

SANJA DRAGOSAVAC

**PET/CT COM FDG-¹⁸F EM PACIENTES COM SUSPEITA
DE RECIDIVA DE CARCINOMA DE OVÁRIO**

Dissertação de Mestrado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. GUSTAVO ANTONIO DE SOUZA
CO-ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN**

**Unicamp
2011**



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

**PET/CT COM FDG-¹⁸F EM PACIENTES COM SUSPEITA
DE RECIDIVA DE CARCINOMA DE OVÁRIO**

SANJA DRAGOSAVAC

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas - UNICAMP para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração em Oncologia Ginecológica e Mamária, sob orientação do Prof. Dr. Gustavo Antonio de Souza e co-orientação da Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain

Campinas, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

D787p Dragosavac, Sanja, 1977 -
PET/CT com FDG-¹⁸F em pacientes com suspeita de
recidiva de carcinoma de ovário. / Sanja Dragosavac. --
Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador: Gustavo Antonio de Souza
Coorientador: Sophie Françoise Mauricette Derchain
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fluordesoxiglucoose F18. 2. Tomografia por Emissão
de Pósitrons. 3. Neoplasias ovarianas. I. Souza, Gustavo
Antonio de. II. Derchain, Sophie Françoise Mauricette.
III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: FDG PET/CT in patients with suspected ovarian câncer recurrence

Palavras-chave em inglês:

Fluorodeoxyglucose F18

PET Scan

Ovarian Neoplasms

Área de concentração: Oncologia Ginecológica e Mamária

Titulação: Mestre em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Gustavo Antonio de Souza

Celso Darío Ramos

Carlos Alberto Buchpiguel

Data da defesa: 26-08-2011

Programa de Pós-Graduação: Faculdade de Ciências Médicas

Diagramação e arte final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: SANJA DRAGOSAVAC

Orientador: Prof. Dr. GUSTAVO ANTONIO DE SOUZA

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN

Membros:

1.

2.

3.

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 26/08/2011

Dedico este trabalho...

*...aos meus pais, que tiveram a coragem e a pitada de loucura
necessárias para sair dos Bálcãs em busca de um
futuro melhor para seus filhos.
Meu MUITO OBRIGADA!
AMO VOCÊS.*

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Gustavo de Souza, pela oportunidade de fazer um mestrado e por aceitar mais este desafio.

A minha co-orientadora Profa. Dra. Sophie Derchain pelo apoio, por me ensinar que aprendemos melhor com os acertos do que com os erros, por ajudar a desenvolver meu potencial intelectual e mais importante, por acreditar que é possível.

Aos membros da banca da qualificação Prof. Dr. Celso Darío Ramos e Prof. Dr. Allan dos Santos pela contribuição intelectual e correção desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Nelson Caserta pelas correções do manuscrito e pelas tardes no PET/CT Campinas, aprendizados sobre tomografia, psitacídios e importância dos chinelos virados e por me incentivar a me lançar nesta aventura acadêmica.

Ao Dr. Roberval de Campos, por acreditar em meu potencial.

Aos meus amigos e colegas da DIMEN, pelo trabalho em equipe, apoio, coberturas e incentivo na minha busca de uma melhoria contínua profissional e pessoal.

Ao meu marido, Marcus Vinicius Stradiotto Farbiarz, por dividir comigo esta caminhada e por estar lá sempre que preciso.

Aos funcionários do CAISM e da FCM UNICAMP que me ajudaram durante a realização deste trabalho.

Aos colaboradores do PET/CT Campinas que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Aos professores do curso da pós-graduação da Tocoginecologia pelo aprendizado e pela preocupação genuína com a excelência do programa.

Aos amigos e colegas de mestrado pelo aprendizado conjunto, pelas sugestões, críticas e contribuições com o trabalho e por dividirem comigo as alegrias e as angústias do processo de se fazer um mestrado.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	viii
Resumo	x
Summary	xii
1. Introdução	14
2. Objetivos	19
2.1. Objetivo geral	19
2.2. Objetivos específicos.....	19
3. Publicação.....	20
4. Conclusões.....	44
5. Referências Bibliográficas.....	45
6. Anexos	49
6.1. Anexo 1 – Carta de pedido de dispensa do termo de consentimento	49
6.2. Anexo 2 – Ficha para coleta de dados clínicos.....	50
6.3. Anexo 3 – Dados de todas as pacientes.....	51
6.4. Anexo 4 – Parecer do CEP	52

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

- Acomp.** – Acompanhamento em meses
- BNL** – Laboratório Nacional de Brookhaven (*Brookhaven National Laboratory*)
- CA-125** – Antígeno 125 (*cancer antigen 125*)
- ¹⁴C** – Carbono-14
- CIR** – cirurgia
- DG** – Desoxiglicose
- EC** – Estadio Clínico
- ⁸⁵Sr** – Estrôncio-85
- et al.*** – E outro(s); e outra(s)
- ¹⁸F** – Flúor-18
- FDG-¹⁸F** – Fluordesoxiglicose-¹⁸F
- FIGO** – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*)
- NIH** – Instituto nacional da saúde (*National Institute of Health*)
- Nos** – Sem outras especificações (*Not otherwise specified*)

- Obs** – observação
- Pct** – Paciente
- PET** – Tomografia por emissão de pósitrons (*Positron Emission Tomography*)
- PET/CT** – Tomografia por Emissão de Pósitrons/Tomografia Computadorizada / (*Positron emission Tomography/Computed Tomography*)
- REC** – recidiva
- RM/MRI** – Ressonância magnética / (*Magnetic Resonance Imaging*)
- SD** – Desvio Padrão (*Standard Deviation*)
- SUV** – Valor Padronizado de Captação (*Standardized Uptake Value*)
- TC/CT** – Tomografia Computadorizada / (*Computed Tomography*)
- TIPO HIST** – tipo histológico
- UNICAMP** – Universidade Estadual de Campinas
- US** – Ultrassonografia / (*Ultrasound*)

Resumo

O exame PET/CT com FDG-¹⁸F é um método de diagnóstico por imagem, útil em oncologia. O câncer de ovário é o câncer ginecológico de maior letalidade, sendo a terceira neoplasia mais freqüente do trato genital feminino no Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar o PET/CT com FDG-¹⁸F em pacientes com suspeita de recidiva de carcinoma de ovário e descrever a distribuição das lesões encontradas. **Sujeitos e Métodos:** Foram incluídas neste estudo retrospectivo 45 mulheres com suspeita de recidiva de câncer de ovário. As pacientes foram encaminhadas para clínica PET/CT Campinas de novembro 2006 até novembro de 2010, por aumento do CA-125, sintomas clínicos e/ou alterações na ultrassonografia (US), tomografia (TC) ou ressonância (RM). Para a confirmação da recidiva, 15 pacientes foram submetidas à cirurgia e 30 foram acompanhadas por um período mínimo de seis meses. **Resultados:** Quarenta e duas pacientes foram diagnosticadas com recidiva e três não apresentaram evidência de doença durante o período de acompanhamento. O CA-125 estava aumentado em 34 pacientes, 14 apresentavam sintomas clínicos e 23 tinham alterações em US, TC ou RM. Trinta e oito pacientes apresentaram o exame PET/CT positivo, todas com recidiva confirmada. Três pacientes apresentaram achados inconclusivos na PET/CT, todas com doença. Quatro exames de

PET/CT eram negativos, sendo que uma paciente teve recidiva confirmada e as demais permaneceram sem evidências de doença durante o acompanhamento. Onze pacientes com CA-125 elevado apresentavam resultados de US, TC ou RM normais. Todas tiveram doença confirmada, sendo que a PET/CT detectou recidiva em nove e foi inconclusiva em duas. Entre as onze pacientes com CA-125 normal, foram detectadas metástases na PET/CT em oito. As metástases mais freqüentes foram diagnosticadas em linfonodos, sendo localizados na região pélvica e abdominal em 30 pacientes, na região torácica em 16 e em sete pacientes, na região cervical. Implantes pélvicos e abdominais foram detectados em 27 pacientes. Outros locais de metástases foram fígado (n=7), baço (n=2), pleura (n=2), pulmão (n=2) e osso (n=2). O exame PET/CT detectou lesões não suspeitas em 20 das 45 pacientes (44,4%). A PET/CT detectou um novo tumor primário de tireoide numa paciente sem recidiva de carcinoma de ovário. **Conclusão:** O exame PET/CT foi útil para avaliação da extensão da recidiva de carcinoma de ovário. A recidiva acometeu mais freqüentemente os linfonodos, sendo a maioria localizada na região pélvica e abdominal. Metástases em linfonodos torácicos foram um achado freqüente nesta população estudada.

Summary

^{18}F -FDG PET/CT is a diagnostic method useful in oncology. Ovarian cancer is the third most frequent cancer of the female genital tract in Brazil, however, it has the highest mortality of all gynecological cancers. The aim of this study was to evaluate the use of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with suspected ovarian cancer recurrence and describe the distribution of metastasis. **Methods:** Forty-five female patients with suspicion of ovarian cancer recurrence were included in this retrospective study. They were referred to PET/CT Campinas clinic from November 2006 to November 2010, because of elevated CA-125, clinical suspicion of ovarian cancer recurrence, or alterations detected on ultrasound (US), computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). PET/CT results were compared with histologic findings (n=15) or clinical follow-up for at least six months (n=30). **Results:** Forty-two patients were confirmed with ovarian cancer recurrence. Three patients remained free of disease during clinical follow-up. CA-125 was elevated in a total of 34 patients, 14 patients had clinical symptoms of disease and 23 presented with alterations on US, CT and MRI. Thirty eight patients had positive PET/CT scan, all with confirmed disease. Three patients had equivocal PET/CT findings and in all three, recurrence was confirmed. Four patients had negative PET/CT scan: one with confirmed recurrence and three free from disease during follow-up. Nine out of 11 patients

with elevated CA-125 and normal conventional imaging had positive PET/CT scan and two had equivocal findings. There were eleven patients with normal CA-125 levels, eight presented with positive PET/CT scan. Lymph nodes were the most frequent site of relapse of disease, most being in the pelvic/abdominal region (n=30) and others in thoracic (n=16) or cervical region (n=7). Peritoneal implants were found in 27 patients. Distant sites of metastasis included liver (n=6), spleen (n=2), pleura (n=2), lung (n=2) and bone (n=2). PET/CT detected unsuspected lesions in 20/45 patients (44.4%). One patient with PET/CT negative for ovarian cancer recurrence was diagnosed with primary papillary carcinoma of the thyroid. **Conclusion:** ¹⁸F-FDG PET/CT was a useful tool for evaluation of the extension of ovarian cancer recurrence. In the current series, lymph nodes were the most frequent site of relapse of disease, with supra-diaphragmatic lymph node metastasis in large number of cases.

1. Introdução

O câncer de ovário é o câncer ginecológico de maior letalidade, sendo a terceira neoplasia mais freqüente do trato genital feminino no Brasil, depois do carcinoma de colo do útero e do endométrio (1). Até 75% das pacientes apresentam recidiva da doença nos primeiros dois anos após o diagnóstico, mesmo quando há uma boa resposta ao tratamento inicial (1,2,3).

Os exames de imagem, tais como ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são usados no acompanhamento das pacientes com carcinoma de ovário quando a paciente apresenta sinais clínicos de recidiva da doença ou quando há elevação de marcador tumoral CA-125. Em uma metanálise, Gu et al. 2008 (4) avaliaram CA-125, tomografia por emissão de pósitrons (PET) sozinho, PET/CT, TC e RM para diagnóstico de recidiva do carcinoma de ovário. O CA-125 apresentou melhor especificidade, de 93%, enquanto que a PET/CT apresentou melhor sensibilidade, de 91%. A TC e a RM tiveram desempenho diagnóstico semelhante com sensibilidade de 79% e 75% e especificidade de 84% e 78%, respectivamente.

Outra metanálise comparou TC, RM, PET e PET/CT para avaliação de metástases linfonodais em pacientes com carcinoma de ovário (5). Os exames PET e PET/CT apresentaram melhor acurácia diagnóstica com sensibilidade de 73,2% e especificidade de 96,7%. O método diagnosticou corretamente aproximadamente 70% dos linfonodos comprometidos pela doença e 97% dos linfonodos normais. Não houve diferença significativa entre o desempenho da TC (sensibilidade: 42,6%; especificidade: 95,5%) e da RM (sensibilidade: 54,7%; especificidade: 88,3%).

Entretanto, a TC possui uma sensibilidade baixa para detecção da recidiva, sendo limitada principalmente pela doença microscópica e lesões pequenas (4,5,6). A RM da pelve pode ajudar na avaliação da recidiva local, porém sua especificidade é baixa devido às alterações anatômicas decorrentes de manipulação cirúrgica e/ou radioterapia (5,6,7).

A elevação do marcador tumoral CA-125 é um método sensível para detecção da recorrência do carcinoma de ovário, com acurácia diagnóstica variando de 79% a 95%, sendo que pode ocorrer até 3 a 6 meses antes de sinais clínicos da doença (8,9). Entretanto, o CA-125 não é um marcador específico para carcinoma de ovário e pode apresentar elevação em várias condições benignas e malignas, além de não permitir localização anatômica da recorrência da doença (8-11).

PET com fluordesoxiglicose-¹⁸F (FDG-¹⁸F) é um método de imagem que permite visualizar o metabolismo de glicose das células neoplásicas antes das

alterações anatômicas detectáveis e é cada vez mais usado em oncologia (12,13). O Conceito de tomografia por emissão e transmissão foi introduzido por David Kuhl e Roy Edwards na década de 1950, o que levou a construção de vários equipamentos para imagem tomográfica na Universidade de Pensilvânia, EUA (14). Os equipamentos inicialmente foram desenhados somente para estudos cerebrais permitindo avaliação da quebra da barreira hemato-encefálica e visualização de tumores e infartos cerebrais.

Na década de 1970, Louis Sokoloff do Instituto nacional da saúde dos EUA (NIH) e Martin Reivich da Universidade de Pensilvânia mostraram que a desoxiglicose (DG) marcada com carbono 14 (^{14}C), um beta-emissor, pode ser usada para avaliar metabolismo cerebral regional. Eles demonstraram que a DG atravessa a barreira hemato-encefálica e é fosforilada pelas hexoquinases para formar a DG-6-fosfato dentro das células, semelhante à glicose comum. Entretanto, ela não continua nas próximas etapas da glicólise e permanece retida dentro das células, de modo que se acumula mais em células com alto metabolismo, tais como células tumorais, do que em células com metabolismo normal (14,15,16).

A marcação de DG pelo flúor-18 (^{18}F) deu-se na década de 1970, através da colaboração de Martin Reivich, David Kuhl, Abass Alavi, médicos da Universidade de Pensilvânia, e Alfred Wolf, químico orgânico do Laboratório Nacional de Brookhaven (BNL). O ^{18}F foi escolhido para marcação principalmente devido à sua meia-vida de 110 minutos o que permitia transporte para locais mais distantes. As primeiras imagens cerebrais com FDG- ^{18}F foram

adquiridas em dois voluntários sadios em agosto de 1976, assim como primeira imagem do corpo inteiro, utilizando uma gamma câmara de duas cabeças equipada com colimadores de alta energia, normalmente usada para estudos ósseos com estrôncio-85 (^{85}Sr).

Durante a década de 1980, muitos estudos de PET com FDG- ^{18}F de corpo inteiro foram conduzidos, validando seu uso, principalmente na área de oncologia. Assim, além de detectar atividade metabólica anômala precocemente graças ao seu comportamento semelhante à glicose, outra vantagem do PET com FDG- ^{18}F em relação aos outros exames de imagem, é que avalia o corpo todo.

A introdução dos aparelhos híbridos PET/CT na década de 1990, permitiu fusão das imagens metabólicas da PET com as imagens anatômicas da TC e proporcionou localização mais precisa das lesões. Dados da literatura mostram acréscimo na sensibilidade e a acurácia da PET/CT quando comparada com PET ou TC isoladas (17). A tomografia também é utilizada para correção da atenuação da PET e isso permite uma maior velocidade na execução do exame comparado com a PET sozinha, melhorando o conforto dos pacientes.

Os exames PET e PET/CT já foram estudados para diagnóstico de recidiva de câncer de ovário (4,5,18-27). A sensibilidade varia de 88,2% a 100%; a especificidade de 71,4% a 93,3%; valor preditivo positivo 92,0% a 97,7%; valor preditivo negativo 87,5% a 100%; acurácia diagnóstica de 85,4% a 97,0%.

A PET/CT com FDG-¹⁸F tem levado a mudanças significativas na conduta das pacientes com câncer de ovário (18-10,25). Em um trabalho prospectivo, Simcock et al. (2006) observaram que houve mudança de tratamento em 57% das pacientes quando avaliadas com PET/CT, baseada na mudança da distribuição da detecção da doença observada em 61% dos casos (18). Um trabalho prospectivo com 90 mulheres Australianas com suspeita de recorrência de câncer de ovário, corroborou estes achados (25). Neste estudo, foram detectados 168 locais adicionais e não conhecidos da doença em 61 pacientes (67.8%). Estes achados alteraram a conduta em 53 pacientes (58.9%). PET/CT foi superior à TC de abdômen e pelve para detecção de doença em linfonodos, peritônio e metástases sub-capsulares hepáticas.

As pacientes com recidiva de câncer de ovário apresentam prognóstico ruim. O diagnóstico da recidiva é necessário no esforço para escolher o tratamento mais apropriado, na tentativa de melhorar a sobrevida e a qualidade da vida. O exame PET/CT com FDG-¹⁸F pode ter um papel importante na avaliação da recidiva de carcinoma de ovário, uma vez que o traçador metabólico pode melhorar detecção das lesões e a fusão das imagens metabólicas com as imagens antômicas pode melhorar a precisão da localização da doença, além de avaliar o corpo todo.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

O objetivo do estudo foi avaliar desempenho do exame PET/CT com FDG-¹⁸F na avaliação da extensão da doença em pacientes com suspeita de recidiva de carcinoma de ovário.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a relação entre os achados do exame PET/CT e os valores de CA-125, os sintomas clínicos e exames radiológicos convencionais.
- Descrever a distribuição das metástases encontradas pelo exame PET/CT.

3. Publicação

----- Mensagem Original -----

Assunto: JNUMED/2011/096081 Manuscript Submission

De: salexand@snm.org

Data: Seg, Julho 25, 2011 12:04 pm

Para: "Sophie Derchain" <derchain@fcm.unicamp.br>

MS ID#: JNUMED/2011/096081

MS TITLE: Staging recurrent ovarian cancer with 18F-FDG PET/contrast enhanced CT in patients with normal or raised CA-125

Dear Dr.,

This is an automatic message acknowledging receipt of your online submission to The Journal of Nuclear Medicine. You can check the status of your paper at any time by visiting the journal site at <http://submit-jnm.snmjournals.org>.

Thank you for your submission.

Best regards,

Susan Alexander
Associate Director of Publications
The Journal of Nuclear Medicine

STAGING RECURRENT OVARIAN CANCER WITH ¹⁸F-FDG PET/CONTRAST ENHANCED CT IN PATIENTS WITH NORMAL OR RAISED CA-125

Sanja Dragosavac¹; Sophie Derchain^{1*}; Nelson Márcio Gomes Caserta²;
Gustavo de Souza¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas – Unicamp, Campinas, São Paulo, Brazil

²Department of Radiology, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas – Unicamp, Campinas, São Paulo, Brazil

*Address for correspondence:

Sophie F. M. Derchain, Department of Obstetrics and Gynecology Faculty of Medical Sciences, PO Box 6111 State University of Campinas – UNICAMP, Zip Code 13083-970, Campinas, SP, Brazil.

e-mail: derchain@fcm.unicamp.br

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the use of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with suspected ovarian cancer recurrence with normal or raised CA-125 and describe the distribution of metastasis. **Methods:** Forty-five female patients who underwent PET/CT scan due to raised CA-125, clinical suspicion of ovarian cancer recurrence, or alterations detected on ultrasound (US), computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) were included in this retrospective study. Forty-two patients were confirmed with ovarian cancer recurrence. Three patients remained free of disease during clinical follow-up. Thirty eight patients had positive PET/CT scan, all with confirmed disease. There were three patients with equivocal PET/CT findings and confirmed recurrence. Four patients had negative PET/CT scan: one with confirmed recurrence and three free from disease during follow-up. PET/CT results were compared with histologic findings (n=15) or clinical, laboratory and repeated imaging techniques during subsequent follow-up for at least six months (n=30). **Results:** Among the 45 women, CA-125 was elevated in a total of 34 patients, 14 patients had clinical symptoms of disease and 23 presented with alterations on US, CT and MRI. Nine out of 11 patients with elevated CA-125 and normal conventional imaging had positive PET/CT scan and two had equivocal findings. There were eleven patients with normal CA-125 levels, eight of which presented with positive PET/CT scan. Lymph nodes were the most frequent site of relapse of disease, most being in the pelvic/abdominal region (n=30) and others in thoracic (n=16) or cervical region (n=7). Peritoneal implants were found in 27 patients. Distant sites of metastasis included liver (n=6), spleen (n=2), pleura (n=2), lung

(n=2) and bone (n=2). PET/CT detected unsuspected lesions in 20/45 patients (44.4%). One patient with PET/CT scan negative for ovarian cancer recurrence was diagnosed with primary papillary carcinoma of the thyroid. **Conclusion:** ^{18}F -FDG PET/CT was a useful tool for evaluating the extension of ovarian cancer recurrence in patients with raised or normal CA-125 levels. In the current series, lymph nodes were the most frequent site of relapse of disease, with supra-diaphragmatic lymph node metastasis in large number of cases.

Keywords: ovarian cancer, PET, FDG, CA-125

INTRODUCTION

Ovarian cancer represents 3% of all cancers in women; however, it has the highest mortality of all gynecological cancers (1). Most patients have advanced stage disease at presentation due to a paucity and insidious onset of symptoms. Initial treatment consists of cytoreductive surgery and adjuvant platinum-based cytotoxic chemotherapy (1,2). Despite high response after initial treatment, approximately 20-30% of patients with early-stage disease (stage IA-IIA) and up to 75% of patients with advanced disease (IIB-IV) present with recurrence within two years (2,3).

The imaging exams, such as ultrasound (US), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are performed during patient follow-up when there is clinical suspicion of ovarian cancer recurrence or CA-125 elevation. A systematic review and meta-analysis by Gu et al. 2008, (4) evaluated CA-125, positron emission tomography (PET) alone, PET/CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma. CA-125 had the highest pooled specificity, 93%, while PET/CT had highest pooled sensitivity, 91%. CT (sensitivity 79%, specificity 84%) and MRI (sensitivity 75%, specificity 78%) showed similar diagnostic performance.

While CA-125 has been shown to be a sensitive marker for tumor recurrence and may rise 3 to 6 months before there is clinically apparent disease, it does not provide information concerning the size and distribution of the lesions. It can also rise in a number of benign conditions, not being a specific marker for ovarian cancer, and many patients with relapse of disease present with normal CA-125 levels (4, 5). CT has low sensitivity for detecting disease

recurrence probably due to its limitation to detect small peritoneal implants and normal-sized lymph node metastasis (4,6). Pelvic MRI can be useful for evaluation of local recurrence of disease, however, it has low specificity due to post-surgical anatomical alterations (4,7).

¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET/CT may play an important role in ovarian cancer recurrence because metabolic tracer can increase lesion detection, the fusion of metabolic and anatomic imaging can help determine the exact location of disease and it can survey the whole body. Several studies examined the performance of PET/CT scan in patients with recurrent ovarian cancer (4, 8-14).

An Australian prospective, multi-centre, cohort study with 90 women (14) assessed the impact of ¹⁸F-FDG PET/CT in the management of patients with suspected recurrent ovarian cancer and evaluated incremental information provided by ¹⁸F-FDG PET/CT in this clinical context. PET/CT detected 168 additional and unsuspected sites of disease in 61 patients (67.8%). The management was changed in 53 patients (58.9%) based on PET/CT scan findings. PET/CT was superior to abdominal and pelvic CT in the detection of nodal, peritoneal and subcapsular liver disease and it also allowed the identification of patients whose disease was likely to progress within 12 months. The authors suggested that PET-CT should be preferred imaging modality in patients with suspected ovarian carcinoma recurrence.

The aim of this study was to evaluate ¹⁸F-FDG PET/contrast enhanced CT in patients with suspicion of ovarian cancer recurrence with or without elevated CA-125 levels and describe the distribution of metastasis.

MATERIAL AND METHODS

Patients

Forty-five female patients (age range, 39 - 84 y; mean age \pm SD, 59.5 \pm 10.0 y) with suspicion of ovarian cancer recurrence were included in this retrospective study. The patients performed PET/CT scan at PET/CT Campinas private clinic from November 2006 to November 2010. Indications for PET/CT were clinical suspicion of relapse of disease, elevated CA-125 or abnormal or equivocal findings on abdominal/pelvic US, CT or MRI. All patients had been submitted to surgery and all but one, adjuvant chemotherapy at the time of diagnosis. Eighteen patients had already had relapse of disease during their previous follow-up and PET/CT was performed for suspicion of new progression of disease. The study was approved by local ethics committee. For detailed patient and tumor characteristics, see table 1.

¹⁸F-FDG PET/CT Imaging

All patients fasted for at least 6 hours, maintaining their blood glucose levels below 150 mg/dl, before the injection of approximately 444 MBq (mean \pm SD; 481 \pm 85.1 MBq) of ¹⁸F-FDG. The patients rested in a supine position during 40 to 60 minutes after the injection and then were positioned for PET/CT imaging. All PET/CT scans were obtained on a combined 16-slice CT/BGO PET scanner (Discovery STE, GE Medical Systems Inc, Milwaukee, WI). The patients received oral contrast (Urografina® 291, Schering; 25ml diluted in 1l of water), two glasses before the ¹⁸F-FDG injection and two glasses immediately

before the imaging. After the initial scout, a contrast-enhanced CT was acquired from top of the head to mid-thighs, without any specific breath-holding instructions. Intra-venous contrast, 100ml, Optiray, Mallinckrodt, was injected, unless patient was allergic to iodine. The parameters of the CT scan were 140 kV, 150-250 mAs, slice thickness of 3.75 mm. The CT was followed by PET scanning, covering the same transverse field of view during normal breathing. The imaging was acquired with 6 to 8 bed positions on a 2D mode for 5 minutes per bed position, or on a 3D mode for 3 minutes for bed position. PET images were reconstructed iteratively using the contrast-enhanced CT data for attenuation correction. Coregistered images were displayed on a workstation, using dedicated software which allowed the viewing of PET, CT and fusion images on transaxial, sagittal and coronal displays.

¹⁸F-FDG PET/CT Analysis

All ¹⁸F-FDG PET/CT scans were interpreted by experienced radiologist in conjunction with experienced nuclear medicine physician, who were both aware of suspicion of ovarian carcinoma recurrence and patients' laboratory and imaging findings. The ¹⁸F-FDG PET portion and the CT portion of PET/CT were jointly interpreted using a dedicated image fusion workstation. All areas of increased ¹⁸F-FDG uptake that corresponded to a CT abnormality were interpreted as positive for recurrent disease. Semi-quantitative analysis was also performed to derive a standardized uptake value (SUV). All PET/CT reports and images were reviewed by experienced nuclear physician for consistency of the data.

The results of ^{18}F -FDG PET/CT were correlated with patient follow-up information for at least 6 months after the exam (mean \pm SD; 21.0 \pm 12.0).

The diagnosis of recurrence was confirmed with surgery (n=15) or clinically (n=30), by persistent elevation of CA-125 with abnormal findings on further imaging and treatment response following chemotherapy.

RESULTS

Forty-two patients had diagnosis of recurrence of ovarian cancer after surgery or during clinical follow-up. Three patients remained free of disease during clinical follow-up. CA-125 was raised in a total of 34 patients, 14 patients had clinical suspicion of recurrence and 23 presented with alterations on US, CT or MRI. There were 11 patients with high CA-125 levels and normal imaging exams. The characteristics of the patients according to the PET/CT findings can be seen on table 2.

^{18}F -FDG PET/CT scan was positive in 38 patients (84%), all confirmed with recurrence of disease.

There were 3 patients with high CA-125 levels with equivocal findings on PET/CT scan (9%). All three were confirmed with ovarian cancer recurrence. One of the patients had negative abdominal ultrasound, CT and MRI imaging and presented with abdominal pain. The PET/CT showed mild increase of metabolic activity in soft tissue near abdominal wall and in left inguinal normalized lymph nodes with SUV respectively of 3.3 and 2.3. There was also small lytic lesion in the left femoral trochanter with SUV of 2.2. The patient was submitted to chemotherapy because of clinical evidence of relapse of disease

and one year later her CA-125 levels lowered to 50 U/ml. However, PET/CT at that time showed similar metabolic pattern. No new hypermetabolic lesions were identified. The patient died of disease progression 20 months after the initial PET/CT imaging. Other two patients with equivocal findings on PET/CT showed progression of disease on conventional imaging during follow-up and further elevation of CA-125.

¹⁸F-FDG PET/CT scan was negative in 4 patients (9%): one with confirmed recurrence and three free from disease during follow-up, with normal CA-125 levels and no evidence of disease on imaging exams. One of the patients without ovarian cancer recurrence presented with focal abnormal uptake in the right thyroid lobe (SUV=17.0) and new primary tumor was diagnosed after surgery (figure 1).

Nine out of 11 patients with raised CA-125 and normal conventional imaging had positive PET/CT scan and two had equivocal findings. There were eleven patients with normal CA-125 levels, eight of which presented with positive PET/CT scan (figure 2). Four of those patients had localized pelvic or abdominal disease (two of which were amenable to surgical resection) and 4 also presented with supra-diaphragmatic lymph node metastasis.

Lymph nodes were the most frequent site of relapse of disease (table 3), being localized in the pelvic/abdominal region in 30 patients (66%), in thoracic region in 16 (35%) and cervical region in 7 patients (15%). Peritoneal implants were found in 27 patients (60%). Distant sites of metastasis included liver (n=6), spleen (n=2), pleura (n=2), lung (n=2) and bone (n=2).

PET/CT found unsuspected lesions in twenty out of forty-five patients (44.4%), most being supra-diaphragmatic lymph node metastases or normal sized abdominal lymph nodes with abnormal ^{18}F -FDG uptake (figures 2 and 3).

Patients with elevated CA-125 tended to have more disseminated disease (figure 4).

Twelve patients (26%) died during follow-up (mean \pm SD; 15.3 ± 7.9 months after the exam, range 6-35 months). Five of these patients had disseminated abdominal and supra-diaphragmatic disease, while 7 had pelvic/abdominal limited disease.

DISCUSSION

PET/CT correctly diagnosed patients with suspected ovarian cancer recurrence. Most of the patients with raised CA-125 and normal conventional imaging had positive PET/CT scan. On the other hand, most of the patients with normal CA-125 levels in this series also presented with positive PET/CT scan. Lymph nodes were the most frequent site of relapse of disease, most being in the pelvic/abdominal region and others in thoracic or cervical region. Peritoneal implants were found in more than half of the patients. Distant sites of metastasis included liver, spleen, pleura, lung and bone. PET/CT detected unsuspected lesions in almost half of the patients, most being supra-diaphragmatic lymph node metastasis.

Our population had high pre-test probability of disseminated disease, once that 18/45 patients (40%) had previously had relapse of ovarian cancer and the referral to PET/CT was to evaluate progression of disease and to restage. The

advantage of PET/CT in this clinical setting was the whole body evaluation that could help correctly select patients amenable to surgical resection.

Most of the findings are in accordance with previously described in literature, except for the high prevalence of supra-diaphragmatic lymph node metastases (7-14). Iagaru et al, 2008 (9), evaluated retrospectively 43 patients with ovarian carcinoma and they described the distribution of extra-pelvic metastases in 19 patients, 5 of which (11%) had supra-diaphragmatic lymph node involvement. A prospective, multi-centre Australian study (14) showed that 14 out of 90 patients (15%) presented with disease above the diaphragm.

In the Australian study (14), PET/CT findings changed management plan with medium to high impact in 58% of patients, because of its ability to detect unsuspected lesions and the advantage of the whole-body evaluation.

The change in management based on PET/CT was also previously described by Simcock et al. 2006 (8). They prospectively evaluated 56 women with ovarian cancer who underwent PET/CT scan for suspicion of recurrence or surveillance with no evidence of disease. PET/CT altered the apparent disease distribution in 40 scans (61%), with high impact on management plan in 32 patients (57%).

Many clinicians routinely measure CA-125 once it is often the first evidence of ovarian cancer recurrence and can rise 3 to 6 months before the clinical evidence of disease (5). However, without localized disease, there is no rationale to initiate treatment based on a laboratory test alone and this can cause considerable patient anxiety. Therefore, it is important to have an

accurate method that can both diagnose and localize recurrence of disease and help select patients amenable to surgical resection.

Recent meta-analyses evaluated CT, MRI, PET and PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer (15). PET and PET/CT were a more accurate modality for lymph node metastasis detection with global pooled sensitivity of 73.2%, specificity of 96.7%. However, the greater specificity of PET or PET/CT compared to those of CT or MRI was statistically insignificant. CT and MRI showed similar diagnostic performance, with pooled sensitivity, respectively, of 42.6% and 54.7% and pooled specificity of, respectively, 95.0% and 88.3%.

PET/contrast enhanced CT in the same study (15) showed sensitivity of 84.4% and specificity of 97.4%, which was better than non-contrast enhanced PET/CT. Some authors believe that the CT portion of the study should be performed without contrast. Those who defend the use of contrast usually perform a non-contrast enhanced CT before the diagnostic contrast-enhanced CT, for the attenuation correction purposes of PET images. Yau et al (2005) (18) showed that application of intravenous contrast does not interfere with diagnostic value of PET/CT when contrast-enhanced CT is used for the attenuation correction purpose.

The PET/CT evaluation of pelvic and abdominal regions can be challenging due to urinary excretion and bladder concentration of ^{18}F -FDG. Contrast material can help distinguish vessels and ureters from small nodal disease, which can result in better sensitivity of the PET/CT scan. This can be of particular importance in patients with ovarian cancer once that most metastasis

involve pelvic and abdominal lymph nodes or implants. Some authors (19) suggest use of diuretics and dual time imaging as another way of improving the sensitivity of the exam for detection of pelvic lesions.

A limitation of our study is that there was no pathological confirmation of all the sites of abnormal FDG uptake. However, the confirmation of all the sites would not have been ethical just for the purpose of validation of PET/CT findings. On the other hand, accurate surgical assessment of pelvic and retroperitoneal lymph nodes is difficult, and surgery seems to be unreliable gold standard, with disease recurrence in a third of women with negative surgical findings (16). We agree with Simcock et al. 2006 (8) and believe that the course of disease and clinical outcomes may more accurately validate PET/CT data.

Another limitation was that we didn't have data concerning treatment plan before the PET/CT, therefore, it was not possible to evaluate the change in management in our study. However, PET/CT showed unsuspected lesions in 44.4% of our patients, which is in accordance with previously published data.

There is no evidence that PET/CT can improve overall survival of patients with diagnosis of ovarian cancer recurrence. However, it is whole body exam that can show disease extension in patients with high CA-125 levels, as well as in those whose CA-125 levels are within normal range. This can help to correctly restage patients considered for further treatment.

CONCLUSION

¹⁸F-FDG PET/CT was an accurate and useful tool for diagnosis and evaluation of the extension of disease in patients with ovarian cancer recurrence

with raised or normal CA-125 levels. In the current series, lymph nodes were the most frequent site of relapse of disease, with supra-diaphragmatic lymph node metastasis in large number of cases.

REFERENCES

1. Bertone-Johnson ER. Epidemiology of ovarian cancer: a status report. *Lancet*. 2005;365(9454):101-102.
2. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N England J Med*. 2004;351(24):2519-2529.
3. Gadducci A, Cosio S, Zola P, et al. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):21-31.
4. Gu P, Pan LL, Wu SQ, et al. CA 125, PET alone, PET-CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2009;71(1):164-174.
5. Goonewardene TI, Hall MR, Rustin GJS. Management of asymptomatic patients on follow-up for ovarian cancer with rising CA-125 concentrations. *Lancet Oncol*. 2007;8(9):813-821.
6. Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT and MRI. *Eur Radiol*. 2003;13(Suppl 4):L87-L104.
7. Low RN, Duggan B, Barone RM, Saleh F, Song SYT. Treated ovarian cancer: MR imaging, laparotomy assessment and serum CA-125 values compared with clinical outcome at 1 year. *Radiology*. 2005;235(3):918-926.

8. Simcock B, Neesham D, Quinn M, et al. The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):271-276. Epub 2006 Apr 19.
9. Iagaru A, Mitra ES, McDougall R, Quon A, Gambhir SS. 18F FDG PET/CT evaluation in patients with ovarian carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2008;29(12):1046-1051.
10. Bilici A, Ustaalioglu BBO, Seker M, et al. Clinical value of FDG PET/CT in the diagnosis of suspected recurrent ovarian cancer: is there an impact of FDG PET/CT on patient management? *Eu J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(7):1259-1269. Epub 2010 Mar 23.
11. Soussan M, Wartski M, Cherel P, et al. Impact of FDG PET/CT imaging on the decision making in the biologic suspicion of ovarian carcinoma recurrence. *Gynecol Oncol.* 2008;108(1):160-165. Epub 2007 Oct 24.
12. Nanni C, Rubello D, Farsad M, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(7):792-797.
13. Pan HS, Lww SL, Huang LW, Chen YK. Combined positron emission tomography-computed tomography and tumor markers for detecting recurrent ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(2):335-341. Epub 2010 Mar 11.
14. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):462-468. Epub 2009 Jan 15.

15. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol*. Feb 22, 2011 [Epub ahead of print].
16. Friedman JB, Weiss NS. Second thoughts about second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1990;322(15):1079-82.
17. Choi JY, Lee KS, Kim HJ, et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated ¹⁸F-FDG PET/CT: Clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med*. 2006;47(4):609-615.
18. Yau YY, Chan WS, Tam YM, et al. Application of intravenous contrast in PET/CT: does it really introduce significant attenuation correction error? *J Nucl Med*. 2005;46(2):283-291.
19. Anjos DA, Etchebehere EC, Ramos CD, et al. 18F-FDG PET/CT delayed images after diuretic for restaging invasive bladder cancer. *J Nucl Med*. 2007;48(5):764-70.

TABLE 1
Patient and tumor characteristics (n=45)

Characteristic	Value
Age (y)	
Average \pm SD*	59.5 \pm 10.0
Range	39 - 84
Histologic type (n)	
Serous adenocarcinoma	29
Endometrioid adenocarcinoma	9
Mixed type adenocarcinoma	1
Clear cell adenocarcinoma	1
Adenocarcinoma nos†	4
Sertoli cells tumor	1
FIGO‡ stage at diagnosis	
I	2
II	3
III	34
IV	6

SD = standard deviation; † nos = not otherwise specified; ‡ FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics

TABLE 2
Characteristics of patients according to PET/CT findings

		PET/CT		
		Positive	Negative	Equivocal
Recurrent disease	Yes	38	1	3
	No		3	
CA-125	> 35 U/ml	30	1	3
	≤ 35 U/ml	8	3	
Clinical symptoms	positive	12	1	1
	negative	17	1	1
	unknown	9	2	1
US	positive	4		
	negative	4	1	2
	unkown	30	3	1
MRI	positive	4		
	negative	4		1
	unknown	30	4	2
CT	positive	12	2	1
	negative	8	1	2
	unknown	18	1	
Surgery after PET/CT	Positive	14		1
	Negative			
	Not performed	24	4	2

CA-125=cancer antigen 125; PET/CT=positron emission tomography /computed tomography; US=ultrasound; MRI=magnetic resonance imaging; CT=computed tomography

TABLE 3
Distribution of metastases found on PET/CT

Localization	Number of patients	SUV* (mean±SD†) in patients with normal CA-125 (n=8)	SUV (mean ± SD) in patients with elevated CA-125 (n=34)
Pelvic and abdominal lymph nodes	30	6.1 ± 4.0	6.9 ± 4.6
Thoracic lymph nodes	16	11.3 ± 4.3	4.8 ± 3.0
Cervical lymph nodes	7	4.7 ± 0.0	4.2 ± 0.9
Peritoneal implants (total)	27	7.5 ± 3.1	6.8 ± 3.8
Liver	5	-	7.6 ± 4.0
Spleen	2	-	9.0 ± 5.3
Pleura	2	-	4.4 ± 4.9
Lung	2	-	1.7 ± 0.1
Bone	2	-	2.8 ± 0.8
Thoracic wall implants	1	5.7 ± 0.0	-

*SUV=standardized uptake value; †SD=standard deviation

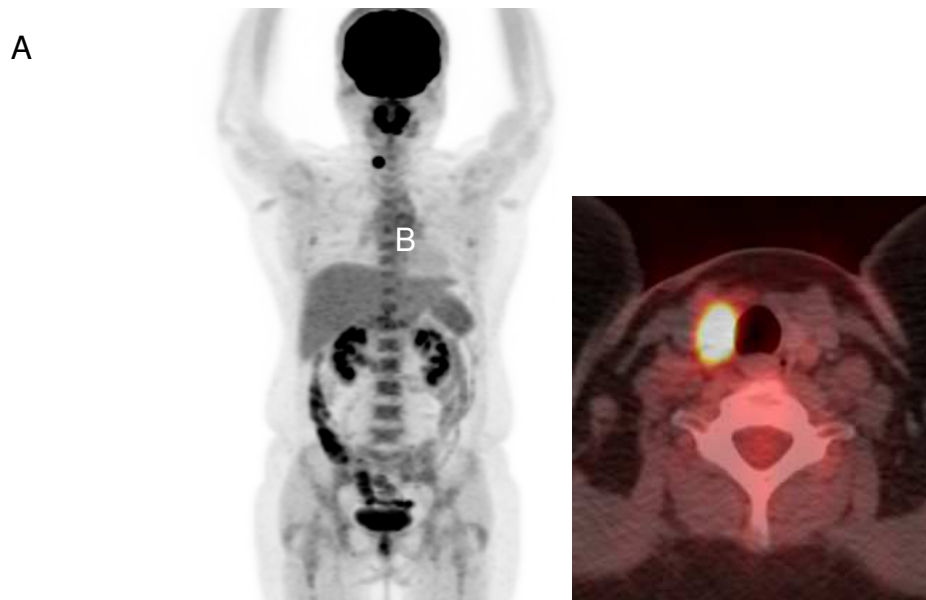


FIGURE 1. (A) Patient with abdominal pain, with normal CA-125 levels and normal US and CT findings. Whole body PET/CT scan showing physiological distribution of ^{18}F -FDG in the abdominal region and (B) focal abnormal increased uptake in the right thyroid lobe (SUV=17.0), which was diagnosed as primary papillary carcinoma of the thyroid.

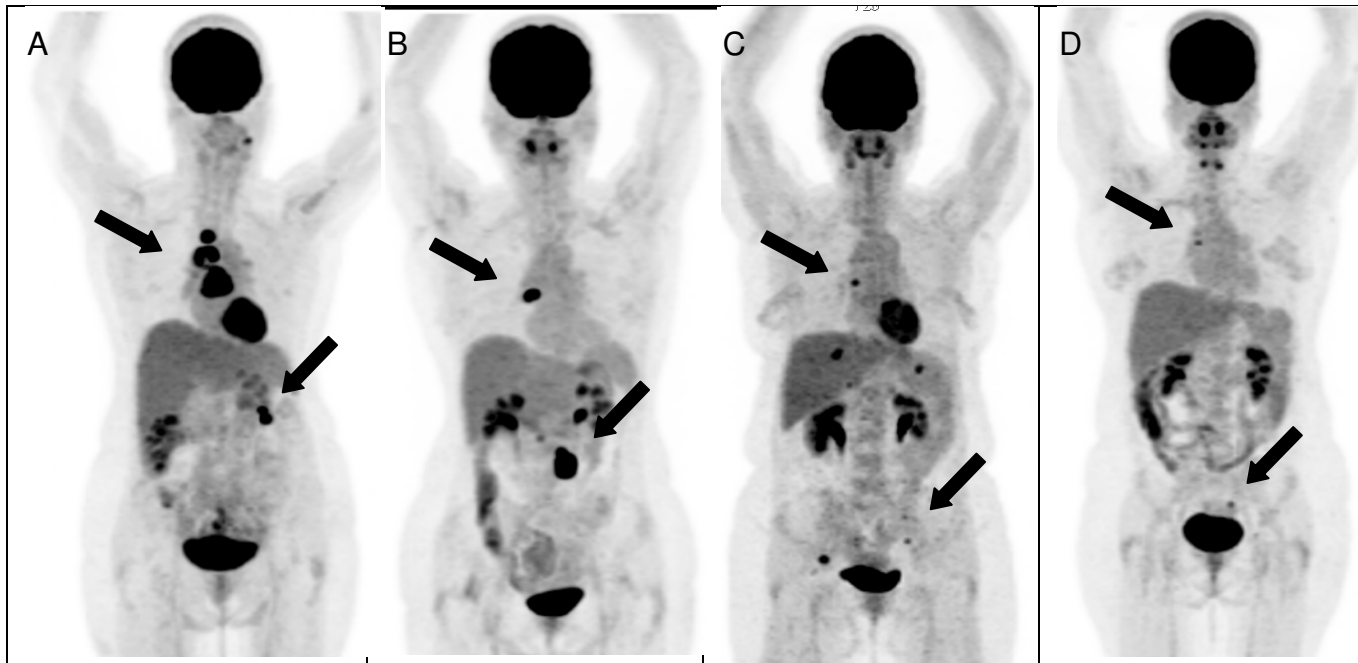


FIGURE 2. Patients with CA-125 levels within normal range with positive PET/CT scan showing supra-diaphragmatic lymph node and pelvic /abdominal metastases (A) CA-125=13.8 U/ml (B) CA-125=17.4 U/ml (C) CA-125=20.8 U/ml (D) CA-125=32.3 U/ml

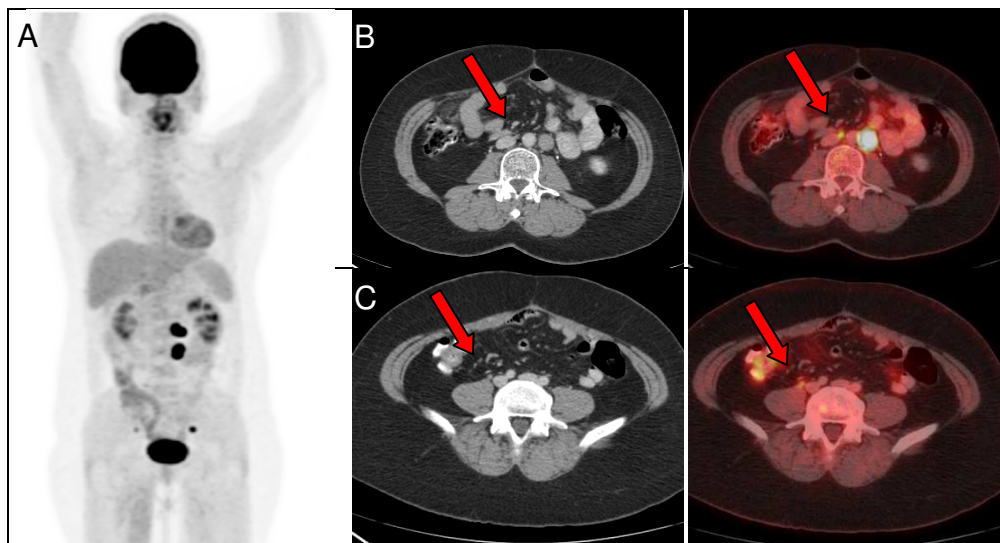


FIGURE 3. Patient referred to PET/CT due to two enlarged retroperitoneal lymph nodes detected on MRI, with CA-125 levels of 32 U/ml. **(A)** PET whole body scan with abnormal uptake in retroperitoneal lymph nodes and in both external iliac lymph node chains **(B)** CT and PET/CT slices showing abnormal uptake in the 0.5 cm inter-aorta-caval (SUV=3.1) and 2.0 cm para-aortic (SUV=17.0) lymph nodes **(C)** CT and PET/CT slices showing abnormal uptake in the 0.5 cm right common iliac lymph node (SUV=2.2).

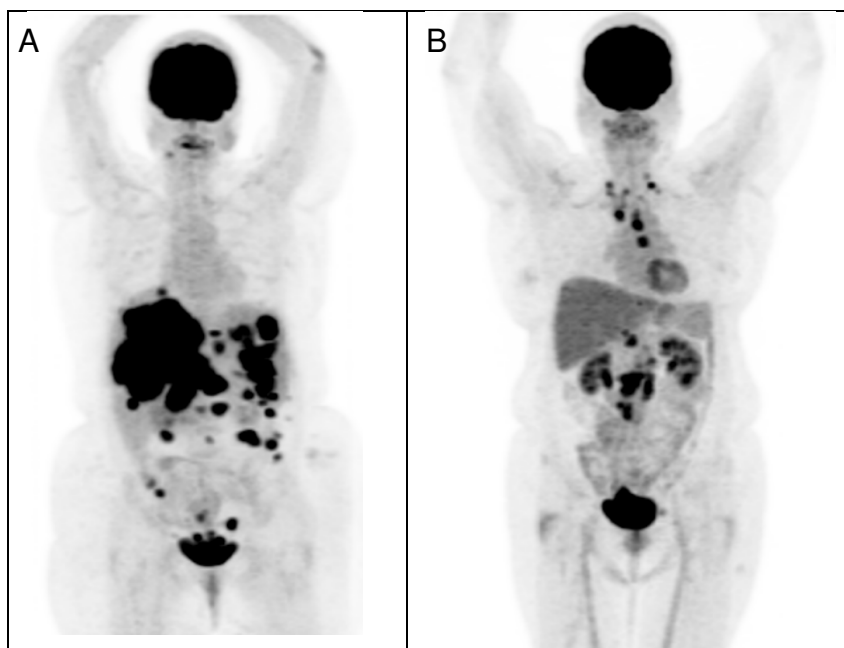


FIGURE 4. Patients with high CA-125 levels and disseminated disease (A) diffuse metastases in the abdominal/pelvic region (B) supra-diaphragmatic and retroperitoneal lymph node metastases

4. Conclusões

- PET/CT foi positivo em todas as pacientes com níveis elevados de CA-125 e também em grande maioria dos pacientes com CA-125 normal. As pacientes com dor abdominal e PET/CT negativo se mantiveram sem evidência de recidiva durante o seguimento. Em todos os casos das pacientes com dor abdominal e o exame PET/CT positivo, houve confirmação da recidiva.

Quanto aos exames de imagem, as pacientes encaminhadas devido às alterações detectadas em tomografia computadorizada ou ultrassonografia abdominal que tiveram o exame PET/CT negativo mantiveram-se sem evidência de doença no período de acompanhamento.

- O local mais freqüente de recidiva foi em linfonodos, sendo a maioria localizada na região pélvica/abdominal. Houve grande prevalência de pacientes com metástases em linfonodos supradiaphragmáticos. Implantes peritoneais foram encontrados em mais da metade dos pacientes. As metástases à distância foram mais freqüentemente encontradas em fígado, baço, pleura, pulmão e osso.

5. Referências Bibliográficas

1. Ristow CM, Yamamoto CT, Fávaro M. Fatores de risco e patogênese das neoplasias epiteliais de ovário: revisão de literatura. Rev Bras Cancerol. 2006;52(2):185-195.
2. Bertone-Johnson ER. Epidemiology of ovarian cancer: a status report. Lancet. 2005;365(9454):101-2.
3. Cannistra SA. Cancer of the ovary. N England J Med. 2004;351:2519-29.
4. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma. A systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol. 2009;71(1):164-74.
5. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. Eur J Radiol. Feb 22, 2011 [Epub ahead of print].
6. Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT and MRI. Eur Radiol. 2003;13(Suppl 4):L87-L104.

7. Low RN, Duggan B, Barone RM, Saleh F, Song SYT. Treated ovarian cancer: MR imaging, laparotomy assessment and serum CA-125 values compared with clinical outcome at 1year. *Radiology*. 2005;235(3):918-926.
8. Rustin G, Tuxen M. Use of CA125 in follow-up of ovarian cancer. *Lancet*. 1996;348(9021):191-2.
9. Niloff JM, Bast RC Jr, Schaetzl EM, Knapp RC. Predictive value of CA 125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(7):981-6.
10. Meden H, Fattahi-Meibodi A. Ca 125 in benign gynecological conditions. *Int J Biol Markers*. 1998;13(4):231-7.
11. Goonewardene TI, Hall MR, Rustin GJS. Management of asymptomatic patients on follow-up for ovarian cancer with rising CA-125 concentrations. *Lancet Oncol*. 2007;8(9):813-21
12. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA et al. Combined PET/CT imaging in oncology: impact on patient management. *Clin Positron Imaging*. 2000;3(6):223-30.
13. Hustinx R, Benard F, Alavi A. Whole-body FDG-PET imaging in the management of patients with cancer. *Semin Nucl Med*. 2002;32(1):35-46.
14. Alavi A, Reivich M. Guest Editorial: The conception of FDG-PET imaging. *Semin Nucl Med*. 2002;32(1):2-5.
15. Wahl RL. Targeting glucose transporters for tumor imaging: "sweet" idea, "sour" result. *J Nucl Med*. 1996;37(6):1038-41.

16. Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, McCready VR, Bourguignon M, Mazière B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol.* 1998;25(4):317-22.
17. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4357-68.
18. Simcock B, Neesham D, Quinn M, Drummond E, Milner A, et al. The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):271-6.
19. Bilici A, Ustaalioglu BBO, Seker M, Canpolat N, Tekinsoy B et al. Clinical value of FDG PET/CT in the diagnosis of suspected recurrent ovarian cancer: is there an impact of FDG PET/CT on patient management? *Eu J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(7):1259-69.
20. Soussan M, Wartski M, Cherel P, Fourme E, Goupil A et al. Impact of FDG PET/CT imaging on the decision making in the biologic suspicion of ovarian carcinoma recurrence. *Gynecol Oncol.* 2008 Jan;108(1):160-5. Epub 2007 Oct 24.
21. Takekuma M, Maeda M, Ozawa, Yasumi K, Torizuka T. Positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Int J Oncol.* 2005;10(3):177-81.
22. Thrall MM, DeLoia JA, Gallion H, Avril N. Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105(1):17-22.

23. Nanni C, Rubello D, Farsad M, De Iaco P, Sansovini M. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(7):792-7.
24. Pan HS, Lww SL, Huang LW, Chen YK. Combined positron emission tomography-computed tomography and tumor markers for detecting recurrent ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Mar 11. [Epub ahead of print].
25. Iagaru A, Mitra ES, McDougall R, Quon A, Gambhir SS. 18F FDG PET/CT evaluation in patients with ovarian carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2008;29(12):1046-51.
26. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol*. 2009(3);112:462-8.
27. Palomar A, Nanni C, Castelluci et al. Value of FDG PET/CT in patients with treated ovarian cancer and raised CA125 serum levels. *Mol Imaging Biol*. 2011; Jan 15 [Epub ahead of print].

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Carta de pedido de dispensa do termo de consentimento

Campinas, 10 de setembro de 2010

Ao Comitê de Ética e Pesquisa

Venho por meio desta solicitar dispensa do Termo de consentimento livre e esclarecido para meu projeto de pesquisa intitulado “PET/CT na avaliação de recidiva de câncer de ovário”.

Tal pedido se justifica uma vez que a pesquisa utilizará dados de prontuário e análise retrospectiva de exames de imagem (PET/CT) já realizados. Estes procedimentos não irão alterar o acompanhamento das pacientes. Será respeitado o sigilo das informações, bem como os princípios enunciados na declaração de Helsinki (HELSINKI, 1986) e cumpridos os termos da resolução 196 (10/10/97) do Conselho Nacional de Saúde (Inf. Epidem. do SUS - Brasil, ano V, nº 02, 1996).

A análise dos exames de PET/CT, por se tratar de uma análise retrospectiva, não modificará o padrão de tratamento já instituído, além do fato de que muitas pacientes podem ter falecido ou abandonado o serviço, dificultando o uso de consentimento livre e esclarecido.

Atenciosamente,

Sanja Dragosavac

6.2. Anexo 2 – Ficha para coleta de dados clínicos

Ficha nº : _____

Idade: _____ Estádio clínico CA ovário ao diagnóstico: _____

Tipo histológico do CA de ovário: _____

Motivo de encaminhamento: _____

Elevação de CA125 não
 sim, valor: _____

Outros exames de imagem (abdômen e pelve):

US positivo negativo inconclusivo indeterminado

CT positivo negativo inconclusivo indeterminado

RNM positivo negativo inconclusivo indeterminado

Sinais clínicos de recidiva: dor abdominal massa
 emagrecimento ascite

PET/CT data _____:

negativo positivo: implantes linfonodos pelve/abd
 carcinomatose metastases à distancia: _____

Tempo de acompanhamento: _____

Abordagem cirúrgica das lesões encontradas no PET/CT:

não sim

Recidiva: não sim: anatomopatológico (cirurgia)
 exames de imagem: _____
 elevação persistente CA-125
 resposta a QTx

Ficha nº _____

Nome: _____

Médico solicitante: _____

6.3. Anexo 3 – Dados de todas as pacientes

Pct	IDADE	EC	TIPO HIST	CA-125	IMAGEM	EXAME	CLINICA	PET/CT	CIR	Acomp.	REC	Obs.
1	48	IIIC	endometr.	70,3	positivo	RNM	negativo	positivo	nao	35	sim	obito
2	46	I	seroso	12	positivo	CT	indeterm.	negativo	nao	48	nao	
3	55	IIIC	seroso	130	positivo	RNM	indeterm.	positivo	nao	33	sim	
4	67	III	endometr.	102	negativo	US/CT/RNM	positivo	inconclusivo	nao	20	sim	obito
5	53	IIIC	endometr.	120	indeterm.		indeterm.	negativo	nao	27	sim	
6	67	IIIC	seroso	105,1	negativo	US	positivo	positivo	nao	38	sim	
7	42	III	endometr.	248	indeterm.		negativo	positivo	nao	35	sim	obito
8	60	IIIB	seroso	625	indeterm.		positivo	positivo	nao	10	sim	obito
9	68	IIIC	seroso	17,4	positivo	CT	negativo	positivo	nao	35	sim	
10	60	IIIC	seroso	561,5	positivo	CT	indeterm.	positivo	nao	15	sim	obito
11	60	IV	endometr.	218	negativo	CT	indeterm.	positivo	nao	35	sim	
12	61	II	seroso	131,1	negativo	US/CT/RNM	negativo	positivo	sim	0	sim	
13	58	IIIC	cel.claras	156	indeterm.		positivo	positivo	nao	24	sim	
14	58	IIIC	endometr.	9,4	positivo	US	negativo	positivo	nao	14	sim	
15	53	III	seroso	32,3	positivo	CT	indeterm.	positivo	sim	0	sim	
16	53	IV	seroso	elevado	negativo	CT	positivo	positivo	nao	13	sim	obito
17	62	IV	seroso	20,8	negativo	CT	positivo	positivo	sim	0	sim	
18	48	IV	adenoCA	normal	negativo	CT/US	positivo	negativo	sim	0	nao	tireoide
19	57	IIA	seroso	98	positivo	RNM	positivo	positivo	sim	0	sim	
20	62	IIIC	seroso	89,8	positivo	CT	positivo	positivo	sim	0	sim	
21	63	IIIC	seroso	30	positivo	CT	indeterm.	positivo	sim	0	sim	
22	63	IIIC	seroso	elevado	indeterm.		positivo	positivo	nao	27	sim	
23	75	IIC	seroso	108,2	positivo	US/CT	indeterm.	positivo	nao	11	sim	obito
24	66	IIIB	seroso	70	indeterm.		negativo	positivo	nao	24	sim	
25	61	IIIC	adenoCA	41,2	negativo	US	positivo	positivo	sim	0	sim	
26	56	IIIC	seroso	103	indeterm.		indeterm.	positivo	nao	21	sim	obito
27	66	IIIC	seroso	145,9	positivo	CT	negativo	positivo	nao	16	sim	
28	45	IIIC	seroso	109	positivo	RNM	positivo	positivo	sim	0	sim	obito
29	63	IIIC	seroso	40	indeterm.		positivo	positivo	sim	0	sim	
30	53	IB	seroso	55	indeterm.		positivo	positivo	nao	14	sim	
31	81	IIIC	endometr.	57	negativo	US/CT	negativo	inconclusivo	nao	7	sim	
32	61	IIIC	seroso	175	positivo	US	negativo	positivo	nao	6	sim	
33	60	IIIC	endometr.	9	positivo	CT	indeterm.	positivo	sim	0	sim	
34	56	IIIC	ser/end	41,6	positivo	US/CT	indeterm.	positivo	sim	0	sim	
35	77	IIIC	seroso	8398	negativo	RNM	negativo	positivo	sim	0	sim	obito
36	73	IV	seroso	elevado	negativo	CT	negativo	positivo	nao	11	sim	
37	39	IIIC	adenoCA	88,4	negativo	CT/RNM	positivo	positivo	nao	8	sim	
38	67	IIIC	seroso	73,1	positivo	CT	negativo	positivo	nao	15	sim	
39	42	IV	seroso	164	negativo	CT	negativo	positivo	nao	27	sim	
40	66	III	seroso	13,8	positivo	CT	indeterm.	positivo	nao	12	sim	obito
41	46	III	Sertoli	normal	positivo	CT	negativo	positivo	sim	0	sim	
42	57	IIIC	endometr.	7,7	positivo	CT	negativo	negativo	nao	6	nao	
43	65	IIIB	indif.	39,9	positivo	CT	positivo	positivo	nao	15	sim	
44	56	IIIC	seroso	209	positivo	CT	indeterm.	inconclusivo	sim	6	sim	obito
45	84	IIIC	seroso	64	indeterm.		negativo	positivo	sim	44	sim	

6.4. Anexo 4 – Parecer do CEP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 22/02/11

(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 029/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).

CAAE: 0004.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “PET/CT NA AVALIAÇÃO DE RECIDIVA DE CÂNCER DE OVÁRIO”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Sanja Dragosavac

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 01/02/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 22/02/12 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Avaliar a acurácia do PET/CT para diagnóstico de recidiva de câncer de ovário.

III - SUMÁRIO

Serão estudados os casos das pacientes com câncer de ovário, atendidas na clínica PET/CT Campinas no período de novembro 2006 até maio de 2010, que realizaram PET/CT devido a suspeita de recidiva da doença no exame clínico, nos exames de imagem convencionais (ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) e/ou com elevação de marcador tumoral CA-125. Estima-se, neste período, 50 pacientes nas condições clínicas acima descritas. Análise estatística: A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativos serão calculados. Para esses procedimentos estatísticos será utilizado o programa SAS, versão 9.3.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Os critérios de inclusão, exclusão e descontinuação dos sujeitos estão corretamente definidos; cálculo do tamanho amostral e análise estatística estão embasados em cálculos estatísticos. Os aspectos éticos foram discutidos no corpo do projeto e há solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, dado que serão apenas revisados os prontuários médicos dos sujeitos do estudo. O orçamento é compatível com a metodologia a ser aplicada.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.



O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

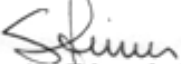
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de fevereiro de 2011.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP