

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

PRISCILLA TEIXEIRA AGUIAR

**PET/CT COM ¹⁸F-FDG NO PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO DOS PACIENTES
COM CARCINOMA PULMONAR NÃO PEQUENAS CÉLULAS:
PROPOSTA DE *THRESHOLD* INDIVIDUALIZADO**

Belo Horizonte - MG

2014

PRISCILLA TEIXEIRA AGUIAR

**PET/CT COM ^{18}F -FDG NO PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO DOS PACIENTES
COM CARCINOMA PULMONAR NÃO PEQUENAS CÉLULAS:
PROPOSTA DE *THRESHOLD* INDIVIDUALIZADO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Henrique Mamede
Lewer

Belo Horizonte - MG

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor:

Prof. Dr. **Jaime Arturo Ramírez**

Vice-Reitora:

Prof^a. Dr^a. **Sandra Regina Goulart Almeida**

Pró-Reitor de Pós-Graduação:

Prof. Dr. **Rodrigo Antônio de Paiva Duarte**

Pró-Reitora de Pesquisa:

Prof^a. Dr^a. **Adelina Martha dos Reis**

Diretor da Faculdade de Medicina:

Prof. Dr. **Tarcizo Afonso Nunes**

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:

Prof. Dr. **Humberto José Alves**

Coordenadora Geral do Centro de Pós-Graduação:

Prof^a. Dr^a. **Sandhi Maria Barreto**

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:

Prof^a. Dr^a. **Ana Cristina Cortes**

Departamento de Medicina Molecular:

Coordenador:

Prof. Dr. **Luiz Armando Cunha De Marco**

Subcoordenadora:

Prof^a. Dr^a. **Débora Marques de Miranda**

Colegiado:

Prof^a. Dr^a. **Carolina Cavaliéri Gomes**

Prof. Dr. **Marco Aurélio Romano Silva**

Prof^a. Dr^a. **Maria Marta Sarquis Soares**

Dedico esse trabalho aos meus anjos: Helena, Henrique e Felipe, que estiveram presentes nesta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcelo Mamede, pelo exemplo acadêmico e profissional, líder e ético. Agradeço também pelo carinho nos momentos difíceis dessa trajetória. Saiba que palavras não são suficientes para agradecer-lo por todo apoio nessa fase!

À equipe inicial do Centro de Tecnologia em Medicina Molecular, em especial Priscila Santana, Juliana, Fernanda e Hérika, verdadeiras amigas.

À chefia da pós-graduação de Medicina Molecular, pela compreensão, em especial profs. Luiz Armando e Débora Miranda.

Aos colegas da pós-graduação, pela ajuda, em especial Daniela Valadão, Manoel, Jéssica e Cínthia.

À equipe da cirurgia torácica do Hospital Julia Kubitschek, em especial Dr. Nilson Amaral.

À equipe de radioterapia do Hospital Luxemburgo, em especial Dr. Arnaldo Mafra.

Aos pacientes que gentilmente concordaram em participar dessa pesquisa.

Às equipes Arques e Morro, por entenderem minha ausência e me cobrirem no necessário.

Aos meus pais, Rogério e Denise, pelo incentivo e apoio, fundamentais nessa realização.

Aos meus irmãos, Rafadrigo, pelos momentos de descontração.

Ao meu marido, Tiago, pelo amor e força nos períodos mais difíceis.

À minha filha, Helena, por devolver meu brilho nos olhos.

RESUMO

Introdução: O carcinoma de pulmão apresenta relevância significativa no perfil epidemiológico mundial e nacional devido às suas elevadas incidência e taxa de mortalidade. O tipo histológico mais frequente é o carcinoma de pulmão não pequenas células (NSCLC), responsável por cerca de 85% de todos os casos de carcinoma de pulmão. A maioria desses pacientes apresenta estadiamento avançado da doença no momento do diagnóstico, devido à manifestação tardia dos sintomas, ocasionando uma redução significativa da sobrevida. O tratamento do NSCLC baseia-se num estadiamento preciso e, em casos avançados, a radioterapia é a opção de escolha. Técnicas conformacionais de tratamento radioterápico necessitam de delineamento preciso da lesão tumoral e a tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada utilizando a fluordeoxiglicose marcada com o flúor 18 (^{18}F -FDG PET/CT) vem sendo extensivamente utilizada, entretanto sem um consenso de como aplicá-la. **Objetivos:** Avaliar algoritmo de segmentação individualizado das imagens de ^{18}F -FDG PET na determinação do volume tumoral grosso (GTV) em pacientes portadores de NSCLC e avaliar o seu impacto clínico. **Metodologia:** Vinte e cinco pacientes com NSCLC submetidos a exames de ^{18}F -FDG PET/CT para estadiamento foram avaliados, utilizando-se algoritmo semi-automático de segmentação para determinação do GTV individualizado (GTV 2SD). Valores fixos de *threshold* (40, 50% e 60%) foram utilizados para comparação (GTV 40%, 50%, 60%). Impacto clínico na utilização dos GTVs foram avaliados em quatro pacientes, comparando o GTV da tomografia (GTV CT) e GTV 2SD. **Resultados:** À medida que o valor padronizado de captação máximo (SUVmax) da lesão aumentava, o *threshold* aplicado na determinação do GTV 2SD ficava proporcionalmente menor. Apesar das análises de correlação linear terem sido positivas, os GTVs gerados utilizando-se *threshold* fixos (GTV 40%, 50%, 60%), notou-se uma subestimação dos GTVs determinados pela CT. Na prática clínica, observou-se uma redução dos volumes gerados com o algoritmo proposto. **Conclusões:** A ^{18}F -FDG PET/CT é uma ferramenta importante no planejamento da radioterapia, sendo mais efetivo com o uso de um algoritmo de segmentação individualizado para delineamento do GTV com maior precisão. Entretanto, o impacto clínico dessa metodologia necessita ser avaliado em um estudo controlado

com maior número de pacientes. **Palavras-chave:** Carcinoma de pulmão, carcinoma pulmonar não pequenas células, PET/CT, ^{18}F -FDG, planejamento radioterápico, *threshold* individualizado, NSCLC.

ABSTRACT

Introduction: Lung carcinoma has significant relevance in the global and national epidemiological profile due to its high incidence and high mortality rate. The most common histological type is non-small cell lung carcinoma (NSCLC) which accounts for approximately 85% of all lung carcinoma cases. Most of these patients have advanced stage disease at diagnosis due to late onset of symptoms, leading to a significant reduction in survival. The NSCLC treatment is based on an accurate staging and advanced cases usually are treated with radiation therapy. Conformational radiation treatment planning need precise tumor delineation and fluorine 18 labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography (^{18}F -FDG PET/CT) has become an important tool, however there is no consensus on how to use this technology. **Objectives:** To evaluate an individualized segmentation algorithm using ^{18}F -FDG PET/CT images to generate gross tumor volume (GTV) in NSCLC patients and assess the clinical impact. **Methods:** Twenty-five patients with NSCLC whom underwent ^{18}F -FDG PET/CT staging examinations were included in this study. All lesions were segmented using an semi-automated algorithm for segmentation of GTV 2SD. Fixed *threshold* (40%, 50% and 60%) were also applied for comparisons (GTV 40%, 50%, 60%). Clinical impact was verified in an small subsample (n=4). **Results:** The *threshold* for tumor segmentation (and the GTV delineation) was smaller, as long as the SUVmax increase, following an quadratic regression model. Regardless the positive linear correlation between fixed *threshold* and the GTV delineated using CT images, significant subestimation were observed. At clinical practice, GTVs generated with an individualized semi-automated segmentation algorithm were smaller than those from CT-based. **Conclusions:** ^{18}F -FDG PET / CT is an important tool in the radiation therapy, being more effective with the use of an individualized algorithm for more precise GTVs. However, the clinical impact of this methodology need to be evaluated in a larger sample for confirmation. **Keywords:** Lung carcinoma, non-small cell lung carcinoma, PET/CT, ^{18}F -FDG, radiotherapy planning, individualized *threshold*, NSCLC.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

^{18}F , ^{13}N e ^{82}Rb	Isótopos radioativos emissores de pósitrons
^{18}F -FDG.....	Fluordeoxiglicose marcada com Flúor-18
ADC.....	Adenocarcinoma
AJCC.....	<i>American Joint Commission on Cancer</i>
CDTN.....	Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear
CEC.....	Carcinoma Espino-celular
CTMM.....	Centro de Tecnologia em Medicina Molecular
CNPq.....	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COEP - UFMG.....	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
CONEP.....	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CT.....	Tomografia Computadorizada
FAPEMIG.....	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
^{18}F -FDG.....	Fluordeoxiglicose marcada com flúor 18
FH.....	Fumarato hidratase
g.....	Gramma
GLUT1.....	Transportador de glicose 1
GTV.....	<i>Gross Tumor Volume</i> (Volume Tumoral Grosseiro)
GTV 2SD.....	GTV individualizado com dois desvios-padrão
GTV 40%.....	GTV obtido com <i>threshold</i> pré-definido em 40%
GTV 50%.....	GTV obtido com <i>threshold</i> pré-definido em 50%
GTV 60%.....	GTV obtido com <i>threshold</i> pré-definido em 60%
GTV CT.....	GTV gerado a partir da tomografia computadorizada
HJK.....	Hospital Julia Kubitschek
HK2.....	Hexoquinase
HL.....	Hospital Luxemburgo
IDH1.....	Isocitrato desidrogenase 1
INCA.....	Instituto Nacional do Câncer
INCT-MM.....	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular
KeV.....	Kilo-eletron-volt

Kg	Kilograma
LN	Linfonodos
LN+	Linfonodos-positivos
M0	Ausência de metástases
M1	Presença de metástases
M1a	Metástases localizadas
M1b	Metástases à distância
MIP	<i>Maximum intensity projection</i> (projeção de intensidade máxima)
mCi	Milicurie
METS+.....	Metástases-positiva
mL.....	Mililitro
N.....	Estadiamento linfonodal
N1.....	Linfonodos Intrapulmonar ou hilar comprometidos
N2.....	Linfonodos mediastinais ipsilaterais comprometidos
N3.....	Linfonodos contralaterais ou supraclaviculares comprometidos
NCCN.....	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NET	Tumores neuroendócrinos
NSCLC	<i>Non Small Cell Lung Carcinoma</i> (Carcinoma de pulmão não pequenas células)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PKM2	Piruvato quinase 2
ROI	Região de interesse
SCLC.....	<i>Small Cell Lung Carcinoma</i> (Carcinoma de pulmão pequenas células - "oat cell")
SDH.....	Succinato desidrogenase
SUVmax.....	Valor de captação padronizado máximo
SUVlbm	Valor de captação padronizado pela massa magra
T 2SD.....	<i>Threshold</i> utilizando 2 desvios padrão
T 40%.....	<i>Threshold</i> fixo do aparelho em 40%
T 50%.....	<i>Threshold</i> fixo do aparelho em 50%
T 60%.....	<i>Threshold</i> fixo do aparelho em 60%
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLG	<i>Total lesion glycolysis</i> (glicólise total da lesão)

TNM Estadiamento Tumor-nódulo-metástase
UICC *Union Internationale Contre le Cancer* (União Internacional
Contra o Câncer)
VOI *Volume of interest* (volume de interesse)
WHO..... *World Health Organization* (Organização Mundial de Saúde)
%.....Percentual

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Mapa linfonodal do mediastino	29
FIGURA 2	Imagens tomográficas ilustrativas da ¹⁸ F-FDG PET/CT de diferentes pacientes	40
FIGURA 3	Corte axial de tórax da imagem tomográfica do estudo ¹⁸ F-FDG PET/CT	43
FIGURA 4	Box-Plot e diagrama de barras das frequências de SUV _{máx} e <i>Threshold</i> para os subtipos histológicos de NSCLC	47
FIGURA 5	Diagrama de dispersão e modelagem de regressão quadrática entre <i>Threshold</i> e SUV _{max} dos pacientes portadores de carcinoma pulmonar dos subtipos adenocarcinoma e carcinoma espinocelular	49
FIGURA 6	Diagramas de dispersão das variáveis <i>Threshold</i> , volume e glicólise total da lesão dos pacientes portadores de carcinoma pulmonar dos subtipos adenocarcinoma e carcinoma espinocelular	49
FIGURA 7	Relação entre volume tumoral grosso gerado pela tomografia computadorizada e os volumes gerados pela tomografia por emissão de pósitrons	50
FIGURA 8	Correlação entre GTV gerado pela tomografia computadorizada e o volume gerado pela PET com <i>threshold</i> individualizado	51
FIGURA 9	Cortes axiais da fusão das imagens PET/CT mostrando diferentes <i>thresholds</i> nos volumes de interesse, do caso 1	52
FIGURA 10	Cortes axiais da fusão das imagens PET/CT mostrando diferentes <i>thresholds</i> nos volumes de interesse, do caso 2	53
FIGURA 11	Cortes axiais apresentando desenhos do GTV, do caso 3	53
FIGURA 12	Cortes axiais e coronal apresentando desenhos do GTV, do caso 4 ..	54

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Distribuição proporcional dos dez tipos de carcinoma mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma	16
TABELA 2 Relação de sintomas mais comuns ao diagnóstico do carcinoma de pulmão	21
TABELA 3 Estádio clínico (grupos prognósticos) e classificação anatômica (TNM)	30
TABELA 4 Sobrevida em cinco anos de acordo com o estágio clínico do carcinoma de pulmão não pequenas células	32
TABELA 5 Estadiamento conforme classificação TNM e estágio clínico dos pacientes portadores de carcinoma de pulmão não pequenas células antes da realização do estudo com ¹⁸ F-FDG PET/CT	44
TABELA 6 Medidas do <i>Threshold</i> , volume, TLG e média de SUV para tumor primário de cada paciente	45
TABELA 7 Medidas do volume, TLG e média de SUV para tumor primário e metástases loco-regionais de cada paciente	46
TABELA 8 Perfil das variáveis quantitativas da PET de acordo com o subtipo histológico de NSCLC	48
TABELA 9 Medidas no planejamento radioterápico do GTV pelo radioterapeuta, utilizando a CT e a PET/CT com o valor de 2SD	49

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Descritores da classificação TNM e suas características	27
QUADRO 2	Relação entre estágio clínico e modalidade terapêutica	30
QUADRO 3	Caso 1 aumento percentual de VOIs e TLGs gerados entre <i>threshold</i> individualizado e fixos	51
QUADRO 4	Caso 2 aumento percentual de VOIs e TLGs gerados entre <i>threshold</i> individualizado e fixos	52

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
1.1	Epidemiologia	15
1.2	Fatores de risco	17
1.3	Tipos histológicos	19
1.4	Diagnóstico	20
1.4.1	Raio X de tórax	21
1.4.2	Tomografia computadorizada (CT) de tórax	21
1.4.3	Tomografia por emissão de Pósitrons (PET/CT)	23
1.4.4	Citologia e Histopatologia	25
1.5	Estadiamento	26
1.6	Tratamento radioterápico	32
1.6.1	Planejamento radioterápico	34
2	OBJETIVOS	37
2.1	Objetivo geral	37
2.2	Objetivos específicos	37
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	38
3.1	Aspectos éticos	38
3.2	Sujeito	38
3.3	Coleta de dados	39
3.4	Procedimentos para realização e interpretação dos exames ¹⁸ F-FDG PET/CT	39
3.5	Procedimentos para a aplicação do algoritmo de quantificação semi-automático nos volumes tumorais dos exames ¹⁸ F-FDG PET/CT	41
3.6	Procedimento para delimitação dos volumes no planejamento radioterápico para comparação entre CT e PET/CT	42
3.7	Análise estatística	42
4	RESULTADOS	43
5	DISCUSSÃO	55
6	CONCLUSÕES	59
	REFERÊNCIAS	60

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	69
ANEXO B – Parecer COEP 156.526	71
ANEXO C – Ata da defesa da dissertação	73
ANEXO D – Folha de Aprovação	74

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

Carcinoma é um termo genérico que designa um amplo grupo de enfermidades que pode afetar qualquer tipo de organismo, também conhecidos por tumores malignos ou neoplasias malignas. Uma característica do carcinoma é a proliferação desordenada de células anormais que se estendem além dos limites habituais, podendo invadir tecidos adjacentes ou disseminarem para outros órgãos (metástases). As metástases são a principal causa de morte por carcinoma (ROBBINS, 2010).

O carcinoma apresenta relevância significativa no perfil epidemiológico mundial e nacional, devido às suas elevadas incidência e taxa de mortalidade. O conhecimento mais aprofundado sobre essa doença permite estabelecer prioridades e direcionar recursos para a modificação positiva desse cenário. As ações preventivas ocupam um papel relevante nesse processo. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), serão 576.580 novos casos de carcinoma para 2014 (INCA, 2014).

Estatísticas da *World Health Organization* (WHO) de 2014 mostram que em 2012, no mundo todo, ocorreram 14,1 milhões de novos casos de carcinomas, excluindo pele não melanoma, sendo 8,2 milhões de mortes por carcinoma e dessas 1,59 milhões de mortes por carcinoma de pulmão. Além de 32,6 milhões de pessoas vivendo com carcinoma (dentro de cinco anos do diagnóstico). Nas regiões menos desenvolvidas foram contabilizadas 57,8% (8 milhões) de novos casos de carcinoma, 65% (5,3 milhões) de mortes por carcinoma e a prevalência foi de 48% (15,6 milhões) casos de carcinoma. De uma forma geral, a incidência da taxa de carcinomas é 25% maior em homens que mulheres, com taxas de 205 e 165 por 100.000, respectivamente (WHO, 2014).

O carcinoma de pulmão é um dos carcinomas de maior incidência mundial, sendo a principal causa de morte relacionada ao carcinoma em homens e mulheres de todo o mundo. Apesar de mais frequente entre indivíduos do sexo masculino, sua

incidência no homem se estabilizou ou diminuiu, enquanto que nas mulheres vem aumentando drasticamente nas últimas décadas (ALBERG; SAMET, 2003; BLOT; MCLAUGHLIN, 2004; MALTA *et al.*, 2007). É o mais comum de todos os tumores malignos, apresentando aumento de 2% por ano na sua incidência mundial. A última estimativa mundial apontou incidência de 1,82 milhão de casos novos de carcinoma de pulmão para o ano de 2012, sendo 1,24 milhão em homens e 583 mil em mulheres. Em 90% dos casos diagnosticados, o carcinoma de pulmão está associado ao consumo de derivados de tabaco. (WHO, 2012). No Brasil, o carcinoma de pulmão foi responsável por 22.424 óbitos em 2011, sendo 13.698 homens e 8.726 mulheres. (INCA, 2014).

Segundo o INCA, a estimativa nacional para 2014 prevê 27.330 novos casos de carcinoma de pulmão, sendo 16.400 em homens e 10.930 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 8,1 casos novos a cada 100 mil homens e 5,4 a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o carcinoma de pulmão em homens é o segundo mais frequente, enquanto para mulheres, é o quarto mais frequente (Tabela 1) (INCA, 2014).

TABELA 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de carcinoma mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma.

Localização primária	casos	%			Localização primária	casos	%
Próstata	68.800	22,8%	Homens	Mulheres	Mama Feminina	57.120	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%			Cólon e Reto	17.530	6,4%
Cólon e Reto	15.070	5,0%			Colo do Útero	15.590	5,7%
Estômago	12.870	4,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Cavidade Oral	11.280	3,7%			Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Esôfago	8.010	2,6%			Estômago	7.520	2,7%
Laringe	6.870	2,3%			Corpo do Útero	5.900	2,2%
Bexiga	6.750	2,2%			Ovário	5.680	2,1%
Leucemias	5.050	1,7%			Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%			Leucemias	4.320	1,6%

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2014.

O carcinoma de pulmão é uma doença altamente letal. Segundo uma estimativa norte-americana a taxa de letalidade (razão mortalidade/incidência) é elevada, aproximadamente 86%, devido ao diagnóstico tardio em estágios avançados, uma vez que a sintomatologia em estágios iniciais da doença é incomum e a manifestação dos sintomas clínicos é tardia (BROWN; KESSLER, 1988). A sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13 e 21% em países desenvolvidos e entre 7 e 10% nos países em desenvolvimento. No fim do século

XX, o carcinoma de pulmão se tornou uma das principais causas de morte evitáveis. Evidências na literatura mostram que pessoas que têm carcinoma de pulmão apresentam risco aumentado para o aparecimento de outros carcinomas de pulmão e que irmãos, irmãs e filhos de pessoas que tiveram carcinoma de pulmão apresentam risco levemente aumentado para o desenvolvimento desse carcinoma. Entretanto, é difícil estabelecer o quanto desse maior risco decorre de fatores hereditários e o quanto é por conta do hábito de fumar (INCA, 2014).

1.2 Fatores de risco

O padrão de ocorrência do carcinoma de pulmão é determinado por um passado de exposição ao tabagismo. Os casos dessa neoplasia relacionados ao tabaco representam aproximadamente 90%. Os tabagistas têm cerca de 20 a 30 vezes mais risco de desenvolver carcinoma de pulmão se comparados aos não fumantes (KABAT, 1996).

A relação causal entre tabagismo e carcinoma de pulmão também pode ser corroborada pelas claras evidências de associação dose-resposta, quanto maior a exposição ao tabaco (tempo de tabagismo e número de cigarros consumidos) maior será o risco de carcinoma (GARFINKEL; SILVERBERG, 1991). Por outro lado, o risco de carcinoma de pulmão diminui de forma gradual após o abandono do tabagismo, mas mesmo após 20 anos sem fumar, o risco de carcinoma ainda é cerca de duas vezes maior que um indivíduo que nunca fumou (SASCO *et al.*, 2004).

A associação entre o tabagismo passivo e carcinoma de pulmão é mais fraca que a observada nos fumantes ativos, notadamente às custas da menor quantidade de carcinógenos que chegam aos pulmões dos fumantes passivos. No entanto, estudos epidemiológicos verificaram em não fumantes um aumento de aproximadamente 20% no risco de carcinoma de pulmão por estarem casados com fumante ativo (LAW *et al.*, 1997; TAKAGI *et al.*, 2006).

Aproximadamente 20% dos casos de carcinoma de pulmão não pequenas células (NSCLC) ocorrem em não fumantes (<100 cigarros/vida) ou fumantes leves (<10/15 anos-maço) (SUN *et al.*, 2007). O recente aumento de casos de carcinoma

de pulmão primários em não fumantes é proeminente em contraste com a diminuição do hábito de fumar na maioria dos países desenvolvidos (BOFFETTA *et al.*, 2001; WAKELEE *et al.*, 2007).

Além do tabagismo, outros importantes fatores de risco conhecidos incluem exposição a carcinógenos ocupacionais e ambientais (amianto, arsênio, radônio e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos). Em países industrializados, estima-se que entre 5% a 10% dos casos de carcinoma de pulmão sejam atribuídos a estas exposições (PARIS *et al.*, 2003). O asbesto é o carcinógeno mais conhecido e estudado, sendo que sua exposição leva a um aumento de risco de desenvolver carcinoma de pulmão de 1,5 a 13,1 vezes; estimando-se que, até 5% dos casos, tenha um passado de exposição a estas fibras (KJUUS *et al.*, 1986).

Existem crescentes evidências de que fatores genéticos podem contribuir para o aumento do risco de carcinoma de pulmão, principalmente porque os carcinógenos levam ao desenvolvimento de carcinoma através de diversas vias metabólicas geneticamente determinadas (VLASTOS *et al.*, 2010; YOUSEM *et al.*, 2008). Recentemente, verificou-se que familiares de pacientes que desenvolveram carcinoma de pulmão precocemente têm duas vezes mais chance de desenvolver carcinoma de pulmão do que populações controle e este efeito é maior em populações negras (ALBERG *et al.*, 2007).

O fato de que nem todos os expostos aos fatores de risco ambientais e, principalmente, expostos ao tabaco desenvolvem carcinoma, apontam para a existência de fatores de risco intrínsecos (THOMAS *et al.*, 2007). Estudos de genética molecular têm mostrado que múltiplos *loci* genéticos contribuem para o carcinoma pulmonar esporádico. Atualmente são conhecidos mais de 230 genes ligados à patogênese do carcinoma (THOMAS *et al.*, 2007) e estudos sugerem que os genes de reparo de DNA, genes relacionados à proliferação celular e supressores de tumor sejam os mais envolvidos no surgimento do carcinoma de pulmão (RISCH; PLASS, 2008; SAVIOZZI *et al.*, 2009). Dessa forma, análises de polimorfismos genéticos são ferramentas importantes que vêm sendo utilizadas na elucidação do papel de determinados genes no desenvolvimento do carcinoma de pulmão (PAZ-ELIZUR *et al.*, 2003; ROSELL *et al.*, 2009; TAPIA *et al.*, 2009).

Ao final do século XX, o carcinoma de pulmão tornou-se, então, uma das principais causas de morte evitável. O consumo de vegetais e frutas tem mostrado

um efeito protetor para o desenvolvimento do carcinoma de pulmão, principalmente pela presença de carotenoides que possuem propriedades antioxidantes (ALPHA-TOCOPHEROL, 1994). No entanto, o controle do tabaco permanece como a principal forma de redução na ocorrência desse tipo de neoplasia.

1.3 Tipos histológicos

O carcinoma de pulmão apresenta dois tipos histológicos principais segundo a OMS: carcinoma NSCLC e carcinoma de pequenas células - “oat cell” (SCLC) ou neuroendócrinos de alto grau. Outro tipo menos comum engloba os tumores neuroendócrinos primários do pulmão de grau intermediário e baixo (tumores carcinóides), que representam apenas 1% a 2% dos carcinomas de pulmão, porém 30% de todos os tumores neuroendócrinos (NET) (BAJETTA *et al.*, 2005).

Essa classificação se baseia no tamanho da célula neoplásica, no comportamento biológico, em características das alterações genéticas, na frequência de ocorrência no prognóstico (YESNER *et al.*, 1982).

O NSCLC é o carcinoma de pulmão mais frequente e representa aproximadamente 85% dos casos, comumente relacionado ao tabagismo (GOLDSTRAW *et al.*, 2011). Apenas em 10-15% dos casos é causado por outros fatores carcinogênicos (ETTINGER *et al.*, 2010). Esse tipo histológico apresenta crescimento rápido, extensa invasão locorregional e grande capacidade de se metastatizar precocemente (ossos e cérebro). A maioria dos pacientes apresenta estágio avançado da doença no momento do diagnóstico, devido à manifestação tardia dos sintomas; enquanto que menos de 25% são diagnosticados em estágio inicial (ROBINSON; BRADLEY, 2010).

O NSCLC é dividido em três principais subtipos: adenocarcinoma, carcinoma espinocelular (células escamosas) e carcinoma de grandes células.

O SCLC é um tumor neuroendócrino altamente maligno e apresenta um tipo celular distinto. As células epiteliais são geralmente pequenas, com pouco citoplasma e são arredondadas ou ovais; classicamente denominadas *oat cell* (célula em aveia) (ROBBINS, 2010).

Os SCLC constituem tumores pulmonares mais agressivos, hilares ou centrais, metastatizam amplamente e resultados terapêuticos ainda insatisfatórios (geralmente incuráveis por cirurgia); com sobrevida média de apenas três meses após o diagnóstico (AZAD *et al.*, 2010). Esse tipo histológico apresenta forte relação com o tabagismo, com apenas cerca de 1% acometendo não fumantes e representa cerca de 20% de todos os casos de carcinoma de pulmão (JACKMAN; JOHNSON, 2005).

1.4 Diagnóstico

Os dados da incidência do carcinoma de pulmão mostram que vive-se uma epidemia desta doença, que se iniciou na metade do século passado e continua crescente. A doença se manifesta tardiamente por sintomas clássicos como tosse, escarros hemoptóicos, emagrecimento, dor torácica e dispneia; secundários ao tumor primário. No entanto, sintomas decorrentes de metástases no momento do diagnóstico não são incomuns, variando de acordo com o local acometido e extensão (tabela 2). Cerca de 30 a 40% dos indivíduos com carcinoma de pulmão apresentam sintomas ou sinais relacionados à doença metastática no diagnóstico (YANO *et al.*, 2011).

O carcinoma de pulmão se dissemina mais comumente para linfonodos mediastinais e cervicais, fígado, supra renais, ossos e cérebro. Em caso de acometimento dos ossos, provoca dor óssea geralmente na coluna vertebral, fêmur e costelas. O envolvimento cerebral pode ocasionar dificuldades como fraqueza e convulsões (REDDY *et al.*, 2011).

Estima-se que ao diagnóstico do NSCLC apenas 20% possuem doença localizada, 25% têm extensão da neoplasia para linfonodos mediastinais e a maioria (55%) com metástases à distância (SEREGNI *et al.*, 1995). O prognóstico é sombrio para a maioria dos pacientes com carcinoma de pulmão e a sobrevida média de cinco anos varia de 13% a 21% em países desenvolvidos e de 7% a 10% nos países em desenvolvimento (INCA, 2014). É válido relatar que essa sobrevida não está aumentando visto que em 1990 a sobrevida nos países em desenvolvimento era de 9% e em 2014 é 10%.

TABELA 2 - Relação de sintomas mais comuns ao diagnóstico do carcinoma de pulmão.

Sintomas	Percentual (%)
Assintomáticos	12,4
Sintomáticos	87,6
Tosse	50,0
Sintomas sistêmicos	49,3
Dispneia	33,9
Dor torácica	31,5
Escarros hemoptoicos	29,8
Sintomas secundários a metástases	23,3
Infecção respiratória	19,7

Fonte: Bucherri; Ferrigno, 2004.

A investigação diagnóstica do carcinoma de pulmão se inicia a partir da suspeita clínica e/ou radiológica. Geralmente o diagnóstico inicial é realizado pela radiografia de tórax simples, posteriormente complementado com tomografia (CT) de tórax. A sistematização diagnóstica do carcinoma de pulmão segue os seguintes tópicos, após avaliação clínica cuidadosa: radiologia (diagnóstico por imagem), citologia do escarro, broncoscopia, biópsia intra ou extratorácica e toracotomia exploradora (CARVALHO; SAAD, 2004).

1.4.1 Raio X de tórax

A radiografia de tórax ainda continua sendo a “chave” para detecção do carcinoma de pulmão em exames de rotina da população geral. Apresenta alta sensibilidade para tumores periféricos, baixo custo e risco insignificante, devendo ser solicitada sempre nas posições pósterio-anterior e perfil (SPIRO *et al.*, 2007).

1.4.2 Tomografia computadorizada (CT) de tórax

A tomografia computadorizada (CT) de tórax deve ser obtida em todo paciente com diagnóstico de carcinoma de pulmão, pois fornece melhores detalhes sobre as características da superfície do tumor primário, seu tamanho, sua localização em relação às estruturas do mediastino e parede torácica, e a existência

de derrames pleurais ou pericárdicos (GLAZER *et al.*, 1985, 1996). Atualmente muito se tem estudado sobre a necessidade de sua realização na rotina, como rastreamento em pacientes fumantes com alto risco de desenvolverem carcinoma de pulmão (KRAMER *et al.*, 2011; LAZOR *et al.*, 2012).

A CT de tórax é o método mais comumente utilizado para o estadiamento do carcinoma de pulmão (RUBINS *et al.*, 2007). As alterações evidenciadas pela CT de tórax estão relacionadas à morfologia das lesões primária e secundárias, sendo o método morfológico mais utilizado para avaliação de invasão local da parede torácica, do mediastino, do diafragma e de linfonodos potencialmente acometidos pela doença de base.

O principal critério para avaliação de comprometimento dos linfonodos hilares e mediastinais é o tamanho, menor diâmetro maior de 10 mm é considerado anormal pela maioria dos autores. Contudo, a presença de linfonodos aumentados pode ocorrer por hiperplasia reacional decorrentes de inflamação ou infecções pulmonares como as doenças tropicais granulomatosas, muito presentes entre os pacientes brasileiros (por exemplo: tuberculose), levando a resultados falso-positivos (GOULD *et al.*, 2003; MANSUETO *et al.*, 2007). Em outro extremo, micrometástases linfonodais não são bem evidenciadas à CT, visto que os linfonodos acometidos não tiveram tempo hábil para aumentar de tamanho, acarretando resultados falsos-negativos (SWENSEN *et al.*, 2000). Assim, esses resultados irão impactar na definição da estratégia terapêutica dos pacientes, influenciando diretamente o prognóstico dos mesmos.

A detecção de acometimento metastático em linfonodos mediastinais pela CT de tórax depende de características intrínsecas do aparelho, de protocolos de aquisição e da experiência do interpretador. Resultados díspares têm sido relatados sobre a precisão da CT de tórax no diagnóstico de metástases em linfonodos hilares e mediastinais. Muitos dos estudos mais recentes têm mostrado baixa precisão, resultante tanto da baixa sensibilidade (48%-65%) e baixa especificidade (53%-79%) (DILLEMANS *et al.*, 1994; GUPTA *et al.*, 1999; MCLOUD *et al.*, 1992; TOLOZA *et al.*, 2003).

Neste contexto, faz-se necessária a investigação de ferramentas mais precisas e acuradas no estadiamento inicial de pacientes com carcinoma de pulmão

que poderão impactar em um melhor desfecho, com consequente otimização nos custos terapêuticos desses pacientes.

1.4.3 Tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT)

A tomografia por emissão de pósitrons (PET), utilizando traçadores marcados com radionuclídeos emissores de pósitrons, desenvolvida inicialmente na década de 1970, vem sendo muito utilizada na prática oncológica. Originalmente desenvolvida para caracterizar desordens cerebrais e cardíacas, a PET é utilizada no diagnóstico, estadiamento, planejamento do tratamento e seguimento desses pacientes (ROHREN *et al.*, 2004).

A PET é um exame de medicina nuclear capaz de prover informações moleculares e/ou metabólicas, através da ligação entre radiofármaco e receptor ou da retenção do radiofármaco no compartimento de interesse mediado por uma reação substrato-enzima. O radiofármaco ou radiotraçador é constituído por compostos específicos (anticorpos, ligantes, moléculas químicas, precursores proteicos ou estruturais, etc.) marcados com algum isótopo radioativo emissor de pósitrons (exemplo: ^{18}F , ^{13}N e ^{82}Rb) (TER-POGOSSIAN *et al.*, 1975).

Radionuclídeos emissores de pósitrons são mais comumente produzidos em ciclotrons pelo bombardeio a elementos estáveis com prótons, deutérios ou núcleos de hélio. Os radionuclídeos produzidos são instáveis devido ao excesso de prótons e decaem por emissão de pósitrons. Quando um pósitron é emitido do núcleo, ele percorre uma curta distância do seu sítio de origem, perdendo energia gradativamente para o meio em que se movimenta (tecidos, ar, etc.). No momento em que a maioria de sua energia cinética é perdida, o pósitron interage com um elétron livre, ocasionando uma reação de aniquilação. Essa reação gera dois fótons gama de 511 KeV, que são emitidos em direções opostas, de aproximadamente 180° um do outro (METTLER; GUIBERTEAU, 2006).

Em um aparelho PET, os fótons emitidos na aniquilação interagem com detectores enfileirados em um anel 180° em sentido oposto. que definem uma linha ao longo da qual a reação de aniquilação ocorreu, permitindo a localização da mesma. Dessa maneira, utilizando muitos eventos, a imagem PET pode ser reconstruída (TURKINGTON, 2001; WAHL *et al.*, 2002).

A fluordeoxiglicose (FDG), um análogo da glicose, marcada com o Flúor-18 (^{18}F), (^{18}F -FDG), é o radiofármaco mais comumente utilizado nas imagens clínicas da PET. A sua crescente aplicabilidade em oncologia como traçador tumoral é justificada pelo *efeito Warburg* observado nas células malignas. A conversão de glicose em ácido láctico mesmo na presença de oxigênio é conhecida como glicólise aeróbica ou *efeito Warburg* (WARBUG, 1956). Este fenótipo é somente observado em carcinomas e, especialmente, em carcinomas humanos. Sua persistência mesmo sob condições de normóxia e sua correlação com a agressividade do tumor indicam que o fenótipo glicolítico confere uma vantagem proliferativa significativa durante a evolução somática do carcinoma (KOPPENOL *et al.*, 2011). No entanto, anormalidades metabólicas relacionadas ao tumor não se limitam à alteração do equilíbrio entre a fermentação de glicose e a fosforilação oxidativa. Genes tumorais chave, tais como p53 e c-myc estão sendo designados como mestres reguladores do metabolismo; além de mutações em enzimas metabólicas como a isocitrato desidrogenase 1 (IDH1), piruvato quinase 2 (PKM2), fumarato hidratase (FH) e succinato desidrogenase (SDH) (KING *et al.*, 2006; WANG *et al.*, 2012). Sendo assim, o estado metabólico alterado, *efeito Warburg*, e fatores moleculares, promovem a proliferação celular extremamente rápida e o crescimento do tumor (WU; ZHAO, 2013).

Além do efeito Warburg, a maioria das células tumorais, diferente das células não carcinomatosas, usam grandes quantidades de glicose como fonte de energia por apresentarem um importante aumento na expressão dos transportadores de glicose (especialmente GLUT1) e na atividade da hexoquinase (especialmente HK2), promovendo a ampla utilização da PET com ^{18}F -FDG na detecção dos tumores malignos (KOSTAKOGLU *et al.*, 2003).

Os transportadores de glicose transportam a glicose e a ^{18}F -FDG para o interior da célula, onde elas são fosforiladas pelas hexoquinases. Embora a glicose fosforilada seja rapidamente metabolizada, a ^{18}F -FDG fosforilada não pode ser rapidamente metabolizada e a ^{18}F -FDG fica presa dentro da célula na proporção do metabolismo glicolítico (METTLER; GUIBERTEAU, 2006).

Embora a ^{18}F -FDG atinja um platô de concentração em tumores malignos em cerca de 45 minutos, a melhor relação tumor-irradiação de fundo ocorre entre uma e três horas após a administração endovenosa. Concentrações fisiológicas do

radiofármaco pelo organismo, denominadas biodistribuição, são encontradas em órgãos e tecidos que apresentam elevado metabolismo de glicose e nas vias de excreção, como cérebro, coração, músculos, trato gastrointestinal e sistema urinário (KOSTAKOGLU *et al.*, 2004).

Assim, a PET pode detectar anormalidades funcionais antes mesmo de se tornarem morfológicamente evidentes nas imagens convencionais (exemplo: CT), além de ser útil na detecção de células tumorais viáveis após tratamento, diferenciando-as de fibrose e de edema (AMBROSINI *et al.*, 2012).

Uma importante simplificação para o uso clínico rotineiro da ^{18}F -FDG PET é a quantificação do valor de captação padronizado (SUV, *standardized uptake value*). O SUV é ajustado de acordo com a radioatividade injetada e a massa magra do paciente, promovendo uma medida de captação normalizada que pode ser comparada entre pacientes (SUV *lean body mass* - lbm). O valor do SUV correlaciona-se com a taxa metabólica da glicose e com o tempo de duplicação tumoral. Embora o SUV seja um parâmetro semiquantitativo, não mede diretamente uma propriedade fisiológica como a taxa metabólica da glicose. Valores aumentados de SUV estão relacionados com maior probabilidade de malignidade. Além disso, valores de SUV podem ser obtidos em imagens seriadas do mesmo paciente, a fim de avaliar mudanças no metabolismo em função da terapia empregada. A equação mais usada para o cálculo do SUV é: $\text{SUV lbm} = \text{Atividade (mCi/mL)} \times \text{Massa magra (Kg)} \times 1000 \text{ (g/Kg)} / \text{Dose Injetada (mCi)}$. Uma vez sendo único para cada indivíduo e reprodutível entre vários exames, o SUV permite acessar resposta terapêutica à quimio ou à radioterapia; além de permitir, juntamente com a análise visual da imagem, uma resposta à terapia guiada por imagens (PAULINO AC, 2008; SUGAWARE *et al.*, 1999).

1.4.4 Citologia e histopatologia

O diagnóstico definitivo pode ser citológico ou histopatológico, sendo este essencial para definir a estratégia terapêutica. Atualmente estão disponíveis diversos métodos para este fim, variando desde exames simples e não invasivos, como a citologia de escarro (PILOTTI *et al.*, 1982), até a realização de broncoscopia com análise de lavado broncoalveolar e toracotomia com finalidade diagnóstica,

dependendo da localização e da extensão da doença. A escolha do exame mais adequado deve ser particularizada para cada paciente (SPIRO *et al.*, 2007).

Jay *et al.* (1980) analisaram a acurácia do diagnóstico citológico, examinando resultados obtidos de diversos materiais pulmonares (escarro, lavado broncoalveolar, derrame pleural) e obtiveram sensibilidade de 87% e especificidade de 90%, com valor preditivo positivo de 79%. Em 28% dos casos a biópsia foi negativa e só foi possível o diagnóstico por citologia. A correlação entre diagnósticos citológicos e histopatológicos é maior para pacientes com carcinoma espinocelular (87% a 95%) e carcinoma de pequenas células (89% a 96%), e mais baixa para adenocarcinoma (54% a 87%) e carcinoma de grandes células (25% a 81%). Os resultados discordantes devem-se ao fato da citologia se basear apenas no reconhecimento do tipo da célula predominante, enquanto que a histologia avalia o tipo celular e o padrão arquitetural do tecido (SING *et al.*, 1997).

A broncoscopia é o principal método diagnóstico, com baixas taxas de complicações simples (0,2% a 10%) e de complicações graves (0,08% a 5%). A biópsia de lesões centrais e de lesões endoscopicamente visíveis é positiva na maioria dos casos (70% a 97%). As biópsias de lesões submucosas e peribrônquicas têm um rendimento mais baixo (POPP *et al.*, 1991).

1.5 Estadiamento

Os pacientes com diagnóstico de carcinoma de pulmão constituem uma população muito heterogênea devido a vários aspectos relacionados à neoplasia, dificultando a definição do prognóstico individual. No entanto, apesar dessa apresentação heterogênea, subgrupos de pacientes com resposta terapêutica e prognóstico semelhantes podem ser identificados, baseando-se em um sistema de classificação, denominado tumor-nódulo-metástase (TNM) (ALMEIDA *et al.*, 2010; SEDA *et al.*, 2012).

O estadiamento avalia o estágio de evolução da doença, se a mesma está restrita ao pulmão ou disseminada para outros órgãos (UEHARA *et al.*, 1998). O sistema de estadiamento TNM tem sido utilizado para estadiamento do carcinoma de pulmão desde o final da década de 1960, proposto originalmente por Denoix (DENOIX, 1946). É um sistema de classificação bem conhecido, baseado na análise

do tumor primário, dos linfonodos regionais acometidos e no envolvimento metastático (Quadro 1). De acordo com esse sistema, cada um dos descritores (tumor, nódulo e metástase) é subdividido em categorias que são combinadas a fim de fornecer uma classificação final, com o objetivo de agrupar pacientes com prognósticos semelhantes em uma mesma categoria (ANDRADE *et al.*, 2010), tanto em portadores de NSCLC quanto em portadores de SCLC, preconizado (NCCN, 2014).

QUADRO 1 - Descritores da classificação TNM e suas características.

Descritores	Características	
T (Tumor)	TX	O tumor primário não pode ser avaliado, ou o tumor é comprovado pela presença de células malignas no escarro ou lavado brônquico, mas não é visualizado por imagem ou broncoscopia
	T0	Sem evidência de tumor primário
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumor ≤ 3 cm na maior dimensão rodeado por pulmão ou pleura visceral, sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal do que o brônquio lobar (não em brônquio principal); propagação superficial de tumor nas vias aéreas centrais (confinados à parede brônquica) T1a ≤ 2 cm na maior dimensão T1b > 2 cm, mas ≤ 3 cm na maior dimensão
	T2	Tumor > 3 cm, mas ≤ 7 cm com algumas das seguintes características: envolve brônquio principal (≥ 2 cm da carina distal), invade pleura visceral, associado à atelectasia ou pneumonite obstrutiva que estende-se para a região hilar mas não envolve todo o pulmão T2a > 3 cm, mas ≤ 5 cm na maior dimensão T2b > 5 cm, mas ≤ 7 cm na maior dimensão
	T3	Tumor > 7 cm ou um que invade diretamente qualquer um dos seguintes: parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal; ou tumor no brônquio principal < 2 cm distal à carina, mas sem envolvimento da carina; ou associado à atelectasia ou pneumonite obstrutiva do pulmão inteiro ou nódulo(s) tumoral (is) satélite(s) no mesmo lobo
	T4	Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer um dos seguintes: mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral, carina; nódulo(s) tumoral(is) satélite(s) em um lobo diferente ipsilateral
N (Nódulo)	NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
	N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
	N1	Metástase em linfonodo(s) peribrônquico ipsilateral e/ou hilar ipsilateral e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta
	N2	Metástase em linfonodo(s) mediastinais ipsilaterais e/ou linfonodo subcarinal
	N3	Metástase em linfonodo(s) hilar contralateral, mediastinal contralateral, escaleno e supra clavicular ipsilateral ou contralateral
M (Metástase)	MX	Metástase à distância não pode ser avaliada
	M0	Ausência de metástases à distância
	M1	Presença de metástases à distância M1a : Nódulo tumoral separado(s) em um lobo contralateral; tumor com nódulos pleurais ou derrame maligno pleural (ou pericárdico) M1b : Metástases à distância

Fonte: Goldstraw *et al.*, 2007; Edge *et al.*, 2010.

A classificação de linfonodos como metastáticos (N1, N2 e N3) (figura 1) por métodos radiológicos de imagem necessita confirmação por análise histológica pós-mediastinoscopia ou pós-cirurgia, visto a baixa especificidade dos métodos não

invasivos (KIM; BOSQUÉE, 2007). A mediastinoscopia, método de exploração e biópsia do mediastino anterior que emprega um laringoscópio modificado denominado mediastinoscópio, foi proposta por Carlens (1959) e resultou de um processo evolutivo da técnica de Daniels (1949). A análise das experiências publicadas permite afirmar que a mediastinoscopia é um método simples, de fácil execução, que contribui decididamente para o diagnóstico de doenças mediastinais, principalmente as linfonomegalias, constituindo um importante meio de estadiamento do carcinoma do pulmão (JUDICE *et al.*, 1983).

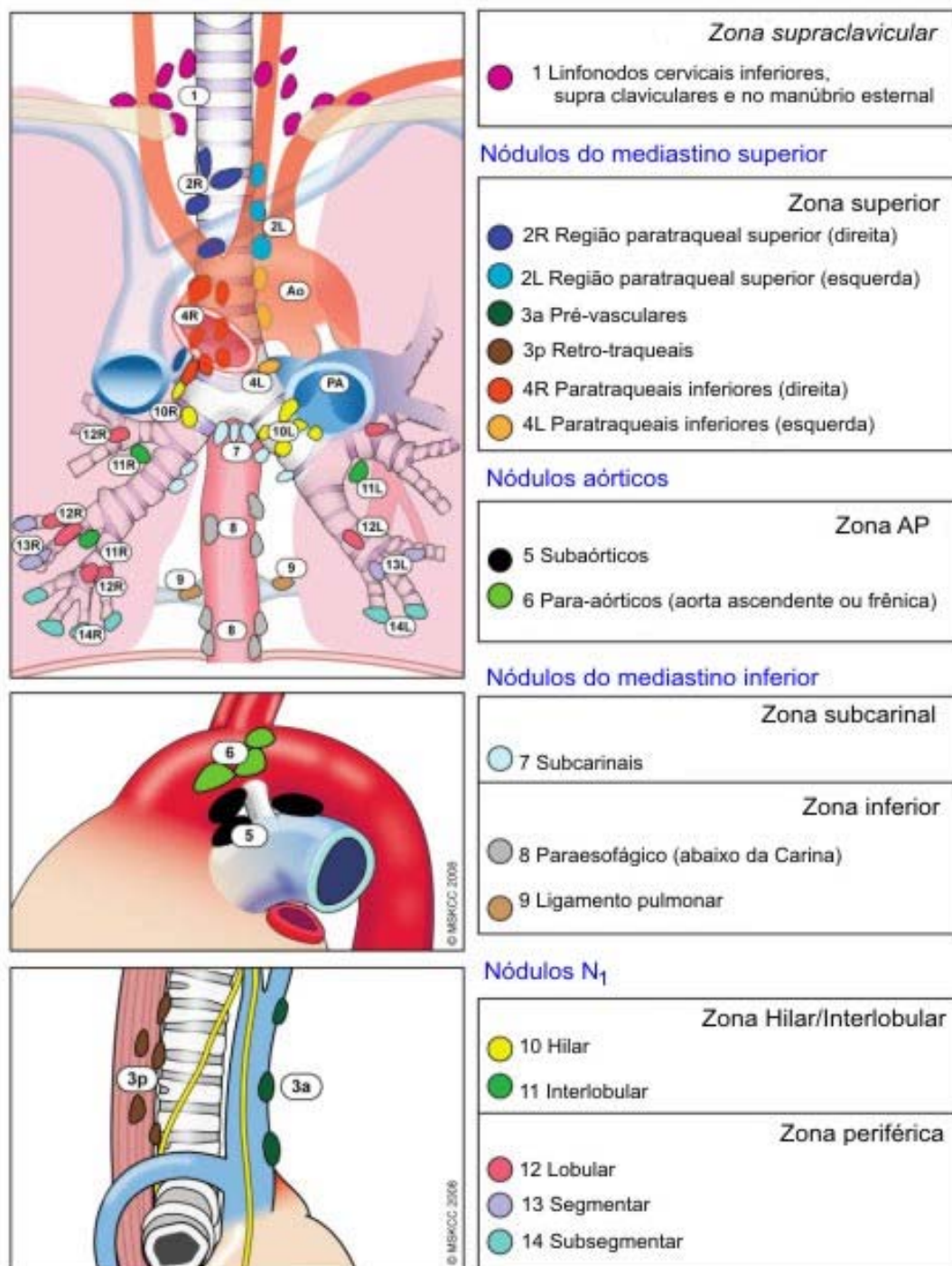
A detecção de linfonodos mediastinais comprometidos é parte importante do estadiamento do carcinoma do pulmão e a mediastinoscopia é o padrão ouro dentre os exames usados com esse propósito (DETTERBECK *et al.*, 2003; 2007).

O paciente recém-diagnosticado com carcinoma de pulmão necessita ser estadiado pela classificação TNM e a seguir reclassificado pelo estágio clínico (tabela 3), o que determinará a melhor opção terapêutica para cada caso (SHEN *et al.*, 2007).

As três modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento de pacientes com carcinoma de pulmão NSCLC são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia; isoladas ou combinadas dependendo do tipo histológico, estadiamento e condições clínicas do paciente (INCA, 2014). O estágio N descreve a presença e a extensão da invasão linfonodal loco-regional do NSCLC e, definitivamente, determina o prognóstico e a escolha do tratamento quando não há doença à distância. Para os pacientes que não possuem linfonodos (LN) positivos ou possuem apenas intrapulmonar ou hilar

(N1), estádios I e II, a ressecção cirúrgica direta continua sendo a opção terapêutica de escolha. Nos casos de doença ipsilateral (N2), estágio IIIA, tratamento neoadjuvante com quimioterapia e/ou radioterapia seguido de cirurgia é a melhor escolha para os pacientes com tumor ressecável, enquanto que esses pacientes com pobre função cardiorrespiratória são tratados com quimioterapia e radioterapia sem cirurgia (MARTINS *et al.*, 2012; VANSTEENKISTE, 1998).

FIGURA 1 - Mapa linfonodal do mediastino.



Fonte: Reproduzido de Memorial Sloan-Kettering Carcinoma Center, 2009

Pacientes com doença nos LNs contralaterais (N3), estágio IIIB, geralmente não são candidatos à cirurgia, mas podem se beneficiar com modalidades terapêuticas combinadas de tratamento local e sistêmico com remissão ou, às vezes, cura completa (VINOD *et al.*, 2012). Nos EUA, este tratamento baseia-se em quimioterapia e radioterapia (JETT *et al.*, 2003; WILLIAN JR. *et al.*, 2009), sendo que realizadas simultaneamente apresentam indício de oferecerem benefícios em

relação à terapia sequencial para pacientes NSCLC estágio III (NCCN, 2014). Pacientes com estágio IV (avançado ou metastático – M1) não são candidatos a terapias curativas, como a cirurgia. Nestes casos a quimioterapia resulta em moderada melhora da sobrevida média, benefícios clínicos ou melhora da qualidade de vida (LITTLE *et al.*, 2007; NUMICO *et al.*, 2001). Dessa forma, minucioso e acurado estadiamento inicial do paciente com carcinoma de pulmão é primordial, pois pode alterar o estágio clínico inicial da doença e conseqüente tratamento e prognóstico desses pacientes (Quadro 2).

TABELA 3 - Estádio clínico (grupos prognósticos) e classificação anatômica (TNM).

Estádio Clínico	Classificação anatômica (TNM)		
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estádio 0	Tis (in situ)	N0	M0
Estádio IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Estádio IB	T2a	N0	M0
Estádio IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
Estádio IIB	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Estádio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
Estádio IV	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1a
	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Fonte: Edge *et al.*, 2010.

A correlação mais significativa entre estadiamento TNM e prognóstico foi evidenciada em pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células (BUCHERRI; FERRIGNO, 2000; NARUKE *et al.*, 1997). No entanto, recentemente

outros fatores capazes de influenciar a sobrevida vêm sendo considerados (tipo histológico, marcadores tumorais, fatores genéticos, oncogenes e marcadores de diferenciação celular) e são foco de muitos estudos (ETTINGER *et al.*, 2006; GROSS *et al.*, 2000; PAZ-ELIZUR *et al.*, 2003; RISCH; PLASS, 2008; SAVIOZZI *et al.*, 2009).

QUADRO 2 - Relação entre estágio clínico e modalidade terapêutica.

Estádio clínico	Modalidade terapêutica
IA, IB, IIA e IIB	Cirurgia* (* Quimioterapia adjuvante já tem sido preconizada em certos casos)
IIIA	Cirurgia + Quimioterapia indutiva Quimioterapia + Radioterapia** (** Pacientes com elevado risco cirúrgico)
IIIB	Quimioterapia + Radioterapia (simultâneas ou sequenciais)
IV	Quimioterapia paliativa + Radioterapia em focos metastáticos

Fonte: Arriagada *et al.*, 2010.

A grande maioria dos pacientes com carcinoma de pulmão na primeira consulta já apresenta doença localmente avançada (estádio IIIB) ou metástase à distância (estádio IV). Apenas um número reduzido de pacientes, cerca de 20%, é submetido ao tratamento cirúrgico, indicação incontestável nos estádios iniciais e reservada nos estádios avançados (FERNANDEZ *et al.*, 2002). Tanaka *et al.* (2000) evidenciaram uma sobrevida global média em 5 anos de 37,1% de pacientes em estádios iniciais (IA a IIB) submetidos a cirurgia, sendo que esse percentual aumentou naqueles tratados com quimioterapia adjuvante. Em pacientes com NSCLC ressecável, a quimioterapia adjuvante também aumentou a sobrevida média daqueles em estágio inicial da doença (ARRIAGADA *et al.*, 2010). Desta forma, como mostra a tabela 4, a sobrevida para cada estágio clínico tem revelado comportamento mais agressivo, evolução mais rápida da doença e pior prognóstico em estádios mais avançados (MOUNTAIN, 1997).

TABELA 4 - Sobrevida em cinco anos de acordo com o estágio clínico do carcinoma de pulmão não pequenas células.

Estádio clínico	Sobrevida
I A (n = 697)	60,7%
I B (n = 1191)	37,6%
II A (n = 29)	33,8%
II B (n = 361)	23,4%
III A (n = 511)	12,5%
III B (n = 1030)	4,6%
IV (n = 1428)	1,1%

Fonte: Mountain, 1997.

Em uma casuística nacional NOVAES e colaboradores a curva de sobrevida global obtida reflete a alta agressividade do carcinoma de pulmão, demonstrando sobrevida em cinco anos de apenas 25%, mas com taxas bem maiores para estádios iniciais da doença. Estes dados reforçam a importância do diagnóstico precoce do carcinoma de pulmão, que propicia melhor prognóstico, com razoável taxa de cura (NOVAES *et al.*, 2008).

1.6 Tratamento Radioterápico

O tratamento radioterápico utiliza radiações ionizantes para destruir ou inibir o crescimento das células anormais que formam um tumor. Existem vários tipos de radiação, porém as mais utilizadas são as eletromagnéticas (Raios X ou Raios gama) e os elétrons (disponíveis em aceleradores lineares de alta energia). Esse tipo de radioterapia é conhecido como terapia com feixes externos.

Outro tipo de radioterapia muito utilizado no tratamento do carcinoma de pulmão de não pequenas células é a braquiterapia. A braquiterapia, ao contrário da radioterapia que trata o volume alvo com feixes de radiação externos (a longa distância), utiliza fontes de radiação interna (a curta distância). Na braquiterapia, o material radioativo é colocado, por meio de instrumentos específicos, próximo à lesão tumoral. Uma vez terminado o tratamento, o material é retirado do corpo.

A radiação destrói as células carcinomatosas que estão localizadas na direção do feixe de radiação, mas também danifica as células normais atingidas por

esse feixe, por esta razão, a radioterapia não pode ser utilizada para tratar grandes áreas do corpo.

O tratamento radioterápico com feixes externos geralmente consiste em liberar uma determinada dose de radiação em um alvo, em certo período de tempo. A radioterapia convencional, é utilizada com menos frequência atualmente, uma vez que os médicos preferem técnicas que permitem o tratamento com maior precisão, reduzindo a exposição à radiação dos tecidos saudáveis adjacentes.

A radioterapia conformacional está baseada no planejamento tridimensional, permitindo concentrar a radiação na área a ser tratada e reduzir a dose nos tecidos normais adjacentes. Desta forma, o tratamento se torna mais eficaz, com poucos efeitos colaterais, diminuindo as complicações clínicas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (MOUREAU-ZABOTTO, 2005).

A radioterapia de Intensidade Modulada é uma forma de radioterapia tridimensional, onde o equipamento se move em torno do paciente, enquanto libera a radiação. Esta técnica é usada na maioria das vezes, para tumores localizados próximos a estruturas importantes, como a medula espinhal (CHANG *et al.*, 2014.).

Já a radioterapia Estereotáxica é utilizada para tratar carcinomas de pulmão em fase inicial, quando a cirurgia não é uma opção devido a outros problemas de saúde do paciente. Ao contrário de outras técnicas de radioterapia, na estereotaxia é administrada uma alta dose de radiação, em vários ângulos, diretamente no volume alvo. Esta técnica, que envolve procedimentos invasivos limitados e intervalos de tratamento reduzidos, oferece tratamento definitivo para pacientes incapazes ou que não querem se submeter a uma cirurgia. (GRANT; CHANG, 2014).

A braquiterapia é utilizada na maioria das vezes para reduzir tumores e para aliviar sintomas provocados pelo carcinoma de pulmão em uma das vias aéreas. Neste tipo de tratamento, o médico insere uma pequena fonte de material radioativo, na forma de semente, diretamente sob o tumor. Isto é geralmente feito com auxílio de um broncoscópio, mas também pode ser realizado durante a cirurgia. Esta técnica limita os efeitos colaterais sobre os tecidos saudáveis adjacentes. A fonte de radiação é geralmente removida após um curto período de tempo (GEJERMAN, G, MULLOKANDOV EA, BAGIELLA E, *et al.*, 2002).

A radioterapia com feixes externos é muitas vezes o principal tipo de tratamento do carcinoma de pulmão, especialmente se o tumor não pode ser removido cirurgicamente devido ao seu tamanho ou localização, ou ainda se o

estado geral de saúde do paciente não é bom (CHANG *et al.*, 2014.). Após a cirurgia, a radioterapia pode ser usada para destruir as células remanescentes. Em alguns casos, a radioterapia pode ser utilizada antes da cirurgia para reduzir o tamanho do tumor. A radioterapia também pode ser usada para aliviar sintomas causados pelo carcinoma de pulmão avançado, como dor, sangramento, dificuldade na deglutição, tosse e problemas causados por metástases cerebrais. Nestes casos, a braquiterapia é mais frequentemente usada para ajudar a aliviar a obstrução das grandes vias aéreas.

1.6.1 Planejamento Radioterápico

A ^{18}F -FDG PET/CT tem alcançado um papel importante na determinação do diagnóstico de carcinoma, o seu valor para a avaliação pré-terapêutica de pacientes com carcinoma de pulmão (NSCLC) é incontestável (NESTLE *et al.*, 2006).

O uso da radioterapia é estabelecido nos protocolos de tratamento do carcinoma. No entanto, o uso de radiação ionizante para tratar as células carcinomatosas em um campo de radiação particular necessariamente inclui células normais vizinhas. O objetivo de modernas técnicas de radioterapia é minimizar a inclusão de células normais no campo do tratamento de radioterapia. A radioterapia é geralmente dada com intenção curativa ou paliativa, e a dose administrada depende do tipo de tumor e tecidos circundantes, órgãos e tecidos diferentes têm diferentes radiosensibilidades e dose limites (NIYAZI M., *et al.*, 2013).

A utilização da ^{18}F -FDG PET/CT como uma ferramenta no planejamento radioterápico dos pacientes ajuda na determinação de alvos e volumes de tratamento, minimizando, simultaneamente, a quantidade de tecidos normais das altas doses de radiação. Além disso, se faz importante no acompanhamento do tratamento por fornecer informações metabólicas precisas e mais rápidas que as anatômicas incluindo o prognóstico após o tratamento. (PAULINO AC, 2008; NA F. *et al.*, 2014).

Um vasto número de estudos a cerca do uso da ^{18}F -FDG PET/CT no delineamento de tumores vem sendo publicado, sendo a maioria em NSCLC (RUYSSCHER, D. *et al.*, 2005). Muitos desses estudos indicaram que o volume tumoral grosseiro (GTV) da PET seria menor que o GTV da CT. No entanto, em

função da inclusão de linfonodos não vistos à CT, não é incomum o GTV da PET ser maior que o da CT. A maior vantagem do uso da ^{18}F -FDG PET/CT no delineamento dos tumores seria diminuir a variação inter observadores na marcação dos alvos (PAULINO AC, 2008).

Na determinação dos volumes de tratamento, é necessário distinguir, inicialmente, a captação fisiológica da captação secundária decorrente de atividade tumoral. Uma vez o alvo identificado, o radioterapeuta é confrontado com o dilema de delinear o alvo na janela de visualização correta, já que o delineamento preciso de imagens da PET não é fácil e está sujeito a interpretações individuais. Os limites do alvo são borrados e a variação nas janelas de visualização pode alterar os limites e o tamanho dos GTVs. Diversos métodos de delineamento foram descritos, todos apresentando vantagens e desvantagens (PAULINO AC, 2004; NESTLE *et al* 2005; BLACK *et al*, 2004).

O método de delineamento pelo SUV já foi considerado como o padrão. Para delineamento de carcinoma de pulmão não-pequenas células, por exemplo, o valor $\geq 2,5$ seria considerado anormal e altamente suspeito de tumor. O uso desse método para delineamento do alvo, todavia, apesar de simples, tem se mostrado problemático, uma vez que, tumores bem diferenciados podem ter SUV < 2.5 , ao passo que algumas condições benignas podem apresentar SUV > 2.5 (PAULINO AC, 2004).

Um dos métodos mais comuns de delineamento do GTV é o uso de um limite fixo de visualização. Desta forma, os contornos são realizados usando um *threshold* fixo. Muitos estudos utilizam os níveis de intensidade de 40% e 50% (WU, K., *et al.*, 2010; MAC MANUS, M. P., *et al.*, 2013). Um estudo, no entanto, mostrou que o uso do limite de 40% em carcinoma de pulmão não-pequenas células resultou em cobertura tumoral inadequada quando comparada ao método do SUV ou determinação visual pelo médico (NESTLE *et al* 2005).

O método mais simples e comum de delineamento dos alvos é pela interpretação visual pelo radioterapeuta e médico nuclear. Essa técnica, por sua vez, está sujeita a variações importantes, visto que cada um pode ajustar os limites de visualização e, dessa forma, obter um GTV maior ou menor.

Na última década, investigadores do William Beaumont Hospital apresentaram um estudo em fantoma, mostrando que o limite de SUV foi dependente do SUV médio do alvo na seguinte regressão linear: Limite SUV = 0,307

x (SUV médio do alvo) + 0,558 (BLACK *et al*, 2004).

Mamede e cols., em estudo com 25 pacientes de carcinoma de esôfago, propôs um método de delineamento semi-automático que definia o GTV usando a captação média do fígado, acrescida de dois desvios-padrão (MAMEDE *et al.*, 2007). O uso desse método mudou o GTV em 56% dos pacientes (HONG *et al*, 2008).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o delineamento do volume tumoral grosso com ^{18}F -FDG utilizando algoritmo de segmentação personalizado em pacientes portadores de carcinoma de pulmão não pequenas células (NSCLC).

2.2 Objetivo específico

Avaliar o impacto clínico do algoritmo de segmentação de *threshold* individualizado de imagens de ^{18}F -FDG PET/CT no planejamento radioterápico de pacientes NSCLC.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

Para o desenvolvimento do projeto foram atendidas as diretrizes éticas propostas por Vieira e Hossne (1998) de:

- a. garantir a competência do pesquisador na coleta de dados;
- b. fazer o delineamento do estudo com metodologia adequada e planejada, a fim de garantir uma análise e interpretação de resultados que possa contribuir com menor margem de erro à investigação;
- c. estabelecer o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) dos participantes, de tal forma que permita a elucidação sobre o objetivo do estudo, as condições do sigilo de sua identidade e a aceitação, respeitando a tomada de decisão livre e espontânea.

Para o atendimento deste último item foi formulado um TCLE incluindo as informações necessárias para os participantes, em linguagem compreensível ao mesmo, para sua tomada de decisão em participar do estudo (ANEXO A). Deste modo, no estudo foram dadas as explicações sobre o objetivo da pesquisa, as condições de participação no mesmo e a garantia do atendimento caso não concordassem em participar do estudo. Quando houve a concordância, foi firmado o termo de consentimento.

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP - UFMG), número do parecer: 156.526 (ANEXO B), cumprindo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

3.2 Amostra

A amostra do presente estudo foi constituída por conveniência, agrupando todos os pacientes portadores de carcinoma de pulmão que realizaram o exame de ¹⁸F-FDG PET/CT no Centro de Tecnologia em Medicina Molecular (CTMM) da

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no período de maio de 2011 à novembro de 2012, provenientes de um serviço público hospitalar em Belo Horizonte (MG). Esses pacientes foram utilizados em um trabalho intitulado “O impacto do ^{18}F -FDG PET/CT no estadiamento inicial de pacientes portadores do carcinoma de pulmão não pequenas células: uma análise retrospectiva.”

A amostra populacional inicial totalizou 41 pacientes. Como critérios de inclusão, foram considerados parte da amostra pacientes de ambos os sexos, portadores de NSCLC e que realizaram exame de PET *scan* no estadiamento. Enquanto foram excluídos pacientes portadores de carcinoma de pulmão com outro tipo histológico confirmado pelo exame anatomopatológico (não NSCLC).

3.3 Coleta de dados

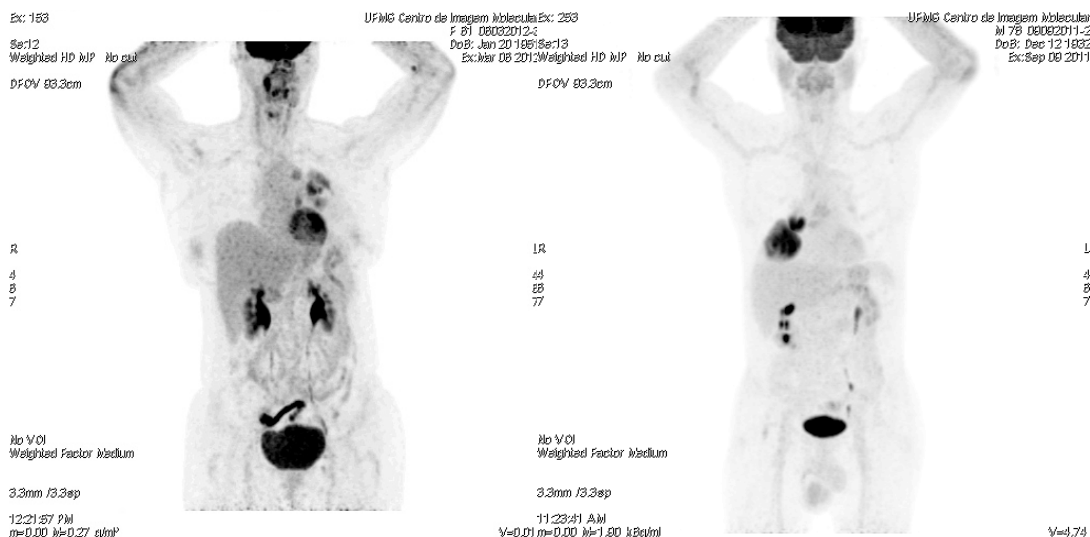
A história clínica dos pacientes (dados demográficos, epidemiológicos e clínicos; exames histopatológicos e propedêuticos complementares) foram colhidos dos prontuários do CTMM e do Hospital Julia Kubitschek - FHEMIG (HJK), por meio de uma análise retrospectiva das informações armazenadas em um banco de dados do CTMM. Foram coletados dados como idade, tipo histológico do tumor e estadiamento pré PET/CT. O tipo histológico foi obtido por meio de exame anatomopatológico realizado por serviço terceirizado do HJK. As imagens da ^{18}F -FDG PET/CT foram analisados no CTMM e posteriormente encaminhadas para o Hospital Luxemburgo (HL) para delineamento dos GTVs.

3.4 Procedimentos para realização e interpretação dos exames ^{18}F -FDG PET/CT

Os exames de ^{18}F -FDG PET/CT foram realizados segundo o protocolo de aquisição do CTMM em equipamento PET/CT Discovery 690 (GE Brasil). Imagens tomográficas volumétricas, da cabeça à raiz das coxas, foram adquiridas cerca de 60 minutos após a administração endovenosa do radiofármaco (^{18}F -FDG), dose de 5,18 MBq/Kg (0,14 mCi/Kg), conforme figura 2. As imagens tomográficas

morfológicas (CT) da mesma região foram realizadas, com baixa dose e sem contraste venoso para criação do mapa de atenuação e localização anatômica.

FIGURA 2 - Imagens tomográficas ilustrativas da ^{18}F -FDG PET/CT de diferentes pacientes.



Nota: Cortes coronais em *maximum intensity projection* (MIP) de pacientes distintos. Paciente 1 apresenta lesão nos terços médio e superior do pulmão esquerdo e o paciente 2 possui lesão no terço inferior do pulmão direito. Fonte: Acervo do CTMM.

A análise dos estudos de ^{18}F -FDG PET/CT foi realizada por dois médicos nucleares, com título de especialista em Medicina Nuclear, em consenso, utilizando a estação de processamento de imagens (modelo ADW 4.5, GE Brasil). As interpretações foram realizadas quando observada a presença de captação anômala do radiofármaco, não atribuída à biodistribuição fisiológica da ^{18}F -FDG.

Nos pacientes com áreas anômalas de aumento da concentração do radiofármaco foram analisadas qualitativa e semiquantitativamente pelo método do valor de captação padronizado máximo ($SUV_{m\acute{a}x}$), no plano transaxial (NABI; ZUBELDIA, 2002), conforme fórmula $SUV_{m\acute{a}x} = [\text{Atividade (mCi/mL)} \times \text{Massa magra (Kg)} \times 1000 \text{ (g/kg)}] / \text{Atividade administrada (mCi)}$; consideradas patológicas acima de 2,5. As regiões de interesse foram normalizadas para a atividade administrada de ^{18}F -FDG e para a massa magra, sendo registrado o valor máximo nos voxels em cada região ou órgão. O valor máximo encontrado foi utilizado para minimizar os efeitos de volume parcial e para aumentar a reprodutibilidade das aferições. Essa metodologia permite uma melhor caracterização das áreas de interesse.

Todos os pacientes que apresentaram PET-positivo foram classificados também como **Linfonodos-positivo (LN+)**, com presença de concentração anômala do radiofármaco em linfonodos hilares, mediastinais e/ou à distância ($SUV_{max} > 2,5$), o que indica alto potencial metastático, independente do tamanho, além de identificarem prováveis sítios de metástases à distância, denominados de **Metástases-positiva (METS+)**.

Nos casos em que a ^{18}F -FDG PET/CT sugeriu comprometimento metastático de linfonodos regionais, linfonodos-positivos, a confirmação histopatológica por biópsia após mediastinoscopia ou cirurgia foi realizada em todos os casos que não apresentaram metástases a distância (14/25).

3.5 Procedimentos para a aplicação do algoritmo de quantificação semi-automático nos volumes tumorais dos exames ^{18}F -FDG PET/CT

Nos 25 pacientes elegíveis, o algoritmo de segmentação semi-automático (2SD) foi utilizado nas imagens de ^{18}F -FDG PET. O algoritmo foi utilizado para determinar o *threshold* ideal para segmentação (VOI) das imagens de PET do tumor de pulmão e dos acometimentos linfonodais e metastáticos locais (T 2SD). Brevemente, mede-se o SUV_{max} hepático em uma região de interesse (ROI) que contenha grande parte do fígado, a qual gera o desvio padrão naquela ROI. Posteriormente, os valores gerados, o algoritmo apresentado por Mamede e cols (MAMEDE *et al*, 2007) inicia-se a segmentação das imagens PET para determinação do volume de interesse (VOI). Para isso, calcula-se, inicialmente, o SUV_{max} da lesão e aplica o referido valor na fórmula: $100 [(SUV_{max} \text{ da lesão} - (SUV_{\text{médio hepático}} + 2 \text{ desvios padrão}) / SUV_{\text{máx da lesão}}]$. Dessa forma, tem-se a percentagem que deverá ser utilizada como *threshold* na segmentação. O valor de *threshold* é utilizado em ferramenta de “*paint grow*” para cada paciente. Somente os pixels que estiverem dentro dos valores determinados pelo *threshold* serão utilizados para a geração do VOI. Uma vez determinado, os seguintes parâmetros são calculados: volume da lesão em cm^3 , $SUV_{\text{médio}}$ da lesão volumétrica e o valor de glicólise total da lesão [TLG = volume (cm^3) x $SUV_{\text{médio}}$ da lesão]. Aliado a esta quantificação, diferentes valores pré-fixados de *threshold*, a saber, 40, 50 e 60% (T40%, T50% e T60%) foram aplicados na determinação dos respectivos VOIs e

variáveis associadas. Posteriormente, utilizando-se os mesmos valores de *threshold*, acometimentos metastáticos locorregionais foram inseridos dependendo da extensão de crescimento do VOI.

3.6 Procedimento para delineamento dos volumes no planejamento radioterápico para comparação entre CT e PET/CT

Quatro pacientes foram selecionados para se aplicar o algoritmo de segmentação semi-automática apresentada pela PET/CT no planejamento radioterápico. Esses pacientes foram escolhidos dentre os que apresentavam estadio clínico III e IV com lesões primárias e secundárias menos extensas. As imagens foram transferidas para a estação de trabalho de planejamento radioterápico e um radioterapeuta experiente realizou o delineamento dos GTVs utilizando 3 metodologias: 1) as imagens da tomografia sem informações do PET (GTV CT), 2) as imagens de PET com *threshold* fixo estabelecido pela estação de planejamento radioterápico (GTV 45%) e 3) as imagens de PET aplicando o *threshold* determinado pelo algoritmo de segmentação (GTV 2SD).

3.7 Análise Estatística

Foram utilizadas as análises Estatísticas de gráfico em caixas, diagrama de dispersão e análise de regressão linear ajustados para mostrar a correlação não linear das variável de resposta (T 2SD) versus as variáveis independentes VOI, TLG e SUV. Evidenciou-se linearidade em modelo ajustado na correlação T 2SD versus GTV TC e GTV 2SD.

4 RESULTADOS

De maio de 2011 a novembro de 2012, dos 41 pacientes que realizaram estudo de ^{18}F -FDG PET/CT no CTMM para estadiamento de carcinoma de pulmão, 27 pacientes foram selecionados por atenderem os critérios de elegibilidade (NSCLC).

O perfil populacional teve uma variação de idade de 35 a 79 anos com média de 62,4 anos e foram 10 (37%) do sexo feminino e 17 (63%) do sexo masculino.

Entretanto, dois pacientes não tinham suas imagens disponíveis no banco de dados para análise e foram, conseqüentemente, excluídos do estudo.

Dos vinte e cinco pacientes com NSCLC dezessete (68%) foram diagnosticados com o subtipo adenocarcinoma (ADC), seis (24%) como carcinoma espino-celular (CEC) e dois (8%) como carcinoma não especificado descritos apenas como carcinoma metastático nos laudos anatomo-patológicos; todos apresentaram PET-positivo (figura 3). O estadiamento final dos pacientes está sumarizado na Tabela 5.

FIGURA 3 - Corte axial de tórax da imagem tomográfica do estudo ^{18}F -FDG PET/CT.



Nota: Evidencia-se lesão primária em pulmão esquerdo (SUVmax: 10,8) e linfonomegalia hipercaptante em cadeia hiliar direita (SUVmax: 6,4). Fonte: Acervo do CTMM.

TABELA 5- Estadiamento conforme classificação TNM e estágio clínico dos pacientes portadores de carcinoma de pulmão não pequenas células antes da realização do estudo com ¹⁸F-FDG PET/CT.

#	Estadiamento pré-			Estádio clínico	#	Estadiamento pré-			Estádio clínico
	PET/CT					PET/CT			
	T	N	M			T	N	M	
1	T3	N2	M1a	IV	14	T2b	N1	M1b	IV
2	T2a	N3	M1a	IV	15	T4	N0	M0	IIIA
3	T2a	N0	M0	IB	16	T4	N2	M1a	IV
4	T3	N0	M0	IIB	17	T2b	N2	M0	IIIA
5	T4	N3	M0	IIIB	18	T3	N0	M0	IIB
6	T2b	N2	M1a	IV	19	T2a	N0	M0	IB
7	T2a	N2	M0	IIIA	20	T4	N1	M0	IIIA
8	T3	N2	M0	IIIA	21	T3	N0	M0	IIB
9	T4	N2	M0	IIIB	22	T2a	N0	M0	IB
10	T4	N3	M1a	IV	23	T3	N2	M1a	IV
11	T4	N0	M1b	IV	24	T2b	N0	M0	IIA
12	T2a	N0	M0	IB	25	T2a	N2	M0	IIIA
13	T2a	N0	M0	IB					

TABELA 6– Medidas do *threshold*, volume, TLG e média de SUV para tumor primário de cada paciente.

Pacientes	Volume Tumoral												SUVmax	
	T 2SD				T 40%			T 50%			T 60%			
	cm3	Mean	TLG	Threshold(%)	cm3	Mean	TLG	cm3	Mean	TLG	cm3	Mean		TLG
DMG	192	6,2	1.190,40	17,1	36,4	10,7	389,7	18,9	12,5	236,4	8,8	14,3	126,1	19,9
OSC	9	4,6	41,4	35,6	7,4	4,9	36,4	4,7	5,5	26,1	2,7	6,2	16,4	8,7
ABL	7,7	3,9	30,2	49,2	13,9	3,4	47,2	7,5	4	30,1	3,5	4,6	16	6,3
NAA	13,5	5,4	72,7	28,7	9,9	6,2	61,4	7,1	6,8	48,5	5	7,4	37	10,1
SGS	200	5,2	1.040,00	21,1	103	6,7	690,1	62,9	7,5	472,1	30,5	8,4	256,3	12,3
JWRL	805	5,4	4.347,00	14,3	337	8,2	2.763,40	219	9,1	1.992,90	112	10,1	1.131,20	14,7
MBS	57	6,9	393,5	18,5	33,6	8,9	299	25,1	9,6	240,8	16,8	10,5	176,6	14,6
JCS	17,4	4,6	80,2	38,6	16,8	4,6	77,4	10,6	5,2	55,2	6,1	5,8	35,3	8,3
ANS	52,9	6,9	365	20	26	9,5	247,4	18,3	10,5	192,2	11,4	11,5	131	16
ILSP	53	4,4	233,1	26,5	32,5	5,1	165,8	15,6	5,8	90,5	5,4	6,9	37,2	9,8
MFBJ	133	4,9	651,7	30,8	67,4	5,7	384,2	21,9	6,8	148,6	6,6	7,9	51,8	11,7
JMOS	27,6	6,7	185,2	19,2	8,4	9,8	81,8	3,3	11,5	37,5	1	14,2	13,5	19,3
JPF	231	5,1	1.178,10	12,4	51,9	9,7	502,9	33,4	10,9	363,8	19,3	12	232,1	17
ILG	109	8,5	926,5	6,3	14,3	20,1	287,4	5,8	24,9	143,9	3,1	28,8	89	37,9
MGMP	4,4	3,4	14,9	47,2	5,4	3,2	17,4	3,8	3,5	13,2	2,6	3,8	9,7	5,3
DNP	254	7,7	1.955,80	12,8	88,4	12,6	1.113,30	54,9	14	767,9	28,1	15,7	440,9	22,6
JRP	90,5	5,4	488,9	20,2	49,5	7,1	351,2	38,3	7,7	294,5	27,6	8,3	228,7	11,4
CAP	1,9	3,6	6,7	47,3	2,8	3,2	8,9	1,7	3,6	6,3	1,1	4	4,5	5,5
FANV	70,8	4,4	311,5	36,3	54,1	4,8	259,5	26,3	5,6	147	12,3	6,3	77,2	9,1
AJC	342	10	3.420,00	10,3	129	15,9	2.051,10	72,5	17,8	1.290,50	27,2	20	544	30
JCC	30	6,3	188,9	12,9	6,4	11,8	75,9	3,8	13,5	51	2	15,2	31	20,9
MASS	766	5,1	3.906,60	13,2	225	8,1	1.822,50	116	9,3	1.078,80	53,1	10,5	557,7	15,2
DJC	9,7	4,3	41,5	30,8	6,7	4,9	32,6	3,4	5,6	19	1,6	6,4	10	9,1
MSC	22	5,9	129,7	19,5	8,7	8,5	74,3	5,3	9,5	50	2,3	10,9	24,6	15,4
ABR	169	6,6	1.115,40	17,7	64,3	9,3	597,8	32,3	10,8	348,7	15,7	12,3	193,5	17,5
Média	146,7	5,7	892,6	24,3	56	8,1	497,5	32,5	9,3	325,8	16,2	10,5	178,9	14,7
SD	208,9	1,5	1.215,8	12	75,6	4	695,3	46,5	4,7	470,6	23,2	5,5	251,2	7,5

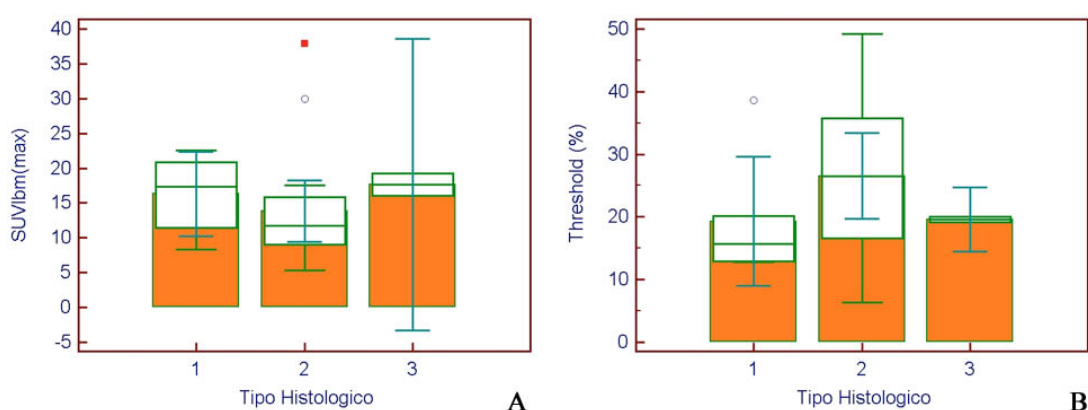
TABELA 7– Medidas do volume, TLG e média de SUV para tumor primário e metástases loco-regionais de cada paciente.

Pacientes	Volume Tumoral											
	T 2SD			T 40%			T 50%			T 60%		
	cm3	Mean	TLG	cm3	Mean	TLG	cm3	Mean	TLG	cm3	Mean	TLG
DMG	223	6	1.338,00	38,6	10,6	408,6	19,3	12,4	239,3	8,8	14,3	125,8
OSC	15,7	4,3	67,5	11,9	4,6	54,6	6	5,4	32,1	2,9	6,1	17,5
ABL	8,4	3,9	32,6	17,5	3,3	57,8	3,9	8,1	31,5	3,7	4,5	16,4
NAA	13,5	5,4	72,7	9,9	6,2	61,4	7,1	6,8	48,5	5	7,4	37
SGS	200	5,2	1.040,00	103	6,7	690,1	62,9	7,5	472,1	30,5	8,4	256,3
JWRL	867	5,3	4.595,10	337	8,2	2.763,40	219	9,1	1.992,90	112	10,1	1.131,20
MBS	96,8	5,9	571,1	41,4	8,6	355,9	28,2	9,5	267,6	18,1	10,4	188
JCS	27,5	5,2	143,1	26,3	5,3	139,4	16,3	6	98	9,4	6,7	62,6
ANS	68,3	6,5	444,1	28,1	9,4	264,3	19,5	10,5	205	12,2	11,4	138,7
ILSP	55	4,3	236,4	32,5	5,1	165,8	15,6	5,8	90,5	5,4	6,9	37,2
MFBJ	201	4,8	964,8	88,8	5,6	497,1	26,1	6,7	174,7	7	7,9	54,9
JMOS	51,4	7,9	405,9	15,6	12	187,2	8	14,2	114,2	4,4	16,1	70,7
JPF	242	5	1.210,00	51,9	9,7	502,9	33,4	10,9	363,8	19,3	12	232,1
ILG	109	8,5	926,5	14,3	20,1	287,4	5,8	24,9	143,9	3,1	28,8	89
MGMP	4,4	3,4	14,9	5,4	3,2	17,4	3,8	3,5	13,2	2,6	3,8	9,7
DNP	255	7,7	1.963,50	88,4	12,6	1.113,30	54,9	14	767,9	28,1	15,7	441,2
JRP	90,6	5,4	489,2	49,5	7,1	351,5	38,3	7,7	294,9	27,6	8,3	229,1
CAP	1,9	3,6	6,7	2,8	3,2	8,9	1,7	3,6	6,3	1,1	4	4,5
FANV	119	4,3	511,7	84,2	4,7	395,9	38	5,6	212,7	17,7	6,3	111,4
AJC	346	9,9	3.425,40	129	15,9	2.051,10	72,5	17,8	1.290,50	27,2	20	544
JCC	83,8	5,1	427,6	9,7	11,2	109,1	4,9	13,2	64,3	2,4	15	36,5
MASS	1.033,00	4,5	4.648,50	239	8,1	1.935,90	124	9,3	1.153,20	57,1	10,5	599,2
DJC	18,7	3,9	72,9	8,9	4,8	42,6	4,4	5,6	24,6	2	6,4	12,8
MSC	22	5,9	129,7	8,7	8,5	74,3	5,3	9,5	50	2,3	10,9	24,6
ABR	169	6,6	1.115,40	64,3	9,3	597,8	32,3	10,8	348,7	15,7	12,3	193,5
Média	172,9	5,5	994,1	60,3	8,2	525,3	34,0	9,5	340,0	17,0	10,6	186,6
SD	247,9	1,6	1.303,2	76,5	4,0	695,8	46,8	4,7	470,7	23,3	5,5	251,1

A Tabela 6 mostra os VOIs (em cm^3) calculados para a lesão primária e os respectivos TLG e SUVmédio utilizando-se o algoritmo proposto por Mamede e cols., assim como os valores de *threshold* individualizado de cada paciente e o SUVmax calculado para cada lesão primária. A Tabela 7 mostra os VOIs e os respectivos TLGs e SUVmédios considerando a lesão primária e metástases locorreionais, utilizando-se os *thresholds* determinados na tabela 6.

As Figuras 4a e 4b mostram as relações entre os tipos histológicos de NSCLC considerando os valores de SUVmax e *threshold* individualizados. Como 2 casos foram diagnosticados como metastáticos, eles foram retirados das análises estatísticas subsequentes por não apresentarem poder estatístico. Assim, o subtipo escamoso mostrou maior avidéz pelo ^{18}F -FDG e menores valores de *threshold* individualizado que o subtipo adenocarcinoma. Similar achados foram apresentados por Mamede e colaboradores (MAMEDE et al, 2003). Apesar das diferenças entre os valores médios das variáveis SUVmax, *threshold* individualizado, TLG e VOIs entre os pacientes com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma e carcinoma espinocelular, essas não foram estatisticamente significantes (Tabela 8). Uma provável razão para a falta de significância está relacionada ao número de pacientes avaliados em cada grupo.

FIGURA 4 – Box-Plot e diagrama de barras das frequências de SUVmax e *Threshold* para os subtipos histológicos de NSCLC.



Nota: a) SUVlbm(máx) x subtipo histológico de NSCLC; b) % do *threshold* x subtipo histológico de NSCLC; 1) Carcinoma espinocelular; 2) Adenocarcinoma e 3) Carcinoma não especificado.

As análise de correlação demonstrou coeficiente negativo (coeficiente de Pearson = -0.82) de correlação elevado entre *threshold* individualizado (variável resposta) e SUVmax (variável independente), indicando que à medida que o SUV

aumenta, o *threshold* individualizado reduz (sem aspecto linear) (Figura 5a). Para confirmar a falta de linearidade, modelo ajustado de regressão linear foi realizado, confirmando a falta de linearidade. Dessa forma, optou-se pela modelo de regressão quadrática (Figura 5b) que mostrou excelente ajuste do modelo com os dados avaliados (MODELO: $\%threshold=64,27-3,957SUVmax+0.06712SUVmax^2$). As outras variáveis independentes (TLG e VOI para o modelo proposto por Mamede e cols) demonstraram correlação menos forte com a variável resposta (Figuras 6a e 6b). Os ajustes dos modelos de regressão linear e quadrático foram aplicados com menor ajuste.

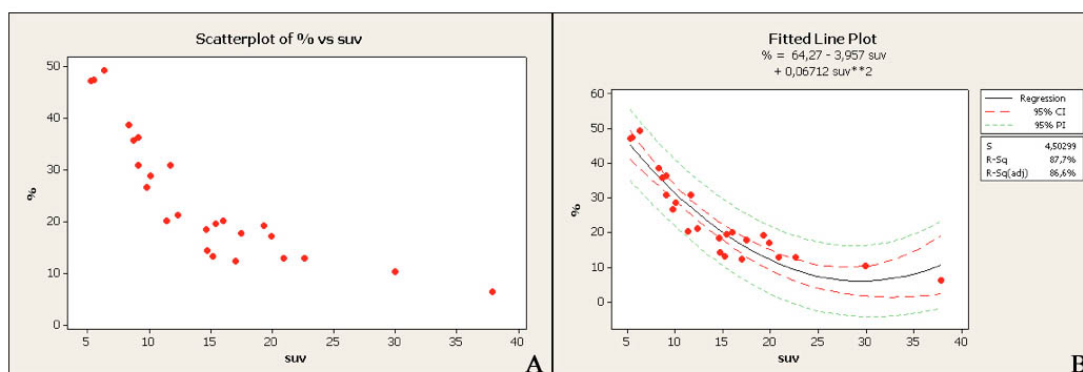
TABELA 8 – Perfil das variáveis quantitativas da PET de acordo com o subtipo histológico de NSCLC.

Variável	Tipo Histológico de NSCLC						p valor
	Adeno		CEC		Metastático		
	Média	SD	Média	SD	Média	SD	
SUVmax	13,9	8,3	16,3	5,2	17,7	1,7	0.53
Threshold (individualizado)	26,6	13	19,3	9,0	19,6	0,4	0.24
VOI	129,4	185,1	231,5	270,0	40,3	12,7	0.34
TLG	794,9	1125,8	1375,2	1476,1	275,1	89,9	0.35

Nota: NSCLC= Carcinoma de pulmão não pequenas células; Adeno = Adenocarcinoma; CEC= Carcinoma espinocelular.

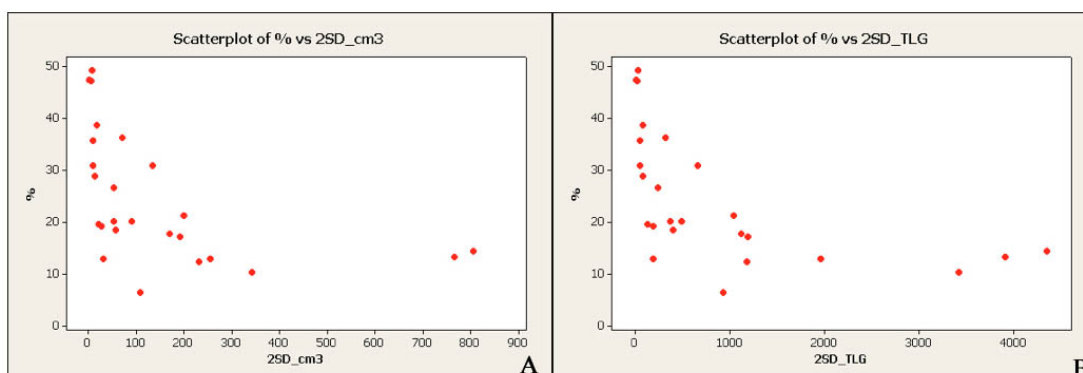
Após cálculo das variáveis realizado na estação de processamento de imagem da PET *scanner*, os valores individualizados e fixos de *threshold* foram aplicados em quatro pacientes na estação de planejamento radioterápico do Hospital Luxemburgo. Os valores encontrados estão apresentados na Tabela 8. Notou-se redução em todos os delineamentos realizados na estação de planejamento radioterápico para os GTVs calculados com o presente modelo de segmentação (10,3 a 42,1%).

FIGURA 5 – Diagrama de dispersão e modelagem de regressão quadrática entre *Threshold* e SUVmax dos pacientes portadores de carcinoma pulmonar dos subtipos adenocarcinoma e carcinoma espinocelular.



Nota: A) SUV lbm variável independente e % de *threshold* variável de resposta.; B) SUV lbm variável independente e % de *threshold* variável de resposta em modelo ajustado.

FIGURA 6 – Diagramas de dispersão das variáveis *Threshold*, volume e glicólise total da lesão dos pacientes portadores de carcinoma pulmonar dos subtipos adenocarcinoma e carcinoma espinocelular.



Nota: A) VOI variável independente e % de *threshold* variável de resposta em modelo ajustado.; B) TLG variável independente e % de *threshold* variável de resposta em modelo ajustado.

TABELA 9– Medidas no planejamento radioterápico do GTV pelo radioterapeuta, utilizando a CT e a PET/CT com o valor de 2SD.

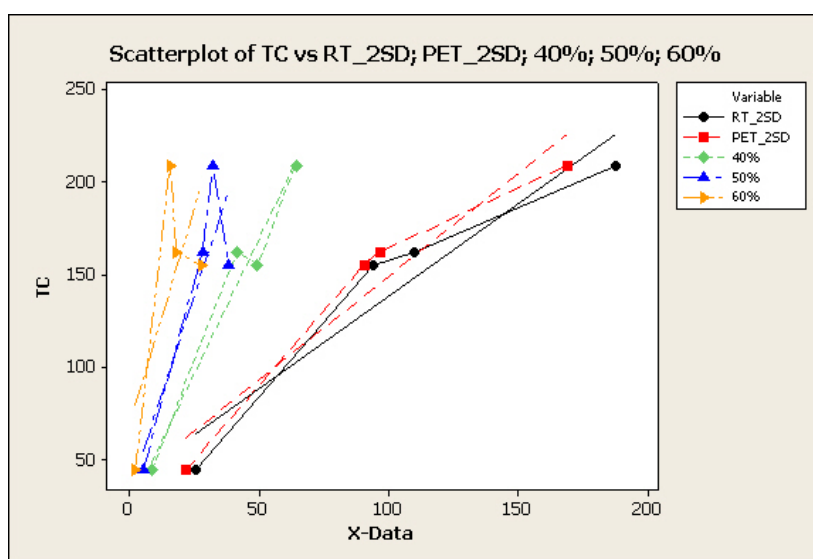
Paciente	GTV CT (cm ³)	GTV 2SD (cm ³)	PET 2SD (cm ³)
MBS	162,7	110,3	57,0
JRP	155,6	94,3	90,5
MSC	44,54	25,8	22,0
ABR	209,5	187,9	169,0

Nota: GTV CT= Volume tumoral grosso da tomografia computadorizada; GTV 2SD volume tumoral grosso utilizando-se o *threshold* individualizado da PET; PET 2SD tomografia por emissão de pósitrons utilizando *threshold* individualizado.

Análises de correlação mostraram, apesar da tendência à linearidade, inclinação (β_1) bastante acentuada para os dados provenientes das análises de

threshold fixos, demonstrando um fator de subestimação bastante significativo (Figura 7). Em contrapartida, as análises de correlação entre o GTV gerado pela CT (responsiva) e PET (independente), assim como entre o GTV gerado pela PET (responsiva) e o VOI gerado na PET (tabela 9), demonstraram menores inclinações, levando a menores subestimações dos volumes de tratamento radioterápico. É válido ressaltar que a diferença dos volumes gerados pelo GTV 2SD e pela PET 2SD são esperadas e explicadas pela variação entre as estações de trabalho.

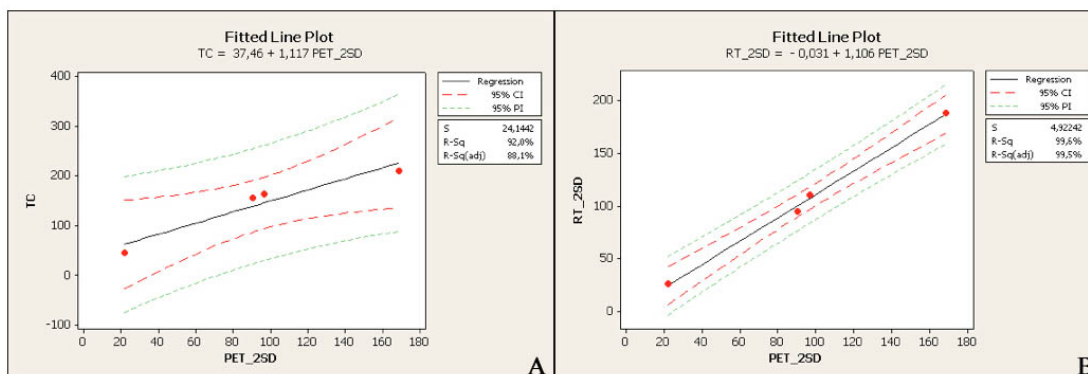
FIGURA 7 – Relação entre volume tumoral grosso gerado pela tomografia computadorizada e os volumes gerados pela tomografia por emissão de pósitrons.



Análise de regressão linear demonstrou modelo ajustado extremamente forte para prever os valores de GTVs delineados com a CT através dos GTVs provenientes do *threshold* individualizado calculado com o algoritmo descrito por Mamede e cols (MODELO: $CT=37,46+1,117PET$) (Figura 8a), com uma subestimação de aproximadamente 31%.

Com o intuito de verificar a correlação entre os GTVs delineados utilizando-se os *thresholds* individualizados e o os VOIs gerados na PET, o coeficiente de Pearson foi praticamente perfeito (Pearson=0,998). Dessa forma, pode-se chegar a um modelo ajustado de regressão linear (MODELO: $PET_{RT}=-0,031+1,106PET_{2SD}$) (Figura 8b).

FIGURA 8 – Correlação entre GTV gerado pela tomografia computadorizada e o volume gerado pela PET com *threshold* individualizado.



Nota: A) GTV TC variável de resposta e PET 2SD variável independente.; B) GTV 2SD variável de resposta e PET 2SD variável independente.

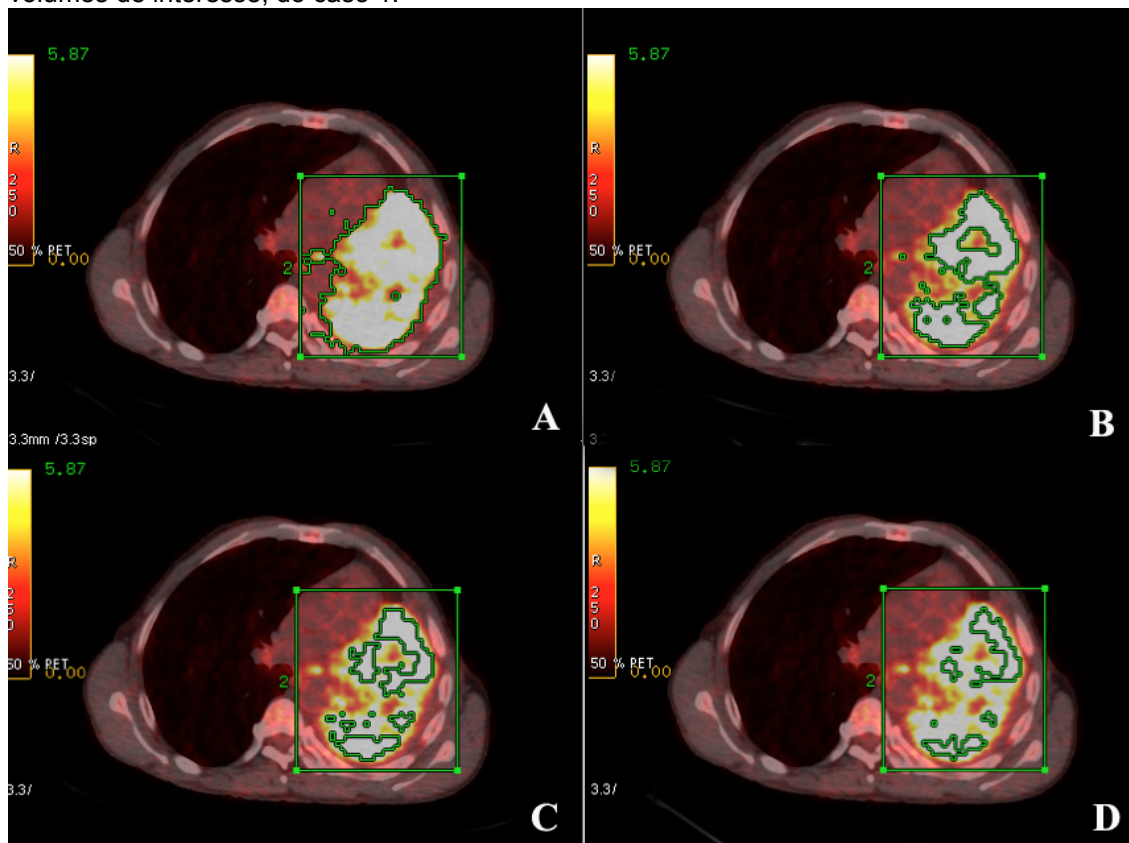
Para demonstrar a aplicação clínica e seu potencial impacto no delineamento dos GTVs nos tratamentos radioterápicos, quatro casos são apresentados:

Caso 1- Variações no VOI e na TLG – Aumento percentual do VOI e da TLG entre as metodologias de segmentação do volume tumoral na PET (Quadro 3 e Figura 9).

QUADRO 3 – Caso 1 aumento percentual de VOIs e TLGs gerados entre *threshold* individualizado e fixos.

	Fixo 40%	Fixo 50%	Fixo 60%
VOI – 2SD	58,1%	72,8%	86,1%
TLG – 2SD	36,4%	45,8%	74,0%

FIGURA 9 – Cortes axiais da fusão das imagens PET/CT mostrando diferentes *thresholds* nos volumes de interesse, do caso 1.



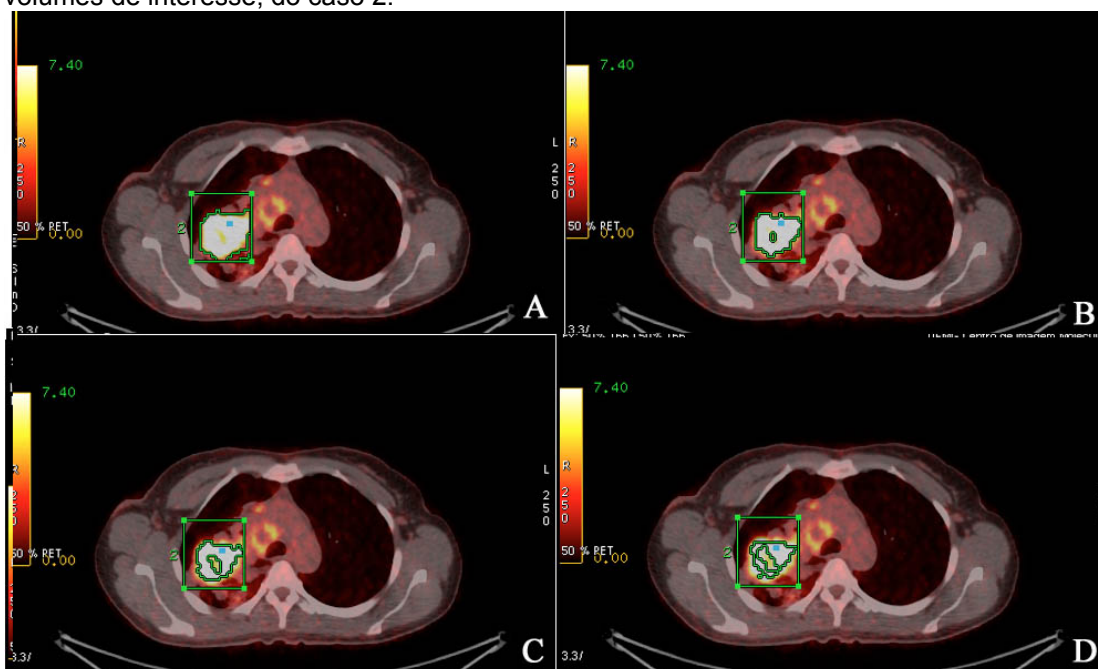
Nota: A) Utilizando T 2SD; B) Utilizando T 40%; C) Utilizando T 50%; D) Utilizando T 60%.
Fonte: Acervo do CTMM.

Caso 2- Variações no VOI e na TLG – Aumento percentual do VOI e da TLG entre as metodologias de segmentação do volume tumoral na PET (Quadro 4 e Figura 10).

QUADRO 4 – Caso 2 aumento percentual de VOIs e TLGs gerados entre *threshold* individualizado e fixos.

	Fixo 40%	Fixo 50%	Fixo 60%
VOI – 2SD	41,0%	56,0%	70,0%
TLG – 2SD	24,0%	38,8%	55,1%

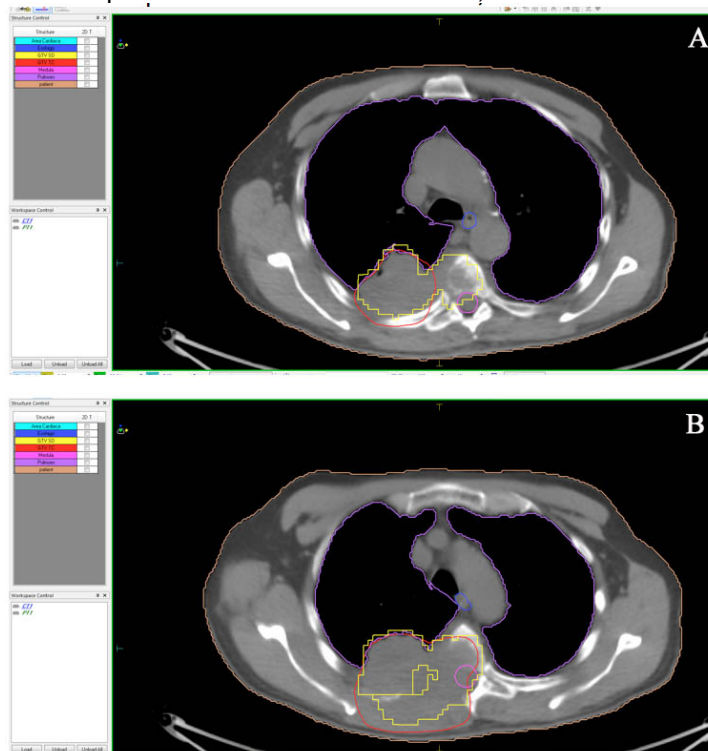
FIGURA 10 – Cortes axiais da fusão das imagens PET/CT mostrando diferentes *thresholds* nos volumes de interesse, do caso 2.



Nota: A) Utilizando T 2SD; B) Utilizando T 40%; C) Utilizando T 50%; D) Utilizando T 60%.
Fonte: Acervo do CTMM.

Caso 3 – Variações no planejamento radioterápico

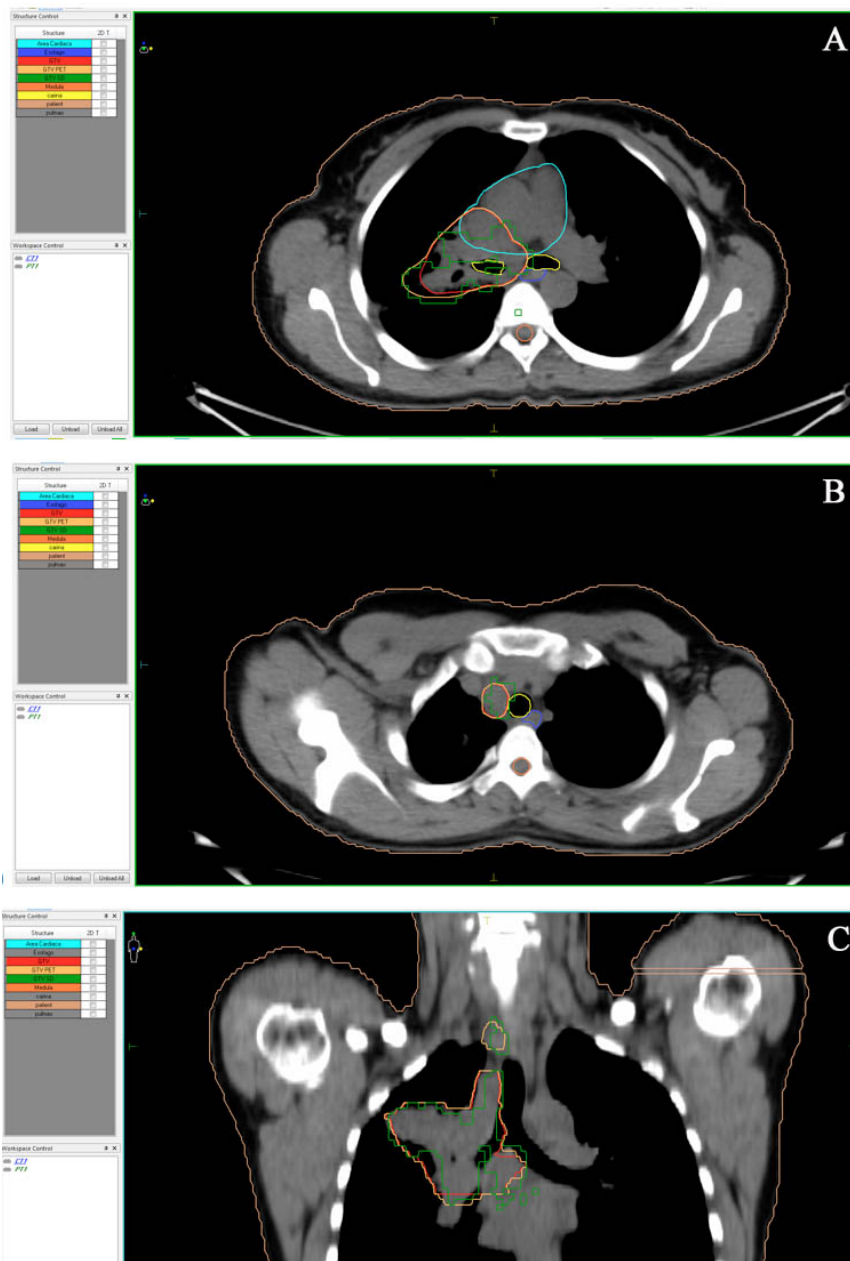
FIGURA 11 – Cortes axiais apresentando desenhos do GTV, do caso 3.



Nota: Linha amarela desenho do GTV 2SD e linha vermelha desenho do GTV CT. A) desenhos de GTV discordantes. B) desenhos de GTV concordantes. Fonte: Acervo do HL.

Caso 4 – Variações no planejamento radioterápico

FIGURA 12 – Cortes axiais e coronal apresentando desenhos do GTV, do caso 4.



Nota: Linha verde desenho do GTV 2SD, linha vermelha desenho do GTV CT e linha laranja desenho do GTV 45%. A) Delineamento dos 3 GTVs concordantes; B) desenhos concordantes entre GTV 45% e GTV 2SD e discordante com o GTV CT; C) desenhos concordantes entre GTV 45% e GTV 2SD e discordante com o GTV CT. Fonte: Acervo do HL.

5 DISCUSSÃO

O perfil populacional da amostra revelou padrão de prevalência do carcinoma de pulmão proporcional entre os sexos, com uma relação homem/mulher de 1,5:1,0, concordando com a literatura que mostra gradativo aumento da incidência nas mulheres em relação aos homens (MALTA *et al.*, 2007).

O padrão histológico do presente estudo foi o carcinoma de não pequenas células (NSCLC), o mais frequente carcinoma de pulmão de acordo com a literatura (GOLDSTRAW *et al.*, 2011). Dentre os subtipos o adenocarcinoma (ADC) se destacou representando 68% dos casos, o carcinoma espino-celular (CEC) com 24% e carcinoma não especificado com os demais. As proporções observadas acompanham a tendência da literatura que veem evidenciando um aumento da incidência do ADC, ultrapassando o CEC (ETZEL *et al.*, 2006; LIAM *et al.*, 2006).

Em concordância com relatos da literatura mundial, o tipo mais frequente de tumor primário de pulmão, o NSCLC, se mostrou ávido pelo ^{18}F -FDG (METTLER; GUIBERTEAU, 2006); com diferenças metabólicas nos dois maiores subtipos (escamoso e adenocarcinoma) (MAMEDE *et al.*, 2004). Dessa forma, o ^{18}F -FDG PET/CT tem se mostrado extremamente eficiente no estadiamento de pacientes com NSCLC, com grande impacto na escolha da estratégia terapêutica e no desfecho dos pacientes. Recentemente, estudos de custo-efetividade vêm corroborando a utilização do ^{18}F -FDG PET/CT no estadiamento de pacientes com NSCLC devido à redução significativa de procedimentos cirúrgicos desnecessários (VAZ *et al.*, 2012). Dessa forma, encaminhando os pacientes ao tratamento radioterápico e/ou quimioterápico.

No presente estudo, volumes gerados na ^{18}F -FDG PET/CT utilizando-se um algoritmo previamente estabelecido (T 2SD) de segmentação de imagem de PET e limites fixos de captação (T 40%, T 50% e T 60%) em 25 pacientes portadores de carcinoma NSCLC foram comparados. Verificou-se que, através de modelagem por regressão quadrática, a utilização de *threshold* individualizado foi eficiente para gerar GTVs semelhantes àqueles determinados pela CT. O modelo apresentado demonstrou que, quanto mais agressivo e, portanto, mais metabolicamente ativo (maior captação do ^{18}F -FDG pelo tumor e/ou metástases) terá valores de *threshold*

menores para a determinação do GTV nas plataformas de planejamento radioterápico, apesar da subestimação evidenciada. Além disso, confirmou-se que valores pré-fixados, apesar de apresentarem certo nível de correlação com os GTVs da CT, a subestimação foi bem maior, o que impede sua aplicação clínica. Os achados apresentados com o presente trabalho vem aumentar as evidências de uma utilização mais consciente das imagens de PET no planejamento radioterápico, principalmente através de ferramentas individualizadas de segmentação na geração dos GTVs. Tal fato foi bem exemplificado nos quatro pacientes que tiveram seus GTVs determinados para o planejamento radioterápico. Vale salientar que, em muitas situações, o PET vem aumentar significativamente o GTV com a inclusão de doença metastática locorregional não evidenciada nas imagens morfológicas.

As imagens de ^{18}F -FDG PET/CT vêm sendo amplamente utilizadas no planejamento radioterápico. Isso é especialmente importante em técnicas recentes de radioterapia, como a IMRT e a IGRT. Estes tratamentos são altamente conformacionais e dependentes do volume delineado. Assim, volumes delineados inadequadamente podem ter consequências graves, com consequente irradiação desnecessária de órgãos vitais ou excesso de toxicidade por volume superestimado. Com isso ajuda a diminuir a variação interobservador, no planejamento radioterápico e funciona como uma ferramenta para ajudar o radioterapeuta a dar importância maior ou menor a áreas sinalizadas por ela. Atualmente, as imagens de CT são consideradas o padrão-ouro para delineamento do volume anatômico. No entanto, as mesmas não consideram o metabolismo tumoral.

O primeiro estudo relatando o uso de ^{18}F -FDG PET/CT no planejamento da radioterapia foi publicado em 1998, por Kiffer JD e cols (KIFFER *et al*, 1998). Os autores observaram uma diferença de 26,7% nos campos de tratamento quando as imagens de ^{18}F -FDG PET/CT foram adicionadas à CT. Desde então, diversos outros trabalhos vêm sendo publicados demonstrando alterações importantes no GTV e nos campos de tratamento com a ^{18}F -FDG PET/CT. Posteriormente, Bradley JD e cols. propuseram, em 2004, a terminologia BTV (Biological *Target Volume*), deixando clara a importância da informação biológica no planejamento da radioterapia (BRADLEY *et al*, 2004). No presente estudo, observou-se que o uso da ^{18}F -FDG PET/CT utilizando o valor de T 2SD para o planejamento radioterápico fornece um incremento e melhora no delineamento do GTV, inclusive em relação

aos *thresholds* fixos, em torno de 45%, comumente utilizados pelos radioterapeutas. Outro ponto que vale salientar é a diferença entre as estações de trabalho da PET e do planejamento radioterápico. Portanto é necessário o trabalho interligado da radioterapia e medicina nuclear para minimizar esse efeito.

Hong e cols. (HONG et al, 2008), mostraram, em estudo publicado com pacientes portadores de carcinoma de esôfago, que diferentes técnicas de visualização pela ^{18}F -FDG PET/CT poderiam ocasionar diferenças significativas nos volumes gerados. Também foi concluído que o uso de níveis fixos de visualização não produzia relações acuradas entre a CT e a PET e propuseram, portanto, um algoritmo semi-automático de delineamento (MAMEDE et al, 2007). Esse algoritmo definia o volume utilizando-se percentuais da intensidade tumoral máxima ajustados para cada paciente em função da média da intensidade de captação do ^{18}F -FDG no fígado mais dois desvios-padrão. No presente estudo, utilizando-se da mesma metodologia, também se observou melhora do planejamento utilizando o GTV 2SD. O impacto clínico ocorreu através de inclusão, não realizada, de áreas metastáticas locorregionais. Tais achados não foram caracterizados utilizando-se o *threshold* pré-fixado. Os valores de *threshold* fixos (GTV 40%, GTV 50% e GTV 60%) acabam por subestimar o volume real do tumor, já que representam somente as áreas mais ativas e não o volume tumoral total. O algoritmo proposto, por sua vez, aplica uma variável individual para se chegar ao ponto “ideal” para cada indivíduo utilizando-se a razão de intensidade tumor/fígado. Dessa forma, foi demonstrado que os volumes obtidos com a ^{18}F -FDG PET/CT foram mais confiáveis e mais bem correlacionados quando comparados aos volumes gerados por limites fixos de captação.

Como já mencionado, a obtenção de um volume acurado é de extrema importância na radioterapia e no tratamento do carcinoma de pulmão, especialmente nas técnicas mais modernas que utilizam IMRT, IGRT. Através delas, pode-se pensar em estratégias de escalonamento de dose para aumento de controle local, por exemplo, além de diminuir as chances de falha por perdas geográficas.

O presente estudo apresenta limitações que precisam ser posteriormente avaliadas em outros estudos, a saber: 1) número reduzido de pacientes incluídos na amostra, 2) falta de CT contrastada para melhor determinação do volume tumoral e potenciais LNs acometidos e 3) verificação do real impacto clínico na incorporação

dessa tecnologia no planejamento radioterápico de pacientes com NSCLC aplicando a metodologia individualizada.

6 CONCLUSÕES

Apesar da extensa utilização da CT de tórax no estadiamento e planejamento radioterápico dos pacientes portadores de carcinoma de pulmão, esta tecnologia não tem se mostrado, segundo literatura mundial, acurada suficiente para alterar os desfechos dos pacientes com NSCLC. A introdução da ^{18}F -FDG PET/CT veio mudar o paradigma de avaliação e tratamento desses tumores. As informações evidenciadas com os estudos de imagem molecular pela PET/CT fornecem uma importante ferramenta para o planejamento radioterápico, quando se utilizam técnicas de alta tecnologia IMRT e IGRT, em que há uma necessidade intrínseca de se obter volumes precisos revela-se sua grande importância. Além disso, permite alterações no planejamento da radioterapia convencional, uma vez que possui sensibilidade maior que a CT o que gera alterações importantes nos limites do campo. A marcação dos volumes de GTV guiados pela ^{18}F -FDG PET/CT necessitam basear-se em um algoritmo de delimitação individual, já que as marcações baseadas na CT sofrem de baixa especificidade para metástases locorregionais e valores de *threshold* fixos da PET podem induzir a erros nos GTVs. Na atualidade, cada vez mais nota-se a necessidade de uma medicina individualizada e as imagens de PET vêm corroborar com esse tratamento personalizado. No entanto, o impacto clínico dessa metodologia necessita ser avaliado em um estudo controlado com maior número de pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERG, A. J.; FORD, J. C.; SAMET, J. M. Epidemiology of lung carcinoma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest*, v.132, n.3, p.29S-55S, 2007.
- ALBERG, A. J.; SAMET, J. M. Epidemiology of lung carcinoma. *Chest*, v.123, Suppl. 1, p.S21-S49, 2003.
- AMBROSINI, V. *et al.* PET/CT imaging in different types of lung carcinoma: an overview. *Eur. J. Radiol.*, v.81, n.5, p.988-1001, May 2012.
- ARRIAGADA. R. *et al.* NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung carcinoma: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*, v.10, n.375, p.1267-1277, Apr. 2010.
- AZAD, A. *et al.* High impact of 18F-FDG-PET on management and prognostic stratification of newly diagnosed small cell lung carcinoma. *Mol. Imaging Biol.*, v.12, p.443-451, 2010.
- BAJETTA, E. *et al.* Is the new WHO classification of neuroendocrine tumours useful for selecting an appropriate treatment? *Ann. Oncol.*, v.16, p.1374-1380, 2005.
- BLACK QC, GRILLS IS, KESTIN LL, *et al.* Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, v. 60, p.1272–1282, 2004.
- BLOT, W. J.; MCLAUGHLIN. J. K. Are women more susceptible to lung carcinoma? *J. Natl. Carcinoma Inst.*, v.96, n.11, p.812-3, 2004.
- BOFFETTA, P. *et al.* Incidence of lung carcinoma in a large cohort of non-smoking men from Sweden. *Int. J. Carcinoma*, v.94, n.4, p.591-593, 2001.
- BRADLEY JD, PEREZ CA, DEHADASHTI F, SIEGEL BA. Implementing Biologic Target Volumes In Radiation Treatment Planning For Non-Small Cell Lung Carcinoma. Review. *J Nucl Med.* v. 45 Suppl 1 p.96-101. Jan. 2004.
- BROWN, C. C.; KESSLER, L. G. Projections of lung carcinoma mortality in the United States: 1985–2025. *J. Natl. Carcinoma Inst.* v.80, n.1, p.43-51, 1988.
- BUCCHERI, G.; FERRIGNO, D. Lung carcinoma: clinical presentation and specialist referral time. *Eur. Respir. J.*, v.24, p.898- 904, 2004.
- BUCCHERI, G.; FERRIGNO, D. Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung carcinoma. *Chest*, v.117, p.1247- 1255, 2000.
- CARVALHO, W. R.; SAAD, J..R. Programa de auto-avaliação em cirurgia: câncer de pulmão. *Colégio Brasileiro de Cirurgias*, v.3, n.2, agosto, 2004.

CHANG, JY.; KESTIN, LL. *Et al.* ACR Appropriateness Criteria Nonsurgical Treatment for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Carcinoma: Good Performance Status/Definitive Intent. *Oncology*, v.15, p.28-36 Aug 2014.

DETTERBECK, F. C. *et al.* Invasive tagging: the guidelines. *Chest*, v.1, n.23, (Supplement), p.167S-175S, 2003.

DETTERBECK, F. C. Management of carcinoid tumors. *Ann. Thorac. Surg.*, v.89, p.998-1005, 2010.

DILLEMANS, B. *et al.* Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung carcinoma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, v.8, p.37-42, 1994.

EDGE, S. B. *et al.* (Eds.). *AJCC Carcinoma Staging Manual*. New York: Springer 7th Edition, part IV, 2010.

ETTINGER D. S. *et al.* Non-small cell lung carcinoma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* v.8, p.740-801, 2010.

ETZEL, C. J. *et al.* An epidemiologic study of early onset lung carcinoma. *Lung Carcinoma*, v.52, n.2, p.129-134, 2006.

FERNANDEZ, A.; JATENE, F. B.; ZAMBONI, M. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. *J. Pneumol.*, v.28, n.4, p.219-228, 2002.

GARFINKEL, L.; SILVERBERG, E. Lung carcinoma and smoking trends in the United States over the past 25 years. *CA*, v.41, n.3, p.137-145, May/June 1991.

GEJERMAN, G, MULLOKANDOV EA, BAGIELLA E, *et al.* Endobronchial brachytherapy and external-beam radiotherapy in patients with endobronchial obstruction and extrabronchial extension. *Brachytherapy*. v.1 n.4 p. 204-210, 2002.

GLAZER, H. S. *et al.* Indeterminate mediastinal invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology*, v.173, p.37, 1996.

GLAZER, H. S. *et al.* Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology*, v.157, p.191, 1985.

GLOBOCAN 2012: Estimated Carcinoma Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponível em <<http://globocan.iarc.fr>> acesso em fevereiro de 2014.

GOLDSTRAW, P. *et al.* Non-small-cell lung carcinoma. *The Lancet*, v.378, n.9804, p.1727-1740, Nov. 2011.

GOULD, M. K. *et al.* Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung carcinoma: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, v.2, n.11, p.879-892, Dec. 2003.

GRANT, J. D.; CHANG, J. Y. Proton-Based Stereotactic Ablative Radiotherapy in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma. *Biomed Res Int*. 389048. Jul. 2014.

GROSS, J. L. *et al.* Aplicação clínica dos marcadores tumorais séricos em carcinoma não pequenas células do pulmão. *J. Pneumol.*, v.26, p.175, 2000.

GUPTA, N. C. *et al.* Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung carcinoma. *Ann. Surg.*, v.229, p.286–291, 1999.

HONG TS, KILLORAN JH, MAMEDE M, MAMON HJ. Impact Of Manual And Automated Interpretation Of Fused Pet/Ct Data On Esophageal Target Definition In Radiation Planning. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, v. 72, n.5, p.1612-1618, Dec. 2008.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Incidência do câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância*, p.55 Rio de Janeiro: Inca, 2014.

ISHIMORI, T., *et al.* 18F-FDG and 11C-methionine PET for evaluation of treatment response of lung cancer after stereotactic radiotherapy. *Ann Nucl Med.* v.18, n.8, p.669-74, Dec 2004.

JACKMAN, D. M.; JOHNSON, B. E. Small-cell lung cancer. *The Lancet*, v.366, n.9494, p.1385-1396, Oct. 2005.

JAY, S. J. *et al.* Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology: comparison of techniques used in conjunction with flexible fiber optic bronchoscopy. *Acta Cytol.*, v.24, n.4, p.304-312, July-Aug. 1980.

JETT, J. R. *et al.* Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest*, v.123, Suppl 1, p.221S–225S, 2003.

JUDICE, L. F. *et al.* O valor da mediastinoscopia no pré-operatório do câncer do pulmão. *Rev. Bras. Cir.*, v.73, n.4, p.203-206, 1983.

KABAT, G. C. Aspects of the epidemiology of lung carcinoma in smokers and nonsmokers in the United States. *Lung Carcinoma*, v.15, n.1, p.1-20, 1996.

KIFFER JD, BERLANGIERI SU, SCOTT AM, QUONG G, FEIGEN M, SCHUMER W, CLARKE CP, KNIGHT SR, DANIEL FJ. The Contribution of 18F-Fluoro-2-Deoxy-Glucose Positron Emission Tomographic Imaging To Radiotherapy Planning In Lung Carcinoma. *Lung Carcinoma*, v.19(3) p.167-77, Mar.1998 .

KIM, E. S.; BOSQUÉE, L. The importance of accurate lymph node staging in early and locally advanced non-small cell lung carcinoma: an update on available techniques. *J. Thorac Oncol.*, v.2, Suppl 2, p.S59-S67, June 2007.

KING, A.; SELAK, M. A.; GOTTLIEB, E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and carcinoma. *Oncogene*, v.25, p.4675-4682, 2006.

KJUUS, H. *et al.* A case-reference study of lung carcinoma, occupational exposure and smoking II: role of asbestos exposure. *Scand. J. Work Environ. Health*, v.12, p.193, 1986.

KOPPENOL, W. H.; BOUNDS, P. L.; DANG, C. V. Otto Warburg's contributions to current concepts of carcinoma metabolism. *Nat. Rev. Carcinoma*, v.11, p.325-337, 2011.

KOSTAKOGLU, L. *et al.* PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics*, v.24, n.5, p.1411-1431, Sept.-Oct. 2004.

KOSTAKOGLU, L.; LAGRESS JR.; H.; GOLDSMITH, S. J. Clinical role of FDG PET in evaluation of carcinoma patients. *RadioGraphics*, v. 23, p.315-340, 2003.

KRAMER, B. S. *et al.* Lung carcinoma screening with low-dose helical CT: results from the National Lung Screening Trial (NLST). *J. Med. Screen*, v.18, n. n.3, p.109-111, 2011.

LAW, M. R. *et al.* Environmental tobacco smoke exposure and ischemic heart disease: an evolution of the evidence. *BMJ*, v.315, p.973, 1997.

LAZOR, R. *et al.* Computed tomography screening for lung carcinoma. *Rev. Med. Suisse*, v.21, n.8, p.2206-2211, Nov. 2012.

LIAM, C. K. *et al.* Changes in the distribution of lung carcinoma cell types and patient demography in a developing multiracial Asian country: experience of a university teaching hospital. *Lung Carcinoma*, v.53, n.1, p.23-30, 2006.

LITTLE, A. G. *et al.* National survey of non-small cell lung carcinoma in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Carcinoma*, v.57, p.253-260, 2007.

MAC MANUS, M. P., *et al.* The use of fused PET/CT images for patient selection and radical radiotherapy target volume definition in patients with non-small cell lung carcinoma: Results of a prospective study with mature survival data. *Radiotherapy and Oncology*, v.106 p.292–298, 2013.

MALTA, D. C. *et al.* Lung carcinoma, carcinoma of the trachea, and bronchial carcinoma: mortality trends in Brazil, 1980-2003. *J. Bras. Pneumol.*, v.33, n.5, p.536-543, Aug 2007.

MAMEDE, M. *Et al.* [18F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia*. v.7, n.4, p.369-79, Apr 2005.

MAMEDE, M. *Et al.* FDG-PET/CT tumor segmentation-derived indices of metabolic activity to assess response to neoadjuvant therapy and progression-free survival in esophageal cancer: correlation with histopathology results. *Am J Clin Oncol*. v. 30, n.4, p.377-88, 2007.

MANSUETO, M. *et al.* Cost-effectiveness analysis in the clinical management of patients with know or suspected lung carcinoma: (18F) fluorodeoxiglicose PET and CT comparison. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, v.51, p.224-234, 2007.

MARTINS, R. G. *et al.* The management of patients with stage IIIA non-small cell lung carcinoma with N2 mediastinal node involvement. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, v.10, n.5, p.599-613, May 2012.

MCCLOUD, T. *et al.* Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology*, v.182, p.319-323, 1992.

MEMORIAL Sloan-Kettering Carcinoma Center. *Mapa de linfonodos mediastinais*. 2009.

METTLER, F. A. J.; GUIBERTEAU, M. J. *Essentials of nuclear medicine imaging*. 5th Ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2006.

MOUNTAIN, C. F. Revisions in the international staging system for lung carcinoma. *Chest*, v. 111, p. 1710, 1997.

MOUREAU-ZABOTTO, L., TOUBOUL, E., LEROUGE, D., *et al.* Impact of computed tomography (CT) and 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *Carcinoma Radiotherapie* v.9 p.152–160, 2005.

NA F., *et al.* Primary tumor standardized uptake value measured on f18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung carcinoma receiving radiotherapy: meta-analysis. *J Thorac Oncol* v.9 p.834-842, 2014.

NABI, H. A.; ZUBELDIA, J. M. Clinical applications of F18-FDG in oncology. *J. Nucl. Med. Technol.*, v. 30, p. 3-9, 2002.

NARUKE, T. *et al.* Implications of staging lung carcinoma. *Chest*, v.112, p.S242-S248, 1997.

NCCN. *Clinical practice guidelines in oncology: non–small cell lung carcinoma*, 2014. Version 4.2014.

NCCN. *Clinical practice guidelines in oncology: small cell lung carcinoma*, 2014. Version 1.2015.

NESTLE U, KREMP S. 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. *J Nucl Med.*, 46(8) p.1342-8, Aug 2005.

NESTLE U., KREMP S. GROSU A. Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung carcinoma (NSCLC): □The technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *Radiotherapy and Oncology*, v. 81 p. 209–225, 2006.

NIYAZI M., *et al.* Automated biological target volume delineation for radiotherapy treatment planning using FDG-PET/CT. *Radiat Oncol* v.8 p.180, 2013.

NOVAES, F. T. *et al.* Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *J. Bras. Pneumol.*, v. 34, n. 8, p. 595-600, 2008.

NUMICO, G.; RUSSI, E.; MERLANO, M. Best supportive care in non-small cell lung carcinoma: is there a role for radiotherapy and chemotherapy? *Lung Carcinoma*, v.32, p.213-26, 2001.

PARIS, C. *et al.* Occupational and nonoccupational factors associated with high grade bronchial pre-invasive lesions. *Eur. Respir. J.*, v.21, n.2, p.332-341, Feb. 2003.

PAULINO AC. Does SUV Stands for Silly Useless Value? *Int J Radiati Oncol Biol Phys*, 60, 2004, p. 1006.

PAULINO AC, TEG BS. PET-CT in radiotherapy treatment planning. Elsevier, 2008

PAZ-ELIZUR, T. *et al.* DNA repair activity for oxidative damage and risk of lung carcinoma. *J. Natl. Carcinoma Inst.* v. 95, n. 17, p. 1312-1319, 2003.

PILOTTI, S. *et al.* Sputum cytology for the diagnostic of carcinoma of the lung. *Acta Cytol.*, v. 26, p. 649, 1982.

POPP, W. *et al.* Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumors with flexible fibroptic bronchoscope. *Carcinoma*, v. 67, p. 72, 1991.

REDDY, C.; CHILLA, D.; BOLTAX, J. Lung carcinoma screening: a review of available data and current guidelines. *Hosp. Pract. (Minneap)*, v.39, n.4, p.107-112, 2011.

RISCH, A.; PLASS, C. Lung carcinoma epigenetics and genetics. Review. *Int. J. Carcinoma*, v.123, n.1, p.1-7, 2008.

ROBBINS, S. L. *Patologia estrutural e funcional*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2010.

ROBINSON, C. G.; BRADLEY, J. D. O tratamento da doença em estágio inicial. *Semin. Oncol. Radiat.*, v. 20, n. 3, p. 178-185, 2010.

ROHREN, E. M.; TURKINGTON, T. G.; COLEMAN, R. E. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*, v. 231, n. 2, p. 305-332, May 2004.

ROSELL, R. *et al.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung carcinoma. *New Eng. J. Med.*, v. 361, p. 958-967, 2009.

RUBINS, J.; UNGER, M.; COLICCE, G. L. Follow-up and surveillance of the lung carcinoma patient following curative intent therapy: AACP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest*, v.132, p.355-367. 2007.

RUYSSCHER, D. *et al.* Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung carcinoma on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: A planning study. *Radiotherapy and Oncology*, v.77 p.5-10, Oct. 2005.

SASCO, A. J.; SECRETAN, M. B.; STRAIF, K. Tobacco smoking and carcinoma: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Carcinoma*, v. 45, Suppl 2, p. S3, 2004.

SAVIOZZI, S. *et al.* Non-small cell lung carcinoma exhibits transcript overexpression of genes associated with homologous recombination and DNA replication pathways. *Carcinoma Res.*, v.69. n.8, p.3390-3396, 2009.

SEREGNI, E., *et al.* Tumour marker evaluation in patients with lung carcinoma. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, v.221, p.67-71, 1995.

SHEN, K. R. *et al.* American College of Chest Physicians. Special treatment issues in lung carcinoma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2nd ed. *Chest*, v.132, Suppl 3, p.290S-305S, Sept. 2007.

SING, A. *et al.* Comparison of the sensitivity of sputum and brush cytology in the diagnosis of lung carcinomas. *Acta Cytol.*, v.41, p.399, 1997.

SPIRO, S. G.; GOULD, M. K.; COLICE, G, L. Initial evaluation of the patient with lung carcinoma: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. 2nd edition. *Chest*, v.132, Suppl 3, p.149S-160S, Sept. 2007.

SUGAWARA *et al.* *Radiology*, p. 521-525, Nov. 1999.

SUN, S.; SCHILLER, J. H.; GAZDAR, A. F. Lung carcinoma in never smokers-a different disease. *Nat. Rev. Carcinoma*, v.7, n.10, p.778-790, 2007.

SWENSEN, S. J. *et al.* Lung nodule enhancement a CT: a multicenter study. *Radiology*, v.214, p.73-80, 2000.

TAKAGI, H. *et al.* Revisiting evidence on lung carcinoma and passive smoking: adjustment for publication bias by means of "trim and fill" algorithm. *Lung Carcinoma*, v.51, n.2, p.245-246, 2006.

TANAKA, F. *et al.* Surgery for non-small cell lung carcinoma: postoperative survival based on the revised tumor-node-metastasis classification and its time trend. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, v.18, n.2, p.147-155, Aug. 2000.

TAPIA, C. *et al.* EGFR mutation analysis in non-small-cell lung carcinoma: experience from routine diagnostics. *Pathology*, v.30, p.384-392, 2009.

TER-POGOSSIAN, M. M. *et al.* A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PET). *Radiology*, v.114, p.89-98,1975.

THE ALPHA-TOCOPHEROL BETA CAROTENE CARCINOMA PREVENTION STUDY GROUP. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung

carcinoma and other carcinoma in male smokers. *N. Engl. J. Med.*, v.330, p.1029, 1994.

THOMAS, M. B. *et al.* Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Carcinoma*, v.110, n.5, p.1059-1067, 2007.

TOLOZA, E. M.; HARPOLE, L.; MCCRORY, D. C. Noninvasive staging of non-small cell lung carcinoma: a review of the current evidence. *Chest*, v.123, Suppl 1, p.137S-146S, 2003.

TURKINGTON, T. Introduction to PET instrumentations. *J. Nucl. Med. Technol.*, v.29, p.4-11, 2001.

VANSTEENKISTE, J. Present status of induction treatment for N2 non-small cell lung carcinoma: a review. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, v.13, p.1-12, 1998.

VAZ, A.P., *et al.* Integrated PET/CT in non-small cell lung cancer staging - Clinical and pathological agreement. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, v.18, p.109-14, 2012.

VINOD, S. K. *et al.* Stage III non-small-cell lung carcinoma: population-based patterns of treatment in British Columbia, Canada. *J. Thorac. Oncol.*, v.7, n.7, p.1155-1163, July 2012.

VLASTOS, F. *et al.* Mapping EGFR1 mutations in patients with lung adenocarcinoma. *Diagn. Mol. Pathol.*, v.19, p.209-217, 2010.

WAKELEE, H. A. *et al.* Lung carcinoma incidence in never smokers. *J. Clin. Oncol.*, v.25, n.5, p.472-478, 2007.

WALH, R. L. *et al.* *Principles and practice of positron emission tomography*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002.

WANG, Z. *et al.* Manipulation of PK-M mutually exclusive alternative splicing by antisense oligonucleotides. *Open Biol.*, v.2, n.10, p.120-133, Oct. 2012.

WARBURG, O. On the origin of carcinoma cells. *Science*, v.123, p.309-314, 1956.

World Health Organization (WHO) statistics Disponível em: <http://www.who.int/carcinoma/en> Acessado em agosto/2014.

WILLIAM JR., W. N. *et al.* Revisiting stage IIIB and IV non-small cell lung carcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results data. *Chest*, v.136, n.3, p.701-9, Sept. 2009.

WU, K., UNG, Y.C., HORNBY, J., *et al.* PET CT thresholds for radiotherapy target definition in non-small-cell lung carcinoma: how close are we to the pathologic findings? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* v.77 p.699-706, Jul. 2010.

WU, W.; ZHAO, S. Metabolic changes in carcinoma: beyond the Warburg effect. *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, Shanghai, v.45, n.1, p.18-26, Jan. 2013.

YANO, T. *et al.* Non-small cell lung carcinoma in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung carcinoma': epidemiology and clinical features. *Int. J.*

Clin. Oncol., v.16, n.4, p.287-93, 2011.

YESNER, R. *et al.* International histological classification of tumors. Geneva: World Health Organization, 1982.

YOUSEM, S. A.; NIKIFOROVA, M.; NIKIFOROV, Y. The histopathology of BRAF-V600E-mutated lung adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, v.32, n.9, p.1317-1321, 2008.

ANEXO A TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: PAPEL DO ^{18}F -FDG PET/CT E OUTROS MARCADORES TUMORAIS NO CÂNCER DE PULMÃO: ESTADIAMENTO INICIAL E ANÁLISE DE CUSTO- EFETIVIDADE

DADOS DO PACIENTE

Nome: _____ CPF: _____ RG: _____

O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar voluntariamente de um estudo que irá avaliar os achados descritos no exame de ^{18}F -FDG PET/CT que o(a) senhor(a) realizou durante o estadiamento do seu tumor. Os achados serão comparados com os evidenciados na tomografia computadorizada e nos outros procedimentos que o(a) senhor(a) realizou (ex. Biópsia).

Os pacientes encaminhados ao Centro de Imagem Molecular da Faculdade de Medicina para realização de ^{18}F -FDG PET/CT durante o estadiamento do câncer de pulmão estão sendo convidados a participar do estudo.

O objetivo desse estudo é avaliar o potencial do ^{18}F -FDG PET/CT no estadiamento (avaliação inicial) de pacientes com câncer de pulmão, avaliar o valor dessas imagens na predição (evolução) de resposta à terapia utilizada e avaliar o custo-efetividade desse exame.

Caso o(a) senhor(a) concorde em participar do estudo, as imagens de ^{18}F -FDG PET/CT e seus dados clínicos, laboratoriais e de imagem serão avaliados. Nenhum dado pessoal do(a) senhor(a) será revelado durante as análises. Somente os pesquisadores envolvidos no estudo terão acesso às informações.

Acreditamos que o estudo poderá auxiliar os médicos no planejamento do tratamento do seu câncer de pulmão, além de poder auxiliar nas políticas de inserção de novas tecnologias no sistema de saúde (SUS).

Além dos pesquisadores envolvidos no estudo, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética da UFMG. Seu nome **NÃO** será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação científica, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

NÃO haverá qualquer custo ou qualquer outro tipo de ressarcimento ou compensação para o(a) Sr(a) pela sua participação no estudo, visto que o estudo é institucional e **NÃO** possui patrocínio para sua realização.

É importante que o(a) Sr(a) saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que o(a) Sr(a) pode recusar-se a participar sem penalidades ou perda de benefícios aos quais tem direito.

Nós estimulamos ao(à) Sr(a) ou aos seus familiares a fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, entre em contato com o Centro de Imagem Molecular (Faculdade de Medicina – UFMG, Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – Belo Horizonte, (0xx31) 3409-8052). O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2o andar – Campus Pampulha – Belo Horizonte – (0xx31) 3409-4592) poderá ser contacto, a qualquer momento, para esclarecimento em caso de dúvidas éticas no projeto.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar deste estudo.

Entendo que poderei ser submetido a exames laboratoriais e de imagem adicionais aos necessários para meu tratamento e não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

_____/_____/_____
(Assinatura do Paciente) dia mês ano

(Nome do Paciente – letra de forma)

_____/_____/_____
(Assinatura de Testemunha, se necessário) dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

_____/_____/_____
(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento) dia mês ano

ANEXO B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PAPEL DO 18F-FDG PET E OUTROS MARCADORES MOLECULARES NO CÂNCER DE PULMÃO: VALOR NO ESTADIAMENTO INICIAL E ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Pesquisador: Luiz Armando Cunha De Marco

Área Temática: Área 9. A critério do CEP.

Versão: 5

CAAE: 01189712.4.0000.5149

Instituição Proponente:

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 156.526

Data da Relatoria: 25/10/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo envolvendo pacientes com diagnóstico histopatológico de câncer de pulmão, sem tratamento cirúrgico e/ou radioquimioterápico prévios.

Objetivo da Pesquisa:

- Avaliar retrospectivamente o valor do 18F-FDG PET no estadiamento inicial de pacientes com câncer de pulmão, principalmente de não-pequenas células (NSCLC), comparando com o estudos de imagem convencional (tomografia computadorizada e broncoscopia);
- Comparar a acurácia diagnóstica do 18F-FDG PET com o estudo convencional (tomografia computadorizada) no estadiamento desses pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos adicionais para o sujeito na participação da pesquisa, visto que serão analisados dados clínicos, laboratoriais e de imagem já coletados no contexto da prática clínica de estadiamento de câncer de pulmão.

Benefícios:

Espera-se encontrar dados consistentes para estimar o percentual de pacientes, cuja conduta poderia ser sido alterada em função de determinada estratégia e o tipo de impacto gerado tanto na melhora da escolha terapêutica, quanto no prognóstico do paciente.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: 3134-0945

Fax: 3134-0945

E-mail: coep@prpq.ufmg.br; coep@reitoria.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão avaliados 50 (cinquenta) pacientes retrospectivamente com diagnóstico histopatológico de carcinoma pulmonar, sem tratamento cirúrgico e/ou radio-quimioterápico prévios, encaminhados ao Centro de Imagem Molecular para realização de estudo de 18FFDG

PET/CT para o estadiamento inicial do tumor. Todos os pacientes serão contactados e, caso concordem, deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Até o momento, cerca de 50 pacientes com diagnóstico de carcinoma pulmonar já foram estadiados através do PET/CT.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na presente versão do projeto, o TCLE foi modificado, atendendo as questões levantadas. Consta registro da pesquisa na DEPE.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos, s.m.j., por aprovar o projeto.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 28 de Novembro de 2012

Assinador por:
Maria Teresa Marques Amaral
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

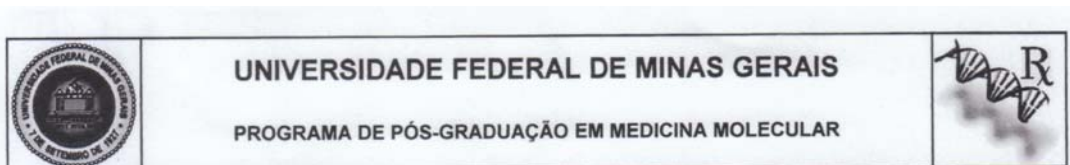
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: 3134-0945

Fax: 3134-0945

E-mail: coep@prpq.ufmg.br; coep@reitoria.ufmg.br

ANEXO C

**ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA
PRISCILLA TEIXEIRA AGUIAR - 2012651113**

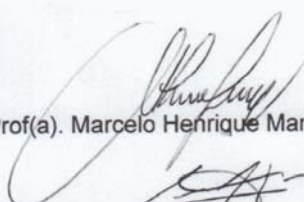
Realizou-se, no dia 30 de setembro de 2014, às 08:00 horas, Faculdade de Medicina, sala 824, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *PET/CT COM 18F-FDG NO PLANEJAMENTO RADIOTERÁPICO DE PACIENTES COM CANCER PULMONAR NÃO PEQUENAS CÉLULAS: PROPOSTA DE THRESHOLD INDIVIDUALIZADO*, apresentada por PRISCILLA TEIXEIRA AGUIAR, número de registro 2012651113, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Marcelo Henrique Mamede Lewer - Orientador (UFMG), Prof. Leonardo de Souza Vasconcellos (UFMG), Prof(a). Ludmila de Oliveira Siqueira (MaterDei).

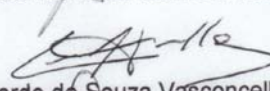
A Comissão considerou a dissertação:

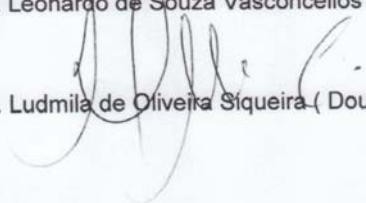
) Aprovada

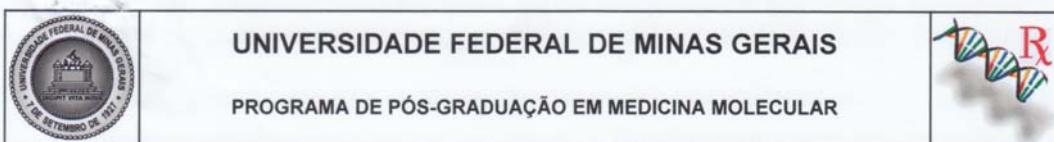
) Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 30 de setembro de 2014.


Prof(a). Marcelo Henrique Mamede Lewer (Doutor)


Prof(a). Leonardo de Souza Vasconcellos (Doutor)


Prof(a). Ludmila de Oliveira Siqueira (Doutora)

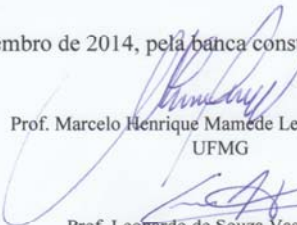
ANEXO D**FOLHA DE APROVAÇÃO**


**PET/CT COM 18F-FDG NO PLANEJAMENTO RADIOTERAPICO DE PACIENTES
COM CANCER PULMONAR NÃO PEQUENAS CÉLULAS: PROPOSTA DE
THRESHOLD INDIVIDUALIZADO**

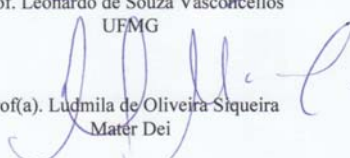
PRISCILLA TEIXEIRA AGUIAR

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA MOLECULAR, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, área de concentração MEDICINA MOLECULAR.

Aprovada em 30 de setembro de 2014, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Marcelo Henrique Mamede Lewer - Orientador
UFMG


Prof. Leonardo de Souza Vasconcellos
UFMG


Prof(a). Ludmila de Oliveira Siqueira
Mater Dei

Belo Horizonte, 30 de setembro de 2014.