Juliana Muniz Miziara

**Estadiamento mediastinal pré-operatório em câncer de
pulmão de não pequenas células utilizando fusão de imagem
SPECT/TC com ^{99m}Tc -SESTAMIBI**

**Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências**

Programa: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Miziara, Juliana Muniz

Estadiamento mediastinal pré-operatório em câncer de pulmão de não pequenas células utilizando fusão de imagem SPECT/TC com ^{99m}Tc-SESTAMIBI / Juliana Muniz Miziara. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oncologia.

Orientador: Carlos Alberto Buchpiguel.

Descritores: 1.Neoplasias pulmonares 2.Linfonodos 3.Tecnécio Tc 99m sestamibi 4.Tomografia computadorizada de emissão de fóton único

USP/FM/DBD-059/11

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese ao meu pai José Elias e à minha mãe Valquíria, por toda a dedicação e por me apoiarem e incentivarem em todos os momentos de minha vida.

Ao meu irmão e amigo Guilherme.

Ao meu marido Edivar pela compreensão e por estar sempre ao meu lado

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital de Câncer de Barretos pela possibilidade de realização do programa de pós-graduação.

À Universidade de São Paulo por permitir que este trabalho fosse realizado.

Ao meu orientador Dr. Carlos Alberto Buchpiguel pela confiança e incentivo.

Ao Dr. Edmundo Carvalho Mauad, grande incentivador da pós-graduação no Hospital de Câncer de Barretos.

Ao Dr. José Elias Abrão Miziara e ao Dr Carlos Maciel da Silva por toda a ajuda na idealização e execução deste trabalho.

Aos amigos da Medicina Nuclear, em especial ao Dr. Euclides Timoteo da Rocha, Dra Maria Izilda Previato Simões e Dra. Sônia Marta Moriguchi por toda a paciência, dedicação e suporte sem os quais este trabalho não teria sido possível.

Ao Dr. Gustavo Fabene Garcia e ao Dr. Marco Antônio Lopes Pinheiro, radiologistas, pelo valioso tempo dispensado a este projeto.

À Dra. Lígia Maria Kerr, pelo empenho na leitura das lâminas e por estar sempre disposta a ajudar.

Aos colegas e grandes amigos da radioterapia por entenderem meus períodos de ausência, os meus sinceros agradecimentos.

Ao Prof. Dr. André Lopes Carvalho pela sabedoria e incentivo.

Ao Sr. Cleyton Zanardo de Oliveira pela orientação e análise estatística.

Aos pacientes envolvidos no estudo, o principal agradecimento.

SUMÁRIO

Lista de figuras.....	vii
Lista de tabelas.....	viii
Resumo.....	ix
Summary.....	xi
1	Introdução..... 1
1.1	Epidemiologia..... 2
1.2	Patologia..... 3
1.3	Estadiamento..... 3
1.4	Métodos de diagnóstico e estadiamento invasivos..... 8
1.5	Métodos de diagnóstico e estadiamento não invasivos..... 10
1.5.1	Métodos morfológicos: Tomografia computadorizada e ressonância magnética..... 10
1.5.2	Métodos funcionais: Tomografia por emissão de pósitrons (PET)..... 12
1.5.3	Métodos funcionais: Tomografia por emissão de fóton único (SPECT)..... 16
2	Objetivo..... 22
3	Método..... 24
3.1	Avaliação Clínica..... 26
3.2	Método de Biópsia..... 26
3.3	Medicina Nuclear: SPECT/TC..... 27
3.3.1	Instrumentação..... 27
3.3.2	Aquisição de Imagens..... 27
3.3.3	Processamento..... 28
3.3.4	Interpretação..... 28
3.4	Radiologia..... 30
3.4.1	Instrumentação..... 30
3.4.2	Protocolo de exame..... 31

3.4.3	Interpretação.....	31
3.5	Toracotomia.....	31
3.6	Patologia.....	32
3.7	Análise Estatística.....	33
4	Resultados.....	35
4.1	Tumor primário.....	37
4.2	Tumor primário: SPECT/TC análise qualitativa.....	37
4.3	Tumor primário: SPECT/TC análise quantitativa.....	38
4.4	Linfonodos.....	38
4.5	Avaliação dos linfonodos: SPECT/TC.....	39
4.6	Avaliação dos linfonodos: TC.....	42
4.7	Análise dos pacientes que não receberam quimioterapia neoadjuvante.....	53
5	Discussão.....	55
6	Conclusão.....	65
7	Anexos.....	67
	Anexo A Classificação do câncer de pulmão de células não pequenas segundo o manual de estadiamento de tumores da AJCC, sexta edição.....	68
	Anexo B Classificação do câncer de pulmão de células não pequenas segundo o manual de estadiamento de tumores da AJCC, sétima edição.....	70
	Anexo C Classificação dos Linfonodos Regionais no Estadiamento do Câncer de Pulmão adotada pela AJCC e UICC.....	72
	Anexo D Tabela de performance status do ECOG (<i>Eastern cooperative oncology group</i>).....	73
8	Referências.....	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação das cadeias dos linfonodos regionais para estadiamento do câncer de pulmão.....	5
Figura 2	Adenomegalia na TC de tórax e captação no hilo pulmonar esquerdo no SPECT/TC.....	46
Figura 3	Ausência de adenomegalia na TC de tórax e captação no hilo pulmonar esquerdo no SPECT/TC.....	47
Figura 4	Adenomegalia no hilo pulmonar na TC de tórax e captação no hilo pulmonar esquerdo no SPECT/TC.....	48
Figura 5	Adenomegalia no hilo pulmonar na TC de tórax e captação no hilo pulmonar esquerdo no SPECT/TC.....	49
Figura 6	Adenomegalia no hilo pulmonar na TC de tórax e captação no hilo pulmonar esquerdo no SPECT/TC.....	50
Figura 7	Adenomegalia em cadeia 5 do mediastino na TC de tórax e captação no mediastino no SPECT/TC.....	51
Figura 8	Captação no mediastino em cadeia paratraqueal direita (falso-positivo).....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Sensibilidade dos métodos invasivos de estadiamento das cadeias de linfonodos do mediastino.....	10
Tabela 2	SPECT/TC na análise do hilo.....	40
Tabela 3	SPECT/TC na análise dos linfonodos do hilo.....	40
Tabela 4	SPECT/TC na análise do mediastino.....	41
Tabela 5	SPECT/TC na análise dos linfonodos do mediastino.....	41
Tabela 6	TC na análise do hilo.....	42
Tabela 7	TC na análise dos linfonodos do hilo.....	43
Tabela 8	TC na análise do mediastino.....	43
Tabela 9	TC na análise dos linfonodos do mediastino.....	43
Tabela 10	Pacientes com metástases nos linfonodos do mediastino (n=7).....	44

RESUMO

Miziara JM. *Estadiamento mediastinal pré-operatório em câncer de pulmão de não pequenas células utilizando fusão de imagem SPECT/TC com ^{99m}Tc -SESTAMIBI*. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 80p.

INTRODUÇÃO: A avaliação do mediastino quanto à presença de metástases linfonodais é importante na escolha do tratamento dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células. Apesar da tomografia computadorizada ser o exame de imagem de escolha no estadiamento do câncer de pulmão, tem limitações conhecidas quanto à avaliação dos linfonodos regionais. O objetivo deste trabalho é avaliar a acurácia do SPECT/TC utilizando o radiofármaco ^{99m}Tc -sestamibi no estadiamento linfonodal do mediastino em pacientes com diagnóstico de carcinoma de pulmão de não pequenas células e candidatos a tratamento cirúrgico. **MÉTODOS:** Foi realizada coleta prospectiva de dados de 41 pacientes entre dezembro de 2006 a fevereiro de 2009. Os pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada de tórax e ao SPECT/TC com ^{99m}Tc -sestamibi no prazo máximo de 30 dias antes da cirurgia. O SPECT/TC foi considerado positivo quando havia captação no mediastino e a tomografia de tórax, quando havia linfonodos maiores do que 10 mm no menor eixo. Os resultados da interpretação do SPECT/TC com sestamibi e da TC de tórax foram comparados aos encontrados na patologia, definido como método padrão ouro. **RESULTADOS:** O SPECT/TC identificou de maneira correta seis dos 19 casos com envolvimento dos linfonodos hilares e um dos sete casos com metástases ganglionares no mediastino pela patologia. Os valores de sensibilidade, especificidade, valores de predição positivo e negativo para o ^{99m}Tc -sestamibi SPECT/TC na avaliação do hilo foram respectivamente de: 31,6%, 95,5%, 85,7% e 61,8% e para o mediastino de 14,3%, 97,1%, 50% e 84,6%. A tomografia de tórax encontrou sensibilidade para a análise dos linfonodos hilares e mediastinais de 47,4% e 57,1%, especificidade de 95,5%, e 91,2%, valores de predição positivo de 90% e 57,1% e negativo de 67,7% e 91,2%, respectivamente. **CONCLUSÃO:** Nos pacientes

com câncer de pulmão de não pequenas células com doença inicial e ressecável o SPECT/TC com ^{99m}Tc -sestamibi no estadiamento linfonodal do mediastino apresentou baixa sensibilidade e acurácia, apesar da alta especificidade. O SPECT/TC não adicionou informações relevantes à TC de tórax, que poderiam justificar o seu emprego no estadiamento pré-operatório do carcinoma de pulmão de não pequenas células.

Palavras-chave: Neoplasias pulmonares; linfonodos; Tecnécio Tc 99m sestamibi; Tomografia computadorizada de emissão de fóton único.

SUMMARY

Miziara JM. *Preoperative mediastinal staging in non-small cell lung cancer using image fusion SPECT/CT with ^{99m}Tc -Sestamibi*. [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011. 80p.

INTRODUCTION: The proper nodal staging of non-small cell lung cancer is important to choose the best treatment modality. Although CT is the first-line imaging test for primary staging of lung cancer, it is well known its limitations on mediastinum nodal staging. The aim was to evaluate the accuracy of SPECT/CT using ^{99m}Tc -sestamibi in the nodal staging of patients with non-small cell lung cancer and potential candidates towards surgical treatment. **METHODS:** A prospective data collection of 41 patients was conducted from December 2006 to February 2009. The patients underwent chest CT and SPECT/CT with ^{99m}Tc -sestamibi within 30 days interval before surgery. SPECT/CT was considered positive when there was focal uptake of sestamibi in the mediastinum and CT scan when there was lymph nodes larger than 10 mm in short axis. The results of SPECT/CT and CT were correlated with pathology findings after surgery. **RESULTS:** SPECT/CT correctly identified six of 19 cases with involvement of hilar lymph nodes and one of seven cases with nodal metastases in the mediastinum. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value for ^{99m}Tc -sestamibi SPECT/CT in the assessment of the hilum were respectively: 31.6%, 95.5%, 85.7% and 61.8% and for the mediastinum 14.3%, 97.1%, 50% and 84.6%. Chest tomography showed a sensitivity of hilar and mediastinal lymph nodes of 47.4% and 57.1%, specificity of 95.5% and 91.2%, positive predictive value of 90% and 57.1% and negative predictive value of 67.7% and 91.2%, respectively. **CONCLUSION:** SPECT/CT with ^{99m}Tc -sestamibi showed very low sensitivity and accuracy for nodal staging of patients with non-small cell cancer despite its high specificity. Moreover, the performance of SPECT/CT added no relevant information compared to CT that could justify its use in the routine preoperative staging of non-small cell lung carcinoma.

Keywords: Lung noplasm; Lymph nodes; Technetium Tc 99m sestamibi; Single photon emission computed tomography.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

Nos Estados Unidos, a mortalidade por câncer em pessoas com menos de 85 anos superou a morte por doenças cardíacas. No entanto, a incidência e a mortalidade por câncer diminuíram em ambos os sexos.¹ O câncer de pulmão é a segunda neoplasia mais incidente nos dois sexos, sendo a principal causa de mortalidade por câncer. A estimativa para o ano de 2009 era de que o câncer de pulmão seria responsável por 30% das mortes por câncer nos homens e 26% nas mulheres.¹ No sexo feminino, é a única neoplasia em que houve aumento da incidência e da mortalidade nos últimos anos, provavelmente relacionada ao aumento do tabagismo nesse sexo.¹

No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro (INCA), em 2010 deverão ocorrer 27 mil casos novos, sendo 17.800 no sexo masculino, segundo tumor mais comum, e 9.830 no sexo feminino, quarta neoplasia mais incidente.

Em 90% dos casos o carcinoma broncogênico está associado ao cigarro, sendo que 10% a 15% dos fumantes desenvolverão câncer de pulmão. Aproximadamente, 10% dos casos de neoplasias pulmonares ocorrem em indivíduos que nunca fumaram.² A exposição a fatores ocupacionais e ambientais também deve ser considerada, tais como: asbesto, radônio, arsênio, níquel, hidrocarbonetos aromáticos, poluição e radiação ionizante. Além disso, a associação entre esses

fatores, bem como a predisposição genética podem estar relacionados ao desenvolvimento do câncer de pulmão.³

1.2 Patologia

A classificação histológica dos tumores primários de pulmão foi desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde e compreende, de forma simplificada, dois subgrupos, que diferem pelo comportamento clínico e abordagem terapêutica, sendo eles: o carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC) e o carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC). O CPNPC é a nomenclatura utilizada para referir-se a três diferentes tipos histológicos, que são responsáveis por 80% dos casos, sendo eles: carcinoma espinocelular, carcinoma de grandes células e o adenocarcinoma com seu subtipo bronquíoloalveolar. Atualmente, o adenocarcinoma é o tipo histológico predominante nos dois sexos, em especial nas mulheres, homens jovens e em indivíduos que nunca fumaram.⁴

1.3 Estadiamento

O estadiamento do câncer de pulmão e das demais neoplasias é realizado pelo Sistema de Estadiamento Internacional (TNM) de Classificação de Tumores Malignos, que se baseia no tamanho e na invasão de estruturas pelo tumor primário (T), no envolvimento dos linfonodos regionais (N) e na disseminação tumoral sistêmica (M).

A classificação TNM para o câncer de pulmão em vigor até 2009 foi publicada em 1997 por Mountain e adotada pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela Union Internationale Contre le Cancer (UICC).⁵ (Anexo A) Em 2010, foi publicada a sétima edição da Classificação dos Tumores Malignos, baseada na análise de 67.725 casos de câncer de pulmão de não pequenas células. (Anexo B) Nesta última edição algumas alterações foram propostas em relação à classificação do tumor primário (T) e das metástases à distância (M), mas o estadiamento dos linfonodos regionais (N) não foi modificado. A ausência de disseminação para a drenagem linfática regional é classificada como N0, o envolvimento dos linfonodos hilares do mesmo lado do tumor primário como N1, dos linfonodos mediastinais também do mesmo lado da lesão como N2, e N3, quando há metástases hilares ou mediastinais contra laterais ao tumor ou em linfonodos supraclaviculares.⁶

Os linfonodos regionais do pulmão estão distribuídos em 14 cadeias de drenagem de acordo com sua localização e se estendem da região supraclavicular até o diafragma. A classificação mais utilizada é a proposta pela *American Thoracic Society* e modificada por Mountain-Dresler (MD-ATS):⁷ cadeia 1, linfonodos do mediastino superior; cadeia 2, paratraqueais altos; cadeia 3, pré-vasculares e retro-traqueais; cadeia 4, paratraqueais baixos; cadeia 5, sub-aórticos; cadeia 6, para-aórticos; cadeia 7, subcarinais; cadeia 8, para-esofágicos; cadeia 9, ligamento pulmonar; cadeia 10, hilares; cadeia 11, interlobares; cadeia 12, lobares; cadeia 13, segmentares e cadeia 14, sub-segmentares (Figura 1) (Anexo C).

Figura 1: Representação das cadeias dos linfonodos regionais para estadiamento do câncer de pulmão.⁷

A sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão está relacionada à extensão da doença no momento do diagnóstico. Na ausência de metástases à distância, a disseminação tumoral para os linfonodos mediastinais é um dos principais determinantes do prognóstico e da abordagem terapêutica.

Nos estádios iniciais, quando não há metástases para os linfonodos mediastinais e quando o tumor primário é ressecável (estádios IA, IB, IIA e IIB), o tratamento para os pacientes com condições clínicas e reserva pulmonar é cirúrgico, com sobrevida global em cinco anos variando entre 50% e 85%, com evidência de que o tratamento adjuvante com quimioterapia aumenta a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em cinco anos.⁸

A radioterapia exclusiva é utilizada quando o paciente recusa a cirurgia ou quando há comorbidades que contraindicam o procedimento. Em estudo de revisão,

que incluiu aproximadamente, 2000 pacientes com doença inicial ressecável, mas sem condições clínicas para a cirurgia, a sobrevida global em cinco anos variou de zero a 42%. Após a radioterapia, 11% a 43% dos pacientes morreram por causas não relacionadas ao câncer, o que reflete a condição clínica inferior dos pacientes com doença inicial que são tratados com radioterapia exclusiva, quando comparada aos pacientes tratados com cirurgia.⁹

O estágio III (IIIA e IIIB) é definido como doença loco-regional avançada, devido ao envolvimento dos linfonodos mediastinais (N2 ou N3) e/ou invasão de estruturas torácicas adjacentes ao tumor (T3 ou T4), na ausência de metástases à distância. Compreende um grupo heterogêneo e com tratamento controverso. Apesar de haver várias opções terapêuticas, nenhuma delas está associada a altas chances de cura, não havendo uma abordagem única que possa ser recomendada.

A avaliação do mediastino quanto à presença de metástases linfonodais é importante na seleção dos pacientes que podem se beneficiar da ressecção cirúrgica e por permitir a exclusão daqueles em que não há evidência de benefício com este tratamento.

Quando há envolvimento de linfonodos contralaterais ao tumor primário ou disseminação para as fossas supraclaviculares (N3), a doença é considerada irressecável, e o tratamento indicado é a associação de radioterapia e quimioterapia.¹⁰

A situação mais controversa está relacionada à presença de metástases no mediastino do mesmo lado do tumor primário (N2). Abordagem igual aos casos N3 é preconizada quando existe adenomegalia tumoral volumosa e irressecável.^{10,11} Quando há adenomegalia com aumento discreto e sem formação de conglomerados

pelos exames de imagem, ou quando a presença de metástases nos linfonodos é microscópica, mas confirmada pela mediastinoscopia pré-operatória, apesar da possibilidade da doença ser ressecável, não há consenso quanto à melhor conduta. As opções de tratamento são radioterapia e quimioterapia concomitantes exclusivas ou como neoadjuvância nos casos em que é possível a ressecção cirúrgica utilizando apenas lobectomia. Por outro lado, os pacientes com apenas envolvimento microscópico dos linfonodos mediastinais ipsolaterais ao tumor primário, são considerados potencialmente curáveis com a cirurgia, principalmente, se estes linfonodos não foram identificados na mediastinoscopia pré-operatória.¹¹ A quimioterapia adjuvante também está indicada nesta situação por aumentar a sobrevida global.⁸

O estadiamento adequado do mediastino também é essencial na definição da área a ser tratada nos pacientes que são submetidos à radioterapia. Yuan et al, em estudo fase III, mostraram aumento do controle local e sobrevida global em dois anos com o escalonamento da dose de radioterapia, que só foi possível, devido a não inclusão no campo de tratamento dos linfonodos estadiados clinicamente, como negativos.¹² Devido ao alto risco de envolvimento da drenagem regional nos tumores de pulmão é importante que o estadiamento seja eficaz, para que o risco de não tratar linfonodos positivos seja menor.

Os exames de estadiamento que poderiam ser considerados ideais na abordagem de um paciente com câncer, seriam aqueles de baixo custo, acessíveis a maioria dos centros médicos, com alta acurácia e com pouco desconforto e morbidade para o paciente.

1.4 Métodos de diagnóstico e estadiamento invasivos

O estudo histopatológico dos linfonodos é considerado método padrão ouro para avaliar a presença ou ausência de metástases no mediastino. Existem vários métodos invasivos que podem ser empregados com esta finalidade: mediastinoscopia, mediastinotomia anterior, aspiração transtorácica por agulha, ultrassom endobrônquico ou esofágico com aspiração por agulha e toracoscopia.¹³

A mediastinoscopia é o método invasivo mais empregado na avaliação do mediastino. Os linfonodos acessíveis a este exame são os paratraqueais altos e baixos, pré-traqueais e os subcarinais. Como há cadeias que não podem ser avaliadas pela mediastinoscopia, a sua sensibilidade média é de 80%, com valores que variam na literatura entre 44% e 97% e especificidade de 100%.¹³ A morbidade e a mortalidade são consideradas baixas, 2% e 0,08% respectivamente.¹³

Em tumores do lobo superior esquerdo é comum o envolvimento metastático dos linfonodos da janela aorto-pulmonar, que não são abordáveis pela mediastinoscopia. Nesta situação, a mediastinotomia anterior, procedimento realizado através de uma incisão no segundo ou terceiro espaço intercostal, pode aumentar a sensibilidade e diminuir os resultados falso-negativos do estadiamento invasivo dos tumores nesta localização. A sensibilidade com os dois exames é de 87%.¹³ Na avaliação de apenas um dos lados do mediastino, sob anestesia geral, a toracoscopia vídeo-assistida é outro método que pode ser utilizado, com sensibilidade que varia na literatura entre 37% e 100%.¹³

Há outros exames invasivos que podem ser empregados na avaliação dos linfonodos mediastinais. Com o ultra-som endoscópico esofágico com aspiração

por agulha, é possível o acesso às cadeias do ligamento pulmonar, esofágica, subcarinal e da janela aorto-pulmonar. A sensibilidade descrita é de 84%, falso negativo de 19% e especificidade de 99,5%.¹³ Os linfonodos que não podem ser abordados por este método, que são os mediastinais altos, paratraqueais altos e baixos e hilares, são acessíveis ao ultrassom endoscópico bronquial, que tem sensibilidade de 90%.¹³ Os dois métodos complementam-se e possibilitam o acesso a todas as estações de drenagem. As principais dificuldades estão relacionadas à disponibilidade dos equipamentos e de profissionais treinados para realizá-los.

A broncoscopia com biópsia transbrônquica e a biópsia transtorácica com agulha, em geral, não são empregadas de rotina. No primeiro caso por ser um procedimento realizado às cegas, ou seja, não ser guiado por exames de imagem, e por isso possuir baixa sensibilidade, e no segundo, pelo risco de promover pneumotórax (10% a 30%) e, pelo fato de muitas cadeias não serem acessíveis por este método.¹⁴

Assim, não há um único teste invasivo capaz de avaliar todo o mediastino, eles são complementares e a escolha entre os métodos irá depender da localização do tumor primário e de quais são as cadeias com maior risco de envolvimento, bem como morbidade e a disponibilidade de equipamento e equipe treinada. A Tabela 1 resume os valores de sensibilidade dos métodos invasivos de estadiamento do mediastino.

Tabela 1. Sensibilidade dos métodos invasivos de estadiamento das cadeias de linfonodos do mediastino.¹³

Método	Sensibilidade
Mediastinoscopia	80%
Mediastinoscopia e mediastinotomia	87%
Toracoscopia	37% - 100%
US endoscópico esofágico	84%
US endoscópico bronquial	90%

1.5 Métodos de diagnóstico e estadiamento não invasivos

Na tentativa de se limitar o uso de métodos invasivos, ou de pelo menos guiar a escolha do procedimento mais adequado para biópsia dos linfonodos, exames de imagem não invasivos podem ser utilizados, e incluem: tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), tomografia por emissão de pósitron (PET) e tomografia por emissão de fóton único. (SPECT).

1.5.1 Métodos morfológicos: Tomografia computadorizada e Ressonância Magnética

A tomografia computadorizada do tórax é o método de imagem mais empregado na avaliação do estadiamento TNM no câncer de pulmão e é, em geral, o primeiro exame a ser realizado. O critério diagnóstico quanto ao envolvimento do mediastino pelo tumor, baseia-se no tamanho dos linfonodos, principalmente, quando seu menor eixo é maior ou igual a dez milímetros. No entanto, gânglios pequenos e considerados normais por este critério podem conter células tumorais, e

processos inflamatórios e infecciosos podem ser responsáveis por linfonodos aumentados, limitando a eficácia diagnóstica deste exame.

Em meta-análise realizada por Toloza em 2003, em que foram avaliados 20 estudos com um total de 3.438 pacientes, procurou-se analisar a eficácia do método na avaliação do mediastino. Os autores relatam sensibilidade de apenas 57%, especificidade de 82% e valores de predição positivo e negativo de 56% e 83%, respectivamente.¹⁵

Em um estudo prospectivo do *Radiological Diagnostic Oncology Group* (RDOG), com 170 pacientes com diagnóstico de CPNPC, a sensibilidade da TC de tórax foi de 52% e a especificidade somente de 69% no estadiamento do mediastino. Este estudo também avaliou a acurácia da RM do tórax em detectar metástase linfonodal, com sensibilidade de 48% e especificidade de 64%.¹⁶

Grover, em um trabalho de revisão, não encontrou diferença de acurácia no estadiamento mediastinal entre a CT e a RM de tórax. A superioridade da RM seria apenas na avaliação quanto à invasão de estruturas nervosas e ósseas por tumores primários localizados no sulco superior do pulmão.¹⁷ Baseando-se nestes dados, para a análise de linfonodos, a RM pelo maior custo e menor facilidade de realização ainda não apresenta vantagens quando comparada à TC.

Assim, a acurácia da CT e da RM é insuficiente para indicar a melhor abordagem terapêutica. Quando pelos critérios radiológicos destes exames, a drenagem mediastinal for considerada suspeita para doença metastática, recomenda-se comprovação histológica de malignidade através de biópsia ou ressecção dos linfonodos suspeitos, para que o tratamento cirúrgico potencialmente curativo não seja excluído.

1.5.2 Métodos funcionais: Tomografia por emissão de pósitrons (PET)

A técnica de imagens tomográficas em medicina nuclear baseia-se na atividade metabólica dos tecidos e pode ser útil na identificação de alterações funcionais antes que alterações morfológicas sejam detectadas por exames radiológicos como a TC.

Mais recentemente, tem sido empregada a tomografia por emissão de pósitron (PET), que é uma técnica que produz imagens moleculares e que revela o metabolismo de distintos substratos pelos diversos tecidos tumorais. O equipamento possui um conjunto de detectores dispostos em forma de anel, e um sistema eletrônico que registra a detecção de pares de raios gama de 511 keV, que são emitidos em direções opostas, após ocorrer aniquilação entre um pósitron (e^+) e um elétron (e^-). O radioisótopo, ou traçador, como por exemplo, o flúor-18 é quimicamente incorporado a uma molécula biologicamente ativa como a fluorodeoxiglicose (FDG). Atualmente, estes equipamentos tornaram-se ainda mais versáteis pela integração a tomógrafos de alto desempenho, com excelente resolução espacial, o que tem permitido uma avaliação tanto morfológica quanto de metabolismo em uma mesma sessão (equipamentos denominados de PET/CT).¹⁸

O radiotraçador mais utilizado na obtenção de imagens pela tomografia por emissão de pósitron é o ^{18}F -FDG (^{18}F -Fluorodeoxiglicose), que é um análogo da glicose marcado com flúor-18. O FDG é absorvido e metabolizado pelas células tumorais de maneira análoga à glicose. Como as células tumorais malignas apresentam maior grau de metabolismo glicolítico comparativamente às células do tecido normal, nota-se maior acúmulo deste substrato nos focos tumorais nas imagens de PET. Outro fator que explica esse maior grau de atividade metabólica

nos tumores deve-se a maior expressão de proteínas transportadoras de glicose (GLUTs) e das enzimas responsáveis pela glicólise nas células tumorais.¹⁸ Contudo, de forma distinta ao que ocorre com a glicose absorvida da dieta, a FDG é fosforilada em ^{18}F -FDG-6-Fosfato pela enzima hexoquinase-II, porém não é metabolizada dentro do ciclo de Krebs para produção de energia. Ela fica portanto, aprisionada no interior da célula tumoral tempo suficiente para que as imagens metabólicas possam ser adquiridas.

A captação de FDG pela célula tumoral reflete também o grau de proliferação celular, confirmado pelo elevado índice de correlação do grau de captação da FDG com nível de expressão imunohistoquímica do marcador de proliferação celular Ki-67.¹⁹

Vansteenkiste, em estudo prospectivo que incluiu 50 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, mostrou maior acurácia da PET com FDG no estadiamento do mediastino quando comparado à TC de tórax. A sensibilidade dos dois métodos, no entanto, foi de 67%. Apenas quando a imagem da PET foi correlacionada visualmente à da TC, a PET teve sua sensibilidade aumentada para 93%, o que sugere que a adição da imagem anatômica da TC pode melhorar a acurácia das imagens moleculares. A especificidade da PET foi de 97%, valores de predição positivo e negativo de 93% e 97%.²⁰

Konishi avaliou 54 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células e estadiamento pré-operatório com TC de tórax e PET com FDG. Os resultados dos exames foram comparados com a avaliação histopatológica dos linfonodos. A TC mostrou sensibilidade, especificidade, valor de predição positivo e negativo de: 55%, 96%, 55% e 96%, respectivamente. A PET encontrou valores

superiores: sensibilidade de 73%, especificidade de 98%, valor de predição positivo e negativo de 70% e 98%. Houve três casos de resultado falso-negativo com a PET, justificado pelos autores pela presença de poucas células tumorais nos linfonodos comprometidos e pelo diâmetro inferior a 15 mm.²¹

Perigaud, em publicação recente, estudou a eficácia da PET/CT no estadiamento pré-operatório do mediastino em 51 pacientes com CPNPC. A sensibilidade foi de 40% e a especificidade de 85%. Os resultados falso-positivos estavam relacionados à presença de processo inflamatório e o grande número de falso-negativos ao comprometimento microscópico dos linfonodos. Os autores concluem que a sensibilidade da PET/CT com ⁽¹⁸⁾FDG é baixa nos pacientes que são selecionados para a cirurgia.²²

Toloz, em metanálise de 2003, avaliou a acurácia de exames não invasivos no estadiamento do mediastino. A análise dos linfonodos com a PET incluiu 18 estudos, com número de pacientes variando de 23 a 102 e um total de 1045 pacientes. A sensibilidade, especificidade, valor de predição positivo e negativo foram: 84%, 89%, 79% e 93%. Foram analisados também três estudos em que a PET e a TC foram combinados para avaliar o mediastino. A sensibilidade variou de 78% a 93%, a especificidade de 82% a 93%, o valor de predição positivo de 83% a 93% e negativo de 88% a 93%. O autor conclui que apesar de apenas três estudos terem sido analisados, com apenas 152 pacientes no total, a combinação dos dois exames parece ser melhor do que quando utilizados separadamente para avaliação não invasiva do mediastino.¹⁵

Em metanálise que englobou 39 estudos, com número médio de 51 pacientes por estudo, com diagnóstico ou suspeita de câncer de pulmão de não

pequenas células, a sensibilidade da PET com FDG foi de 85% e a especificidade de 90%. A tomografia de tórax mostrou sensibilidade e especificidade de 61% e 79%, respectivamente. Com base nos dados de 14 estudos, também foi avaliada a influência do tamanho do linfonodo avaliado pela TC, na acurácia da PET. A sensibilidade da PET foi de 91% quando havia linfonodos aumentados na TC e de 75% quando não, e a especificidade foi de 78% e 93% respectivamente, mostrando que em pacientes com linfonodos aumentados a taxa de resultados verdadeiros e falso-positivos é maior, com consequente aumento de sensibilidade e diminuição da especificidade.²³

Em outra metanálise com 17 estudos incluídos, a acurácia da TC de tórax foi comparada à da PET no estadiamento do mediastino em 833 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células. Todos os estudos incluídos reportaram maior acurácia da PET em relação à TC. A sensibilidade e a especificidade da PET foram de 83% e 92% e da TC de 59% e 78%. Esta metanálise mostrou que o valor de predição positivo da PET não é alto o suficiente para dispensar a confirmação pelo exame histopatológico do linfonodo suspeito.²⁴

Assim, a PET com FDG, possui sensibilidade e especificidade superiores a TC de tórax e é considerada o exame de imagem mais acurado no estadiamento dos pacientes com câncer de pulmão. Possui alto valor de predição negativo portanto, pode dispensar a confirmação histológica, desde que o tumor primário capte o radiofármaco e que não seja central ou associado à adenomegalia hilar importante, o que poderia mascarar a presença de captação no mediastino.²⁵

No entanto, há limitações relacionadas ao valor de predição positivo, pois pode haver captação do FDG na presença de doença pulmonar inflamatória, como

silicose, doenças granulomatosas e processos infecciosos. Nessa situação, recomenda-se a confirmação por biópsia do linfonodo captante, para que não seja negado o tratamento cirúrgico curativo a pacientes sem metástase mediastinal.²⁵ A sensibilidade também pode ser menor quando a metástase linfonodal for microscópica.²² Em nosso meio, o emprego da PET está restrito a poucas instituições, tanto pelo custo dos equipamentos quanto pela disponibilidade do ^{18}F -FDG.

1.5.3 Métodos funcionais: Tomografia por emissão de fóton único (SPECT)

Como alternativa, existem outros radiofármacos disponíveis para diagnóstico em oncologia em que se utiliza o sistema de aquisição de imagem convencional através das câmaras de cintilação, com a possibilidade de uso da técnica SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) como forma complementar de avaliação. Com a tecnologia atual, o SPECT fornece uma representação tridimensional do órgão ou volume a ser analisado, o que possibilita visualizar a imagem reconstruída em múltiplos planos e separar estruturas que se sobrepõem em um plano. Além disso, o acesso a esta forma de obtenção de imagem é bastante amplo por ser difundido em todo o país.

O Sestamibi (*hexakis-2-methoxyisobutyl-isonitrile*), marcado com o radionuclídeo tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi), é um cátion lipofílico empregado rotineiramente na obtenção de imagens de perfusão miocárdica. Não é entretanto, específico para o músculo cardíaco, pois também há captação em outros órgãos, como o fígado, rins, tireóide e músculo esquelético.

A captação do radiofármaco pelas células pode ser explicada pelo potencial negativo da membrana plasmática e da mitocôndria, onde se acumula. A carga positiva do ^{99m}Tc -sestamibi permite a interação com o grande potencial negativo das membranas plasmática e mitocondrial das células. As células tumorais malignas apresentam alto potencial transmembrana plasmática e mitocondrial, secundário ao maior metabolismo dos tumores, o que poderia explicar o acúmulo do radiofármaco nesses tecidos.²⁶ Além disso, sua propriedade lipofílica facilita o processo de difusão passiva através da membrana. A captação também poderia ser explicada pelo maior fluxo sanguíneo e permeabilidade capilar nos tumores.²⁷

Em 1988, um estudo procurou avaliar a cinética da captação do sestamibi em tumores malignos do pulmão, e demonstrou que o pico de concentração do radiofármaco nas neoplasias pulmonares ocorre no primeiro minuto após sua administração, e se mantém por pelo menos 30 minutos, o que possibilitaria a aquisição precoce das imagens funcionais.²⁸

Posteriormente, em estudo publicado em 1993 com uma amostra de 54 pacientes, foi proposto utilizar o SPECT com sestamibi para diferenciar lesões pulmonares malignas de benignas. Os resultados não foram satisfatórios. A sensibilidade, especificidade e acurácia da técnica foram de apenas 65%, 57% e 70% respectivamente, e não houve relação entre a captação e o tamanho do tumor.²⁹

Por outro lado, em estudo que incluiu 25 pacientes com nódulos pulmonares solitários com tamanho médio de 2,38 cm, o SPECT com sestamibi mostrou especificidade e valor de predição positivo na detecção de doença maligna de 100%. A sensibilidade e o valor de predição negativo foram de 85,7% e 57%,

respectivamente. Na avaliação quantitativa dos nódulos houve correlação entre o tamanho dos mesmos, e a intensidade de captação do sestamibi.³⁰

Resultado semelhante foi encontrado por Sergiacomi, em 23 pacientes com nódulo pulmonar solitário. O SPECT/TC com sestamibi identificou corretamente 10 de 11 lesões tumorais e 11 de 12 lesões benignas. A sensibilidade e a especificidade foram de 90,9% e 91,6% respectivamente, com apenas um resultado falso negativo, em um tumor com 8 mm, e um falso positivo.³¹

O papel do sestamibi no diagnóstico de lesões pulmonares foi avaliado em estudo recente, em que 79 pacientes com nódulos indeterminados pela TC de tórax foram submetidos ao SPECT cinco minutos após ter sido administrado o radiofármaco. O diagnóstico de neoplasia maligna foi confirmado pela patologia em 60 casos, destes, houve captação do sestamibi pelo tumor em 55 (91,6%). Nódulos benignos foram diagnosticados em 19 casos, o SPECT foi negativo em 14 (73,7%). A sensibilidade, especificidade, valor de predição positivo e negativo foram: 91%, 73%, 91% e 73%. Em 57 pacientes em que o diagnóstico de câncer foi confirmado, a presença de metástases no mediastino foi avaliada por mediastinoscopia ou toracotomia. Em três casos havia metástases nos linfonodos, sendo que em dois casos o SPECT foi positivo. Em nenhum dos casos sem envolvimento dos gânglios o SPECT foi positivo. O estudo não faz referência ao tamanho dos linfonodos.³²

Chiti, em 1996, estudou a acurácia do SPECT com sestamibi em relação à TC de tórax no estadiamento do mediastino em 36 pacientes, destes 30 apresentavam lesões pulmonares malignas, sendo 26 CPNPC, dois casos de carcinoma de pulmão de pequenas células, um tumor carcinóide e uma metástase

de câncer gástrico. Foram incluídos também seis casos de doença benigna, sendo um caso de amartocndroma e cinco lesões inflamatórias. O SPECT identificou 10 de 11 pacientes com e 21 de 25 sem metástases mediastinais, com sensibilidade e especificidade de 91% e 84%. A TC mostrou sensibilidade e especificidade de 73% e 60%. O mediastino foi avaliado por toracotomia em 31 dos casos, não havendo descrição do número de linfonodos ressecados e o tamanho dos mesmos.³³

No maior estudo que avaliou a acurácia do sestamibi, em 116 pacientes com lesões pulmonares suspeitas para câncer, o SPECT mostrou captação do radiofármaco em 88% dos casos de câncer e em nenhum paciente com doença benigna. A especificidade e o valor de predição positivo do SPECT para a lesão primária foi 100%. A sensibilidade, valor de predição negativo e acurácia foram: 89,8%, 62,9% e 91,4%. Foi avaliado também a acurácia do SPECT no estadiamento mediastinal apenas nos pacientes com câncer e com captação do sestamibi na lesão primária. A especificidade e o valor de predição positivo foram de 100%, acurácia de 89%, valor de predição negativo de 87% e a sensibilidade de apenas 54,5%. Não houve diferença entre o SPECT e a TC de tórax na avaliação do mediastino quanto à sensibilidade e à acurácia, no entanto a especificidade foi maior com sestamibi.³⁴

Apesar dos resultados animadores com o sestamibi, principalmente em relação a sua especificidade, existem algumas dificuldades em relação à análise das imagens do mediastino. A principal se refere à resolução espacial limitada do SPECT, que torna difícil localizar a cadeia de captação do radiofármaco e determinar o número de linfonodos comprometidos. Além disso, as estruturas vasculares do mediastino e a área cardíaca, onde há captação fisiológica do

radiofármaco, interferem na interpretação correta das imagens, e podem ocasionar resultados falso-positivos e diminuir a capacidade diagnóstica do método.

A associação das imagens funcionais com informações anatômicas da TC pode ser útil por auxiliar a interpretação do SPECT, de forma análoga com o que ocorre com a tecnologia PET, fornecendo dados mais precisos sobre a localização e a extensão de lesões tumorais. O ideal é que a fusão das imagens seja realizada em um único aparelho que adquira os dois tipos de dados. Assim, o paciente não precisa se mover ou mudar de posição, possibilitando o registro preciso das imagens. Os aparelhos híbridos possuem um detector duplo, com uma câmara de cintilação e um tomógrafo de baixa dose. De maneira sequencial os dados da TC e do SPECT são adquiridos. As duas imagens são fundidas, gerando imagens do SPECT sobrepostas aos planos anatômicos correspondentes.

Em oncologia, o SPECT/TC mostrou-se útil no diagnóstico e estadiamento de algumas patologias, tais como tumores neuroendócrinos, tumores diferenciados de tireóide e linfomas. A fusão dos dados funcionais com as informações anatômicas permitiu uma melhor interpretação das imagens, por ajudar a diferenciar áreas de captação fisiológica de aparente captação patológica, melhorar a localização anatômica da região de captação e identificar outros sítios de doença. Nos tumores neuroendócrinos, estudos mostraram que a SPECT/TC aumentou a acurácia na interpretação das imagens em metade dos casos, com mudança de conduta na abordagem em aproximadamente 25% dos pacientes.³⁵

Os primeiros trabalhos que avaliaram a fusão do SPECT com TC em câncer de pulmão utilizaram anticorpos marcados com material radioativo. As imagens do SPECT e da TC não eram adquiridas em aparelhos híbridos, e os dados eram

fundidos posteriormente, baseando-se em marcadores externos e referências anatômicas. Em um estudo com 14 pacientes, com diagnóstico de câncer de pulmão de não pequenas células, as imagens do SPECT com anticorpo marcado com tecnécio foram registradas com os dados da TC. A fusão ajudou a diferenciar áreas de captação fisiológica de atividade tumoral em 50% dos pacientes. Em sete de oito casos com adenomegalia mediastinal na TC, houve captação identificada na fusão.³⁶

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é avaliar a acurácia do SPECT/TC utilizando o radiofármaco ^{99m}Tc -sestamibi no estadiamento linfonodal do mediastino em pacientes com diagnóstico de carcinoma de pulmão de não pequenas células e candidatos a tratamento cirúrgico.

MÉTODO

3 MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, com coleta prospectiva de dados, de dezembro de 2006 a fevereiro de 2009, realizado nos departamentos de medicina nuclear, cirurgia torácica, radiologia e patologia da Fundação Pio XII, Hospital de Câncer de Barretos-SP. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, e todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Pós-informado aprovado por este mesmo comitê.

Os critérios de inclusão foram:

Pacientes de ambos os sexos;

Pacientes com idade superior a 18 anos;

Pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma de pulmão de não pequenas células (carcinoma espinocelular, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células) ou com lesões pulmonares fortemente suspeitas para neoplasia;

Pacientes com indicação de ressecção cirúrgica, ou seja, com estádios clínicos I, II e IIIA, classificados pela sexta edição do TNM (Anexo A) e com *performance status* que permitiu o procedimento (PS ECOG zero ou 1); (Anexo D).

Pacientes que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídos do estudo:

Pacientes cujo diagnóstico de carcinoma de não pequenas células não foi confirmado após ressecção cirúrgica;

Pacientes com estágio IIIA, mas com adenopatia mediastinal extensa formando conglomerado linfonodal, considerado irresssecável;

Pacientes em período gestacional ou em lactação.

3.1 Avaliação Clínica

A avaliação clínica dos pacientes incluiu: exame físico, exames laboratoriais, avaliação cardiológica, broncoscopia nos casos indicados, ou seja, quando as lesões pulmonares eram consideradas acessíveis a este método, cintilografia óssea, tomografia computadorizada de tórax e abdome superior, ressonância magnética ou tomografia de crânio e SPECT/TC do tórax.

3.2 Método de Biópsia

Após identificação de lesão suspeita na TC de tórax, o diagnóstico patológico foi realizado por:

Broncoscopia: em lesões centrais e acessíveis a este método pelo critério do cirurgião torácico;

Punção trans-torácica com agulha guiada pela TC de tórax;

Toracotomia: quando os dois métodos acima citados foram julgados inadequados para coleta de material;

A mediastinoscopia não foi realizada para diagnóstico ou estadiamento dos pacientes por não ser procedimento padronizado pelo departamento de cirurgia torácica da Instituição onde foi feito o estudo.

3.3 Medicina Nuclear: SPECT/TC

3.3.1 Instrumentação

As aquisições de imagens tomográficas foram realizadas por emissão de fótons e por transmissão pela tomografia computadorizada, em equipamento híbrido da empresa GE Medical System, modelo Millennium VG-Hawkeye.

SPECT: as imagens de emissão foram adquiridas utilizando dois detectores planos, com colimadores de baixa energia e alta resolução (VPC-45). As imagens foram adquiridas com quadros a cada 20 segundos, ângulo de 3°, em órbita circular de 180° por detector, utilizando matriz de 128 X 128. O equipamento foi calibrado para o fotopico de 140 keV, com janela de 20%.

TC: é um tomógrafo não dedicado de 3ª geração. Os cortes possuem espessura de 10 mm (máximo 40 cortes), gerados através da transmissão de um feixe de raios-x, produzido por uma corrente máxima de 2,5 mA, potencial de 140 kV e 2,6 rotações por minuto.

O radiofármaco utilizado para obtenção das imagens de emissão foi o ^{99m}Tc -sestamibi, Cardiolite®. O preparo, marcação e controle de qualidade foram realizados seguindo as instruções do fabricante (Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, Massachusetts, USA). Uma dose padrão de 1110 MBq (30 mCi) de ^{99m}Tc -sestamibi foi administrada por via intravenosa em cada paciente.

3.3.2 Aquisição de Imagens

As imagens foram adquiridas com os pacientes em posição supina e com os membros superiores elevados, 10 minutos após administração do radiofármaco.

3.3.3 Processamento

Os dados brutos dos exames SPECT e TC de todos os pacientes foram transferidos do equipamento de aquisição para uma estação de trabalho eNTEGRA (General Electric Healthcare), tendo sido utilizado para processamento as ferramentas fornecidas pelo fabricante. Foi realizado protocolo de processamento em modo iterativo em 2-D padronizado (OSEM), no qual a reconstrução das imagens foi feita após um pré-processamento automático que inclui reconstrução das imagens SPECT planas, reformatação dos cortes funcionais e anatômicos de acordo com o tipo de órgão, e criação de imagens de projeção de intensidade máxima. O filtro empregado neste estudo foi o Butterworth, com frequência de Nyquist de corte de 0,28 e ordem 10. Depois deste passo inicial foi realizada a reorientação das imagens, com a obtenção dos cortes transversal, coronal e sagital. Não foi realizada correção de atenuação.

3.3.4 Interpretação

Todas as imagens foram interpretadas por dois médicos nucleares de forma independente, e cegos em relação à tomografia de tórax e à patologia. Nos casos em que houve divergência no laudo, as imagens foram revistas pelos dois profissionais até um consenso ser alcançado.

Os seguintes aspectos foram analisados referentes à lesão pulmonar (tumor primário):

1. Localização: se nos lobos superiores direito ou esquerdo, inferiores direito ou esquerdo ou no lobo médio.
2. Captação: presente ou ausente.
3. Análise qualitativa: avaliação visual subjetiva quanto à intensidade da captação, que foi classificada em discreta, moderada ou intensa. Como parâmetro, a

captação na lesão pulmonar foi comparada à captação fisiológica em estruturas torácicas da seguinte forma: 1) intensa, se semelhante à captação na área cardíaca, 2) moderada, se menor do que a captação na área cardíaca e maior ou semelhante à captação hepática, 3) discreta, se menor do que a captação hepática, mas maior do que a de partes moles. A intensidade de captação foi correlacionada com a histologia e o tamanho do tumor.

4. Análise semi-quantitativa: obtida através da delimitação de regiões de interesse (ROI) nas lesões pulmonares que captaram o radiofármaco e em área do pulmão contralateral considerada normal, para registro do valor máximo de contagens contido em cada ROI. Foi realizada comparação entre o número de contagens na lesão pulmonar (T), com número de contagens no pulmão oposto (P), expressa pela razão entre contagens na lesão, menos contagens no pulmão oposto, dividido pelo valor de contagens na lesão ($T-P/T$). Esta análise foi correlacionada com a histologia, com o tamanho do tumor e com tamanho do tumor dividido em três categorias: menor ou igual a 3,0 cm, maior que 3,0 cm e menor ou igual a 7,0 cm e maior que 7,0 cm.

Em relação à análise dos linfonodos, os seguintes aspectos foram avaliados:

1. Presença ou não de captação no mediastino: os linfonodos foram considerados metastáticos e o exame positivo quando houve hiperconcentração do radiofármaco no mediastino e/ou nas regiões hiliares. As imagens de transmissão foram utilizadas para ajudar na exclusão de áreas de captação fisiológica;
2. Análise qualitativa da captação: análise visual subjetiva quanto à intensidade da captação, que também foi classificada em discreta, moderada ou

intensa, seguindo os mesmos parâmetros utilizados na avaliação da lesão pulmonar primária;

3. Análise semi-quantitativa: foi realizada da mesma forma que a aplicada na lesão primária, comparando a captação do radiofármaco no linfonodo com a captação no pulmão;

4. Identificação das áreas de captação das cadeias linfonodais: as áreas onde houve captação do radiofármaco no mediastino foram identificadas de acordo com o sistema internacional adotado pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e pelo *International Union Against Cancer* (UICC). (Anexo B)

3.4 Radiologia

3.4.1 Instrumentação

Os exames foram realizados em um tomógrafo helicoidal com uma linha de detectores, modelo Hispeed (GE, Milwaukee), com tempo mínimo de rotação de 0,8 segundos. Os exames foram realizados após revisão do questionário sobre antecedentes alérgicos ao iodo e após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido específico para a TC com contraste.

3.4.2 Protocolo de exame

- 1 Obtenção de imagem de referência (*scout*): utilizada para planejamento dos cortes tomográficos axiais, estendendo-se da região cervical inferior até a região lombar superior, com inclusão das glândulas adrenais.
- 2 Fase de administração endovenosa de contraste: após administração de contraste iodado endovenoso na dose de 1,0 ml/kg, as imagens foram adquiridas no modo helicoidal, com espessura de corte de 7 mm, pitch de 1,5 e reconstrução com espessura de 5 mm, com janelas pulmonar e para o mediastino.

3.4.3 Interpretação

As imagens foram avaliadas por dois radiologistas independentes e experientes, de forma cega em relação ao SPECT e aos achados histopatológicos. Nos casos em que houve divergência no laudo, as imagens foram revistas pelos dois profissionais até um consenso ser alcançado.

Linfonodos maiores do que 10 mm em seu menor eixo, no plano axial, foram considerados suspeitos para metástase. As cadeias linfonodais foram identificadas segundo o sistema internacional adotado pela AJCC e pela UICC.

(Anexo B)

3.5 Toracotomia

O procedimento cirúrgico para diagnóstico e tratamento foi realizado no prazo máximo de 30 dias após a tomografia e o SPECT/TC do tórax. O tipo de ressecção a ser realizada, ou seja, lobectomia, pneumectomia ou bilobectomia foi

definido pela equipe de cirurgia torácica de acordo com a extensão loco-regional do tumor.

Dissecção linfonodal sistemática do mediastino foi empregada para adequado estadiamento patológico de acordo com a localização do tumor primário. Para tumores do pulmão direito a abordagem mínima deveria incluir os linfonodos: hilares direitos, paratraqueais direitos altos e baixos, subcarinais e paraesofágicos. Tumores do pulmão esquerdo: linfonodos hilares esquerdos, paratraqueais baixos, janela aortopulmonar, paraórticos, subcarinais e paraesofágicos.

Os linfonodos ressecados foram identificados de acordo com a cadeia de origem, fixados em formol e encaminhados para análise histopatológica.

3.6 Patologia

O material proveniente do procedimento cirúrgico permaneceu fixado em formol por um período aproximado de 24 horas, de acordo com o protocolo do serviço de patologia.

As características macroscópicas do tumor primário e dos linfonodos foram avaliadas e anotadas por um técnico treinado em patologia. Em relação ao tumor primário foram descritas as observações referentes à medida do maior diâmetro da lesão e sua relação com estruturas adjacentes ressecadas, tais como pleura e parede torácica.

Os linfonodos foram separados de acordo com a cadeia de origem e realizou-se secção de cada estrutura a cada cinco milímetros.

Após desidratação em álcool e diafanização em xilol, o material foi incluído em parafina. Foram realizados cortes histológicos do tecido incluído em parafina a cada cinco micrômetros e o material foi corado com hematoxilina e eosina (HE). O diagnóstico histopatológico foi realizado por um patologista experiente em neoplasias pulmonares. O maior diâmetro da metástase nos linfonodos foi anotado e subdividido em dois grupos: menor que 10 mm e maior ou igual a 10 mm.

3.7 Análise Estatística

Os resultados da interpretação do SPECT/TC com sestamibi foram comparados aos encontrados na patologia, método definido como padrão ouro, e sua eficácia diagnóstica foi determinada através do cálculo da sensibilidade, especificidade e valores de predição positivo e negativo. A mesma avaliação foi realizada para avaliar a acurácia da TC de tórax. As análises descritivas foram realizadas através de medidas de tendência central, dispersão, frequências absolutas e relativas.

Para avaliar a concordância interobservador foi calculado o índice de Kappa. Na análise de correlação entre variáveis numéricas foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. O teste de qui-quadrado foi utilizado para avaliar a relação entre variáveis categóricas e os testes não-paramétricos de Kruskal Wallis e Mann-Whitney para avaliar-se a relação entre variáveis numéricas e categóricas. O nível de significância dos testes foi fixado em 0,05.

As análises foram realizadas no software SPSS versão 18.0.

Definições:

1. Sensibilidade: proporção de pacientes com comprometimento dos linfonodos pela patologia e com o exame de imagem positivo;
2. Especificidade: proporção de pacientes sem comprometimento dos linfonodos pela patologia e com o exame de imagem negativo;
3. Valor de predição positivo: probabilidade de que um indivíduo com exame de imagem positivo tenha o comprometimento dos linfonodos na patologia;
4. Valor de predição negativo: probabilidade de que um indivíduo com exame de imagem negativo, não tenha o comprometimento dos linfonodos na patologia.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

No período de Dezembro de 2006 a Fevereiro de 2009, 46 pacientes com lesões pulmonares potencialmente ressecáveis foram incluídos no estudo. Desses, cinco pacientes foram excluídos. Em um caso, o resultado anátomo-patológico revelou tratar-se de tumor carcinóide, em outro, a TC de tórax não foi realizada no Hospital de Câncer de Barretos e em três casos o SPECT não foi realizado.

A idade média dos 41 pacientes foi de 62,6 anos, mediana de 63 anos (idade mínima de 45 anos e máxima de 78 anos), sendo 28 (68,3%) pacientes do sexo masculino e 13 (31,7%) do sexo feminino.

O diagnóstico histopatológico foi realizado em 24 casos por toracotomia (58,5%), em 11 (26,8%) por punção por agulha fina e em seis (14,6%) por broncoscopia. Todos os pacientes foram submetidos à toracotomia para tratamento cirúrgico. Em 33 (80,4%) casos a lobectomia foi o tipo de cirurgia realizada, quatro (9,8%) pacientes foram submetidos à bilobectomia e quatro (9,8%) à pneumectomia.

O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais prevalente (n=22), seguido do carcinoma espinocelular (n=13), carcinoma bronquíolo-alveolar (n=5), carcinoma adenoescamoso (n=1) e carcinoma de não pequenas células cujo subtipo não foi identificado (n=1). Em um mesmo paciente foram diagnosticadas duas lesões em lobos pulmonares diferentes, sendo uma lesão carcinoma espinocelular, e a outra, adenocarcinoma. Portanto, foram analisadas 42 lesões pulmonares primárias em 41 pacientes.

4.1 Tumor Primário

Em 52,4% dos casos, o tumor primário estava localizado no pulmão direito e em 47,6%, no pulmão esquerdo. Em 16 (38,1%) casos a lesão originou-se no lobo superior direito, em dez (23,8%) no lobo superior esquerdo, em dez (23,8%) casos no lobo inferior esquerdo, quatro (9,5%) no lobo inferior direito e em dois (4,8%) casos no lobo médio. O tamanho médio das lesões pulmonares no maior diâmetro foi de 4,7 cm, mediana de 4,3 cm, tamanho mínimo de 1,5 cm e máximo de 11,5 cm e com desvio padrão de 2,4. Em relação ao estadiamento do tumor primário (T), nove (21,4%) lesões foram classificadas como T1; 23 (54,8%) como T2; nove (21,4%) T3 e um (2,4%) caso como T4.

4.2 Tumor Primário: SPECT/TC análise qualitativa

Houve captação do radiofármaco em 39 das 42 lesões pulmonares (92,8%), em grau discreto (31 casos) e moderado (oito casos). Não houve captação intensa em nenhum dos casos. Em três pacientes (7,2%), o tumor primário não captou o sestamibi. O tamanho médio das lesões não captantes foi de 1,9 cm, com tamanho mínimo de 1,5 cm e máximo de 2,5 cm, sendo um caso de CEC, um adenocarcinoma e um carcinoma de não pequenas células sem identificação do subtipo histológico. O tamanho médio das lesões captantes foi de 5,0 cm, com tamanho mínimo de 2,0 cm e máximo de 11,5 cm. A captação ou não do radiofármaco no tumor primário foi influenciada pelo tamanho da lesão, sendo que o tamanho médio das lesões não captantes foi significativamente menor do que o

tamanho médio das lesões captantes ($p = 0,009$). No entanto, não houve diferença entre a intensidade de captação (discreta ou moderada) e o tamanho do tumor ($p = 0,8$) e entre a intensidade de captação e o tipo histológico do tumor ($p = 0,2$).

4.3 Tumor Primário: SPECT/TC análise quantitativa

Quanto à análise quantitativa, o índice de captação no tumor primário variou de 0,17 a 0,76, com média de 0,50. Não houve correlação entre o índice de captação e o tamanho do tumor, com coeficiente de correlação de 0,081 e $p=0,6$. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre o índice de captação e lesões tumorais primárias menores ou iguais a 3,0 cm, maiores que 3,0 cm e menores ou iguais a 7,0 cm ou maiores que 7,0 cm, ($p=0,8$). O tipo histológico também não influenciou o índice de captação ($p=0,55$).

4.4 Linfonodos

Em todos os casos foi realizada dissecação sistemática do mediastino e do hilo pulmonar. O número médio de linfonodos hilares ressecados foi de 10,3, com mínimo de dois e máximo de 28, com desvio padrão de 4,9. O número médio de linfonodos mediastinais dissecados foi de 22,3, sendo o mínimo de quatro e máximo de 44 linfonodos e desvio padrão de 10,1.

Dos 41 pacientes, 19 (46,3%) apresentaram metástases nos linfonodos hilares e em sete (17,7%) nos linfonodos mediastinais pela patologia, que foi o método considerado como padrão ouro. Dos sete pacientes com metástases nos

linfonodos do mediastino, seis também apresentavam metástases no hilo, assim, houve apenas um caso de metástase em mediastino sem haver comprometimento dos linfonodos hilares (*skip metastasis*).

Nos 19 pacientes com metástases nos linfonodos hilares, em 12 (63,1%), as metástases eram menores do que 10 mm e em sete (36,9%) havia metástase em pelo menos um linfonodo do hilo maior ou igual a 10 mm. Nos sete casos com metástases nos linfonodos do mediastino, em quatro (57,1%) havia metástase maior ou igual a 10 mm em pelo menos uma cadeia e em três (42,9%) as metástases eram menores do que 10 mm.

Em relação ao estadiamento patológico dos linfonodos, 21 (51,3%) pacientes não tinham metástases regionais, portanto foram classificados pelo sistema TNM como pN0, 13 (31,7%) apresentavam metástases apenas nos linfonodos hilares e foram estadiados como pN1 e sete (17%) pacientes foram classificados como pN2 por haver metástases nos linfonodos do mediastino.

4.5 Avaliação dos Linfonodos: SPECT/TC

O SPECT/TC com sestamibi identificou de maneira correta seis dos 19 casos com envolvimento dos linfonodos hilares. (Tabela 2) Em quatro desses seis casos, as metástases nos linfonodos hilares eram maiores ou iguais a 10 mm, e em dois eram menores do que 10 mm. Nos 13 casos em que o SPECT foi falsamente negativo, em dez, as metástases eram menores que 10 mm.

Em 22 casos, não havia envolvimento dos linfonodos do hilo pela patologia, sendo que o sestamibi estadiou corretamente 21 destes casos. (Tabela 2)

Houve, portanto, um resultado falso-positivo, que na análise patológica do linfonodo mostrou processo reacional, com presença de histiocitose sinusal, hiperplasia folicular e antracose. Esse resultado falso-positivo ocorreu em um paciente que não recebeu quimioterapia neoadjuvante.

Tabela 2. SPECT/TC na análise do hilo.

	Metástases para os linfonodos do Hilo pela análise histopatológica		total
	Sim	Não	
SPECT/TC			
Sim	6	1	7
Não	13	21	34
Total	19	22	41

Os valores de sensibilidade, especificidade, valores de predição positivo e negativo para o sestamibi na avaliação do hilo estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. SPECT/TC na análise dos linfonodos do hilo.

<i>Exame</i>	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
SPECT/TC	31,6%	95,5%	85,7%	61,8%

Em relação ao estadiamento do mediastino pelo SPECT/TC, o método avaliou corretamente, apenas um dos sete casos com metástases ganglionares pela patologia. (Tabela 4) O linfonodo positivo nesse caso estava localizado na cadeia 5 (janela aorto-pulmonar) e a metástase era maior do que 10 mm. No mesmo paciente também havia metástase, menor do que 10 mm, em linfonodo da cadeia 8

(paraesofágico), que não foi identificado pelo exame. Nos seis casos falso-negativos, o tamanho da metástase nos linfonodos era menor do que 10 mm em três e maior do que 10 mm nos outros três casos.

O SPECT/TC fez o diagnóstico correto em 33 dos 34 pacientes sem envolvimento dos linfonodos pela patologia. (Tabela 4) Houve, portanto, um resultado falso positivo, que ocorreu no mesmo paciente em que houve um falso positivo no hilo.

Tabela 4. SPECT/TC na análise do mediastino

	Metástases para os linfonodos do mediastino pela análise histopatológica		total
	Sim	Não	
SPECT/TC			
Sim	1	1	2
Não	6	33	39
Total	7	34	41

A Tabela 5 mostra os resultados de sensibilidade, especificidade, valores de predição positivo e negativo.

Tabela 5. SPECT/TC na análise dos linfonodos do mediastino.

Exame	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
SPECT/TC	14,3%	97,1%	50%	84,6%

A intensidade de captação nos linfonodos foi considerada discreta em todos os casos, ou seja, nos seis linfonodos hilares e em um linfonodo mediastinal que foi localizado na cadeia 5. Dos seis casos em que houve captação no hilo, em quatro a captação no tumor primário foi considerada discreta e em dois, moderada, e no único caso com captação no mediastino, a captação no tumor primário foi discreta. O índice de captação do linfonodo da cadeia 5 foi de 0,14 e dos linfonodos hilares variou de 0,2 a 0,47, com média de 0,29.

4.6 Avaliação dos Linfonodos: TC

A tomografia de tórax, em nove dos 19 casos com metástases para o hilo, forneceu o diagnóstico correto, com sensibilidade de 47,4%. Dos 22 pacientes sem comprometimento ganglionar, em 21, a TC não mostrou linfonodos positivos, portanto, a especificidade foi de 95,5%. Houve portanto, um resultado falso-positivo com a TC. O valor de predição positivo para a TC foi de 90% e negativo de 67,7%. (Tabelas 6 e 7)

Tabela 6. TC na análise do hilo

		Metástases para os linfonodos do hilo pela análise histopatológica		total
		Sim	Não	
TC	Sim	9	1	10
	Não	10	21	31
	Total	19	22	41

Tabela 7. TC na análise dos linfonodos do hilo.

<i>Exame</i>	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
TC	47,4%	95,5%	90%	67,7%

Quanto ao estadiamento do mediastino pela TC, o método avaliou corretamente quatro dos sete casos com metástases ganglionares e 31 dos 34 pacientes sem envolvimento dos linfonodos. (Tabela 8) Houve portanto, três casos de falso-positivos, sendo que um paciente recebeu quimioterapia neoadjuvante.

Tabela 8. TC na análise do mediastino.

		Metástases para os linfonodos do mediastino pela análise histopatológica		total
		Sim	Não	
TC				
Sim	4		3	7
Não	3		31	34
Total	7		34	41

A sensibilidade, a especificidade, os valores de predição positivo e negativo estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9. TC na análise dos linfonodos do mediastino.

<i>Exame</i>	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
TC	57,1%	91,2%	57,1%	91,2%

A Tabela 10 apresenta os sete pacientes com linfonodos positivos no mediastino, descrevendo: a localização e o tamanho do tumor primário, a histologia, as cadeias com linfonodos positivos, o tamanho da metástase nos linfonodos e os diagnósticos dos exames de imagem (SPECT/TC e TC).

Tabela 10. Pacientes com metástases nos linfonodos do mediastino (n=7)

<i>Paciente</i>	<i>Lobo de origem do tumor primário</i>	<i>Tamanho do tumor primário (cm)</i>	<i>Histologia</i>	<i>Cadeias linfonodais positivas</i>	<i>Tamanho da metástase</i>	<i>SPECT</i>	<i>TC</i>
2	LSD	2,7	Adenocarcinoma	2	< 10mm	-	-
				3	< 10mm	-	-
				4R	≥ 10mm	-	-
3	LIE	4,5	Adenocarcinoma	7	< 10mm	-	+1,7 cm
8	LIE	11,5	Adenocarcinoma	5	≥ 10 mm	+	+1,2 cm
				8	< 10 mm	-	-
11	LIE	7,0	Adenocarcinoma	7	≥ 10 mm	-	-
				8	≥ 10 mm	-	-
13	LID	2,4	Adenocarcinoma	4R	< 10 mm	-	-
				7	< 10 mm	-	-
				8	≥ 10 mm	-	-
22	LSE	11,0	Adenocarcinoma	4L	< 10 mm	-	-
				5	< 10 mm	-	+ 1,1cm
				6	< 10 mm	-	-
31	LSE	7,5	CEC	5	< 10 mm	-	+1,2 cm

Nota: LIE: lobo inferior esquerdo; LID: lobo inferior direito; LSE: lobo superior esquerdo.

As imagens de cinco pacientes com captação do sestamibi no hilo pulmonar e do único paciente com captação em linfonodo do mediastino estão representadas e correlacionadas com a TC de tórax nas figuras de número dois a sete. O único caso de falso-positivo no mediastino do SPECT/TC está demonstrado na Figura oito.

Figura 2. Adenomegalia na TC de tórax e captação no hilo pulmonar esquerdo no SPECT/TC.

Figura 3. Ausência de adenomegalia na TC de tórax e captação no hilo pulmonar esquerdo no SPECT/TC.

Figura 4. Adenomegalia no hilo pulmonar na TC de tórax e captação no hilo pulmonar esquerdo no SPECT/TC.

Figura 5. Adenomegalia no hilo pulmonar na TC de tórax e captação no hilo pulmonar esquerdo no SPECT/TC.

Figura 6. Adenomegalia no hilo pulmonar na TC de tórax e captação no hilo pulmonar esquerdo no SPECT/TC.

Figura 7. Adenomegalia em cadeia 5 do mediastino na TC de tórax e captação no mediastino no SPECT/TC.

Figura 8. Captação no mediastino em cadeia paratraqueal direita (falso-positivo).

A análise de reprodutibilidade dos métodos de imagem em relação à patologia revelou valores de kappa regular para a TC na análise do mediastino (0,5) e hilo (0,4) e concordância fraca para o SPECT/TC com sestamibi na avaliação do mediastino (Kappa 0,1) e hilo (Kappa 0,3).

Entre os dois observadores que avaliaram o SPECT, houve concordância plena de diagnóstico em todos os 41 casos na avaliação do mediastino (Kappa 1). Em relação à análise do hilo os dois observadores discordaram em apenas dois casos (concordância forte, kappa 0,8).

Os observadores que analisaram as imagens tomográficas discordaram em apenas um caso quanto à avaliação do hilo (Kappa 0,9) e em dois casos na análise do mediastino (Kappa 0,8).

4.7 Análise dos pacientes que não receberam quimioterapia neoadjuvante

Dos 41 pacientes estudados, oito foram submetidos a três ciclos de quimioterapia neoadjuvante com carboplatina e paclitaxel, com intervalo de 21 dias entre os ciclos. A quimioterapia foi realizada em casos considerados limítrofes para ressecção cirúrgica. O intervalo médio entre o último ciclo de quimioterapia e a realização do SPECT/TC foi de 34 dias (mínimo de 28 e máximo de 45 dias), e de 29 dias para a TC de tórax (mínimo de sete e máximo de 47 dias).

Excluindo os oito pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante, de 33 casos, em 16 (48,5%) havia metástases nos linfonodos hiliares e em seis (18,2%) nos linfonodos mediastinais pela patologia.

O SPECT/TC com sestamibi identificou de maneira correta seis dos 16 casos com envolvimento dos linfonodos hilares e 16 dos 17 pacientes sem comprometimento do hilo pela patologia. A sensibilidade, a especificidade, os valores de predição positivo e negativo para o sestamibi na avaliação do hilo nos pacientes que não receberam tratamento neoadjuvante foi de: 37,5%, 94,1%, 85,7% e 61,5%, respectivamente.

O SPECT/TC não identificou nenhum dos seis casos com metástases linfonodais no mediastino pela patologia e estadiou corretamente 26 dos 27 pacientes sem envolvimento dos linfonodos. O único caso em que o SPECT/TC foi positivo para o mediastino foi em um paciente submetido à quimioterapia neoadjuvante. Excluindo-se esse caso, a sensibilidade foi portanto, zero, a especificidade foi de 96,3%, o valor de predição positivo zero e negativo de 81,3%.

A tomografia de tórax, em sete dos 16 casos com metástases para o hilo, forneceu o diagnóstico correto, com sensibilidade de 43,8%. A TC estadiou de maneira correta os 17 casos sem comprometimento ganglionar portanto, a especificidade foi de 100%. O valor de predição positivo para a TC foi de 100% e negativo de 65,4%.

Em relação ao mediastino, a TC avaliou corretamente três dos seis casos com metástases ganglionares e 25 de 27 pacientes sem envolvimento dos linfonodos. A sensibilidade foi de 50%, a especificidade de 92,6%, os valores de predição positivo e negativo de 60% e 89,3%.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, sem metástases à distância e com doença em que a ressecção cirúrgica é possível, o principal fator que definirá o tratamento é a presença de metástases nos linfonodos do mediastino. Apesar de ainda ser muito controverso, principalmente pela falta de grandes estudos randomizados, quando há metástases nos linfonodos, o tratamento mais recomendado é radioterapia e quimioterapia concomitantes exclusivas ou neoadjuvantes à cirurgia. No entanto, outra abordagem possível é a ressecção cirúrgica seguida ou não de quimioterapia ou quimioterapia e radioterapia adjuvantes, principalmente nos casos em que o envolvimento dos linfonodos é microscópico e não identificado no estadiamento pré-operatório invasivo, o que denota o comprometimento precoce dos linfonodos e confere, portanto um melhor prognóstico.¹¹

A mediastinoscopia cervical é o exame invasivo mais utilizado no estadiamento do mediastino nos pacientes candidatos a tratamento cirúrgico. A especificidade e falso-positivos podem ser considerados como 100% e 0% respectivamente, pois os linfonodos são avaliados por exame anatomopatológico, que é considerado padrão ouro. No entanto, nem todas as cadeias são acessíveis, o que confere sensibilidade média de até 80% e resultados falso-negativos de 10%. Além disso, é um procedimento invasivo, e apesar de baixo, há risco de complicações e morte.¹³ No Hospital de Câncer de Barretos, a mediastinoscopia não é realizada de rotina, e a avaliação quanto à presença de metástases nos

linfonodos mediastinais é realizada apenas por tomografia de tórax. Na ausência de adenomegalia suspeita ou na presença de discreto aumento dos linfonodos, mas considerados ressecáveis, os pacientes são tratados cirurgicamente e se indicado, com quimioterapia e radioterapia adjuvantes.

A tomografia de tórax, no entanto possui baixa sensibilidade e especificidade e, portanto pode comprometer a escolha da melhor abordagem de tratamento dos pacientes com câncer de pulmão. O tamanho dos linfonodos é o principal critério radiológico utilizado para considerá-los suspeitos para doença metastática. Linfonodos maiores que 10 mm no maior eixo são considerados positivos na maioria dos estudos, mas linfonodos pequenos podem conter células tumorais e, portanto haverá resultados falso-negativos e baixa sensibilidade. A acurácia da TC de tórax no estadiamento do mediastino descrita por Toloza, não foi superior à encontrada em metanálises mais antigas, sugerindo que apesar da superioridade de resolução dos tomógrafos mais modernos, isto não significou uma melhor acurácia para esse exame.¹⁵

No entanto, em um estudo retrospectivo recente que avaliou a acurácia da TC multi-slice de tórax no estadiamento do mediastino em 86 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, a sensibilidade, a especificidade, os valores de predição positivo e negativo e a acurácia foram de: 100%, 98,5%, 94,4%, 100% e 98,8%, respectivamente. Este estudo utilizou como critério de positividade dos linfonodos não apenas o tamanho, mas também a localização dos linfonodos em relação à posição do tumor primário, e a estrutura dos linfonodos, como por exemplo, a presença de calcificação central e densidade de gordura para considerar os linfonodos negativos e calcificação excêntrica e necrose como positivos.

Quando somente o tamanho dos linfonodos (maiores que 10 mm no menor eixo), foi considerado como critério, a eficácia do exame foi inferior, com sensibilidade, especificidade, valores de predição positivo e negativo e acurácia de: 64%, 61%, 87%, 40% e 62%, sugerindo que quando outros fatores são considerados como critério diagnóstico a eficácia da TC multi-slice pode ser superior.³⁷

Em nosso estudo, utilizando a TC helicoidal, a sensibilidade de 57% na avaliação do mediastino foi similar à descrita na literatura.^{15, 16} Na análise dos linfonodos do hilo, a sensibilidade da TC foi de 47,4%, inferior à do mediastino. O estadiamento correto do hilo não é considerado essencial, visto que o tratamento de pacientes com ou sem metástases nos linfonodos hilares, na ausência de metástases no mediastino é cirúrgico. Em estudo prospectivo, em que se avaliou o papel da TC de tórax no estadiamento pré-operatório de 49 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, a sensibilidade na detecção de metástases para o hilo foi de apenas 11%, inferior à sensibilidade de 67% encontrada para os linfonodos do mediastino.³⁸ Talvez, isso ocorra pela maior dificuldade de avaliação dessa cadeia por essa metodologia.

Em relação à especificidade, a TC neste estudo, tanto para os linfonodos do hilo pulmonar como para os mediastinais foi superior a 90%. Talvez os valores altos de especificidade possam ser explicados pela população estudada, que incluiu apenas pacientes candidatos a tratamento cirúrgico, portanto sem adenomegalia volumosa. Toloza encontrou especificidade média de 82% em sua metanálise, mas com grande heterogeneidade nos estudos incluídos, em que a especificidade variou de 57% a 93%.¹⁵

Embora os resultados da PET tenham se mostrado superiores à TC de tórax na avaliação dos linfonodos regionais, e a associação entre a PET e a TC (PET/CT) parece ser mais eficiente no estadiamento do mediastino do que somente a imagem funcional da PET,^{15, 20, 21, 25} esse exame não está disponível nesta instituição. Baseado na literatura controversa e escarça quanto ao valor do SPECT/TC com ^{99m}Tc-sestamibi no estadiamento do câncer de pulmão de não pequenas células e também considerando sua maior disponibilidade e menor custo quando comparado à PET é que foi proposto este trabalho.

Em estudo com sestamibi em 25 pacientes com nódulos pulmonares indeterminados, Minai encontrou sensibilidade de 85,7% e especificidade de 100%. Em três de 21 casos de tumores malignos o SPECT com sestamibi foi negativo, e isto ocorreu com os menores nódulos do estudo, com tamanho de 1,2 e 1,3 cm e no terceiro caso com um CEC indiferenciado de 3,0 cm.³⁰ Santini, também estudou o papel do sestamibi no diagnóstico de lesões pulmonares. Houve captação do sestamibi em 91,6% das lesões malignas e em 8,3% dos tumores não houve captação.³² Esses resultados estão de acordo com os encontrados no presente estudo. Apesar de lesões benignas não terem sido analisadas, houve captação do radiofármaco em graus discreto e moderado em 39 das 42 lesões pulmonares (92,85%), apenas três lesões não captaram, e eram os menores tumores do estudo. No entanto, o tamanho médio das lesões não captantes foi de 1,9 cm, considerado dentro da capacidade diagnóstica dos equipamentos SPECT modernos.

Em 31 casos a captação foi considerada discreta pelos critérios adotados no estudo, ou seja, menor do que a captação no fígado e maior do que a captação em partes moles, e em oito pacientes a captação foi semelhante à captação hepática,

portanto moderada. Apesar de a captação ter sido considerada discreta na maioria das lesões, ela foi bem maior do que a captação em partes moles. Talvez, os critérios de comparação utilizados na tentativa de tornar a interpretação mais objetiva não tenham sido adequados, pois observou-se que a captação no fígado é muito semelhante à captação cardíaca, portanto muito intensa nesses dois órgãos. O tamanho e a histologia não influenciaram a intensidade de captação do sestamibi nas lesões pulmonares. Como já mencionado o tamanho é um fator importante na detecção das lesões pelo SPECT, um dos fatores que poderia explicar a falta de correlação entre o tamanho e a intensidade de captação seria o fato de que quanto maior o tumor maior a chance de haver necrose central. No entanto, a presença de necrose nos tumores não foi quantificada pela patologia em nosso estudo. A análise quantitativa adicional das lesões captantes em relação ao tamanho e a histologia não influenciou o índice de captação.

Em relação ao estadiamento do mediastino pelo SPECT com sestamibi, Chiti, em estudo que avaliou 36 pacientes com lesões pulmonares, mostrou maior acurácia do SPECT quando comparado à TC de tórax. O SPECT estadiou de maneira correta 10 de 11 pacientes com metástases e 21 de 25 sem metástases, com sensibilidade e especificidade de 91% e 84% respectivamente. No entanto, em contraste com o nosso estudo, na TC de tórax havia adenomegalia em oito dos dez casos com metástases no mediastino (80%) em que o SPECT foi positivo.³³

Nosotti, em 87 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, encontrou sensibilidade de apenas 54,5% para o SPECT com sestamibi na análise do mediastino e especificidade de 100%.³⁴ Os linfonodos foram avaliados por

mediastinoscopia e ou toracotomia, sendo que o número e o tamanho dos linfonodos ressecados não foram descritos em detalhes.

Em nosso estudo, o SPECT/TC com sestamibi identificou de maneira correta seis dos 19 casos com envolvimento dos linfonodos hilares, com sensibilidade de 31,6% e apenas um dos sete casos com metástases ganglionares no mediastino pela patologia, com sensibilidade de 14,3%.

A sensibilidade tanto para o hilo como para o mediastino foi inferior à TC de tórax e mostrou-se também inferior à descrita na literatura. Uma hipótese é o tamanho das metástases nos linfonodos. Em 13 casos em que o SPECT foi falsamente negativo na análise do hilo, em 10 (76,9%), as metástases eram menores do que 10 mm e nos seis resultados falso-negativos do SPECT na avaliação do mediastino, em 50% as metástases nos linfonodos eram menores do que 10 mm. No entanto, é difícil fazer uma comparação com outros estudos que utilizaram o SPECT com sestamibi, pois a maioria deles não cita o tamanho das metástases nos linfonodos.

Em estudo prospectivo que avaliou a PET/CT no estadiamento do mediastino em 51 pacientes candidatos a tratamento cirúrgico a sensibilidade do método foi de 40%, inferior aos valores descritos na literatura. A explicação para os resultados falso-negativos foi a seleção dos pacientes para o estudo. O diâmetro médio dos linfonodos na TC foi inferior a 10 mm e as lesões metastáticas foram consideradas menores do que a resolução da PET/CT.²²

A sensibilidade da PET/CT no estadiamento pré-operatório dos linfonodos torácicos regionais foi de 54,2% em outro estudo que incluiu 159 pacientes com câncer de pulmão ressecável. A especificidade foi de 91,9%. O tamanho médio dos

linfonodos que foram falso-negativos na PET/CT foi de 7,8 mm, com tamanho mínimo de 3 mm e máximo de 15 mm. O método identificou corretamente 85,3% dos linfonodos maiores que 10 mm, e 32,4% dos linfonodos com metástases menores que 10 mm. Os autores concluem que a resolução espacial da PET/CT parece não ser adequada em detectar linfonodos com metástases menores que 10 mm.³⁹ Este fato pode ser considerado ainda mais relevante para o SPECT, pois possui resolução espacial inferior à da PET.

Assim, mesmo para a PET/CT o tamanho dos linfonodos parece ser um fator que pode influenciar a sensibilidade do exame e o número de casos falso-negativos pode aumentar com a diminuição do tamanho das metástases nos linfonodos.

Outro fator que poderia explicar a ausência de captação do sestamibi pelas células tumorais, mas que não foi avaliado no presente estudo seria a expressão da glicoproteína P (P-gp), que é uma proteína da membrana plasmática codificada pelo gene MDR (*multidrug resistance*) e que funciona como uma bomba de efluxo energia dependente. Já foi demonstrado que o sestamibi é reconhecido como um substrato de transporte da glicoproteína P, ou seja, o sestamibi é transportado para fora da célula tumoral por esta proteína.⁴⁰ Assim, a expressão da glicoproteína P poderia contribuir para a menor captação do sestamibi pelas células tumorais.

Apesar da resolução do tomógrafo do sistema híbrido ser inferior a um tomógrafo de diagnóstico, o método foi eficaz em excluir áreas de captação fisiológica e possivelmente diminuir os resultados falso-positivos. Houve apenas um caso de falso positivo em que a patologia evidenciou apenas processo reacional. Contudo, o grau de captação do sestamibi é inferior em processos inflamatórios, e

efeitos de volume parcial associados à limitação dos fenômenos fisiológicos inflamatórios em propiciar captação do sestamibi podem ter favorecido os resultados mais satisfatórios em termos de especificidade.

Em estudo que avaliou a fusão entre o SPECT e a TC, utilizando anticorpo marcado com tecnécio, o método ajudou a diferenciar áreas de captação fisiológica de atividade tumoral em 50% de 14 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, principalmente em relação às estruturas vasculares do mediastino. Em sete de oito casos com adenomegalia mediastinal na TC, houve captação identificada na fusão.³⁶ O estudo não cita as dimensões dos linfonodos, mas eram considerados patológicos pela TC, portanto, maiores que 10 mm. O principal benefício do SPECT/TC em nosso estudo foi diferenciar áreas de tumor e adenopatia mediastinal da captação cardíaca e vascular, contribuindo para diminuir os resultados falso-positivos e fornecendo especificidade na análise dos linfonodos do hilo e do mediastino superior a 95%.

Apesar da pobre resolução do SPECT, o que dificultou a interpretação do exame, com baixa sensibilidade e com consequente alta taxa de resultados falso-negativos, é importante ressaltar a forte concordância entre os observadores na análise da captação no mediastino e no hilo, o que permite sugerir que a interpretação das imagens foi consistente entre os especialistas e os resultados são provavelmente decorrentes das limitações do método, e não de quem realizou a interpretação dos achados.

Apenas oito pacientes receberam quimioterapia, o que torna difícil realizar uma comparação entre a acurácia dos exames incluindo os pacientes que foram submetidos ao tratamento sistêmico e aqueles que não receberam tratamento pré-

operatório. No entanto, os resultados de sensibilidade, especificidade, valores de predição positivo e negativo foram semelhantes entre todos os 41 pacientes analisados e os 33 casos que não receberam quimioterapia. Para o mediastino, no entanto, o SPECT/TC foi positivo apenas em um único paciente que havia recebido quimioterapia neoadjuvante, portanto a sensibilidade para o mediastino foi de 14,3% para os 41 casos analisados e de zero quando foram excluídos os pacientes que receberam quimioterapia.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÃO

Nos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células com doença inicial e ressecável o SPECT/TC utilizando o radiofármaco ^{99m}Tc -sestamibi no estadiamento linfonodal do mediastino apresentou nesse estudo, baixa sensibilidade, com alto número de resultados falso-negativos. A sensibilidade foi inferior à da TC do tórax e apesar da alta especificidade, a realização do SPECT/TC não adicionou informações relevantes que poderiam justificar o seu emprego no estadiamento pré-operatório.

7 ANEXOS

ANEXO A - Classificação do câncer de pulmão de células não pequenas segundo o manual de estadiamento de tumores da AJCC, sexta edição.

Tumor Primário (T):	
TX - O tumor primário não pode ser avaliado ou tumor comprovado por presença de células malignas no escarro ou lavado brônquico mas não visualizado na broncoscopia ou nos exames de imagem.	
Tis - Carcinoma in situ	
T0 - Sem evidência de tumor primário.	
T1 - Tumor menor ou igual a 3 cm em sua maior dimensão, envolvido por pulmão ou pela pleura visceral, sem evidência bronoscópica de invasão mais proximal do que o brônquio lobar.	
T2 - Tumor com mais de 3 cm ou qualquer uma das seguintes características: envolvimento do brônquio principal, distante $\geq$ 2 cm da carina; invasão da pleura visceral; associado a presença de atelectasia ou pneumonia obstrutiva que se estende à região hilar, mas não compromete todo o pulmão.	
T3 - Tumor de qualquer tamanho com invasão direta de qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; tumor no brônquio principal a uma distância da carina menor que 2 cm, mas sem envolvê-la; associado à atelectasia ou pneumonia obstrutiva de todo o pulmão; ou presença de nódulos tumorais localizados no mesmo lobo do tumor primário	
T4 - Tumor de qualquer tamanho, com invasão direta de qualquer uma das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, carina; ou presença de nódulos tumorais localizados em um lobo diferente do tumor primário, mas ipsolateral ao tumor primário.	
Linfonodos regionais (N):	
NX - Linfonodos regionais não podem ser avaliados.	
N0 - Ausência de metástases nos linfonodos regionais.	
N1 - Metástases para linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e/ou intrapulmonares incluindo o envolvimento desses por invasão direta do tumor primário.	
N2 - Metástases para linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ou linfonodos carinais.	
N3 - Metástases para linfonodos mediastinais contralaterais, hilares contralaterais, escalenos ipsilaterais ou contralaterais ou linfonodos supraclaviculares.	
Metástases à distância (M):	
MX - Presença de metástases à distância não pode ser avaliada.	
M0 - Ausência de metástases à distância.	
M1 - Presença de metástases à distância.	
M1a - Nódulos em um lobo contralateral ao tumor primário, com nódulos pleurais ou derrame pleural (ou pericárdico) maligno.	
M1b - metástases à distância.	
Agrupamento por estágio:	
Carcinoma oculto TX N0 M0	
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0

IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
IIIA	T1/T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
IIIB	qualquer T N3 M0
	T4 qualquer N M0
IV	qualquer T qualquer N M1

ANEXO B - Classificação do câncer de pulmão de células não pequenas segundo o manual de estadiamento de tumores da AJCC, sétima edição.

Tumor Primário (T):	
TX - O tumor primário não pode ser avaliado ou tumor comprovado por presença de células malignas no escarro ou lavado brônquico mas não visualizado na broncoscopia ou nos exames de imagem.	
Tis - Carcinoma in situ	
T0 - Sem evidência de tumor primário.	
T1 - Tumor menor ou igual a 3 cm em sua maior dimensão, envolvido por pulmão ou pela pleura visceral, sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal do que o brônquio lobar.	
T1a - Tumor menor ou igual a 2 cm em sua maior dimensão	
T1b - Tumor maior que 2 cm, mas menor que 3 cm em sua maior dimensão	
T2 - Tumor com mais de 3 cm mas menor do que 7 cm, ou qualquer uma das seguintes características: envolvimento do brônquio principal, distante ≥ 2 cm da carina; invasão da pleura visceral; associado a presença de atelectasia ou pneumonia obstrutiva que se estende à região hilar, mas não compromete todo o pulmão.	
T2a - Tumor maior que 3 cm, mas menor que 5 cm em sua maior dimensão	
T2b - Tumor maior que 5 cm, mas menor que 7 cm em sua maior dimensão	
T3 - Tumor maior que 7 cm ou com invasão direta de qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; tumor no brônquio principal a uma distância da carina menor que 2 cm, mas sem envolvê-la; associado à atelectasia ou pneumonia obstrutiva de todo o pulmão; ou presença de nódulos tumorais localizados no mesmo lobo do tumor primário	
T4 - Tumor de qualquer tamanho, com invasão direta de qualquer uma das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, carina; ou presença de nódulos tumorais localizados em um lobo diferente do tumor primário, mas ipsolateral ao tumor primário.	
Linfonodos regionais (N):	
NX - Linfonodos regionais não podem ser avaliados.	
N0 - Ausência de metástases nos linfonodos regionais.	
N1 - Metástases para linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e/ou intrapulmonares incluindo o envolvimento desses por invasão direta do tumor primário.	
N2 - Metástases para linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ou linfonodos carinais.	
N3 - Metástases para linfonodos mediastinais contralaterais, hilares contralaterais, escalenos ipsilaterais ou contralaterais ou linfonodos supraclaviculares.	
Metástases à distância (M):	
MX - Presença de metástases à distância não pode ser avaliada.	
M0 - Ausência de metástases à distância.	
M1 - Presença de metástases à distância.	
M1a - Nódulos em um lobo contralateral ao tumor primário, com nódulos pleurais ou derrame pleural (ou pericárdico) maligno.	
M1b - metástases à distância.	
Agrupamento por estágio:	
Carcinoma oculto TX N0 M0	
0	Tis N0 M0
IA	T1a N0 M0
	T1b N0 M0
IB	T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0
	T1a N1 M0

	T1b N1 M0
	T2a N1 M0
IIB	T2b N1 M0
	T3 N0 M0
IIIA	T1a/T1b/T2a/T2b/ N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
	T4 N0/N1 M0
IIIB	qualquer T N3 M0
	T4 N2 M0
IV	qualquer T qualquer N M1a/M1b

Anexo C - Classificação dos Linfonodos Regionais no Estadiamento do Câncer de Pulmão adotada pela AJCC e UICC:

Cadeia 1: linfonodos mediastinais superiores (localizados acima da veia braquiocéfálica esquerda). 1R (direita) 1L (esquerda)
Cadeia 2: linfonodos paratraqueais superiores (linfonodos acima de uma linha que passa acima do arco aórtico e abaixo da margem inferior dos linfonodos da cadeia 1). 2R (direita) 2L (esquerda)
Cadeia 3: 3A: pré-vasculares (à artéria braquiocéfálica) 3P: retrotraqueais
Cadeia 4: linfonodos paratraqueais inferiores: 4R (linfonodos à direita da linha média da traquéia, entre uma linha horizontal que passa tangente à margem superior do arco aórtico e de uma linha que se estende através do brônquio principal direito, na margem superior do brônquio lobar superior direito e está contido dentro do envelope da pleura mediastinal) 4L (linfonodos à esquerda da linha média da traquéia, entre uma linha horizontal que passa tangente à margem superior do arco aórtico e de uma linha que se estende através do brônquio principal esquerdo, na margem superior do brônquio lobar superior esquerdo e está contido dentro do envelope da pleura mediastinal).
Cadeia 5: linfonodos sub-aórticos (linfonodos sub-aórticos e laterais ao ligamento arterioso ou à aorta ou à artéria pulmonar esquerda e proximais ao primeiro ramo da artéria pulmonar esquerda).
Cadeia 6: linfonodos para-aórticos (linfonodos que encontram-se lateral ou anteriormente à aorta ascendente ou, ao arco da aorta ou à artéria braquiocéfálica, abaixo de uma linha que passa tangente à margem superior do arco aórtico).
Cadeia 7: linfonodos subcarinais (linfonodos caudais à carina).
Cadeia 8: linfonodos para-esofágicos (linfonodos que encontram-se adjacentes à parede do esôfago, à direita ou à esquerda da linha média, excluindo os subcarinais).
Cadeia 9: linfonodos do ligamento pulmonar (linfonodos que se encontram no ligamento pulmonar, incluindo aqueles da parede posterior e porção inferior da veia pulmonar inferior).
Cadeia 10: linfonodos hilares (linfonodos lobares proximais).
Cadeia 11: linfonodos interlobares (linfonodos entre os brônquios lobares).
Cadeia 12: linfonodos lobares (linfonodos adjacentes ao brônquio lobar distal).
Cadeia 13: linfonodos segmentares (linfonodos adjacentes ao brônquio segmentar).
Cadeia 14: linfonodos subsegmentares (linfonodos adjacentes ao brônquio subsegmentar).

Anexo D - Tabela de performance status do ECOG (*Eastern cooperative oncology group*).

Performance status	Definição
0	Totalmente ativo, sem restrições
1	Ambulatorial e capaz de realizar atividades de trabalho leve
2	Capaz de cuidar de si mesmo, mas incapaz de realizar atividades de trabalho leve. Fora do leito mais que 50% do dia
3	Confinado ao leito ou cadeira mais que 50% do dia
4	Restrito ao leito

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(4):225-49.
- 2 Dubey S, Powell CA. Update in lung cancer 2007. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(9):941-6.
- 3 Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):29S-55S.
- 4 Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18(6):1059-68.
- 5 Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997;111(6):1710-7.
- 6 Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Frederick LG, Trotti III A. *Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York: Springer; 2010. Lung; p.299-323.
- 7 Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997;111(6):1718-23.
- 8 Suehisa H, Toyooka S. Adjuvant chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *Acta Med Okayama.* 2009;63(5):223-30.
- 9 Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax.* 2001;56(8):628-38.

- 10 Curran WJ, Jr. Evolving chemoradiation treatment strategies for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(12 Suppl 13):7-14.
- 11 Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):243S-65S.
- 12 Yuan S, Sun X, Li M, Yu J, Ren R, Yu Y, Li J, Liu X, Wang R, Li B, Kong L, Yin Y. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(3):239-44.
- 13 Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):202S-20S.
- 14 Sihoe AD, Yim AP. Lung cancer staging. *J Surg Res*. 2004;117(1):92-106.
- 15 Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):137S-46S.
- 16 Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, McNeil BJ. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1991;178(3):705-13.
- 17 Grover FL. The role of CT and MRI in staging of the mediastinum. *Chest*. 1994;106(6 Suppl):391S-6S.

- 18 Sarinas PS, Chitkara RK. PET and SPECT in the management of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8(4):257-64.
- 19 Nguyen XC, Lee WW, Chung JH, Park SY, Sung SW, Kim YK, So Y, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Kim SE. FDG uptake, glucose transporter type 1, and Ki-67 expressions in non-small-cell lung cancer: correlations and prognostic values. *Eur J Radiol.* 2007;62(2):214-9.
- 20 Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL, Mortelmans LA. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. Leuven Lung Cancer Group. *Chest.* 1997;112(6):1480-6.
- 21 Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, Tamaki N, Onodera Y, Otake T, Morikawa T, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration.* 2003;70(5):500-6.
- 22 Perigaud C, Bridji B, Roussel JC, Sagan C, Mugniot A, Duveau D, Baron O, Despins P. Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography-computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(4):731-6.
- 23 Gould MK, Kushner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, Shigemitsu H, Chan JK, Owens DK. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139(11):879-92.

- 24 Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1):375-82.
- 25 Vansteenkiste JF, Stroobants SS. PET scan in lung cancer: current recommendations and innovation. *J Thorac Oncol.* 2006;1(1):71-3.
- 26 Piwnica-Worms D, Holman BL. Noncardiac applications of hexakis(alkylisonitrile) technetium-99m complexes. *J Nucl Med.* 1990;31(7):1166-7.
- 27 Savi A, Gerundini P, Zoli P, Maffioli L, Compierchio A, Colombo F, Matarrese M, Deutsch E. Biodistribution of Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) in humans. *Eur J Nucl Med.* 1989;15(9):597-600.
- 28 Hassan IM, Sahweil A, Constantinides C, Mahmoud A, Nair M, Omar YT, Abdel-Dayem HM. Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. *Clin Nucl Med.* 1989;14(5):333-40.
- 29 Kao CH, Wang SJ, Lin WY, Hsu CY, Liao SQ, Yeh SH. Differentiation of single solid lesions in the lungs by means of single-photon emission tomography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. *Eur J Nucl Med.* 1993;20(3):249-54.
- 30 Minai OA, Raja S, Mehta AC, Sullivan EJ, Khan SU, Dasgupta A, Arroliga AC. Role of Tc-99m MIBI in the evaluation of single pulmonary nodules: a preliminary report. *Thorax.* 2000;55(1):60-2.
- 31 Sergiacomi G, Schillaci O, Leporace M, Laviani F, Carlini M, Manni C, Danieli R, Simonetti G. Integrated multislice CT and Tc-99m Sestamibi

- SPECT-CT evaluation of solitary pulmonary nodules. *Radiol Med.* 2006;111(2):213-24.
- 32 Santini M, Fiorello A, Mansi L, Rambaldi PF, Vicidomini G, Busiello L, Messina G, Nargi P. The role of technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile in the detection of neoplastic lung lesions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(2):325-31.
 - 33 Chiti A, Maffioli LS, Infante M, Grasselli G, Incarbone M, Gasparini MD, Savelli G, Bombardieri E. Assessment of mediastinal involvement in lung cancer with technetium-99m-sestamibi SPECT. *J Nucl Med.* 1996;37(6):938-42.
 - 34 Nosotti M, Santambrogio L, Gasparini M, Baisi A, Bellaviti N, Rosso L. Role of (99m)tc-hexakis-2-methoxy-isobutylisonitrile in the diagnosis and staging of lung cancer. *Chest.* 2002;122(4):1361-4.
 - 35 Chowdhury FU, Scarsbrook AF. The role of hybrid SPECT-CT in oncology: current and emerging clinical applications. *Clin Radiol.* 2008;63(3):241-51.
 - 36 Katyal S, Kramer EL, Noz ME, McCauley D, Chachoua A, Steinfeld A. Fusion of immunoscintigraphy single photon emission computed tomography (SPECT) with CT of the chest in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 1995;55(23 Suppl):5759s-63s.
 - 37 Volterrani L, Mazzei MA, Banchi B, Voltolini L, La Sala F, Carbone SF, Ricci V, Gotti G, Zompatori M. MSCT multi-criteria: A novel approach in assessment of mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol.* 2010 May 11. [Epub ahead of print]
 - 38 Sioris T, Jarvenpaa R, Kuukasjarvi P, Helin H, Saarelainen S, Tarkka M. Comparison of computed tomography and systematic lymph node dissection

in determining TNM and stage in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(3):403-8.

- 39 Bille A, Pelosi E, Skanjeti A, Arena V, Errico L, Borasio P, Mancini M, Ardisson F. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(3):440-5.
- 40 Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional Imaging of Multidrug-resistant P-Glycoprotein with an Organotechnetium Complex. *Cancer Res.* 1993;53(5):977-84.