

PET/TC em câncer de pulmão: indicações e achados*

PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings

Bruno Hochegger¹, Giordano Rafael Tronco Alves², Klaus Loureiro Irion³,
Carlos Cezar Fritscher⁴, Leandro Genehr Fritscher⁵,
Natália Henz Concatto⁶, Edson Marchiori⁷

Resumo

O uso de PET/TC na avaliação e manejo de pacientes com câncer de pulmão aumentou substantivamente durante as últimas décadas. A capacidade de combinar informações funcionais e anatômicas permite a PET/TC analisar diversos aspectos do câncer de pulmão, desde um estadiamento mais preciso da doença até a capacidade de prover dados úteis na caracterização de nódulos pulmonares indeterminados. Além disso, a acurácia de PET/TC tem se demonstrado maior do que a de modalidades convencionais em alguns cenários, tornando a PET/CT um valioso método não invasivo para a investigação de câncer de pulmão. Entretanto, a interpretação dos achados de PET/TC apresenta numerosas armadilhas e potenciais fatores de confusão. Portanto, é imperativo que pneumologistas e radiologistas familiarizem-se com as principais indicações e limitações desse método, com o intuito de proteger os pacientes da exposição desnecessária à radiação e de terapias inapropriadas. Este artigo de revisão objetivou sumarizar os princípios básicos, indicações, considerações sobre o estadiamento tumoral e futuras aplicações de PET/TC em câncer de pulmão.

Descritores: Carcinoma pulmonar de células não pequenas; Carcinoma de pequenas células do pulmão; Tomografia por emissão de pósitrons; Tomografia computadorizada por raios X; Estadiamento de neoplasias.

Introdução

A incidência de câncer de pulmão aumentou rapidamente desde o início do século XX e representa atualmente a principal causa de mortalidade por câncer no mundo. Os dados mais recentes indicam que, no Brasil como um todo, o câncer de pulmão foi responsável por 22.424 mortes em 2011, afetando homens e mulheres em proporções semelhantes (razão homem/mulher de aproximadamente 1,6:1,0).⁽¹⁾ O câncer de pulmão também constitui o segundo tipo mais comum de câncer (em homens e mulheres) na Europa e nos Estados Unidos, criando uma carga enorme não apenas para o sistema de saúde mas também para a sociedade e a economia.⁽²⁾ O tabagismo é, de forma independente, o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão, sendo a razão de verossimilhança entre fumantes e não fumantes estimada em 10:1.⁽³⁾

O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), que é a histologia predominante (vista em 85-90% de todos os casos de câncer de pulmão), abrange três subtipos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma de células grandes. Os 10-15% restantes dos casos são câncer de pulmão de pequenas células (CPPC).⁽⁴⁾

A avaliação de pacientes com suspeita de câncer de pulmão inclui rotineiramente a análise de imagens morfológicas, adquiridas por radiografia de tórax ou por TC de tórax. Além disso – embora não tenham caráter diagnóstico – a tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluordesoxiglicose (FDG-PET, do inglês *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*), a cintilografia óssea e (ocasionalmente) a cintilografia com receptor de somatostatina têm sido cada vez mais

1. Pós-Doutorando em Radiologia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Mestrando. Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Radiologista. Departamento de Radiologia, *Royal Liverpool and Broadgreen University Hospital*, Liverpool, Reino Unido.

4. Professor. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

5. Pneumologista. Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

6. Estudante de Medicina. Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul (RS) Brasil.

7. Professor de Radiologia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

*Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Endereço para correspondência: Giordano Alves. Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 51 9850-2544. E-mail: grtalves@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 2/11/2014. Aprovado, após revisão, em 27/2/2015.

incorporadas à prática diária durante as últimas décadas, proporcionando aos médicos informações úteis e complementares sobre as características funcionais das lesões.⁽²⁾ Mais recentemente, o surgimento da combinação PET/TC muito auxiliou na investigação do câncer de pulmão por permitir um delineamento ainda melhor das áreas com captação aumentada do traçador. Essa modalidade tem ajudado os radiologistas a evitar as dificuldades técnicas que surgiram da combinação independente de exames de PET e TC, que resultavam em artefatos substanciais. Além disso, a PET/TC tem se mostrado uma ferramenta acurada para o estudo de nódulos pulmonares solitários (NPSs) e para o estadiamento do câncer de pulmão – por melhorar a detecção de doença metastática, orientar a terapia e permitir a predição de desfechos clínicos.^(2,3)

Atualmente, a PET/TC é considerada uma modalidade de imagem confiável que é particularmente adequada para a avaliação de pacientes com câncer, incluindo aqueles com câncer de pulmão. Portanto, este estudo procurou sintetizar as indicações, achados e impacto global da PET/TC no diagnóstico, estadiamento e seguimento de pacientes com CPCNP e outros tipos de câncer de pulmão.

Indicações para PET/TC

As imagens adquiridas por PET/TC podem ser bastante úteis na avaliação de casos de suspeita de câncer de pulmão ou casos patologicamente comprovados de câncer de pulmão, de várias maneiras. As indicações mais comuns para PET/TC são as seguintes^(5,6): para a caracterização morfológica e funcional de nódulos ou massas pulmonares; para o estadiamento tumor-nódulo-metástase (TNM) do mediastino e o rastreamento de metástases que podem não ser detectadas pela TC isoladamente; para o planejamento de radioterapia; e para o reestadiamento de pacientes com câncer de pulmão, após o tratamento. Além disso, a PET/TC pode oferecer informações sobre a histologia de uma lesão sob investigação. Estudos anteriores avaliando o valor padronizado de captação (SUV, do inglês *standardized uptake value*) máximo (SUV_{máx}) mostraram que o carcinoma bronquíolo-alveolar e outros tumores bem diferenciados são menos ávidos por FDG que os carcinomas de células escamosas.⁽⁷⁾ Essas outras caracterizações podem também facilitar a diferenciação entre tumores

primários síncronos e doença metastática, bem como proporcionam informações prognósticas além do que é reunido por meio de imagens baseadas em TC.

CPCNP

Em até 90% de todos os casos de câncer de pulmão, a análise histológica identifica o tumor como CPCNP.⁽⁴⁾ Na maioria dos casos, os sintomas irão depender muito do estágio e subtipo histológico do tumor. Um NPS pode ser a apresentação inicial de lesões localizadas periféricamente, enquanto atelectasia lobar, pneumonia obstrutiva ou um linfonodo mediastinal anormalmente aumentado podem indicar a presença de tumores centrais.

Estadiamento

Em pacientes com diagnóstico recente de CPCNP, o estadiamento inicial da doença é um passo crucial na seleção da terapia mais apropriada e na determinação do prognóstico.⁽²⁾ O sistema de estadiamento TNM, que é mantido atualizado pelo *American Joint Committee on Cancer* e pela *International Union Against Cancer*, é atualmente a ferramenta padrão para o estadiamento de pacientes com câncer de pulmão. Esse sistema baseia-se em uma combinação de três aspectos básicos: a localização e extensão do tumor primário (T); a presença ou ausência de alterações nos linfonodos intrapulmonares, hilares ou mediastinais (N); e a presença ou ausência de outros nódulos pulmonares, derrame pleural ou metástases extratorácicas (distantes; M). A combinação dos escores T, N e M é então utilizada para colocar uma determinada lesão em um dos quatro estágios da doença (I-IV), estratificando os indivíduos de acordo com o prognóstico e as perspectivas terapêuticas.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Uma diferenciação apropriada entre pacientes com doença potencialmente curável e aqueles que irão receber terapias paliativas é, portanto, da maior importância. À luz disso, a PET/TC vem suplantando cada vez mais a TC como modalidade de imagem de escolha para o estadiamento do CPCNP, pois relatos anteriores demonstraram que a PET/TC integrada é mais acurada na caracterização do estado TNM do que a TC isoladamente, a PET isoladamente ou a PET e a TC correlacionadas visualmente.^(2,8,10) Por exemplo, na 7ª edição recentemente adotada da classificação TNM

para câncer de pulmão, CPCNP metastático é subdividido em M1a, que compreende casos com nódulos pleurais ou derrame pleuropericárdico maligno e nódulos pulmonares contralaterais, e M1b, que compreende aqueles com outras metástases à distância. Particularmente na doença M1a, a PET/TC pode figurar como uma ferramenta útil para a detecção de metástases pleurais ou pericárdicas, já que estudos anteriores envolvendo PET relataram incapacidade metodológica para delinear essas lesões com precisão.⁽¹¹⁾

Estadiamento T

O estadiamento T descreve a localização, tamanho e extensão do tumor primário, bem como a presença ou ausência de nódulos satélites. Em geral, a extensão de uma lesão primária pode ser devidamente avaliada por meio da TC de tórax. Ocasionalmente, como em casos em que as lesões apresentam envolvimento do sulco superior, invasão da parede torácica ou grande proximidade com o coração e grandes vasos, a ressonância magnética (RM) de tórax pode proporcionar informações complementares úteis.^(8,12)

Dada sua excelente resolução anatômica, a TC continua sendo uma modalidade importante para a avaliação do estágio T, embora sua capacidade para avaliar invasão de partes moles ou distinguir lesões primárias de pneumonite pós-obstrução seja relativamente limitada. Comparativamente, a PET proporciona dados pertinentes sobre o

comportamento metabólico da lesão, embora seja incapaz de detectar depósitos tumorais microscópicos e nódulos com baixa atividade (como adenomas, tumores carcinoides e carcinomas bronquíolo-alveolares) ou detalhar achados anatômicos importantes em CPCNP. Entretanto, a PET/TC melhora significativamente o estadiamento T, em razão da precisa correlação entre a TC e o grau de captação de FDG (Figura 1). Estudos anteriores demonstraram que a PET/TC integrada proporciona informações cruciais sobre infiltração mediastinal e invasão da parede torácica, bem como permite a diferenciação entre tumor e atelectasia pós-obstrutiva, o que pode apresentar desafios quando o estadiamento T de CPCNP é realizado por meio da TC isoladamente.^(3,13)

O derrame pleural é um achado relativamente comum em pacientes com CPCNP, e a determinação de sua etiologia é decisiva para o planejamento adequado do tratamento. Em casos em que a TC e a toracocentese teriam pouca especificidade e sensibilidade, respectivamente, a PET/TC pode permitir uma análise mais detalhada dos derrames pleurais. De forma semelhante, em casos de derrames pleurais suspeitos, os estudos de RM também se mostraram incapazes de discriminar entre causas benignas e malignas com a acurácia desejada.^(3,12) Por fim, embora tenha sido levantada a hipótese de que o SUV_{máx} se correlacionaria com a sobrevida global em pacientes com CPCNP, seu papel como preditor independente de sobrevida permanece sem comprovação.⁽³⁾

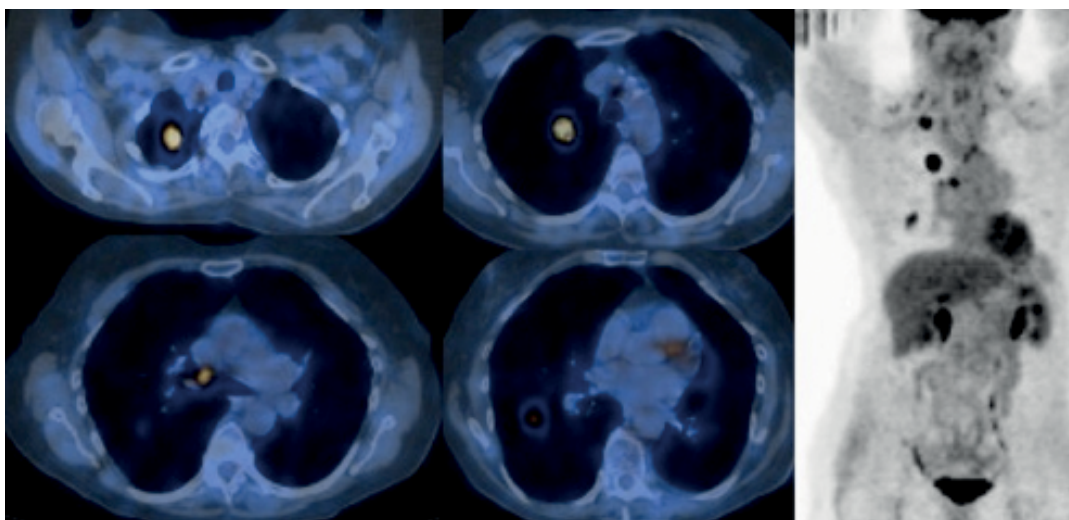


Figura 1 - PET/TC (esquerda) e PET (direita) torácicas realizadas para estadiamento de paciente do sexo feminino, de 57 anos de idade, com diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas. Ao combinar detalhes anatômicos com dados funcionais, a PET/TC permite a detecção mais confiável de doença metastática mediastinal e ipsilateral.

Estadiamento N

A presença de envolvimento nodal em câncer de pulmão é de grande importância, especialmente em pacientes com doença mediastinal mas nenhuma doença extratorácica óbvia, para os quais o estágio N terá implicações terapêuticas e prognósticas.⁽⁸⁾ Pacientes estadiados como N0 ou N1 (sem linfonodos metastáticos ou com metástases em apenas gânglios intrapulmonares/hilares) geralmente são tratados com intervenção local, enquanto pacientes com doença N2 (com metástases em linfonodos mediastinais ipsilaterais) podem se beneficiar de uma combinação de terapias locais e sistêmicas. Pacientes com doença N3 (com metástases em linfonodos mediastinais contralaterais) são considerados incuráveis e eventualmente receberão cuidados paliativos.^(3,14)

Na prática diária, a TC continua sendo a técnica mais utilizada para o estadiamento N de pacientes com CPCNP. Porém, a acurácia da TC para esse propósito parece ser limitada, pois se baseia em características morfológicas apenas. Nesse contexto, linfonodos mediastinais e hilares com menos de 10 mm de diâmetro no menor eixo são habitualmente descritos como aumentados. Entretanto, a distinção entre causas benignas e malignas de linfonodomegalia é muitas vezes um desafio, o que torna difícil determinar se o gânglio detectado apresenta doença metastática ou se o aumento é de natureza inflamatória (reativa). Além disso, ao exame histológico, mesmo linfonodos menores podem revelar a progressão do estadiamento do câncer de pulmão.⁽¹⁵⁾

Imagens funcionais obtidas por FDG-PET não apenas complementam aquelas obtidas por modalidades convencionais mas também podem ter maior sensibilidade para o estadiamento N, já que as alterações no metabolismo tecidual geralmente precedem as alterações anatômicas. Porém, a pouca resolução espacial da PET e a marcação não específica da FDG resultam em inexatidões, particularmente em áreas com captação fisiológica normal.

Sugeriu-se que os recentes avanços técnicos nas técnicas de RM, como imagens por transferência de magnetização, imagens ponderadas em difusão e imagens dinâmicas contrastadas, irão melhorar a acurácia diagnóstica global no estadiamento mediastinal em câncer de pulmão. Justificam-se mais estudos para determinar se a RM de tórax pode figurar como uma alternativa ou até mesmo ultrapassar a PET/TC em sua capacidade para

detectar envolvimento nodular. Porém, estudos anteriores apontaram vantagens críticas da PET/TC sobre a TC e a RM, dada a capacidade da PET/TC para identificar linfonodos neoplásicos com menos de 10 mm de diâmetro.^(3,9)

Apesar de produzir resultados promissores, a PET/TC tem mostrado um valor preditivo positivo (VPP) relativamente baixo. Especialmente em virtude disso, o método ainda não se revelou um substituto confiável da TC ou da RM como procedimento de rotina; tampouco os achados de PET/TC, como aqueles mostrados na Figura 2, eliminam a necessidade de procedimentos invasivos (amostragem por mediastinoscopia, seguida de análise histológica). Vale notar que os VPPs sempre dependem de características populacionais; por exemplo, doenças granulomatosas endêmicas e distúrbios pulmonares ocupacionais podem diminuir o VPP da PET/TC. Porém, na maioria dos pacientes sem achados indicativos de malignidade, a PET/TC pode evitar com segurança intervenções por vezes danosas. Entretanto, a PET/TC pode ocasionalmente produzir resultados falso-negativos em casos de lesões com crescimento limitado (primárias ou metastáticas). Alguns autores se referem a essa situação excepcional como “N2 mínimo”, levando em consideração o melhor prognóstico desses casos em comparação ao de outros tumores N2. Além disso, a proximidade de diversas estruturas mediastinais pode ocasionalmente diminuir a captação do traçador em nódulos malignos em localização central.⁽⁸⁾ Porém, deve-se ter em mente que a PET/TC poderia ser crucial na avaliação de sítios nodulares tipicamente inacessíveis à mediastinoscopia, como a janela aortopulmonar, o mediastino anterior e os gânglios subcarinais posteriores. Nesses casos, pode ser aconselhável a realização de avaliações adicionais, com a PET/TC sendo seguida por mediastinotomia, biópsia transbrônquica ou aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico.

Em suma, a PET/TC parece representar a melhor modalidade não invasiva para a detecção de metástase nodular. Porém, a mediastinoscopia ainda é o método padrão ouro e deve ser realizada sempre que houver incerteza quanto à condição de qualquer linfonodo em pacientes com CPCNP.

Estadiamento M

A identificação de metástases à distância tem implicações importantes para o manejo e o

prognóstico do CPCNP, pois a doença metastática está presente no momento do diagnóstico em quase metade de todos os casos. Além disso, entre os pacientes que receberam terapia radical e supostamente curativa, até 20% são propensos à recidiva em razão de focos de metástase não detectados no estadiamento M. A doença

metastática em pacientes com CPCNP demonstra preferências por (em ordem decrescente) cérebro, ossos, fígado e adrenais.⁽¹⁴⁾

O protocolo do estadiamento M convencional há muito inclui imagens de TC de tórax e abdome superior (monitoramento do fígado e glândulas adrenais). Quando ocorre doença IIIA ou IIIB, a cintilografia óssea e a imagiologia cerebral (por TC ou RM) também são tipicamente realizadas a fim de investigar lesões ósseas e do sistema nervoso central (SNC), respectivamente.⁽³⁾ Porém, a PET/TC recentemente mostrou grande utilidade no estadiamento M de pacientes com CPCNP (Figura 3), particularmente naqueles com manifestações clínicas da doença. Além disso, a PET/TC é capaz de proporcionar informações mais pertinentes durante a avaliação pré-operatória do que a TC isoladamente, com a exceção da avaliação de metástases cerebrais, para as quais as duas modalidades produzem resultados semelhantes e têm limitações semelhantes.⁽¹²⁾

Massas adrenais estão presentes como achado inicial em até 20% de todos os pacientes com

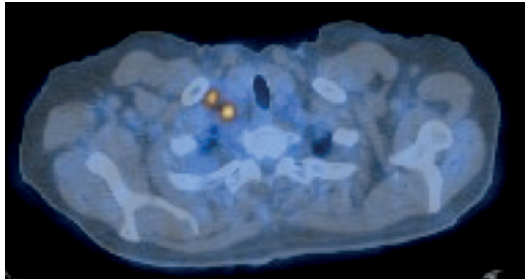


Figura 2 – PET/TC axial de paciente do sexo masculino, de 55 anos de idade, mostrando dois linfonodos supraclaviculares ligeiramente aumentados, com suspeição de malignidade por sua característica hipermetabólica e localização. Análises amostrais posteriores confirmaram a presença de doença metastática.

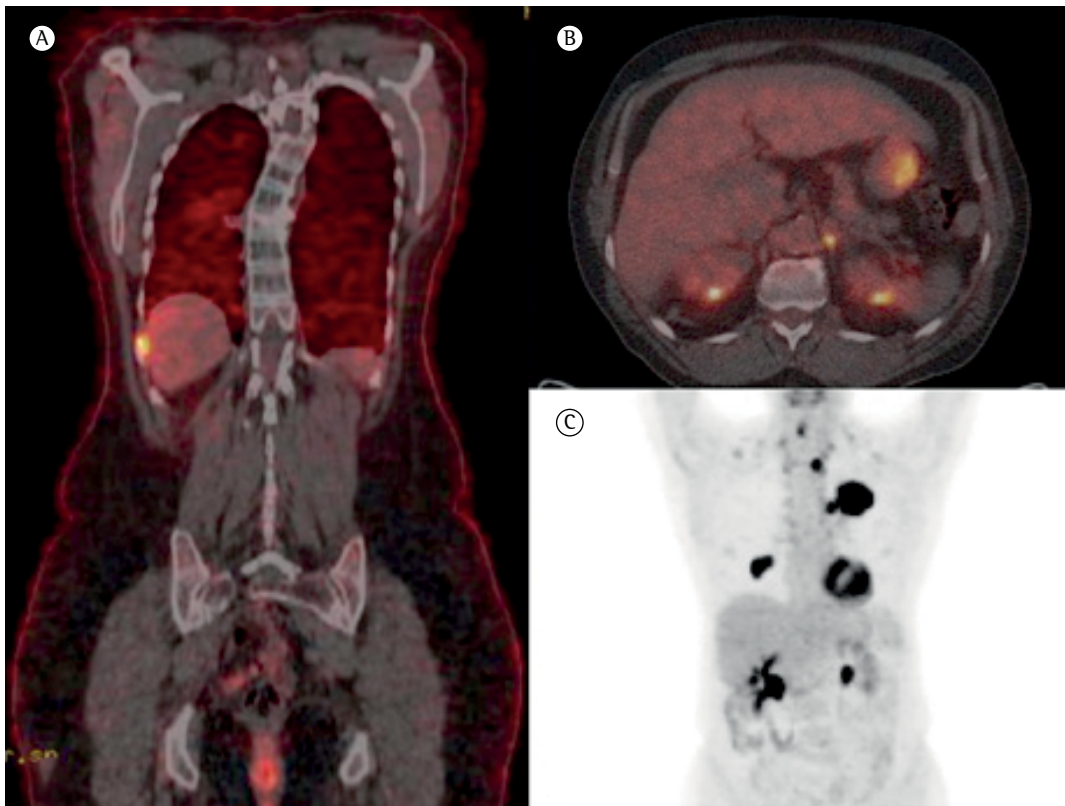


Figura 3 – Imagens de PET/TC que permitiram o diagnóstico de metástases ósseas (A) e metástases adrenais (B) em paciente do sexo masculino, de 79 anos de idade, com câncer de pulmão de células não pequenas. Embora essas lesões tenham sido sugeridas pela PET isoladamente (C), não foi possível determinar sua exata localização e delineamento sem a adição da TC.

diagnóstico de CPCNP.⁽⁸⁾ Porém, aproximadamente dois terços dessas massas são adenomas e não metástases. A TC abdominal avalia as lesões adrenais com base em características morfológicas e valores de atenuação, o que pode levar a conclusões discutíveis em muitas situações. O uso crescente da RM das glândulas adrenais, especialmente com as técnicas recentemente desenvolvidas de RM com saturação de gordura, RM com *chemical shift* e RM dinâmica com gadolínio, tem aumentado a acurácia da modalidade na distinção entre lesões benignas e malignas. Para a avaliação de massas adrenais, a PET/TC também tem demonstrado alta sensibilidade e especificidade, o que poderia ajudar a evitar intervenções desnecessárias. Entretanto, resultados falso-negativos são possíveis em razão do efeito de volume parcial em lesões muito pequenas (< 1 cm), bem como em razão de hemorragia, necrose ou micrometástases, em que a captação da FDG pode estar diminuída. De forma semelhante, adenomas adrenais benignos podem ocasionalmente apresentar altos níveis de captação de FDG, produzindo resultados falso-positivos. À luz disso, a confirmação histológica é em geral recomendada quando as decisões devem ser baseadas exclusivamente em lesões adrenais.⁽⁸⁾

O estudo de imagem mais amplamente adotado para o diagnóstico de envolvimento ósseo metastático em pacientes com CPCNP é a cintilografia com tecnécio-99m. Vale ressaltar, contudo, que esse método é tipicamente não específico, pois qualquer alteração hipermetabólica – como trauma, artrite e desordens degenerativas – pode fazer com que o método produza resultados falso-positivos. Além disso, em razão de sua reação tecidual mínima, as metástases líticas e de crescimento lento podem não ser detectadas na cintilografia. Para essas metástases, a PET/TC demonstra sensibilidade semelhante, mas maior especificidade do que a cintilografia. Porém, duas grandes limitações da PET/TC quanto à doença óssea metastática precisam ser reconhecidas: seu protocolo de aquisição de rotina inclui apenas a região da cabeça até a pelve; e ela pode produzir resultados falso-negativos na presença de formações osteoblásticas, pois a proliferação de matriz óssea tende a reduzir a atividade glicolítica necessária para a captação do contraste. Outro possível mecanismo inclui a liberação de citocinas antitumorais, o que poderia contribuir para inibir a captação de FDG.⁽³⁾

Entre todos os potenciais sítios metastáticos em CPCNP, o fígado é o menos desafiador, do ponto de vista de imagem, principalmente porque raramente é o único sítio afetado. Durante décadas, a investigação padrão para metástases hepáticas compreendeu ultrassonografia e TC, embora a FDG-PET seja mais acurada do que a TC na detecção de metástases hepáticas, principalmente em razão de sua melhor especificidade. A combinação PET/TC aumentou a especificidade na detecção de metástases hepáticas, embora tenha havido muito pouco ganho em sensibilidade.^(4,6) Portanto, o uso da PET/TC para detecção de metástases hepáticas é recomendado apenas na presença de apresentações atípicas.

Em razão da alta taxa de captação de glicose em células normais do SNC, experiências anteriores com PET/TC para a investigação de lesões cerebrais indicaram que o método tinha especificidade muito limitada. O uso de diferentes traçadores, como 11C-metionina, foi sugerido para compensar essa limitação, embora outros estudos sejam necessários para validar o uso desses traçadores como alternativas à FDG. Por outro lado, estudos de RM do cérebro já alcançaram maior acurácia do que PET/TC, notavelmente com o desenvolvimento de novas melhorias técnicas, e são atualmente a modalidade não invasiva de última geração para a avaliação do SNC.

O uso da PET/TC também pode revelar metástases que de outro modo escapariam à detecção (e.g., aquelas em partes moles, linfonodos retroperitoneais e pequenos linfonodos supraclaviculares). Estima-se que o benefício de se combinar TC convencional com PET aumente as chances de identificação de metástases nesses sítios incomuns em 5-29%.⁽¹²⁾ Entretanto, é preciso manter em mente a possibilidade de resultados falso-positivos em estudos de PET, e a confirmação histológica deve, portanto, ser obtida rotineiramente em candidatos cirúrgicos que foram diagnosticados com uma única lesão atípica.

Em suma, os autores entendem que o uso da PET/TC pode contribuir significativamente para o estadiamento de casos de CPCNP, proporcionando informações cruciais que podem ter um grande impacto no manejo de vários aspectos da doença. Em casos selecionados, o uso da PET/TC na fase pré-operatória pode reduzir o número de pacientes solicitados a passar por uma toracocentese ou outras intervenções inúteis.⁽¹⁶⁾ Deve-se ter em

mente que, embora a histologia continue a proporcionar as informações mais importantes sobre o diagnóstico de câncer de pulmão, a PET/TC não só pode evitar procedimentos desnecessários mas também apresenta grande utilidade quando usada antes de ultrassom endobrônquico, ultrassom endoscópico ou mediastinoscopia.

Planejamento de radioterapia e quimioterapia

Estima-se atualmente que aproximadamente 75% de todos os pacientes com CPCNP poderiam se beneficiar da radioterapia em algum momento do seu tratamento.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Por exemplo, em pacientes com CPCNP estadiados como portadores de doença I-II e não candidatos à cirurgia (devido a comorbidades cardiopulmonares ou por outros motivos), a radioterapia é considerada o tratamento de escolha para aumentar as taxas de sobrevida global.⁽¹⁹⁾

A maior acurácia diagnóstica proporcionada pela PET/TC tem tido um grande impacto no tratamento de pacientes com câncer de pulmão submetidos à radioterapia. Essa acurácia melhorou a radioterapia para câncer de pulmão principalmente porque permite a definição precisa dos limites do(s) tumor(es), evitando assim a definição errônea do alvo (*mistargeting*) e a irradiação desnecessária de estruturas adjacentes (Figura 4). Por exemplo, estudos recentes demonstraram que o uso da PET/TC no planejamento da radioterapia foi capaz de reduzir de forma consistente as doses de radiação para lesões esofágicas e pulmonares.^(19,20) Além

disso, a maior sensibilidade da FDG-PET (em comparação à TC) na detecção de linfonodos mediastinais anormais permitiu que a PET/TC fosse usada na delimitação de volumes alvos utilizando contorno anatômico biológico, com resultados ainda melhores.⁽³⁾

Em contraste à sua utilidade em radioterapia, a PET/TC até agora se revelou não confiável no reestadiamento de pacientes após quimioterapia neoadjuvante. A identificação adequada de doença N2 residual após terapia neoadjuvante permite a seleção de pacientes com maior probabilidade de se beneficiar da cirurgia. A sobrevida média para pacientes reestadiados como portadores de doença N0 após terapia neoadjuvante e posterior ressecção para CPCNP N2 é de 28-30 meses, enquanto a sobrevida média para aqueles com doença residual N2 é de 9-15 meses. De forma semelhante, em pacientes com doença N2 persistente, a taxa de sobrevida em cinco anos varia de 0% a 19%, comparada com 36% a 43% para aqueles com diminuição do estadiamento do envolvimento mediastinal após terapia neoadjuvante. Porém, os resultados de vários estudos indicam a necessidade da confirmação patológica dos achados de PET/TC após terapia neoadjuvante.^(17,21,22)

Custo-efetividade da PET/TC no estadiamento de CPCNP

A relativa superioridade da PET/TC em relação às modalidades convencionais para estadiamento oncológico tem sido relatada com crescente frequência. Porém, a questão da ampla aplicação

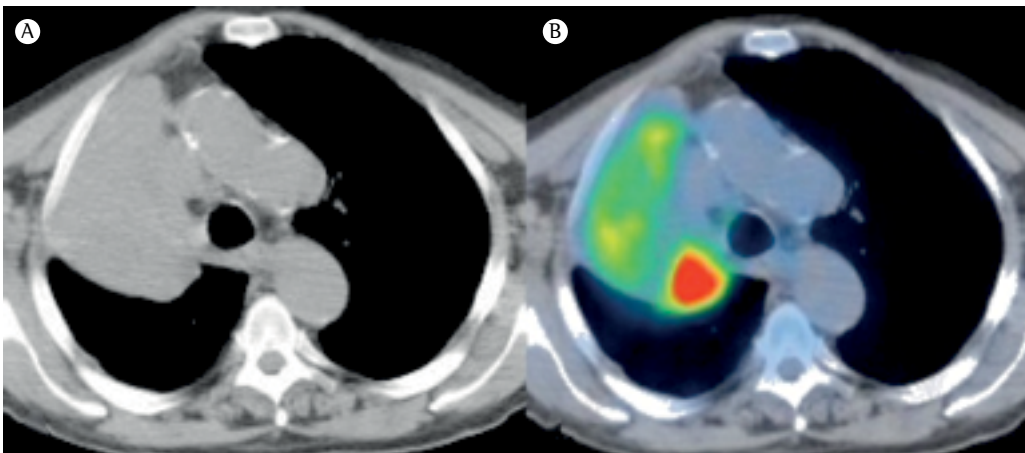


Figura 4 – PET/TC de paciente do sexo masculino, de 60 anos de idade, com diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas e recebendo radioterapia. Apesar da detecção de uma grande massa no lobo superior direito na TC de tórax (A), a diferenciação entre o tumor e as estruturas normais circundantes não teria sido viável sem o auxílio da PET/TC (B).

desse método na prática diária permanece em discussão em razão do seu custo extremamente elevado.⁽¹⁴⁾ Em muitas situações, os achados que parecem ser patológicos na PET/TC necessitarão de investigação adicional (invasiva), o que também aumentará os gastos do sistema de saúde. A despeito dos custos atuais da PET/TC, alguns autores acreditam – com base no potencial da modalidade para orientar o processo de tomada de decisão – que ela aumentará a expectativa de vida e proporcionará outros benefícios a pacientes com CPCNP, e também que ela possa, no futuro próximo, reduzir gastos do sistema de saúde ao evitar a necessidade de procedimentos diagnósticos (invasivos ou não invasivos).^(23,24)

Limitações da PET/TC no estadiamento de CPCNP

Embora a PET/TC tenha se revelado uma modalidade particularmente promissora no estadiamento de CPCNP, várias armadilhas precisam ser levadas em conta ao se interpretar achados de PET/TC. Quando o registro fisiológico ou anatômico é impreciso, o que ocorre mais comumente em áreas próximas ao diafragma ou coração, pode haver artefatos de registro errôneo – resultando em desalinhamento entre as imagens de TC e PET durante a aquisição. Essas discrepâncias podem permitir que microlesões passem despercebidas, produzindo resultados falso-negativos.⁽⁷⁾

Como regra geral, valores de $SUV_{máx} \geq 2,5$ são considerados indicativos de processos malignos, enquanto tumores com $SUV_{máx} < 2,5$ apresentam maior probabilidade de serem benignos. Porém, muitas condições que aumentam a atividade metabólica podem levar a captação aumentada de FDG na PET/TC (Figura 5), produzindo assim inúmeras situações desafiadoras. Essas condições incluem infecções (como tuberculose e aspergilose), inflamação (iatrogênica ou causada por artrite reumatoide ou amiloidose) e até infarto pulmonar. Além disso, a captação fisiológica de FDG tipicamente presente no cérebro, coração, trato gastrointestinal, trato geniturinário e músculos estriados pode ocasionalmente dar a impressão de captação aumentada de FDG na PET/TC, levando a resultados falso-positivos.⁽¹⁴⁾ Outra causa de captação de FDG falso-negativa é inerente às limitações tecnológicas da PET/TC e às propriedades das células tumorais. Lesões que medem menos de duas a três vezes a resolução

especial do tomógrafo geralmente aparecerão menos ativas em razão do efeito do volume parcial. Ademais, lesões que contêm poucas células, ou células com baixas taxas metabólicas, como tumores altamente diferenciados, podem também criar armadilhas na interpretação da PET/TC.⁽⁸⁾

CPPC

Por seu alto potencial metastático, o CPPC é considerado a forma mais agressiva de câncer de pulmão. Estima-se que o CPPC responda por aproximadamente 10-15% de todos os casos de câncer de pulmão. O prognóstico global é extremamente grave. Embora o CPPC seja geralmente quimiossensível nos estádios iniciais, a maioria dos pacientes com CPPC sofrerá recidivas que acabam por levar à morte. A associação com tabagismo ativo é tão evidente quanto em CPCNP, e quase todos os pacientes com CPPC (mais de 95%) são fumantes ou ex-fumantes.⁽³⁾

Tradicionalmente, o CPPC foi dividido em dois estádios – doença limitada e doença extensa – de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Veterans Administration Lung Group*.⁽²⁵⁾ A doença limitada compreende lesões confinadas a um hemitórax, ao mediastino e aos linfonodos supraclaviculares. Todas as outras apresentações, incluindo aquelas com derrame pleural maligno, são categorizadas como doença extensa. O fato de que quase 70% dos pacientes com CPPC são classificados como portadores de doença extensa no momento do diagnóstico ilustra a significativa morbidade dessa forma de câncer.⁽¹³⁾

A despeito do prognóstico ruim do CPPC, o estadiamento tumoral é muito importante em pacientes com CPPC, pois pode aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. As terapias disponíveis para o tratamento do CPPC

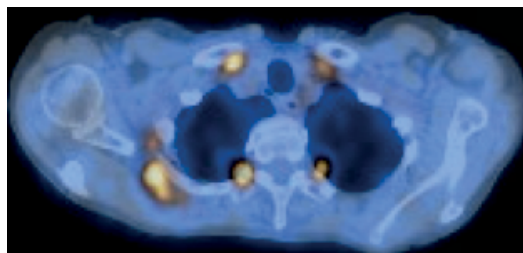


Figura 5 – PET/TC de tórax revelando inúmeras áreas de captação de 18F-fluordesoxiglicose em paciente do sexo masculino, de 72 anos de idade, com osteoartrite. Neste caso, a maior captação deu-se em razão do estado inflamatório anormal, que levou a um maior consumo de glicose.

incluem regimes de radioterapia e quimioterapia, embora pacientes com doença extensa sejam tipicamente tratados com regimes de quimioterapia isoladamente. Nesse contexto, o estadiamento acurado do CPPC pode também ter implicações para a periodicidade das avaliações de acompanhamento, bem como para a determinação dos perfis de toxicidade e a avaliação prognóstica.⁽²⁵⁾

A utilidade da PET no estadiamento do CPPC foi validada, sendo observado que os achados de PET levam a modificações terapêuticas em 10-33% dos casos.⁽¹³⁾ Assim, o uso da PET/TC pode melhorar ainda mais a avaliação do CPPC. Os pacientes poderiam se beneficiar do correto aumento do estadiamento com base na PET/TC, de doença limitada para doença extensa, o que reduziria abordagens ineficazes e evitaria o sofrimento desnecessário dos pacientes. Além disso, com base em achados de PET/TC, pacientes com estágio M indeterminado poderiam ter seu estadiamento corretamente diminuído de doença extensa para doença limitada (ou doença muito limitada) e, em alguns casos, tratamentos potencialmente curativos poderiam lhes ser oferecidos. Ademais, o volume alvo durante a radioterapia poderia ser delineado com mais precisão pela PET/TC, e esse volume poderia ser adaptado para outros sítios metastáticos.⁽¹³⁾ Entretanto, em razão do alto consumo neural de glicose, a PET/TC tem valor diagnóstico limitado na avaliação de metástases cerebrais. Portanto, em casos de suspeita de envolvimento do SNC, a PET com metionina e a RM são preferíveis à PET/TC.⁽³⁾ Além do mais, a PET/TC pode ser ineficaz na detecção da ocorrência de micrometástases, o que reforça a recomendação para o uso da PET/TC principalmente nos estágios iniciais do CPPC, quando ela tem o potencial de orientar decisões relativas ao planejamento e modificação de tratamentos locais.

A capacidade da PET para avaliar a resposta ao tratamento se revelou útil no CPPC, no qual a maioria dos tumores passará por alterações funcionais antes de passar por alterações anatômicas. Há evidências de que a PET pode detectar doença em estágio inicial, bem como doença residual em tecido cicatricial ou estruturas de outra forma insuspeitas. Além disso, foi demonstrado que há relação positiva entre os valores de SUV_{máx} e as taxas de sobrevida global em CPPC.⁽³⁾ Diante do fato de que a história natural do CPPC indica um prognóstico desfavorável,

a predição/detecção precoce de uma resposta ao tratamento é crucial e deve ser sempre incentivada.⁽²⁵⁾

NPSs

Muitos pacientes com câncer de pulmão em estágio inicial apresentarão um NPS, definido como uma lesão esférica ou oval única, com menos de 3 cm de diâmetro, completamente circundada por parênquima pulmonar e não acompanhada de atelectasia ou linfonodomegalia.⁽²⁾ Um passo muito importante na investigação da etiologia de um NPS é determinar se ele é de natureza benigna ou maligna. Porém, o dilema crítico relativo à avaliação dos NPSs é que eles são comuns, afetando entre 0,1% e 0,2% dos adultos, e nem sempre é possível excluir malignidade por meio da TC convencional. Para lesões maiores que 8 mm de diâmetro, a avaliação por PET/TC poder ser aconselhável em pacientes com risco baixo ou moderado de malignidade (5-20% e 20-80% de todos os pacientes com um NPS, respectivamente), dependendo das características radiológicas. Além disso, a PET/TC poderia beneficiar pacientes com alto risco de malignidade do NPS, ao avaliar a extensão local da massa e detectar metástases à distância.⁽²⁶⁾ Embora a TC permaneça uma excelente modalidade para a avaliação de NPSs, dada sua sensibilidade extremamente alta, sua especificidade tende a ser limitada. A recente introdução da PET/TC na prática clínica teve um impacto positivo sobre a especificidade diagnóstica em pacientes que apresentam NPSs, pois proporciona dados funcionais e anatômicos.⁽²⁷⁾ Porém, há uma série de armadilhas a se considerar durante a avaliação dos NPSs por meio da PET. Em pacientes com condições inflamatórias ou infecções – como infecções bacterianas ou fúngicas, doenças granulomatosas (tuberculose, sarcoidose, histoplasmose, etc.) e abscessos piogênicos – há maior probabilidade de atividade metabólica mais elevada em razão do aumento da atividade granulocítica ou macrófágica,⁽²⁷⁻²⁹⁾ e essas comorbidades tornaram-se motivo de grande preocupação em algumas regiões do Brasil. O tamanho do corpo do paciente, a concentração de glicose sanguínea do paciente e o momento da aquisição da PET também podem dificultar a interpretação dos resultados. Portanto, os resultados da PET para pacientes com diabetes descontrolada ou condição clínica muito ruim podem ser especialmente difíceis de interpretar. Além disso, a PET pode produzir resultados

falso-negativos em razão da resolução espacial relativamente limitada das câmeras de PET, que atualmente é de aproximadamente 7-8 mm. Consequentemente, o nível de atividade metabólica das massas menores precisa ser relativamente alto para se tornar evidente na PET, e lesões < 1 cm de diâmetro ou que demonstram baixa atividade metabólica podem ocasionalmente não ser detectadas pela PET.⁽²⁾

Rumos mais recentes em traçadores: além da FDG

Como a PET/TC é agora uma modalidade estabelecida no manejo do câncer de pulmão, novos radiofármacos têm sido amplamente investigados, em diversos aspectos da biologia tumoral, a fim de ampliar as aplicações e a acurácia desse método de imagem. As melhorias incluem o uso cada vez mais generalizado da 18F-fluorotimidina, que é considerada ainda mais sensível que a 18F-FDG para a avaliação das respostas ao tratamento precoce. Verificou-se que outros traçadores proporcionam informações sobre diversas condições e processos, incluindo hipóxia (18F-fluoromisonidazol e 64Cu-ATSM), angiogênese (peptídeos RGD), metabolismo de aminoácidos (11C-metionina) e metabolismo de colina (11C-colina 18F-fluorocolina).

Outra questão de interesse é a análise não invasiva (por meio da PET) da superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e da tirosina quinase do EGFR nos tumores. Embora muito raramente, a suspeição desses tumores pode ocasionalmente se dar pela presença de derrame pleural isolado ou metástases miliares.^(14,30) Foi demonstrado que a PET tem potencial para a determinação a priori e in vivo da eficácia de drogas que têm como alvo o EGFR. Os traçadores recentemente desenvolvidos descritos acima podem proporcionar uma melhor percepção do comportamento tumoral e da toxicidade relacionada à terapia, facilitando assim a formulação de estratégias individualizadas de tratamento. Porém, os resultados incipientes necessitarão de maior corroboração antes de serem aplicáveis na prática diária.⁽²²⁾

Considerações finais

O uso das imagens de PET/TC tornou-se uma ferramenta confiável que pode complementar e às vezes substituir as modalidades de imagem

convencionais na avaliação radiológica do câncer de pulmão. O radiotraçador mais amplamente empregado, 18F-FDG, proporciona informações críticas sobre a agressividade biológica tumoral e o prognóstico correspondente. Aconselha-se uma atenção especial ao usar PET/TC na investigação de pacientes diabéticos, bem como em regiões onde há alta prevalência de condições infecciosas e inflamatórias. Para o CPCNP e o CPPC, a PET/TC revolucionou o estadiamento e o planejamento do tratamento. Entretanto, radiologistas e pneumologistas devem se familiarizar com as potenciais armadilhas que podem encontrar na interpretação dos achados de PET/TC.

Referências

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA [cited 2015 Jan 24]. Tipos de Câncer: Pulmão. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/definicao>
2. Sharma P, Singh H, Basu S, Kumar R. Positron emission tomography-computed tomography in the management of lung cancer: An update. *South Asian J Cancer*. 2013;2(3):171-8. <http://dx.doi.org/10.4103/2278-330X.114148>
3. Ambrosini V, Nicolini S, Caroli P, Nanni C, Massaro A, Marzola MC, et al. PET/CT imaging in different types of lung cancer: An overview. *Eur J Radiol*. 2012;81(5):988-1001. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.03.020>
4. Takeuchi S, Khiewvan B, Fox PS, Swisher SG, Rohren EM, Bassett RL Jr, et al. Impact of initial PET/CT staging in terms of clinical stage, management plan, and prognosis in 592 patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):906-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2672-8>
5. Shreve P, Faasse T. Role of Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Pulmonary Neoplasms. *Radiol Clin North Am*. 2013;51(5):767-79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2013.05.001>
6. Westphal FL, Lima LC, Lima-Netto JC, Tavares Mde A, Gil Fde S. Lung cancer and schwannoma--the pitfalls of positron emission tomography. *J Bras Pneumol*. 2014;40(3):319-21. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000300016>
7. Cuaron J, Dunphy M, Rimner A. Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2013;2:208. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2012.00208>
8. Chao F, Zhang H. PET/CT in the Staging of the Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:783739. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/783739>
9. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(7):792-801. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a7716e>
10. Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Respir*

- Med. 2010;104(12):1767-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.08.005>
11. Duysinx B, Corhay JL, Larock MP, Withofs N, Bury T, Hustinx R, et al. Contribution of positron emission tomography in pleural disease. *Rev Mal Respir.* 2010;27(8):e47-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2009.12.003>
 12. Sahiner I, Vural GU. Positron emission tomography/computerized tomography in lung cancer. *Quant Imaging Med Surg.* 2014;4(3):195-206. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2014.03.05>
 13. Hellwig D, Baum RP, Kirsch C. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. *Nuklearmedizin.* 2009;48(2):59-69. <http://dx.doi.org/10.3413/nukmed-0217>
 14. Rankin S. PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging.* 2008;8 Spec No A:S27-31.
 15. Nomori H, Ohba Y, Yoshimoto K, Shibata H, Shiraishi K, Mori T. Positron emission tomography in lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57(4):184-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s11748-008-0371-3>
 16. Taus Á, Aguiló R, Curull V, Suárez-Piñera M, Rodríguez-Fuster A, Rodríguez de Dios N, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT in the treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(3):99-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.09.017>
 17. Broderick SR, Patterson GA. Performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal nodal staging in non-small cell lung carcinoma. *Thorac Surg Clin.* 2013;23(2):193-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2013.01.014>
 18. Goldstraw P, Ball D, Jett JR, Le Chevalier T, Lim E, Nicholson AG, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet.* 2011;378(9804):1727-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62101-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62101-0)
 19. De Ruyscher D, Nestle U, Jeraj R, Macmanus M. PET scans in radiotherapy planning of lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;75(2):141-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.07.018>
 20. Zheng Y, Sun X, Wang J, Zhang L, Di X, Xu Y. FDG-PET/CT imaging for tumor staging and definition of tumor volumes in radiation treatment planning in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2014;7(4):1015-20. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2014.1874>
 21. Skoura E, Datseris IE, Platis I, Oikonomopoulos G, Syrigos KN. Role of positron emission tomography in the early prediction of response to chemotherapy in patients with non--small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2012;13(3):181-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2011.05.004>
 22. Behzadi A, Ung Y, Lowe V, Deschamps C. The role of positron emission tomography in the management of non-small cell lung cancer. *Can J Surg.* 2009;52(3):235-42.
 23. Langer A. A systematic review of PET and PET/CT in oncology: a way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner? *BMC Health Serv Res.* 2010;10:283. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-10-283>
 24. Cao JQ, Rodrigues GB, Louie AV, Zaric GS. Systematic review of the cost-effectiveness of positron-emission tomography in staging of non--small-cell lung cancer and management of solitary pulmonary nodules. *Clin Lung Cancer.* 2012;13(3):161-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2011.09.002>
 25. Joyce EA, Kavanagh J, Sheehy N, Beddy P, O'Keefe SA. Imaging features of extrapulmonary small cell carcinoma. *Clin Radiol.* 2013;68(9):953-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2013.04.006>
 26. Shon IH, O'doherty MJ, Maisey MN. Positron emission tomography in lung cancer. *Semin Nucl Med.* 2002;32(4):240-71. <http://dx.doi.org/10.1053/snuc.2002.126059>
 27. Truong MT, Viswanathan C, Erasmus JJ. Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Lung Cancer Staging, Prognosis, and Assessment of Therapeutic Response. *J Thorac Imaging.* 2011;26(2):132-46. <http://dx.doi.org/10.1097/RTI.0b013e3182128704>
 28. Opoka L, Kunikowska J, Podgajny Z, Szołkowska M, Błasinska-Przerwa K, Burakowska B, et al. Accuracy of FDG PET/CT in the evaluation of solitary pulmonary lesions - own experience. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(3):198-205.
 29. Allen TL, Kendi AT, Mitiek MO, Maddaus MA. Combined contrast-enhanced computed tomography and 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;23(1):43-50. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semctvs.2011.05.003>
 30. Revel MP, Carette MF, Torrent M, Trédaniel J. Diagnosis and standardized report for non-small cell lung cancer. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(7-8):727-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.06.007>