

Artigo de Revisão

PET/TC em câncer de pulmão: indicações, achados e perspectivas futuras

PET/CT in lung cancer: indications, findings and future perspectives

Mayra Moreira¹, Roberta Hespanhol², Jose Leite³

Resumo

A utilização do PET-CT com FDG rapidamente se tornou uma importante ferramenta para a melhor caracterização de nódulo pulmonar solitário e no manejo do câncer de pulmão. A sensibilidade e especificidade desta modalidade não invasiva são maiores em comparação a outras técnicas de imagens convencionais, como a tomografia computadorizada. As vantagens e as limitações do método já estão bem estabelecidas, contudo, novas considerações da aplicabilidade estão sendo analisadas. Este artigo objetiva sintetizar os princípios básicos, indicações e perspectivas futuras do PET-CT na determinação de nódulo pulmonar solitário e no manejo do câncer de pulmão.

Descritores: nódulo pulmonar solitário, câncer de pulmão, FDG-PET/CT, PET/CT

Abstract

FDG PET-CT has quickly become an important tool to better characterize solitary pulmonary nodule and for the management of lung cancer. The sensitivity and specificity of this non-invasive technique is superior compared to others conventional imaging, like computed tomography. The advantages and limitations of the PET-CT are well established, however, new considerations of its application are being analyzed. This article aims to summarize the basic principles, indications and future perspectives of PET-CT in determining the solitary pulmonary nodule and the lung cancer management.

Keywords: solitary pulmonary nodule, lung cancer, FDG-PET / CT, PET / CT

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

1. Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Radiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Médica Nuclear assistente dos serviços de PET-CT da Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI) e de medicina nuclear do Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro (RJ), Brasil
2. Médica Nuclear assistente dos serviços de PET-CT da Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI) e da Clínica de Medicina Nuclear Vilela Pedras, Rio de Janeiro (RJ), Brasil
3. Médico Nuclear, Msc, Coordenador dos serviços de PET-CT da Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI), do Hospital Américas e do Hospital Unimed-RIO, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Introdução

O câncer de pulmão é o mais comum de todos os tumores malignos e apresenta um aumento de 2% ao ano na sua incidência mundial. A doença representa uma importante causa de mortalidade no mundo. No Brasil, a estimativa de novos casos é de 28.220, sendo 17.330 homens e 10.890 mulheres, e o número de mortes em 2013 foi de 24.490, sendo 14.811 homens e 9.675 mulheres, conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA).

O PET-CT comparado a outros métodos de imagens convencionais não invasivos, tem se mostrado o mais determinante no manejo dos pacientes com câncer de pulmão³⁻⁵. Esta modalidade diagnóstica integra a tomografia por emissão de pósitrons com 18 F-fluordesoxiglicose (FDG-PET) com a tomografia computadorizada (TC). A combinação permite caracterizar o nódulo pulmonar solitário (NPS) indeterminado tanto através de uma análise morfológica (tamanho, densidade, contorno, etc.) como funcional (presença ou não de metabolismo glicolítico), além de contribuir no estadiamento oncológico de pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão, especialmente no que tange a detecção de envolvimento nodal mediastinal e extratorácico da doença.

Custo Efetivo

O impacto deste método no estadiamento inicial do câncer de pulmão reduz em torno de 30% as cirurgias com intenção curativa, por identificar metástase à distância não vistas através de outros métodos (TC, ressonância magnética, cintilografia óssea, etc.) (figura 1). Por último, o PET-CT apresenta um papel de extrema importância no monitoramento do tratamento de pacientes com câncer de pulmão, por permitir uma avaliação mais precoce e precisa e determinar se a terapêutica está sendo bem sucedida ou não.

Sabendo da limitação dos recursos financeiros da maioria dos sistemas de saúde, como o do nosso próprio país, é preciso ter o discernimento de como melhor alocar os investimentos na determinação de um estadiamento oncológico mais preciso em pacientes com câncer de pulmão (fator prognóstico mais importante da doença, conforme o *American Joint Committee on Cancer*), afim de definir o melhor e mais custo/efetivo tratamento^{1,2,6}.

Pelo exposto, desde de 2014 tanto o nódulo pulmonar solitário quanto o câncer de pulmão não pequenas células, tem o PET-CT como exame de cobertura obrigatória para os beneficiários, de acordo com a Agência Nacional de Saúde Complementar (ANS).

Interpretação das Imagens

A reprodutibilidade dos achados metabólicos aliados a interpretação visual do observador, é realizada através da análise semiquantitativa do metabolismo da glicose radiomarcada com 18F ou valor padronizado de captação máxima, mais conhecido pela sigla SUVmax^{12,13}. Estudos constantes correlacionam o valor do SUVmax

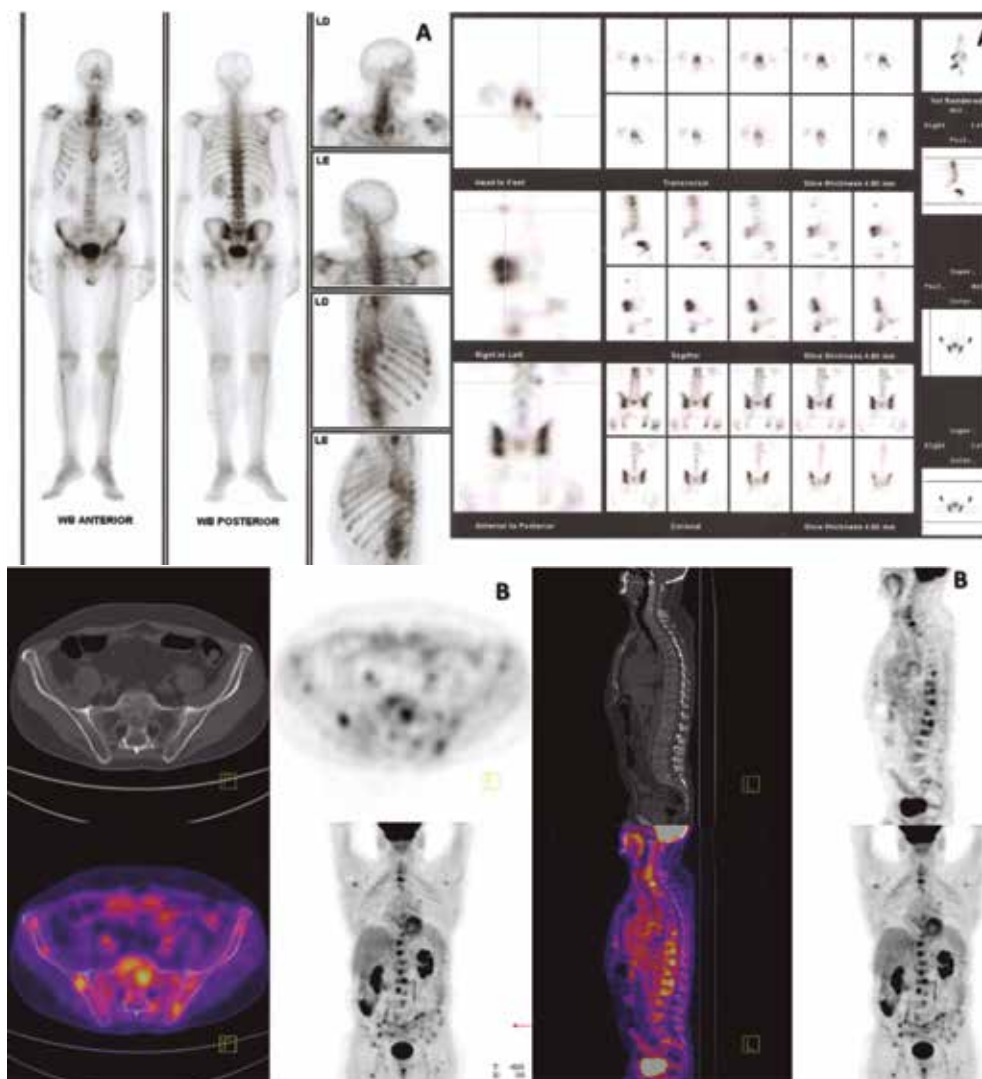


Figura 1. Avaliação de resposta ao tratamento de quimiorradioterapia em paciente com câncer de pulmão. Imagens superiores (A) mostram cintilografia óssea sem alterações sugestivas de malignidade. Imagens inferiores do PET-CT (B) mostram surgimento da hipercaptação do radiofármaco em múltiplas metástases ósseas, sem expressão morfológica evidente.

com o risco de malignidade e mostram que nódulos malignos apresentam SUVmax maior do que os benignos (9.7 ± 5.5 vs. 2.5 ± 2.5 ; $P < 0.01$). Além disso, o NPS que não exibem SUVmax ou apenas baixa captação (SUVmax $< 1,25$) são frequentemente associados a histologia benigna, representando um alto valor preditivo negativo do método, não sendo necessário uma abordagem mais invasiva deste nódulo^{10,18} (figura 2, 3).

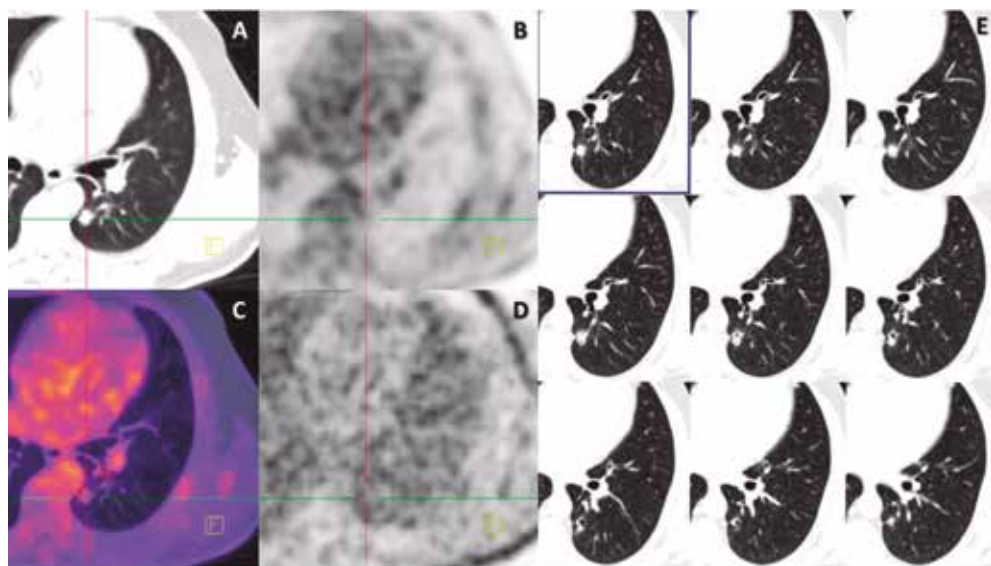


Figura 2. À direita (E) cortes axiais da TC de alta resolução e em inspiração máxima mostram cortes axiais de nódulo pulmonar com densidade de partes moles, espiculado e com foco de cavitação de permeio. Apenas pela TC, é um nódulo com características muito suspeitas de malignidade. À esquerda, temos os cortes axiais deste nódulo através do PET-CT (A – corte TC, B – corte PET com correção de atenuação, C - Fusão PET-CT, e D (corte PET sem correção de atenuação), mostrando que não há atividade metabólica da glicose marcada neste nódulo. A patologia confirmou se tratar de um granuloma inativo.

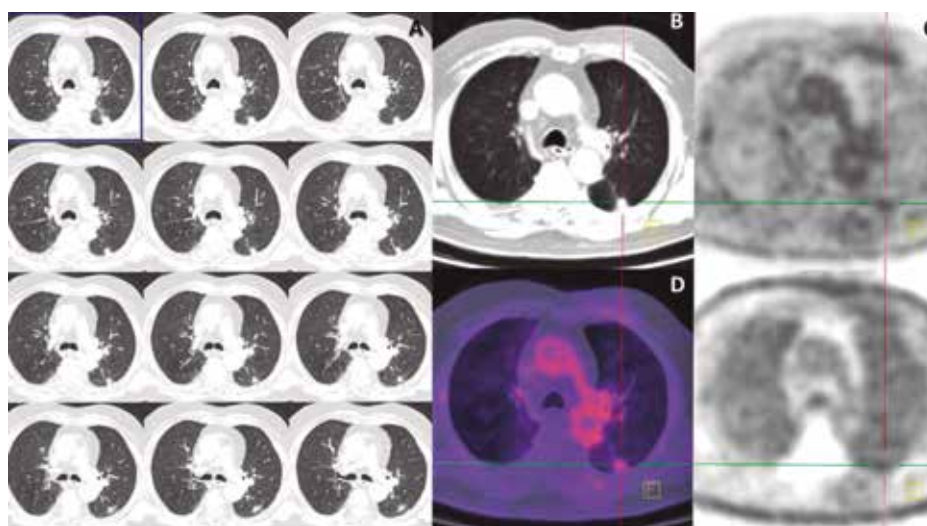


Figura 3. Achado incidental de um NPS irregular e com densidade de partes moles em lobo inferior esquerdo (cortes axiais da TC em inspiração máxima à esquerda em A) e respectivas imagens do PET-CT à direita (B,C,D,E) evidenciam que não há expressão metabólica deste nódulo. Um achado da TC em A conhecido como banda parenquimatosa em cauda de cometa sugere o diagnóstico de atelectasia redonda.

Limitações do FDG/PET-CT

As limitações do exame são encontradas nos casos de tumores com tipos histológicos caracterizados por baixa captação de glicose, envolvimento secundário cerebral e nos casos associados a processos inflamatórios/infecciosos. Os resultados falso-negativos são associados a tumores bem diferenciados com baixo metabolismo glicolítico, como por exemplo o adenocarcinoma lepidico (antigo carcinoma bronquíolo alveolar), tumor carcinoide e lesões menores que 1 cm de diâmetro¹⁴ (figura 4). Os resultados falso-positivos (figura 5, 6) são frequentemente relacionados a processos infecciosos/inflamatórios (tuberculose, sarcoidose, histoplasmose e granulomatose de Wegner)-(figura 9).

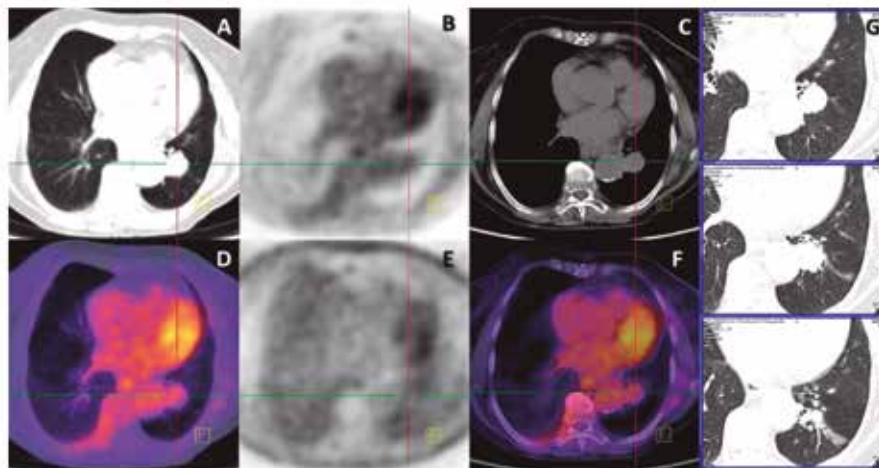


Figura 4. Tumor carcinóide. A e G séries tomográficas da lesão no maior eixo axial visualizada na janela do pulmão e C na janela do mediastino. B e E imagens corrigidas e não corrigidas respectivamente. D e F fusão mostrando ausência da captação do radiotracerador.

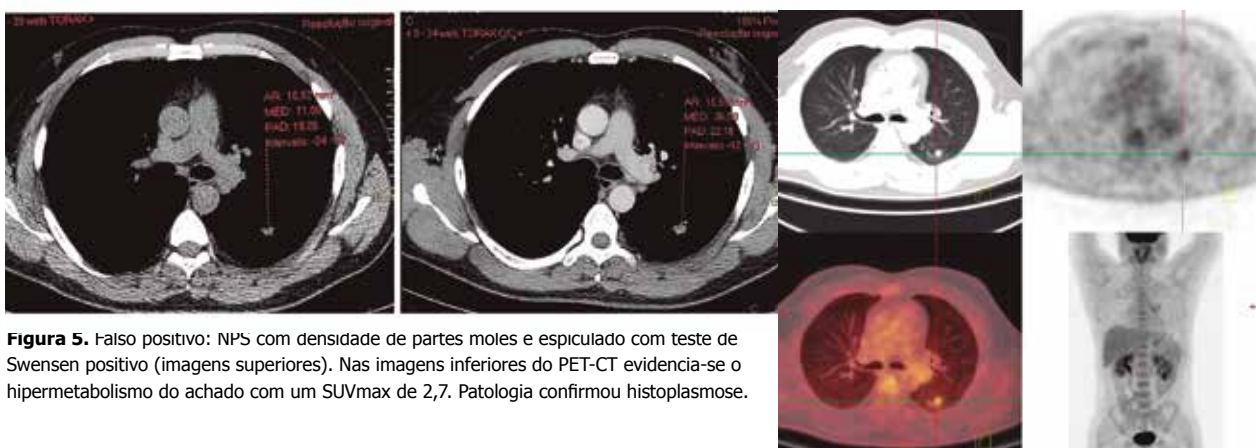


Figura 5. Falso positivo: NPS com densidade de partes moles e espiculado com teste de Swensen positivo (imagens superiores). Nas imagens inferiores do PET-CT evidencia-se o hipermetabolismo do achado com um SUVmax de 2,7. Patologia confirmou histoplasmose.

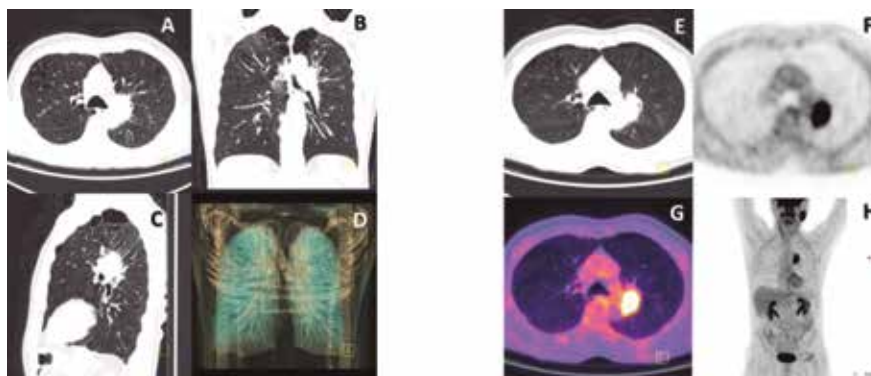
Nódulo Pulmonar Solitário

Identificação

Nódulo pulmonar solitário (NPS) é definido como uma opacidade radiológica única, arredondada, bem delimitada, inferior a 3 cm, completamente cercado por parênquima pulmonar normal, não associado a outras alterações, como atelectasia, linfadenopatia, pneumonia ou derrame pleural.

Nos EUA, recomenda-se o uso da tomografia computadorizada de tórax com baixa dose de radiação para rastrear pacientes com alto risco para câncer de pulmão¹⁵. A metodologia mostra sensibilidade de 96% e especificidade baixa (cerca de 50%) na caracterização do NPS⁷⁻⁹.

O desafio de determinar a natureza do NPS deve-se a grande diversidade de diagnósticos diferenciais. A definição clássica de nódulo pulmonar solitário indeterminado, lesão possivelmente maligna, refere-se a nódulos



Exame Macroscópico

Registro: Patologia RJ C 8497 (2016) Biopsia Bronquica - Material representado por dois fragmentos irregulares de tecido pardo elástico medindo em conjunto 0,4cm. 1B / 2F / TI

Diagnóstico

Biopsia bronquica - Dois fragmentos de parênquima pulmonar com acúmulo de fibras hialinas espessas e justapostas substituindo parcialmente os alvéolos e com mínimo processo inflamatório. Quadro histopatológico sugestivo de granuloma hialinizante do pulmão. É forçoso o diagnóstico diferencial com outras lesões nodulares não neoplásicas.

Figura 6. Paciente tabagista, com NPS, sólido e espiculado em situação justa-hilar à esquerda vista a TC (A, B, C, D e E). O PET-CT (F, G, H) mostra tratar-se de uma lesão muito ávida pela glicose radiomarcada, com SUVmax de 11,0, altamente suspeito de malignidade. Entretanto, a patologia mostrou-se tratar de um falso-positivo (granuloma hiliarizante).

pulmonares que não preenchem critérios radiológicos típicos de benignidade^{21,22} (figura 6).

Determinação do NPS com PET/CT

O FDG-PET/CT é a modalidade de escolha para a investigação de NPS indeterminado¹¹. Aconselha-se a realização de PET-CT em casos específicos, conforme organograma abaixo (figura 7).

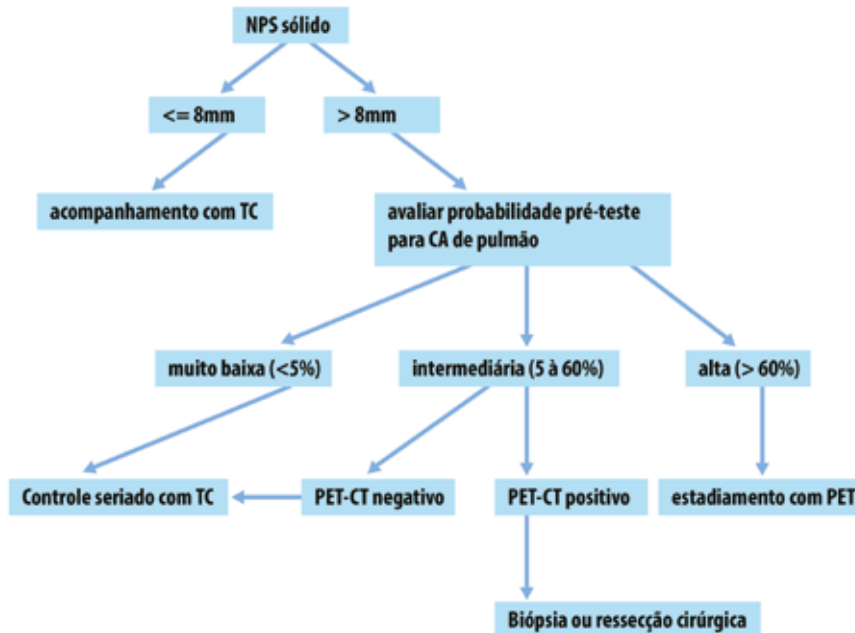


Figura 7. Organograma de investigação de NPS pela ACCP (American College of Chest Physicians)

O PET não está indicado para NPS < 8 mm, conforme o guideline americano, ou <10mm no *guideline* francês. Este limite deve-se ao risco considerável de achados falso-negativos em lesões pequenas, devido ao efeito de volume parcial e pelo “borramento” causado pelos movimentos respiratórios durante a aquisição da imagem PET. Nesses casos, não só o valor do SUVmax deve ser levado em conta, mas também a experiência clínica do médico que lê o PET é muito importante. Como regra geral, NPS subcentimétricos que exibem metabolismo glicolítico (mesmo com baixo valor de SUVmax, ex. <1,25) devem

ser valorizados, especialmente dentro de um contexto de um paciente de alto risco.

Entretanto, na última década, com a significativa melhora da resolução espacial dos sistemas PET-CT mais modernos, mesmo NPS subcentimétricos tem sido melhor caracterizados. A primeira meta-análise de Gould et. Al¹⁶ e mais recentemente com o estudo de Cronin et al¹⁷, reportou uma sensibilidade de 95%, especificidade de 82%, valor preditivo positivo de 91% e valor preditivo negativo de 90% em nódulos de 8-10mm. Nos últimos anos, novas técnicas de reconstrução das imagens incluindo *point spread function*, *time of flight*, bem como maior sensibilidade de detecção de radioação do paciente através de detectores digitais mostram resultados ainda melhores.

O uso do PET é controverso em casos de nódulos em vidro fosco ou com densidade mista. Isso porque quando esses nódulos são malignos, em geral não exibem metabolismo glicolítico ou o exibem de forma tênue, sendo assim em tese, uma causa de falso-negativo (figura 8). Entretanto, uma

opacidade em vidro fosco ou com aparente densidade mista que exibe muito metabolismo glicolítico (SUVmax alto) provavelmente está relacionada a um processo inflamatório.

A utilização do PET está bem definida para a avaliação complementar de nódulos ≥ 8mm. Em pacientes com lesão pulmonar e baixo SUVmax, pode-se optar por um controle tomográfico evolutivo. Por outro lado, pacientes com SUVmax elevado (alto risco de malignidade) necessitam prosseguir a investigação para confirmação patológica¹⁰⁻¹³. Contudo, o PET deve ser incluído numa

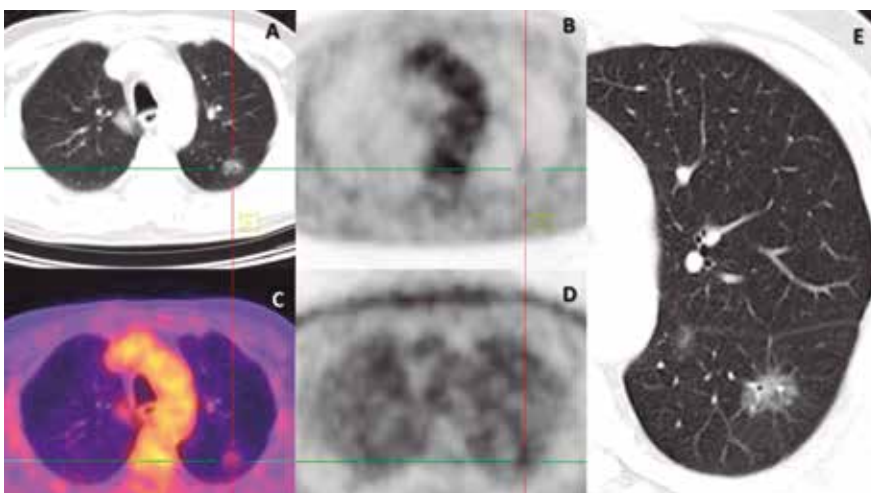


Figura 8. Opacidade nodular espiculada e com atenuação em vidro fosco (A e E), sem exibir captação do radiotraçador (B, C e D). Histopatologia comprovou adenocarcinoma lepidíco.

estratégia mais ampla na caracterização do NPS, levando em consideração outros aspectos, como o tamanho, o tempo de duplicação das dimensões, a sua morfologia, a densidade e também a suspeição clínica de malignidade. Há vários achados tomográficos, bem definidos na literatura, que são altamente sugestivos de processos benignos, como: hamartoma típico, atelectasias reversíveis e calcificações¹⁸ (figura 9).

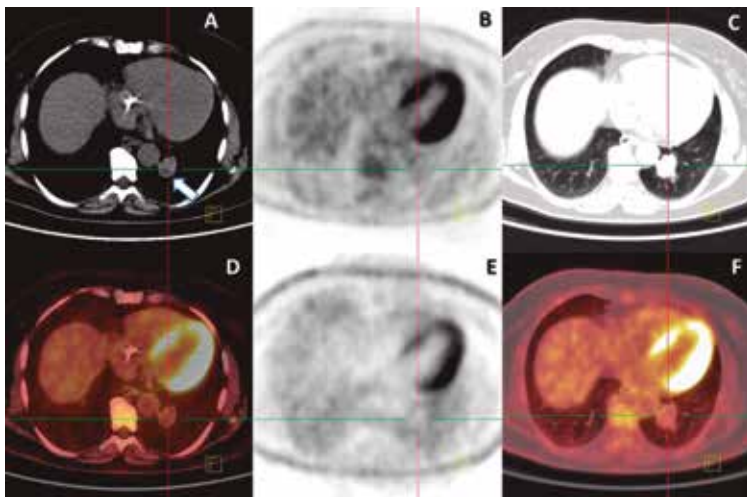


Figura 9. Hamartoma: NPS, bem delimitado (A e C), com densidade de partes moles, mas contendo foco de gordura (seta em A) e sem metabolismo glicolítico (B, E, D e F).

Câncer de Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC)

Em até 90% de todos os casos de câncer de pulmão, a análise histológica identifica o tumor como CPNPC¹⁹, que também apresenta um pior prognóstico, com uma sobrevida global em 5 anos em torno de 15%. Infelizmente, na maioria dos pacientes a doença é diagnosticada em estágios avançados (III-IV). O diagnóstico precoce (estágio I-II) e um estadiamento preciso são a chave para o sucesso do tratamento²⁰.

Estadiamento

O FDG-PET/CT é capaz de revelar anormalidades funcionais que precedem danos estruturais. Atualmente, o impacto desse método, no estadiamento do paciente é maior que 30% em comparação aos métodos convencionais. Isso significa que o PET identificará metástases à distância não vistas nos outros métodos de imagem, evitando assim uma cirurgia ou radioterapia estereotóxica com intenção curativa desnecessária²⁰ (figura 10).

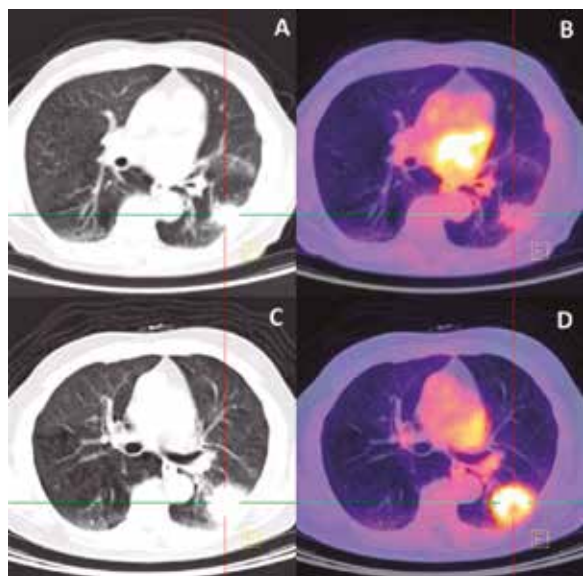


Figura 10. Paciente de 81 anos, com resposta metabólica completa após radioterapia estereotóxica. A e B pós radioterapia mostrando ausência de metabolismo glicolítico na lesão tratada; C e D lesão virgem de tratamento, com alta avidade pela glicose radiomarcada

Lesão primária

A avaliação do tumor primário pelo PET-CT nem sempre oferece informações sobre o potencial de ressecabilidade tumoral. A TC de tórax é o exame de escolha para identificar as margens da lesão e a ressonância magnética (RM) pode oferecer informações adicionais como o envolvimento de estruturas vasculares ou viscerais adjacentes. O PET-CT é útil na diferenciação de tecido tumoral e atelectasia, auxiliando no planejamento do plano da radioterapia.

Acometimento Nodal

A determinação precisa da existência do envolvimento nodal mediastinal é essencial para definir o tratamento. A cirurgia curativa é a primeira escolha para os pacientes que não apresentam acometimento mediastinal ou que são classificados como N1 (linfonodos peribrônquicos ou região hilar ipsilateral). No pacientes N2 (linfonodos mediastinais ipsilateral ou subcarinal) a cirurgia é controversa e normalmente são realizadas após terapia neoadjuvante (figura 11).

A meta-análise publicada em 2014, mostrou que a sensibilidade e especificidade do PET-CT para avaliar envolvimento mediastinal foi de 77,4% e 90% respectivamente²³. Em outra meta-análise, envolvendo 1.122 pacientes com T1-T2, N0, baseado no estadiamento com PET-CT, mostrou que o valor preditivo negativo para o envolvimento de linfonodos N2 foi de 93%²⁴.

Embasado nesta última meta-análise e em outras revisões, recentemente a Sociedade Europeia de Oncologia Médica recomendou que não é necessária a realização de procedimentos invasivos para complementação citológica ou patológica (mediastinoscopia ou aspiração por agulha transtraqueal, transbrônquica ou transesofágica), se não houver hipermetabolismo nodal detectado no PET-CT. Exceto nos seguintes casos: diâmetro da lesão primária > 3 cm, tumor central, linfonodo em estação N1 com menor eixo axial > 1 cm identificado na TC ou positivo ao PET²⁵.

Já o valor preditivo positivo do PET-CT para o acometimento mediastinal ser moderado (10-13% de falsos positivos) e diante das consequências potenciais que isso traz ao manejo desta doença, a avaliação histológica deve sempre ser discutida, principalmente para excluir possíveis estes resultados falso-positivos.

Doença Metastática

A importância do PET-CT na avaliação de doença metastática oculta para tecidos moles, linfonodos à distância, ossos e acometimento visceral (pulmão fígado, glândula adrenal e etc.) está bem definida e particularmente contribui para a redução de toracotomias

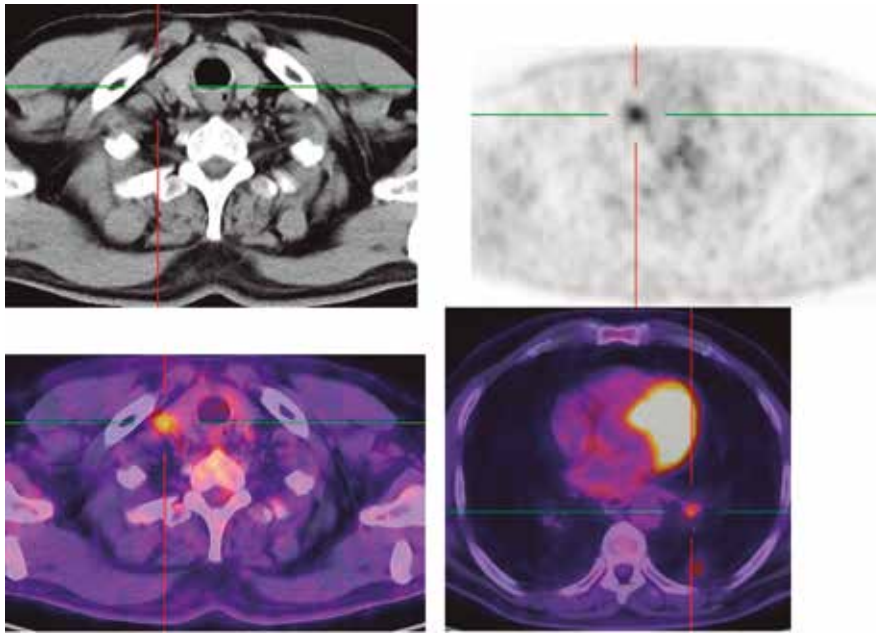


Figura 11. Linfonodo supraclavicular metastático contralateral a lesão pulmonar primária. Lesão única, de dimensões habituais, hipermetabólica.

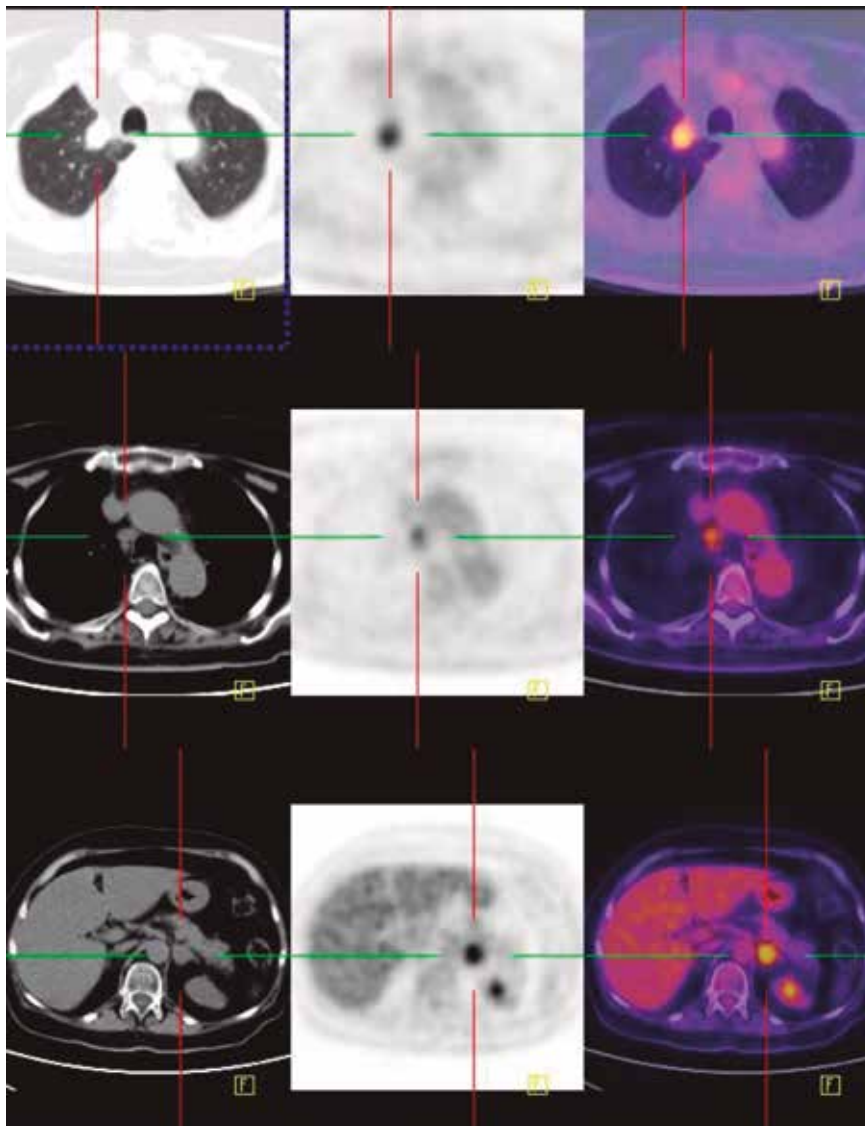


Figura 12. Acometimento secundário da glândula adrenal esquerda. Imagens superiores da lesão primária, intermediária do acometimento nodal mediastinal e inferior evidenciando uma intensa captação do radiotraçador no espessamento nodular da haste medial da adrenal esquerda.

desnecessárias²⁷ (figura 12). O estudo que incluiu 780 pacientes reportou uma sensibilidade e especificidade de 93% e 96% respectivamente²⁶.

Para a detecção de metástases cerebrais, é necessário complementar a investigação com estudo de ressonância magnética, devido a intensidade elevada da captação fisiológica do radiotraçador no cérebro o que diminui a acurácia deste método.

Na doença metastática única ou oligometastática deve-se considerar a confirmação histopatológica da doença, já que a captação do FDG pode não estar relacionada a processo neoplásico ou mesmo se tratar de um segundo tumor primário^{31,32} (figura 13).

Avaliação de resposta ao tratamento instituído

Os pacientes com estagio IB -IIIA, apresentam um ganho na sobrevida com a quimioterapia neoadjuvante³³. A capacidade de avaliação de resposta ao tratamento instituído com o PET-CT é significativa, tendo em vista que as alterações funcionais podem ocorrer antes das morfológicas, tanto na fase precoce (depois do 2-3 ciclo de quimioterapia) quanto no final do tratamento (figura 14). Usualmente, a resposta tumoral satisfatória na neoadjuvância evidencia uma redução de, ao menos 50% da intensidade de captação do radiotraçador (SUVmax) na lesão primária após o término de quimioterapia. Isso não só tem relação com uma melhor sobrevida livre de doença e global, como também tem relação com o grau de resposta patológica da lesão primária.

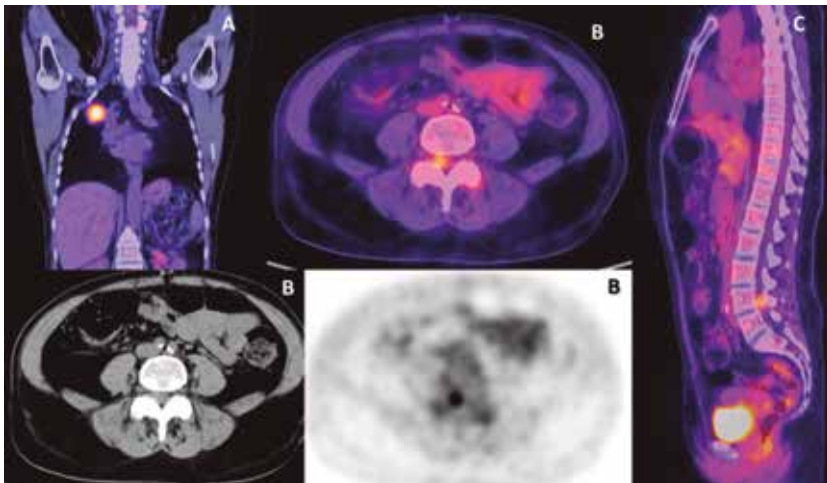


Figura 13. PET-CT em estadiamento inicial com metástase única em leptomeninge ao nível lombar. A lesão primária B corte axial com hipercaptção focal do radio traçador no canal medular em correspondência a pequeno tecido com densidade de partes moles. C lesão medular da coluna lombar vista no eixo sagital.

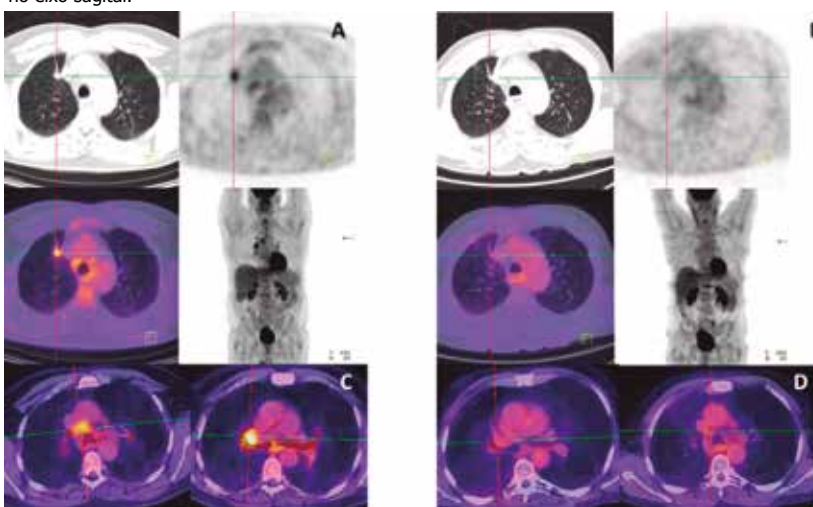


Figura 14. Resposta metabólica completa em paciente com CPNPC, E-IIIa. A mostra imagens de estadiamento com PET-CT, enfatizando a lesão primária e B logo após término da quimioterapia. C acometimento nodal hilar e subcarinal e D resposta nodal pós tratamento.

Recentemente, a publicação da fase 2 de um estudo prospectivo, publicado na NEOSCAN trail³⁴, usou o PET para adaptar a quimioterapia neoadjuvante em fase precoce. Nesse estudo, o tratamento foi adaptado para os pacientes que apresentaram redução do SUVpeak (SUVaverage de cada ROI de uma pequena região de interesse, centrada no ROI com captação mais intensa) da lesão primária em mais de 35%, depois do segundo ciclo de quimioterapia. O estudo demonstrou que a mensuração da resposta metabólica do FDG-PET pode ser usada para avaliar o impacto de novas drogas. Com o PET-FDG é possível uma análise precoce da efetividade de terapias alvo, como é o caso dos inibidores da tirosina quinase do EGFR³⁵.

O PET-CT também pode ser usado para avaliar a resposta da quimiorradioterapia concomitante (figura 15). Em um estudo com 28 pacientes tratados com radioterapia concomitante, a mudança relativa da glicólise total da lesão (TLG) depois de duas semanas de tratamento com 20Gy foi um achado preditor da sobrevida livre de progressão de doença³⁶. A persistência de captação depois do término de radioquimioterapia está associado ao pior controle local da doença ($P < 0.001$)³⁷.

Na avaliação do monitoramento terapêutico da doença metastática, o PET-CT é rotineiramente indicado (figura 15). Como esperado, o exame tem sido incluído na revisão dos critérios de RECIST 1.1 (critérios de avaliação de resposta nos tumores sólidos).

Reestadiamento

A recidiva é um fenômeno comum da história natural da doença, que ocorre numa proporção variável entre os pacientes (20% - 80%) e determina a sobrevida. O PET-CT tem sido aplicado com sucesso no diagnóstico da recorrência de doença, com a mesma base do estadiamento, podendo detectar doença residual em tecido cicatricial ou estruturas de outra forma insuspeitas. Entretanto o PET-CT não é recomendado pelos guidelines para seguimento/vigilância dos pacientes com CPNPC.

Perspectivas Futuras

Recentemente outros parâmetros, além do SUVmax, estão sendo utilizados para refletir a agressividade do tumor: o volume metabólico ativo do tumor (MTV) e a glicólise total da lesão ($MTV \times SUVaverage = TLG$). Em um grupo com 254 pacientes o autor demonstrou que o MTV é um fator preditivo, independente, da sobrevida global²⁸. Apesar do agravamento e da mortalidade serem maiores nos pacientes que apresentam MTV e TLG maior, ainda não há valores de corte precisos para estabelecer o valor preditivo prognóstico do PET-CT²⁹. Portanto, o valor prognóstico de mortalidade dos parâmetros quantitativos (SUVmax, MTV e TLG) permanecem questionáveis. Na atualidade, é consenso universal, que o PET-CT apresenta valor prognóstico na acurácia do estadiamento.

Novos radio traçadores, além do FDG, estão sendo estudados com o intuito de ampliar as aplicações e a eficácia do método. O 18F-fluoro-3'-deoxy-3'-I-fluorothymidine (18F-FLT), reflete a proliferação celular e mostrou resultados satisfatórios na avaliação da resposta precoce ao tratamento instituído, com maior sensibilidade que o FDG. O PET com DOTATATE-Ga⁶⁸ tem mostrado melhores resultados na avaliação do tumor pulmonar neuroendócrino que o FDG e mostra sensibilidade e especificidade superiores a cintilografia com 111In-DTPA-Octreotide³⁰.

Há ainda, outros traçadores que fornecem informações diversas, como o metabolismo de aminoácidos

(11C-metionina), angiogênese (peptídeos RGD), hipóxia (18F-fluoromisonidazol e 64Cu-ATSM) e metabolismo de colina (11C-colina e 18F-fluorocolina)³⁷.

Estes novos traçadores podem refletir uma melhor avaliação do comportamento tumoral e da toxicidade terapêutica, podendo contribuir no aprimoramento das terapias individualizadas. Como exemplo, já é notório o potencial do PET-CT em determinar a eficácia precoce da terapia alvo (figura 16,17) que bloqueia o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Contudo, há necessidade do desenvolvimento de estudos para novas aplicabilidades na prática clínica.

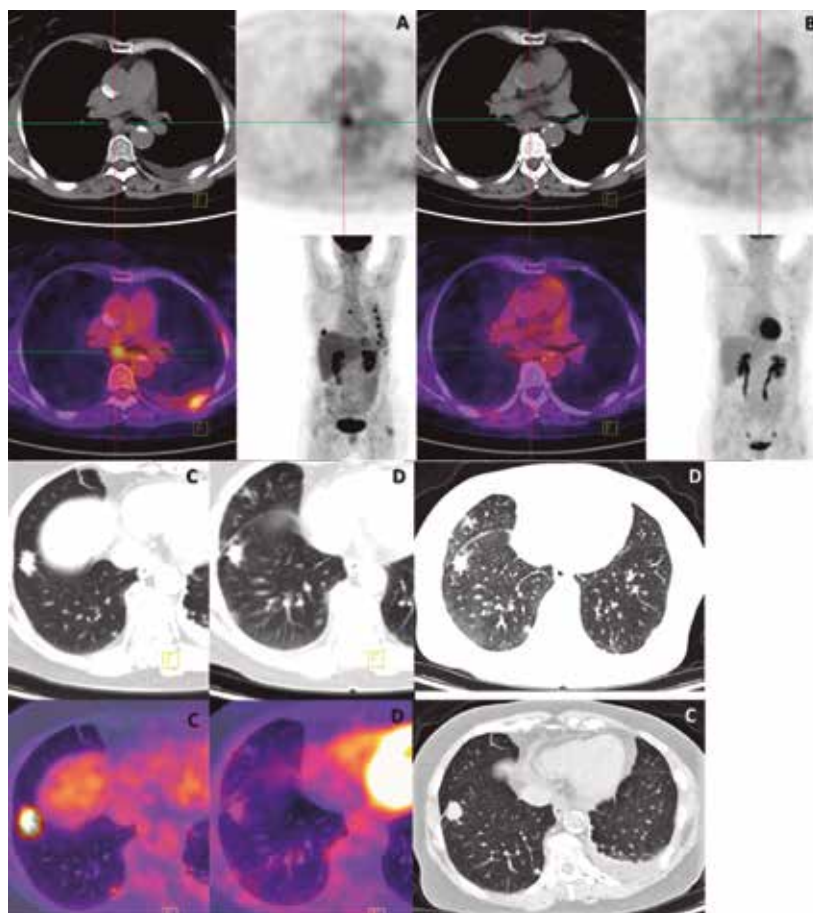


Figura 15. Excelente resposta metabólica após quimiorradioterapia concomitante, paciente E-III-A. A e C imagens do estadiamento, B e D imagens pós tratamento. É interessante notar neste caso o expressivo descolamento entre os achados metabólicos do PET (resposta completa por ausência de captação do radiofármaco) e como a resposta morfológica foi pífia (praticamente não houve redução das dimensões da lesão pulmonar primária e do linfonodo subcarinal).

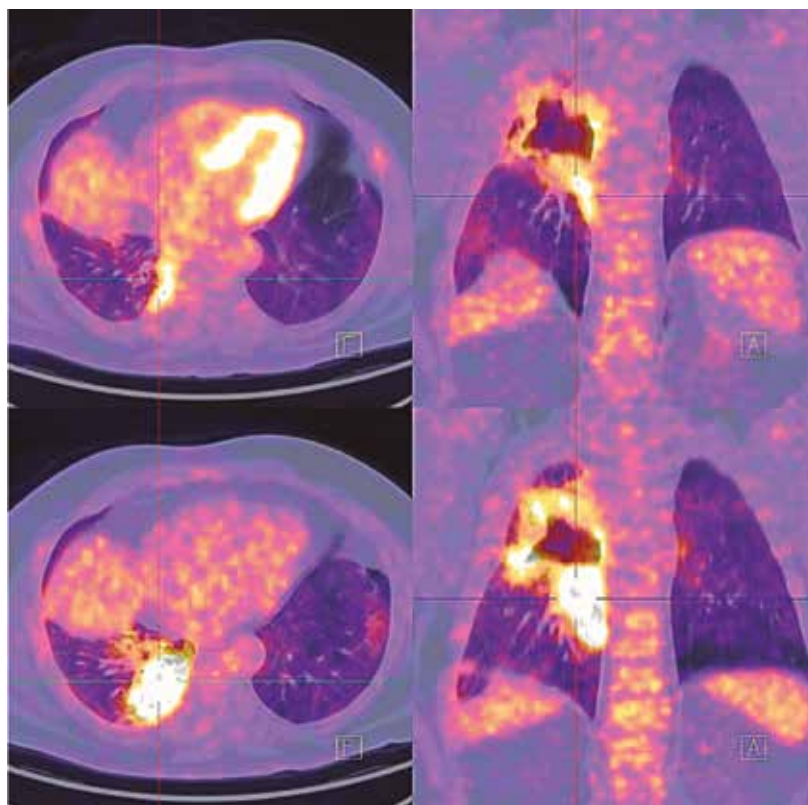


Figura 16. Resposta precoce significativa após terapia com Erlotinibe. Imagens superiores pós tratamento, realizadas 1 mês após as imagens inferiores de estadiamento, mostrando expressiva redução do metabolismo glicolítico da formação expansiva pulmonar direita cavitada.

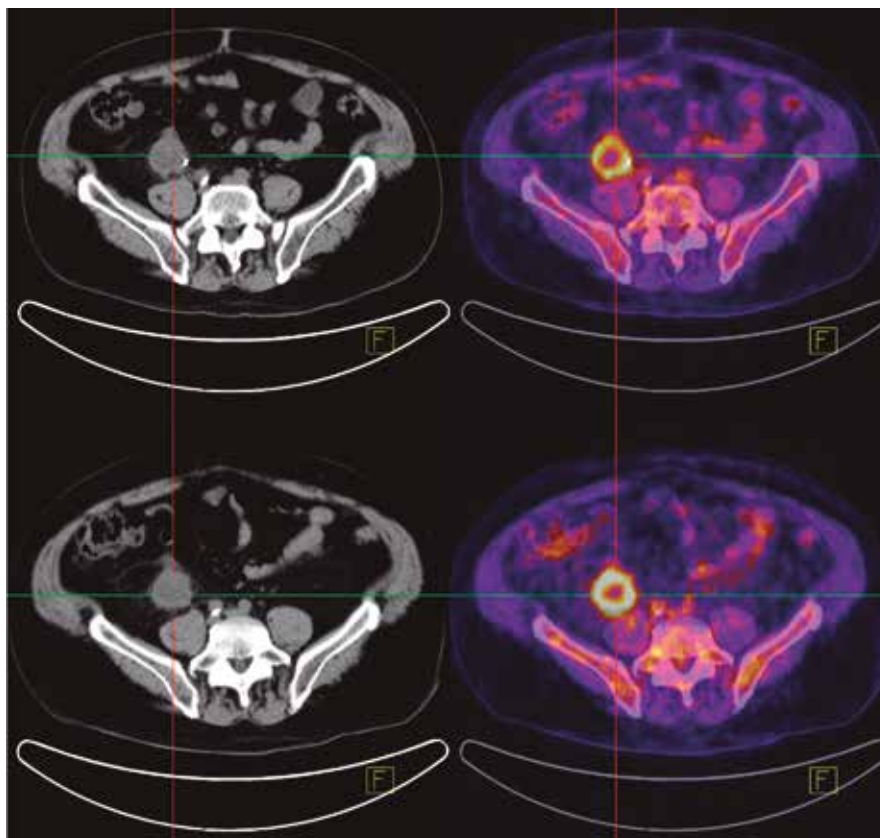


Figura 17. Mesmo paciente da figura 15. Imagens superiores mostrando importante redução do metabolismo glicolítico do implante na fossa ilíaca direita. Avaliação de resposta precoce após uso de Erlotinibe. Imagens superiores realizadas 1 mês após as imagens inferiores. Notar que apesar dos sinais de resposta tumoral pelo PET-FDG, não houve redução das dimensões pela TC.

Referências

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA [cited 2015 Jan 24]. Tipos de Câncer: Pulmão. <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/definição>.
2. Bordoni R. Consensus conference: multimodality management of early – and intermediate – stage non small cell lung cancer. *Oncologist*. 2008; 13:945-953.
3. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, et al. 18F-FDG PET/CT provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2001;42:1596-1604.
4. Vansteenkiste J, Fischer BM, Doooms C, Mortensen J, Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol*. 2004;5:531-540.
5. MacManus MP, Hicks RJ, The use of positron emission tomography (PET) in the staging/evaluation, treatment, and follow-up of patients with lung cancer: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:1298-1306.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-49.
7. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest* 2013;143:825–39.
8. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: Pretest probability and algorithm. *Chest* 2013;143:840–6.
9. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-61.
10. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: A meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-24.
11. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med* 2007;48:214-20.
12. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):11S-20S.
13. Nahmias C, Wahl LM. Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18F-FDG PET in malignant tumors. *J Nucl Med* 2008;49:1804-8.
14. Cuaron J, Dunphy M, Rimner A. Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2013;2:208. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2012.00208>.
15. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143 [e78S–92S].
16. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 258: 914-24.
17. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC, Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology* 2008; 246:772-82.
18. Groheux D, et al. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2016.06.020>.
19. Takeuchi S, Khiewvan B, Fox PS, Swisher SG, Rohren EM, Bassett RL Jr, et al. Impact of initial PET/CT staging in terms of clinical stage, management plan, and prognosis in 592 patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):906-14. [http:// dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2672-8](http://dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2672-8).
20. Pinilla, I.; Gómez León, N. The usefulness of PET/CT in lung cancer. *Radiologia* 2009, 51, 248–260.
21. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*.2003;348:2535-42.

22. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society [Editorial]. *Radiology*. 2005;237:395-400.
23. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué I, et al. PET-CT for assessing mediastinal lymphnode involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD009519.
24. Wang J, Welch K, Wang L, Kong F-MS. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2012;13:81-9.
25. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, DeLeyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26:1573-88.
26. Li J, Xu W, Kong F, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. *Surg Oncol* 2013;22:151-5.
27. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009;361:32-9.
28. Ohri N, Duan F, Machtay M, Gorelick JJ, Snyder BS, Alavi A, et al. Pretreatment FDG-PET metrics in stage III non-small cell lung cancer: ACRIN 6668/RTOG 0235. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
29. Im HJ, Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:241-51.
30. Srirajaskanthan, R.; Kayani, I.; Quigley, A.M.; Soh, J.; Caplin, M.E.; Bomanji, J. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J. Nucl. Med.* 2010, 51, 875-882.
31. Lardiniois D, Weder W, Roudas M, von Schulthess GK, Tutic M, Moch H, et al. Etiology of solitary extrapulmonary positron emission tomography and computed tomography findings in patients with lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6846 -53.
32. Gregory DL, Hicks RJ, Hogg A, Binns DS, Shum PL, Milner A, et al. Effect of PET/CT on management of patients with non small cell lung cancer: results of a prospective study with 5 year survival data. *J Nucl Med* 2012; 53:1007-15.
33. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014; 383:1561-71.
34. Chaff JE, Dunphy M, Naidoo J, Travis WD, Hellman M, Woo K, et al. Adaptive neoadjuvant chemotherapy guided by (18)F-FDG PET in resectable non-small cell lung cancer: the NEOSCAN trial. *J Thorac Oncol* 2016; 11:537-44.
35. Van Gool MH, Aukema TS, Schaake EE, Rijna H, Codrington HE, Valdés Olmos RA, van Pel R, et al. Timing of metabolic response monitoring during erlotinib treatment in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2014; 55: 1081-6.
36. Usmanij EA, de Geus-Oei LF, Troost EGC, Peters-Bax L, van der Heijden RHF, Kaanders JHAM, et al. 18FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *J Nucl Med* 2013; 54: 158-34.
37. Markovina S, Duan F, Snyder BS, Siegel BA, Machtay M, Bradley JD, Regional lymph node uptake of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3832-30.
38. Behzadi A, Ung Y, Lowe V, Deschamps C. The role of positron emission tomography in the management of non-small cell lung cancer. *Can J Surg.* 2009;52(3):235-42.

IRESSA[®] gefitinibe

O paciente em primeiro lugar.



1ª LINHA DE TRATAMENTO,
eficácia com qualidade de vida.¹⁻⁴

MELHOR PERFIL DE TOLERABILIDADE
em relação aos demais TKIs.⁵

MENOR CUSTO DE TRATAMENTO
em relação aos demais TKIs.⁶

Referências bibliográficas: 1. Kimes et al gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial LANCET 2008;372:1809-1818. 2. Shepherd F A et al Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy J Clin Oncol 2000;18:2095-2103. 3. Kim MG et al Efficacy of gefitinib in inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase in symptomatic patients with non-small cell lung cancer JMA 2003 ;290(16):2149-58. 4. Douillard N et al Molecular predictors of outcomes with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer data from the randomized phase III INTEREST trial J Clin Oncol 2010;28:744-752. 5. Barotto M, Manesanch EE, Wilkerson J, Fejo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. Oncologist. 2015 Apr;20(4):400-10. 6. CMEI - Anvisa. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/web/cmei/lista-de-preco-de-medicamentos>. Acesso em 22 de Junho de 2016.

Iressa[®] (gefitinibe) comprimidos revestidos. Indicações: tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, que têm mutações de ativação do receptor de fator de crescimento epidérmico tirosina quinase (EGFR) e tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, que receberam previamente quimioterapia ou que não são elegíveis para quimioterapia. Contraindicações: pacientes com conhecida hipersensibilidade grave ao gefitinibe ou aos outros componentes da fórmula. Cuidados e Advertências: Advertências: no tratamento de primeira linha para CPNPC avançado ou metastático, é recomendado que a avaliação da mutação de EGFR do tecido tumoral seja feita para todos os pacientes. Ao avaliar o status da mutação de um paciente, é importante que uma metodologia robusta e bem validada seja escolhida para minimizar a possibilidade de determinações falso-positiva ou falso-negativa. Doença intersticial pulmonar (DIP) que pode iniciar-se de forma aguda, foi observada em pacientes em uso de Iressa e alguns casos foram fatais. Se o paciente apresentar piora dos sintomas respiratórios como dispnéia, tosse e febre, Iressa deve ser interrompido e a investigação deve ser iniciada. Se a doença intersticial pulmonar for confirmada, Iressa deve ser descontinuado e o paciente deve ser tratado adequadamente. Foram observadas anormalidades de testes da função hepática (incluindo aumento de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e bilirrubina), raramente apresentadas como hepatite. Iressa deve ser usado com cautela na presença de alterações da função hepática de leve a moderada. Deve ser considerada a descontinuação em casos de alterações graves. Substâncias indutoras da atividade do CYP3A4 podem aumentar o metabolismo e diminuir as concentrações plasmáticas do gefitinibe. Portanto, o uso concomitante com indutores do CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos ou erva de São João) pode reduzir a eficácia do gefitinibe. Os pacientes devem ser aconselhados a procurar imediatamente orientação médica caso ocorra: diarreia grave ou persistente, náusea, vômito ou anorexia. Os pacientes que apresentam sinais e sintomas sugestivos de ceratite aguda ou grave, tais como inflamação ocular, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão turva, dor e/ou vermelhidão ocular devem ser encaminhados imediatamente para um oftalmologista. Se o diagnóstico de ceratite ulcerativa for confirmado, o tratamento com Iressa deve ser interrompido. Se os sintomas não desaparecerem ou se reaparecerem com a reintrodução de Iressa a interrupção permanente deve ser considerada. Gravidez: categoria D. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez e mães que estejam amamentando devem ser orientadas a interromper a amamentação durante o uso de Iressa (outras informações vide bula completa do produto). Interações medicamentosas: A administração concomitante com rifampicina (potente indutora do CYP3A4) em voluntários saudáveis reduziu a AUC média de gefitinibe em 83% em relação a voluntários que não receberam rifampicina. A coadministração de itraconazol (inibidor do CYP3A4) resultou em aumento de 80% na AUC média de gefitinibe em voluntários saudáveis. Este aumento pode ser clinicamente relevante, uma vez que efeitos adversos estão relacionados à dose e à exposição. A administração concomitante de ranitidina em doses que causam elevações prolongadas do pH gástrico (> 5) resultou na redução da AUC média de gefitinibe em 47% em voluntários saudáveis. Elevações do INR (International Normalised Ratio) e/ou eventos de sangramento foram relatados em alguns pacientes em uso de varfarina. (para outras informações vide bula completa do produto). Reações adversas: As reações adversas mais frequentemente relatadas, ocorrendo em mais de 20% dos pacientes, são diarreia e alterações na pele (incluindo exantema, acne, pele seca e prurido). As reações adversas normalmente ocorrem nos primeiros meses do tratamento e são, geralmente, reversíveis (outras reações adversas vide bula completa do produto). Posologia: um comprimido de 250 mg uma vez ao dia, por via oral, podendo ser administrado com ou sem a ingestão de alimentos, de preferência no mesmo horário todos os dias. Ajuste de dose: pacientes com diarreia de difícil controle ou com reações adversas cutâneas devido ao medicamento, podem ser controlados com sucesso com a interrupção do tratamento por até 14 dias consecutivos, reiniciando-se então com a dose de 250 mg (para outras informações vide bula completa do produto). Superdose: Não existe tratamento específico para o caso de superdose com Iressa. As reações adversas associadas a superdose devem ser tratadas sintomaticamente, em particular diarreia grave deve ser tratada como clinicamente indicado. Apresentação: Comprimidos revestidos de 250 mg, em embalagem com 30 comprimidos. USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS. VIA ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTEREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. www.astrazeneca.com.br Reg. MS - 1.1618.0236 (FE006_min).

Contraindicações: pacientes com conhecida hipersensibilidade grave ao gefitinibe ou aos outros componentes da fórmula. **Interações medicamentosas:** A administração concomitante com rifampicina (potente indutora do CYP3A4) em voluntários saudáveis reduziu a AUC média de gefitinibe em 83% em relação a voluntários que não receberam rifampicina.

Material destinado aos profissionais da saúde

SAC
Serviço de
Atendimento
ao Cliente
0800 014 5578

Informações
Médicas AZ
0800 014 55 77
info.med@astrazeneca.com
Informações baseadas em evidências

AstraZeneca

Apoiadores PulmãoRJ

GRUPO
COI

AstraZeneca

Apoiadores SOPTERJ



OxigenAr
Conhecido como CPN, BNP e Oxigênio Domestico

Chiesi
People and Ideas for Innovation in Healthcare

AstraZeneca

MAPFRE | PREVIDÊNCIA

RSMed