outros, por forma a adequar os tempos de aquisição da imagem, ao metabolismo previsível do radiofármaco, particularmente no que diz respeito à biodistribuição e ao *wash-out*.

10. O carcinoma do colo do útero revelou-se, uma vez mais, uma patologia modelo, no sentido de permitir o estudo da lesão tumoral primária, da sua extensão local, da invasão linfática e da invasão e colonização distantes, por células tumorais, tipificando os paradigmas da evolução e da disseminação da doença neoplásica maligna.

Em conclusão, consideramos ter atingido o objectivo a que nos propusemos. O processamento de imagem efectuado e a metodologia de visualização encontrada parecem exequíveis, replicáveis e facilmente integráveis na prática clínica. Está patente na literatura científica, a preocupação da comunidade médica quanto às limitações da metodologia actual, relacionada com a informação imagiológica inerente à PET e à PET/CT. Está também claro que a PET/CT tem vindo a conhecer uma enorme aplicabilidade clínica e que é, no momento, indissociável da abordagem

da doença oncológica, quer na vertente diagnóstica, quer na vertente da avaliação terapêutica.

Pensamos, com este trabalho, ter contribuído para aumentar a consistência da utilização clínica da imagem molecular com ^{18}F -FDG PET/CT, em contexto oncológico, minimizando a subjectividade inerente às práticas metodológicas, que correspondem ao estado da arte na actualidade.

CAPÍTULO VII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abrantes, M. (2013). *Hipoxia Tumoral – Metabonómica e Imagem Estudo Experimental*. Coimbra. Acedido em 20/4/2014, de <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/23528>

Almuhaideb, A., Papathanasiou, N., & Bomanji, J. (2011). 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Annals of Saudi Medicine*, 31(1), 3–13.

Appleby, P., Beral, V., Berrington de González, A., Colin, D., Franceschi, S., Goodhill, A., Green, J., Peto, J., Plummer, M., & Sweetland, S. (2007). Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 370, 1609–1621.

Armstrong, E. P. (2010). Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 16(3), 217–230.

Ashmalla, H., & Rafla, S. (2005). The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning un lung cancer. *International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics*, 63.

Bae, K. T. (2010). Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. *Radiology*, 256, 32–61.

Ballinger, J., Decristoforo, C., & Farstad, B. (2008). *The Radiopharmacy - A Technologist 's Guide*. (S. Dennan & C. Decristoforo, Eds.). European Association of Nuclear Medicine.

Bannister, L. H., & Dyson, M. (1995). Reproductive system. In P. L.-Williams, L. H. Bannister, M. M. Berry, P. Collins, M. Dyson, J. E. Dussek,

& M. W. J. Ferguson (Eds.), *Gray's anatomy* (38th ed., pp. 1869–1874). New York, NY: Churchill Livingstone.

Benedetti Panici, P., Basile, S., & Angioli, R. (2009). Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: The standardization of surgical procedure and its clinical impact. *Gynecologic Oncology*, 113(2), 284-290.

Boellaard, R., O'Doherty, M. J., Weber, W. A., Mottaghy, F. M., Lonsdale, M. N., Stroobants, S. G., Oyen, W. J. G., Kotzerke, J., Hoekstra, O. S., Pruim, J., Marsden, P. K., Tatsch, K., Hoekstra, C. J., Visser, E. P., Arends, B., Verzijlbergen, F. J., Zijlstra, J. M., Comans, E. F. I., Lammertsma, A. A., Paans, A. M., Willemsen, A. T., Beyer, T., Bockisch, A., Schaefer-Prokop, C., Delbeke, D., Baum, R. P., Chiti, A., & Krause, B. J. (2010). FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(1), 181–200.

Bombardieri, E., Aktolun, C., Baum, R. P., Bishof-Delaloye, A., Buscombe, J., Chatal, J. F., Maffioli, L., Moncayo, R., Mortelmans, L., & Reske, S. N. (2003). FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30(12), 1–1.

Botelho, M., & Abrantes, A. (2012). Radiotracers in Oncology. *Current Radiopharmaceuticals*, 5, 79–89.

Bourgeois, M., Rajerison, H., Guerard, F., Mougin-Degraef, M., Barbet, J., Michel, N., Cherel, M., & Faivre-Chauvet, A. (2011). Contribution of [64Cu]-ATSM PET in molecular imaging of tumour hypoxia compared to classical [18F]-MISO — a selected review. *Nuclear Medicine Review*, 14(2), 90–95.

Brianzoni E, Rossi G, Ancidei, S.; Berbellini, A., Francesca, C., D'Avenia P., Fattori, S., Montini, G., , Valentini G., Proietti A., & Igranati, C. (2005). Radiotherapy planning: PET/CT scanner performances in the definition of gross tumor volume and clinical target volume. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 32(12), 1392-1399.

Castellsagué, X., Díaz, M., Vaccarella, S., de Sanjosé, S., Muñoz, N., Herrero, R., Franceschi, S., Meijer, C., & Bosch, F. X. (2011). Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*, 12(11), 1023–1031.

Castellsagué, X., Schneider, A., Kaufmann, A. M., & Bosch, F. X. (2009). HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecologic Oncology*, 115, S15–S23.

Cengiz, M., Gürdalli, S., Selek, U., Yildiz, F., Saglam, Y., Ozyar, E., & Atahan, I. L. (2008). Effect of bladder distension on dose distribution of intracavitary brachytherapy for cervical cancer: three-dimensional computed tomography plan evaluation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(2), 464–468.

Chan, P., Dinniwel, R., Haider, M. A., Cho, Y., Jaffray, D., Lockwood, G., Levin, W., Manchul, L., Fyles, A., & Milosevic, M. (2008). Inter- and intrafractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: a cinematic MRI point-of-interest study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 70, 1507–1515.

Chao, K. S. C., Mohan, R., Marinetti, T. D., & Dong, L. (2013). Intensity-modulated radiation treatment techniques and clinical applications. In C. Perez & L. Brady (Eds.), *Principles and Practice of Radiation Oncology* (6th ed., pp. 221–246). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Chen, S.-W., Liang, J.-A., Hung, Y.-C., Yeh, L.-S., Chang, W.-C., Lin, W.-C., & Chien, C.-R. (2013). Does initial 45Gy of pelvic intensity-modulated radiotherapy reduce late complications in patients with locally advanced cervical cancer? A cohort control study using definitive chemoradiotherapy with high-dose rate brachytherapy. *Radiology and Oncology*, 47(2), 176–184.

Cherry, S. R., Sorenson, J., & Phelps, M. E. (2003). *Physics in Nuclear Medicine*. (S. R. Cherry, J. Sorenson, & M. E. Phelps, Eds.) (3rd edition). Philadelphia: Saunders.

Cherry, S. R., Sorenson, J., Phelps, M. E., & Methé, B. M. (2004). Physics in Nuclear Medicine. *Medical Physics*, 31(8), 2370.

Crippa, F., Gavazzi, C., Bozzetti, F., Chiesa, C., & Pascali, C. (1997). The influence of blood glucose levels on 18F-FDG uptake in cancer: a PET study in liver metastasis from colorectal carcinomas. *Tumori*, 83, 748–752.

Das, S. K., & Ten Haken, R. K. (2011). Functional and molecular image guidance in radiotherapy treatment planning optimization. *Seminars in Radiation Oncology*, 21(2), 111–118.

Dawson, L. A., Kavanagh, B. D., Paulino, A. C., Das, S. K., Miften, M., Li, X. A., Pan, C., Ten H., Randall K., & Schultheiss, T. E. (2010). Radiation-associated kidney injury. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(3 Suppl), S108–115.

Delbeke, D., Coleman, R., Guiberteau, M., Brown, M., Royal, H., & Siegel, B. (2006). Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *Journal of Nuclear Medicine*, 47, 885–895.

Devic, S. (2013). Towards Biological Target Volumes Definition for Radiotherapy Treatment Planning: Quo Vadis PET/CT? *Journal of Nuclear Medicine & Radiation Therapy*, 04(03).

Diederichs, C.G., Staib, L., Glatting, G., Beger, H., & Reske, S. (1998). FDG PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate on pancreatic malignances. *Journal of Nuclear Medicine*, 39, 1030–1033.

Duchon, C. (1979). Lanczos Filtering in One and Two Dimensions. *Journal of applied meteorology*, 18, 1016-1022.

Dunne, E. F., Unger, E. R., Sternberg, M., McQuillan, G., Swan, D. C., Patel, S. S., & Markowitz, L. E. (2007). Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*, 297(8), 813–819.

Dunst, J., Kuhnt, T., Strauss, H. G., Krause, U., Pelz, T., Koelbl, H., & Haensgen, G. (2003). Anemia in cervical cancers: Impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 56(3), 778–787.

Eifel, P. J., Berek, J. S., & Thigpen, J. T. (2001). Carcinoma of the cervix. In V. T. D. Jr, S. Hellman, & S. A. Rosenberg (Eds.), *Cancer, principles and practice of oncology* (6th ed., pp. 1526–1550). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Even-Sapir, E. (2010). Imaging the Normal and Abnormal Anatomy of the Female Pelvis Using 18F FDG-PET/CT, Including Pitfalls and Artifacts. *PET Clinics*, 5(4), 425–434.

Fayed, L. (2014). Cervical Cancer Survival Rates Survival Rates by Stage. Acedido em 14/6/2014 de, <http://cancer.about.com/od/cervicalcancerbasics/a/survivalrates.html>

Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., & Bray, F. (2013). Incidence/mortality data GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.

Follen, M., Levenback, C. F., Iyer, R. B., Grigsby, P. W., Boss, E. A., Delpassand, E. S., Fornage, B., & Fishman, E. K. (2003). Imaging in cervical cancer. *Cancer*, 98(9 Suppl), 2028–2038.

Ford, E. C., Kinahan, P. E., Hanlon, L., Alessio, A., Rajendran, J., Schwartz, D. L., & Phillips, M. (2006). Tumor delineation using PET in head and neck cancers: threshold contouring and lesion volumes. *Medical Physics*, 33(11), 4280–4288.

Gasparre, G., Porcelli, A. M., Lenaz, G., & Romeo, G. (2013). Relevance of mitochondrial genetics and metabolism in cancer development. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(2), 1-17.

Geets X., Daisne J.F., Tomsej M., Duprez T., & Lonneux M. (2006). Impact of the type of imaging modality on target volumes delineation and dose distribution in pharyngeal squamous cell carcinoma: comparison between pre- and per-treatment studies. *Radiotherapy & Oncology*, 78, 291–297.

Gnep, K., & Mazon, R. (2013). [Radiotherapy for cervix carcinomas: clinical target volume delineation]. *Cancer Radiothérapie*, 17(5-6), 486–492.

Gordon Steel, G., & Peckham, M. J. (1979). Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: The concept of additivity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 5(1), 85–91.

Gray, H., & Lewis, W. H. (2000). Anatomy of the human body. Lea & Febinger. Acedido em 22/4/2014 de <http://www.bartleby.com/107/268.html>

Grigsby, P. W. (2009). PET/CT imaging to guide cervical cancer therapy. *Future Oncology (London, England)*, 5(7), 953–958.

Gupta, T., & Beriwal, S. (2010a). PET/CT-guided radiation therapy planning: from present to the future. *Indian Journal of Cancer*, 47(2), 126–133.

Halperin, E., Wazer, D., & Perez, C. (2013). The discipline of radiation oncology. In E. Halperin, D. Wazer, C. Perez, & L. Brady (Eds.), *Principles and practice of radiation oncology* (6th ed., pp. 2–60). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Herrera, F. G., & Prior, J. O. (2013). The role of PET/CT in cervical cancer. *Frontiers in Oncology*, 3, 34.

Hong, D. G., Park, N. Y., Chong, G. O., Cho, Y. L., Park, I. S., & Lee, Y. S. (2010). Survival benefit of laparoscopic surgical staging-guided radiation therapy in locally advanced cervical cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, 21(3), 163–168.

Hoskin, P., & Rembowska, A. (1998). Dosimetry rules for brachytherapy using high dose rate remote afterloading implants. *Clinical Oncology*, 10(4), 226–230.

Hsu, P. P., & Sabatini, D. M. (2008). Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, 134(5), 703–707.

Huang, C., & McConathy, J. (2013). Radiolabeled amino acids for oncologic imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(7), 1007–1010.

Imam, S. K. (2010). Review of positron emission tomography tracers for imaging of tumor hypoxia. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 25(3), 365–374.

Jadon, R., Pembroke, C. A., Hanna, C. L., Palaniappan, N., Evans, M., Cleves, A. E., & Staffurth, J. (2014). A Systematic Review of Organ Motion and Image-guided Strategies in External Beam Radiotherapy for Cervical Cancer. *Clinical Oncology*, 26(4), 185–196.

Jensen, L. G., Hasselle, M., Rose, B., Nath, S., Hasan, Y., Scanderbeg, D., Yashar, C., Mundt, A., & Mell, L. (2013). Outcomes for patients with cervical cancer treated with extended-field intensity-modulated radiation therapy and concurrent cisplatin. *International Journal of Gynecological Cancer*, 23(1), 119–125.

Jover, R., Lourido, D., Gonzalez, C., Rojo, A., Gorospe, L., & Alfonso, J. M. (2008). Role of PET/CT in the evaluation of cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 110 (S2).

Kavanagh, B. D., Pan, C. C., Dawson, L. A., Das, S. K., Li, X. A., Ten Haken, R. K., & Miften, M. (2010). Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(3 Suppl), S101–107.

Keall, P. (2004). 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Seminars in Radiation Oncology*, 14(1), 81–90.

Keyes, J. W. (1995). SUV: standard uptake or silly useless value? *Journal of Nuclear Medicine*, 36(10), 1836–1839.

Kidd, E., Siegel, B., & Dehdashti, F. (2010). lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 2108–2113.

Kinahan, P. E., & Fletcher, J. W. (2010). Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Seminars in Ultrasound, CT, and MR*, 31(6), 496–505.

Kinahan PE, F. J. (2010). PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. *Seminars in Ultrasound CT and MR*, 31(6), 496–505.

Krohn K.A., Link J.M., & Mason R. (2008). Molecular imaging of hypoxia. *Journal of Nuclear Medicine*, 49(2), 129S–48S.

Kumar, R., Dhanpathi, H., Basu, S., Rubello, D., Fanti, S., & Alavi, A. (2008). Oncologic PET tracers beyond [(18)F]FDG and the novel quantitative approaches in PET imaging. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 52(1), 50–65.

Landoni, F., Maneo, A., Colombo, A., Placa, F., Milani, R., Perego, P., Favini, G., Ferri, L., & Mangioni, C. (1997). Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*, 350(9077), 535–540.

Larson, S. M., Erdi, Y., Akhurst, T., Mazumdar, M., Macapinlac, H. A., Finn, R. D., Casilla, C., Fazzari, M., Srivastava, N., Yeung, H., Humm, J.,

Guillem, J., Downey, R., Karpeh, M., Cohen, A., & Ginsberg, R. (1999). Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clinical Positron Imaging*, 2(3), 159–171.

Lax, S. (2011). Histopathology of cervical precursor lesions and cancer. *Acta Dermatoven*, 20(3), 125–123.

Lazzari, R., Cecconi, A., Jereczek-Fossa, B. a, Travaini, L. L., Dell'Acqua, V., Cattani, F., Rizzo, S., Fodor, C., Landoni, F., & Orecchia, R. (2014). The role of [(18)F]FDG-PET/CT in staging and treatment planning for volumetric modulated Rapidarc radiotherapy in cervical cancer: experience of the European Institute of Oncology, Milan, Italy. *Ecancermedicalscience*, 8, 405.

Lee, N. Y., Mechalakos, J. G., Nehmeh, S., Lin, Z., Squire, O. D., Cai, S., Chan, K., Zanzonico, P., Greco, C., Ling, C., Humm, J., & Schöder, H. (2008). Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: a feasibility study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(1), 2–13.

Leong T, Everitt C, Y. K. (2006). A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiotherapy & Oncology*, 78, 254–261.

Lin, L. L., Mutic, S., Low, D. A., LaForest, R., Vicic, M., Zoberi, I., Miller, T., & Grigsby, P. W. (2007). Adaptative brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 67(1), 91–96.

Ling, C. C., Humm, J., Larson, S., Amols, H., Fuks, Z., Leibel, S., & Koutcher, J. A. (2000). Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 47(3), 551–560.

Liu, P., Eberhardt, B., Wybranski, C., Ricke, J., & Lüdemann, L. (2013). Nonrigid 3D medical image registration and fusion based on deformable models. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013, 1-10.

Lockhart, C. M., MacDonald, L. R., Alessio, A. M., McDougald, W. A., Doot, R. K., & Kinahan, P. E. (2011). Quantifying and reducing the effect

of calibration error on variability of PET/CT standardized uptake value measurements. *Journal of Nuclear Medicine*, 52(2), 218–224.

Lucignani, G. (2009). SUV and segmentation: pressing challenges in tumour assessment and treatment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(4), 715–720.

Luis, A. M., Mancebo, R., & Tomás, A. (2010). Radioquimioterapia. In F. Calvo, A. Biete, V. Pedraza, J. Giralt, & M. de las Heras (Eds.), *Oncología Radioterápica* (1st ed., pp. 388–407). Madrid: Áran.

MacManus, M., Nestle, U., Rosenzweig, K. E., Carrio, I., Messa, C., Belohlavek, O., Danna, M., Inoue, T., Deniaud-Alexandre, E., Schipani, S., Watanabe, N., Dondi, M., & Jeremic, B. (2008). *The Role of PET/CT in Radiation Treatment Planning for Cancer Patient Treatment*. Acedido em 21/04/2014 de <http://www-pub.iaea.org/books/IAEABooks/8016/The-Role-of-PET-CT-in-Radiation-Treatment-Planning-for-Cancer-Patient-Treatment>

Magné, N., Chargari, C., Vicenzi, L., Gillion, N., Messai, T., Magné, J., Bonardel, G., & Haie-Meder, C. (2008). New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treatment Reviews*, 34(8), 671–681.

Marnitz, S., Köhler, C., Roth, C., Füller, J., Hinkelbein, W., & Schneider, A. (2005). Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecologic Oncology*, 99(3), 536–544.

Martinez, A., Zerdoud, S., Mery, E., Bouissou, E., Ferron, G., & Querleu, D. (2010). Hybrid imaging by SPECT/CT for sentinel lymph node detection in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology*, 119, 431–435.

Matsumoto, K.-I., Szajek, L., Krishna, M. C., Cook, J. A., Seidel, J., Grimes, K., Carson, J., Sowers, A., English, S., Green, M., Bacharach, S., Eckelman, W., & Mitchell, J. B. (2007). The influence of tumor oxygenation on hypoxia imaging in murine squamous cell carcinoma using [64Cu]Cu-ATSM or [18F]Fluoromisonidazole positron emission tomography. *International Journal of Oncology*, 30(4), 873–881.

Metser, U., Golan, O., Levin, C., & Al, E. (2005). Tumor lesion detection: when is integrated positron emission tomography/computed tomography more accurate than side-by-side interpretation of positron emission

tomography and computed tomography? *Journal of Computed Assisted Tomography*, 29, 554–559.

Miller, P. W., Long, N. J., Vilar, R., & Gee, A. D. (2008). Synthesis of ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O, and ¹³N radiolabels for positron emission tomography. *Angewandte Chemie - International Edition*, 47(47), 8998-9033.

Moreno, V., Bosh, F., Meijer, C., Shah, K., Walboomers, J., Herrero, R., & Franceschi, S. (2002). Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 359(9312), 1085–1092.

Morris, M., Eifel, P. J., Lu, J., Grigsby, P. W., Levenback, C., Stevens, R. E., Rotman, M., Gershenson, D., & Mutch, D. (1999). Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, 340(15), 1137–1143.

Mouková, L., Nenutil, R., Fabian, P., & Chovanec, J. (2013). [Prognostic factors for cervical cancer]. *Klinická Onkologie: Casopis České a Slovenské Onkologické Společnosti*, 26(2), 83–90.

Moyer, V. A. (2012). Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 156(12), 880–891.

Mutyala, S., & Wolfson, A. (2008). Cervical Cancer. In J. Lu & L. Brady (Eds.), *Radiation oncology - an evidence-based approach* (pp. 357–381). Springer.

Nestle, U., Kremp, S., Schaefer-Schuler, A., Sebastian-Welsch, C., Hellwig, D., Rübe, C., & Kirsch, C.-M. (2005). Comparison of different methods for delineation of ¹⁸F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(8), 1342–1348.

Newbold, K., & Powell, C. (2012). PET/CT in Radiotherapy Planning for Head and Neck Cancer. *Frontiers in Oncology*, 2, 189.

Niyazi, M., Landrock, S., Elsner, A., Manapov, F., Hacker, M., Belka, C., & Ganswindt, U. (2013). Automated biological target volume delineation for radiotherapy treatment planning using FDG-PET/CT. *Radiation Oncology (London, England)*, 8(1), 180.

Noriyuki, M., Sumi, T., Zhi, X., Misugi, F., Nobeyama, H., Yoshida, H., Matsumoto, Y., Yasui, T., Honda, K., & Ishiko, O. (2007). Vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and cyclooxygenase-2 influence prognosis of uterine cervical cancer in young women. *International Journal of Oncology*, 31(3), 531-536.

Ollers, M., Bosmans, G., van Baardwijk, A., Dekker, A., Lambin, P., Teule, J., Thimister, W., Rhamy, A., & De Ruyscher, D. (2008). The integration of PET-CT scans from different hospitals into radiotherapy treatment planning. *Radiotherapy and Oncology*, 87(1), 142–146.

Ott, K., Fink, U., Becker, K., Stahl, A., Dittler, H.-J., Busch, R., Stein, H., Lordick, F., Link, T., Schwaiger, M., Siewert, J., & Weber, W. A. (2003). Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *Journal of Clinical Oncology*, 21(24), 4604–4610.

Pandit-Taskar, N., Gemignani, M. L., Lyall, A., Larson, S. M., Barakat, R. R., & Abu Rustum, N. R. (2010). Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecologic Oncology*, 117, 59–64.

Paulino, A. C., & Johnstone, P. A. S. (2004). FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 59(1), 4–5.

Pecorelli, S. (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 105(2), 103–104.

Peralta-Zaragoza, O., Bermudez-Morales, Perez-Plasencia, Salazar-Leon, Gomez-Ceron, & Madrid-Marina. (2012). Targeted treatments for cervical cancer: a review. *OncoTargets and Therapy*, 315.

Pérez-Regadera, J., Muñoz, A. S., & Escutia, M. A. P. (2010). Cancer de cérvix. In F. A. Calvo, A. Biete, V. Pedraza, J. Giralt, & M. de las Heras (Eds.), *Oncología Radioterápica - principios, métodos, gestión y práctica clínica* (1ª ed., pp. 995–1025). Madrid: Arán.

Petrelli, F., De Stefani, A., Raspagliesi, F., Lorusso, D., & Barni, S. (2014). Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. Plathow, C., & Weber, W. A. (2008). Tumor cell metabolism imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 49 Suppl 2, 43S–63S.

Pomel, C., Atallah, D., Bouedec, G. Le, Rouzier, R., Morice, P., Castaigne, D., & Dauplat, J. (2003). Laparoscopic radical hysterectomy for invasive cervical cancer: 8-year experience of a pilot study. *Gynecology Oncology*, *91*(3), 534–539.

Poon, M., Hamarneh, G., & Abugharbieh, R. (2008). Efficient interactive 3D Livewire segmentation of complex objects with arbitrary topology. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, *32*, 639–650.

Pötter, R., Georg, P., Dimopoulos, J. C. A., Grimm, M., Berger, D., Nesvacil, N., Georg, D., Schmid, M., Reinthaller, A., Sturdza, A., & Kirisits, C. (2011). Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology*, *100*(1), 116–123.

Purdy, J. A. (2004). Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Seminars in Radiation Oncology*, *14*(1), 27–40.

Purdy, J. A. (2013). Conformal radiation therapy physics, treatment planning and clinical aspects. In C. Perez & L. Brady (Eds.), *Principles and Practice of Radiation Oncology* (6th ed., pp. 203–221). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Rajendran, J. G., Hendrickson, K. R. G., Spence, A. M., Muzi, M., Krohn, K. A., & Mankoff, D. A. (2006). Hypoxia imaging-directed radiation treatment planning. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *33 Suppl 1*, 44–53.

Rose, P. G., Bundy, B. N., Watkins, E. B., Thigpen, J. T., Deppe, G., Maiman, M. A., Clarke-Pearson, D. L., & Insalaco, S. (1999). Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, *340*(15), 1144–1153.

Rusten, E., Rødal, J., Bruland, Ø. S., & Malinen, E. (2013). Biologic targets identified from dynamic 18FDG-PET and implications for image-guided therapy. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, *52*(7), 1378–1383.

Saha, G. B. (2010). *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* (pp. 45–48). New York, NY: Springer New York.

Salama, J. K., Mundt, A. J., Roeske, J., & Mehta, N. (2006). Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 65(4), 1170–1176.

Saslow, D., D, S., & Al, E. (2012). American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and American society for Clinical Pathology sreeening guide-lines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Cancer Journal for Clinicians*, 62, 147–172.

Schuetz, M., Schmid, M. P., Pötter, R., Kommata, S., Georg, D., Lukic, D., Dudczak, R., Kletter, K., Dimopoulos, J., Karanikas, G., & Bachtiry, B. (2010). Evaluating repetitive 18F-fluoroazomycin-arabino-side (18FAZA) PET in the setting of MRI guided adaptive radiotherapy in cervical cancer. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 49(7), 941–947.

Schwarz, J. K., Lin, L. L., Siegel, B. A., Miller, T. R., & Grigsby, P. W. (2008). 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography evaluation of early metabolic response during radiation therapy for cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 72(5), 1502–1507.

Seone, R., Calvo, F., Olombrada, M., & Andreu, F. (2010). Técnicas de Imagen en Oncología Radioterápica. In F. Calvo, A. Biete, V. Pedraza, J. Giralt, & M. de las Heras (Eds.), *Oncología Radioterápica - principios, métodos, gestión y práctica clínica* (1ª ed., pp. 542–554). Madrid: Áran.

Simpson, D. R., Lawson, J. D., Nath, S. K., Rose, B. S., Mundt, A. J., & Mell, L. K. (2009). Utilization of advanced imaging technologies for target delineation in radiation oncology. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 6(12), 876–883.

Smith, G., & Travis, L. (2011). Getting to know human papillomavirus and the HPV vaccines. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 111(3 (2)), S29–S34.

Soret, M., Bacharach, S. L., & Buvat, I. (2007). Partial-volume effect in PET tumor imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 48, 932–945.

Sozen, I., Small, L., Kowalski, M., Mayo, S. W., & Hurwitz, C. A. (2005). adenocarcinoma of the cervix metastatic from a colon primary and diagnosed from a routine pap smear in a 17-old woman: a case report. *The Journal of Reproductive Medicine*, 50, Issue:(10), 793–795.

Surasi, D. S., Bhambhani, P., Baldwin, J. A., Almodovar, S. E., & O'Malley, J. P. (2014). ^{18}F -FDG PET and PET/CT patient preparation: a review of the literature. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 42(1), 5–13.

Taylor, A. T. (2014). Radionuclides in nephrourology, part 1: Radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(4), 608–615.

Thomas, G. (2011). Are We Making Progress in Curing Advanced Cervical Cancer? *Journal of Clinical Oncology*. Acedido em 20/4/2014 de co.ascopubs.org/content/29/13/1654.full

Thorwarth, D., Eschmann, S.-M., Paulsen, F., & Alber, M. (2007). Hypoxia dose painting by numbers: a planning study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 68(1), 291–300.

Toita, T., Ohno, T., Kaneyasu, Y., Uno, T., Yoshimura, R., Kodaira, T., Furutani, K., Kasuya, G., Ishikura, S., Kamura, T., & Hiraoka, M. (2010). A consensus-based guideline defining the clinical target volume for pelvic lymph nodes in external beam radiotherapy for uterine cervical cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 40(5), 456–463.

Troost, E. G. C., Bussink, J., Hoffmann, A. L., Boerman, O. C., Oyen, W. J. G., & Kaanders, J. H. A. M. (2010). ^{18}F -FLT PET/CT for early response monitoring and dose escalation in oropharyngeal tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(6), 866–874.

Van de Bunt, L., van der Heide, U. A., Ketelaars, M., de Kort, G. A. P., & Jürgenliemk-Schulz, I. M. (2006). Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 64(1), 189–196.

Visser, E. P., Boerman, O. C., & Oyen, W. J. G. (2010). SUV: from silly useless value to smart uptake value. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(2), 173–175.

Viswanathan, A. N. (2013). Uterine Cervix. In C. Perez & L. Bradley (Eds.), *Principles and Practice of Radiation Oncology* (6th ed., pp. 1355–1425). Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins.

Viswanathan, A. N., Beriwal, S., De Los Santos, J. F., Demanes, D. J., Gaffney, D., Hansen, J., Jones, E., Kirisits, C., Thomadsen, B., & Erickson, B. (2012). American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*, 11(1), 47–52.

Viswanathen, A. N., & Thomadsen, B. (2012). American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: General principles. *Brachytherapy*, 11, 33–46.

Waggoner, S. E. (2003). Cervical cancer. *Lancet*, 361(9376), 2217–25.

Wahl, R., Henry, C., & Ethier, S. (1992). Serum glucose: effects on tumor and normal tissue accumulation of 2-F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose in rodents with mammary carcinoma. *Radiology*, 183, 643–647.

Walboomers, J. M., Jacobs, M. V, Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V, Snijders, P. J., Peto, J., Meijer, C. J., & Muñoz, N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*, 189(1), 12–19.

Wang D., Schultz C.J, Jursinic, P., Bialkowski, M. Zhu , X.R.,Brown, W. D., Rand,S.D.,Michel, M.A.,Campbell , B.H., Wong, S.,Li , X.A., & Wilson, J.F.(2006). Initial experience of FDG-PET/CT guided IMRT for head and neck carcinoma. *International Journal Radiation Oncology Biology Physics*, 65, 143–151.

Williamson, J., Li, X., & Brenner, D. (2013). Physics and biology of brachytherapy. In E. Halperin, D. Wazer, C. Perez, & L. Brady (Eds.), *Principles and practice of radiation oncology* (6th ed., pp. 422–524). Phyladelphia.

Wilson, G. D., Bentzen, S. M., & Harari, P. M. (2006). Biologic basis for combining drugs with radiation. *Seminars in Radiation Oncology*, 16(1), 2–9.

Winkelstein W Jr. (1990). Smoking and cervical cancer - current status: a review. *American Journal of epidemiology*,13:(6), 945–957.

Yang, W. T., Lam, W. W. M., Yu, M. Y., Cheung, T. H., & Metreweli, C. (2000). Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *American Journal Roentgenol*, 175(3), 759–766.

Zhang, B., Chen, J., Ren, Z., Chen, Y., Li, J., Miao, X., Song, Y., Zhao, T., Li, Y., Shi, Y., Ren, D., & Liu, J. (2013). A specific miRNA signature promotes radioresistance of human cervical cancer cells. *Cancer Cell International*, 13(1), 118.

CAPÍTULO VIII – SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E EXPRESSÕES

^{11}C - Carbono-11

^{11}C -MET - L-[metil- ^{11}C]-metionina

^{123}I -IMT - L:-3-[^{123}I]iodeto-alfa-metiltirosina

^{13}N – azoto-13

^{18}F – Flúor-18

^{18}F -FACBC – *1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid*

^{18}F -FAZA - ^{18}F -fluoroazomicinarabinosídeo

^{18}F -FDG - 2-deoxi-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose

^{18}F -FDOPA - 6- ^{18}F -fluoro-3,4-hidroxi-L-fenilalanina

^{18}F -FET - ^{18}F -fluoro-etiltirosina

^{18}F -FETNIM - ^{18}F -fluoroeritronitroimidazol

^{18}F -FLT - 3'-deoxi-3'- ^{18}F -fluorotimidina

^{18}F -FMISO - ^{18}F -fluoromisonidazol

^{18}F -FMT - 3- ^{18}F -fluoro-alfa-metiltirosina

^{18}O - - Oxigénio 18

2D - bidimensional

Gy - *Gray*

Gyh-1 – *Gray por hora*

3D - tridimensional

4-D – a quatro dimensões

4-R – lei dos 4 “R” da radioterapia: reparação, repopulação, reoxigenação e redistribuição

^{60}Cu – Cobre-60

^{61}Cu – Cobre-61

^{62}Cu – Cobre-62

^{64}Cu – Cobre-64

^{64}Cu -ATSM – Cu-diacetil-bis(N4-metiltiosemicarbazona)

CT – *Computerized tomography*

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Molibdénio-99/Tecnécio-99m

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metileno-difosfonato

$^{99\text{m}}\text{TcNaO}_4$ – pertecnetato de sódio

AA – aminoácidos

AAs – pontos de cálculo A

BaF_2 . fluoreto de bário

BBs – pontos de cálculo de dose B

$\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ – BGO germanato de bismuto

BTV – *Biological target volume*

C2 – Carbono, na posição 2

cGy – centiGray

CIN – *cervical intraepitelial neoplasia*

CIN-1 – *cervical intraepitelial neoplasia- 1*

CIN-2 – *cervical intraepitelial neoplasia- 2*

CIN-3 – *cervical intraepitelial neoplasia-3*

COX-2 – Ciclo-oxigenase-2

CTV – *clinical target volume*

Cu -ATSM – Cu-diacetil-bis(N4-metiltiosemicarbazona)

$D_{2\text{cc}}$ – Dose em 2cm^3

DMSA – ácido dimercaptosuccínico

DNA – *Desoxyribonucleic acid*

DNA-HPV – *Desoxyribonucleic acid- Human Papilloma Virus*

DTPA – ácido dietilenotriamidapentacético

E5, E6, E7 – proteínas capazes de interferir com a proliferação celular

EMT-6 – código para linha celular de adenocarcinoma murino

EUA – Estados Unidos da América

FDG – Fluodesoxiglicose

FIGO – *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

FMISO – Fluormisonidazol

g – grama

Gd₂SiO₅[Ce] – GSO - oxi-ortosilicato de gadolínio dopado com cério

Gd-DTPA – ácido dietilenotriaminopentacético

GLUTs – *Glucose transporters facilitators*

GTV – *Gross tumour volume*

Gy – *Gray*

H&N – *Head and neck*

H⁺ – próton

HDR – *High dose rate*

LDR – *Low dose rate*

HPV – *Human Papilloma Virus*

HPV16 – *Human Papilloma Virus 16*

HPV18 – *Human Papilloma Virus 18*

hTERC – *human telomerase RNA gene*

ICRU – *International Commission on Radiation Units and Measurements*

IGRT – *Image Guided Radiotherapy*

IMRT – *Intensity Modulated Radiotherapy*

KeV – *Kiloelectronvolt*

Lu₂SiO₅[Ce] – LSO - oxi-ortosilicato de lutécio dopado com cério

MAG3– mercaptoacetiltriglicina

MBq – *MegaBecquerel*

MYCC –c-myelocitomatose

N – número de neutrões

Nal(TI) – iodeto de sódio activado com tálio

NSCLC – *non small cells lung carcinoma*

OAR – *organs at risk*

-OH – radical hidroxilo

OS – óstio

PCR – *Polymerase chain reaction*

PET – *Positron emission tomography*

PET/CT – *Positron emission tomography- Computed tomography*

pO₂ – Pressão parcial de Oxigénio

PTV – *Planning target volume*

RM – Ressonância magnética

RMN – Ressonância magnética nuclear

RNA – *Ribonucleic acid*

RNA-HPV – *Ribonucleic acid-Human papiloma virus*

ROI – *region of interest*

SPECT – *single photon emission computed tomography*

SPECT-CT – *single photon emission computed tomography-Computed tomography*

SUV – *Standardized uptake volume*

SUV_{máx} – *Maximum standardized uptake volume*

SUV_{med} – *Mean standardized uptake volume*

T_{1/2} – tempo de vida média

TC – tomografia computadorizada

3D-CRT – *3D- conformal radiotherapy*

TNM – *tumour, nodes and metastasis*

TP53 – código para proteína tumoral

YAIO₃[Ce] – YAP - aluminato de ítrio dopado com cério

Z – número de protões

CAPÍTULO IX – ANEXOS

ANEXO 1 – CLASSIFICAÇÃO DA INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (FIGO)

Estadio	
I	O carcinoma está estritamente confinado ao colo (extensão ao corpo do útero não deve ser aqui considerada).
IA	Carcinoma invasivo pré-clínico, diagnosticado apenas por microscopia
IA1	Invasão microscópica mínima do estroma
IA2	Tumor com componente invasivo com profundidade ≤ 5 mm e diâmetro transversal ≤ 7 mm.
IB	Lesão clinicamente visível confinada ao colo ou lesão pré-clínica superior a IA
IB1	Lesão clinicamente visível com diâmetro maior ≤ 4 cm.
IB2	Lesão clinicamente visível com diâmetro maior > 4 cm.
II	Tumor do colo do útero, que invade para lá do útero mas não para a parede pélvica ou terço inferior da vagina.
IIA	Tumor sem invasão parametrial.
IIA1	Tumor do colo com invasão dos dois terços superiores da vagina, sem invasão parametrial e com diâmetro maior ≤ 4 cm.
IIA2	Tumor do colo com invasão dos dois terços superiores da vagina, sem invasão parametrial e com diâmetro maior > 4 cm.
IIB	Tumor com invasão parametrial.
III	Tumor com extensão à parede pélvica e/ou ao terço inferior da vagina e/ou condicionando hidronefrose ou disfunção renal.
IIIA	Tumor envolve o terço inferior da vagina sem extensão à parede pélvica.
IIIB	Tumor com extensão à parede pélvica e/ou condicionando

	hidronefrose ou disfunção renal.
IV	Tumor com invasão da mucosa vesical ou mucosa rectal (exige confirmação histológica) e/ou com extensão para lá da pélvis verdadeira.
IVA	Com disseminação aos órgãos adjacentes.
IVB	Com disseminação à distância.

ANEXO 2 – CLASSIFICAÇÃO TNM (T: TUMOR PRIMÁRIO; N:NÓDULO LINFÁTICO; M: METÁSTASES À DISTÂNCIA)

CATEGORIA	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor confinado ao colo.
T1a	Carcinoma invasivo só diagnosticável microscopicamente. Invasão do estroma com profundidade máxima ≤ 5 mm e diâmetro transversal ≤ 7 mm.
T1a1	Invasão do estroma com profundidade máxima ≤ 3 mm e diâmetro transversal ≤ 7 mm.
T1a2	Invasão do estroma com profundidade máxima ≥ 3 mm e ≤ 5 mm e diâmetro transversal ≤ 7 mm.
T1b	Lesão clinicamente visível confinada ao colo ou lesão microscópica maior que T1a
T1b1	Lesão clinicamente visível com diâmetro maior ≤ 4 cm.
T1b2	Lesão clinicamente visível com diâmetro maior ≥ 4 cm.
T2	Carcinoma do colo do útero, que invade para lá do útero mas não para a parede pélvica ou terço inferior da vagina.
T2a	Tumor sem invasão parametrial
T2a1	Lesão clinicamente visível com diâmetro maior ≤ 4 cm.
T2a2	Lesão clinicamente visível com diâmetro maior ≥ 4 cm.
T2b	Tumor com invasão parametrial.
T3	Tumor com extensão à parede pélvica e/ou ao terço inferior da vagina e/ou condicionando hidronefrose ou disfunção renal
T3a	Tumor envolve o terço inferior da vagina

T3b	Tumor com extensão à parede pélvica e condicionando hidronefrose ou disfunção renal
T4	Tumor com invasão da mucosa vesical ou mucosa rectal (exige confirmação histológica) e/ou com extensão para lá da pélvis verdadeira

Nx	Nódulos linfáticos não podem ser avaliados.
N0	Sem metástases linfáticas regionais.
N1	Com metástases linfáticas regionais.

**ANEXO 3 – CORRELAÇÃO ENTRE AS CLASSIFICAÇÕES FIGO E TNM
(ADAPTADO DE BENEDET *ET AL.*, 2000)**

0	
I	T1
IA	T1a
IA1	T1a1
IA2	T1a2
IB	T1b
IB1	T1b1
IB2	T1b2
II	T2
IIA	T2a
IIA1	T2a1
IIA2	T2a2
IIB	T2b
IIB1	
IIB2	
III	T3
IIIA	T3a
IIIB	T3b
IVA	T4
IVB	

ANEXO 4 – ESCALA DE KARNOFSKY (K), ADAPTADA DE PÉU ET AL, 2013.

Apto para actividades normais e trabalho; nenhum cuidado especial é necessário	100%	Normal; nenhuma queixa; nenhuma evidência de doença.
	90%	Capacitado para actividades normais; pequenos sinais e sintomas.
	80%	Actividade normal com esforço: Alguns sinais e sintomas da doença.
Inapto para o trabalho; apto para viver em casa e cuidar de muitas das suas necessidades. Assistência e suporte de quantificação variável.	70%	Cuida de si; incapaz de seguir com actividades normais ou trabalho.
	60%	Requer ajuda ocasional, porém apto para cuidar de muitas das suas necessidades pessoais.
	50%	Requer ajuda considerável e frequente assistência médica ou especializada.
Inapto para cuidar de si próprio; requer cuidados	40%	Incapacitado; requer cuidado especial e

hospitalares ou equivalentes especializados; a doença pode estar em progressão rápida.		assistência.
	30%	Gravemente incapacitado; está indicada a admissão hospitalar mas a morte não é eminente.
	20%	Muito doente; admissão hospitalar necessária, necessitando terapêutica e cuidados intensivos.
	10%	Moribundo; processo em progressão rápida e fatal.
	0%	Morte

