

Silmara Segala Gouveia¹



PET-CT FDG no Estadiamento do Câncer de Pulmão

The role of FDG PET/CT for Lung Cancer Primary Staging

>>> RESUMO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer. O estadiamento preciso do câncer de pulmão determina o tratamento adequado sendo o mais importante preditor de sobrevida. A oitava edição do sistema de estadiamento TNM do American Joint Committee on Cancer, com base na extensão local do tumor (T), envolvimento nodal (N) e metástases (M) é usada para o estadiamento do câncer de pulmão. O estudo de PET/CT com FDG que combina imagens funcionais e anatômicas é amplamente utilizado no estadiamento inicial do câncer de pulmão, sendo recomendado para esta finalidade por diversos grupos de estudos em câncer de pulmão.

O estadiamento inicial do câncer de pulmão com PET-CT FDG é mais preciso do que com outros métodos de imagem, seleciona melhor os pacientes para tratamento curativo ou paliativo, evita procedimentos desnecessários e reduz toxicidade e custo em saúde.

>>> PALAVRAS-CHAVE

PET/CT com FDG, câncer de pulmão, estadiamento inicial, diagnóstico por imagem.

>>> ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of death from cancer. Accurate lung cancer staging determines appropriate treatment and is the most important predictor of survival. The eighth edition of the American Joint Committee on Cancer's TNM staging system, based on local tumor extent (T), nodal involvement (N), and metastases (M), is used for staging lung cancer. Several lung cancer study groups recommend the use of FDG PET/CT combining functional and anatomical images in the initial staging of lung cancer. Initial staging with FDG PET-CT is more accurate than other imaging methods, better selects patients for curative or palliative treatment, avoids unnecessary procedures, and reduces toxicity and healthcare costs.

>>> KEY WORDS

FDG PET/CT, lung cancer, staging, diagnostic imaging.

¹ Médica Nuclear, Coordenadora do Serviço de Medicina Nuclear do Richet Medicina e Diagnóstico.

Richet Medicina & Diagnóstico - Av. das Américas, 4666 – sala 331 - Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ, 22640-102

>>> INTRODUÇÃO

O estadiamento preciso do câncer de pulmão determina o tratamento adequado sendo o mais importante preditor de sobrevida.

O exame de PET-CT (sigla para tomografia por emissão de pósitrons – tomografia computadorizada) com fluordesoxiglicose marcado com Flúor-18 (PET-CT FDG), que combina imagens funcionais e anatômicas, é o padrão de atendimento de pacientes com câncer de pulmão, desempenhando papel importante no estadiamento clínico, na avaliação de resposta e planejamento do tratamento, bem como na detecção de doença recorrente, acompanhamento oncológico e previsão de prognóstico desses pacientes.

>>> CÂNCER DE PULMÃO

EPIDEMIOLOGIA

Segundo os dados do INCA¹, o câncer de pulmão é o terceiro mais incidente em homens e o quarto mais frequente em mulheres no Brasil (sem contar o câncer de pele não melanoma). Para cada ano do triênio 2020-2022, estimam-se 17.760 casos novos de câncer de pulmão em homens e 12.440, em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 16,99 casos novos a cada 100 mil homens e 11,56 para cada 100 mil mulheres.

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer nos Estados Unidos², com apenas 21,7% de todos os pacientes vivos 5 anos ou mais após o diagnóstico. Os recentes progressos na avaliação e conduta do câncer de pulmão, como triagem; técnicas minimamente invasivas para diagnóstico e tratamento; avanços em radioterapia (RT); novas terapias alvo e imunoterapias tem refletido nas melhores taxas de sobrevida para estes pacientes, embora ainda ocorram mais mortes por câncer de pulmão do que pelas neoplasias malignas de mama, próstata, colorretal e do cérebro combinadas.

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), incluindo adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células, é responsável por mais de 80% de todos os casos de câncer de pulmão,

dos quais o mais prevalente é o adenocarcinoma. E o câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) é responsável por aproximadamente 13% a 15% dos casos.

PET-CT FDG NO ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO <<<

O estadiamento preciso do câncer de pulmão no diagnóstico inicial determina o tratamento adequado e é o preditor de sobrevida mais importante³. O subtipo histopatológico e características moleculares do CPNPC também são determinantes para a adoção de conduta ideal e prognóstico.

O CPNPC é estadiado usando a oitava edição do sistema de estadiamento TNM do American Joint Committee on Cancer⁴, com base na extensão local do tumor (T), envolvimento nodal (N) e metástases (M). Por outro lado nos CPPC, recomenda-se que a oitava edição do estadiamento TNM seja usada em conjunto com o sistema de classificação modificado do *Veterans Administration Lung Study Group*, distinguindo o estágio limitado do estágio extensivo do CPPC. Os grupos de estágios são determinados pela combinação dos descritores T, N e M. A tabela 1 detalha as categorias TNM e a tabela 2 agrupa os estágios da 8ª edição do sistema de estadiamento TNM do *American Joint Committee on Cancer*⁴.

O aparelho de PET-CT é um dispositivo de imagem integrado, capaz de adquirir imagens funcionais (PET) e anatômicas (CT). Estas imagens são reconstruídas e corregistradas espacialmente com a ressalva de que a tomografia computadorizada (TC) é adquirida rapidamente, enquanto as imagens PET são adquiridas em várias etapas durante vários minutos. O componente CT de um exame PET/CT pode ser adquirido com parâmetros variáveis (por exemplo, mAs, kVp, com ou sem contraste) para atender à necessidade clínica ou de acordo com protocolos locais, por exemplo, usando uma TC de dose baixa de radiação e baixa resolução apenas para correção de atenuação e localização anatômica, ou uma TC de alta resolução e dose de radiação mais alta, se forem necessários maiores detalhes anatômicos.

O PET-CT FDG é amplamente utilizado no estadiamento do câncer de pulmão, porque o

FDG é avidamente absorvido pelo tumor primário, linfonodos e metástases à distância.

As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ESMO Clinical Practice Guidelines, American College of Radiology Appro-

priateness Criteria, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging e do American College of Chest Physicians recomendam PET-CT FDG para avaliação de pacientes com CPNPC com estágios de I a IV⁵⁻⁸.

Tabela 1. Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células e Câncer de Pulmão de Pequenas Células - 8ª Edição do sistema de estadiamento TNM – descritores.

CATEGORIA	DESCRITORES	SOBREVIDA EM 5 ANOS
Tx	Presença de células malignas no escarro/lavado brônquico, mas o tumor não é detectado por imagem ou broncoscopia	
T0	Sem evidência de tumor	
Tis	Carcinoma in situ; adenocarcinoma com padrão lepidico puro, < 3 cm na maior dimensão	
T1	< 3 cm	
T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo: < 3 cm na maior dimensão com até 5 mm de invasão	
T1a	<1 cm	92%
T1b	>1 cm - 2 cm	83%
T1c	>2 cm - 3 cm	76%
T2	>3 cm - 5 cm, envolve brônquio principal, pleura visceral, atelectasia ou pneumonite obstrutiva estendendo-se ao hilo	67%
T2a	>3 cm - 4 cm	67%
T2b	>4 cm - 5 cm	60%
T3	>5 cm - 7 cm ou invade a pleura parietal, parede torácica (incluindo tumores de Pancoast), nervo frênico, pericárdio parietal ou nódulo no mesmo lobo	52%
T4	>7 cm, ou invade diafragma, mediastino, carina, traqueia, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral ou nódulo em lobo diferente ipsilateral	38%
N0	Sem metástases nodais	75%
N1	Metástases em linfonodos hilares, peribrônquicos, e intrapulmonares ipsilaterais, incluindo envolvimento por extensão direta	49%
N2	Metástases em linfonodo no mediastino ipsilateral, linfonodos subcarinais	36%
N3	Metástases em linfonodo no mediastino contralateral, linfonodos supraclaviculares ou escalenos ipsilateral ou contralateral	20%
M0	Sem metástase	
M1a	Nódulo metastático no pulmão contralateral, nódulos pleurais ou pericárdios metastáticos, derrame pleural ou pericárdico maligno	11,4%
M1b	Metástase extratorácica de órgão único solitário	11,4%
M1c	Múltiplas metástases extratorácicas em órgãos únicos ou múltiplos	6,3%

Tabela 2. Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células e Câncer de Pulmão de Pequenas Células - 8ª Edição do sistema de estadiamento TNM.

CATEGORIA	DESCRITORES	SOBREVIDA EM 5 ANOS
IA1	T1mi/T1aN0M0	92 %
IA2	T1bN0M0	83 %
IA3	T1cN0M0	77 %
IB	T2aN0M0	68 %
IIA	T2bN0	60 %
IIB	T1a,b,c/T2a,bN1M0 T3N0M0	53 %
IIIA	T1a,b,c/T2a,bN2M0 T3N1M0 T4N0/N1M0	36 %
IIIB	T1a,b,c/T2a,bN3M0 T3/T4N2M0	26 %
IIIC	T3/T4N3M0	13 %
IVA	QualquerTQualquerNM1a/M1b	10 %
IVB	QualquerTQualquerNM1c	0 %

Vários estudos relatam mudança no estágio TNM e na estratégia de tratamento dos pacientes com câncer de pulmão com a utilização do PET-CT FDG. Pieterman et al⁹, demonstraram alteração do estágio TNM em 62 dos 102 pacientes avaliados, dos quais, o estágio determinado pelo PET foi menor em 20 pacientes e maior em 42 pacientes e, em um estudo multicêntrico prospectivo¹⁰, o PET-CT FDG mudou as estratégias de tratamento em aproximadamente 72% dos casos.

O estadiamento do câncer de pulmão com PET-CT FDG reduz os custos em saúde, evitando RT ou cirurgia desnecessária^{11,12}, permitindo uma melhor seleção de pacientes passíveis de tratamento curativo e reduzindo toxicidade¹³.

»» LIMITAÇÕES DO PET-CT FDG NO ESTADIAMENTO DAS NEOPLASIAS DE PULMÃO

As limitações do PET-CT FDG incluem (1) estadiamento cerebral limitado devido à alta captação do FDG no tecido cerebral normal, sendo a ressonância magnética (RM) a principal modalidade para detectar metástases cerebrais; (2) baixa avides pelo FDG em alguns subtipos histológicos e peque-

nas lesões; (3) captação em linfonodos reacionais ou granulomatosos e processos infecciosos; e (4) avaliação limitada da invasão da parede torácica ou do diafragma, sendo a TC e a ressonância magnética (RM) com contraste mais precisas.

CPNPC inclui um grupo heterogêneo de carcinomas com biologia tumoral e prognóstico variável. Vários investigadores notaram uma relação entre a captação de FDG, como o valor de captação padronizado (SUV), tamanho do tumor, subtipo histológico, agressividade biológica e prognóstico¹⁴⁻¹⁶.

A resolução espacial dos equipamentos de PET se encontra em torno de 4-7 mm¹⁷ e a captação da lesão diminui em processos com diâmetro menor que o dobro da resolução espacial do sistema utilizado.

A avides do câncer de pulmão pelo FDG depende do tamanho, subtipo histológico e da agressividade biológica do tumor.

A captação de FDG na lesão pulmonar primária maior que o fundo mediastinal (captação na aorta ascendente) é considerada atividade metabólica significativa. Adenocarcinoma de baixo grau, como carcinoma in situ (Tis) e adenocarcinoma minimamente invasivo [T1a(mi)], bem como adenocarcinoma mucinoso, carcinoma colóide e tumor carcinoide típico podem ter baixa avides pelo FDG; portanto, é importante levar em consideração a probabilidade pré-teste de malignidade com um resultado negativo no PET-CT FDG, pelas características do paciente e morfológicas do tumor na TC do PET-CT e pelo crescimento tumoral em relação aos estudos anteriores.

Devido à captação de FDG falso-positivo em infecções e inflamações. O PET-CT FDG não substitui a biópsia, mas orienta a amostragem de tecido.

ESTADIAMENTO T <<<

O estágio T é determinado pela maior dimensão do tumor primário (independente do plano), envolvimento de estruturas adjacentes, presença ou ausência de atelectasia ou pneumonite pós-obstrutiva, e a localização de nódulos tumorais adicionais. Se um tumor apresenta múltiplos

descritores T, aquele que confere o maior estágio, determina a categoria.

O câncer de pulmão pode se apresentar como nódulo sólido, massa ou lesão subsólida. Os adenocarcinomas pulmonares iniciais, que se apresentam como lesões subsólidas, podem ser nódulos em vidro fosco puro ou nódulos parcialmente sólidos, também conhecidos como mistos (vidro fosco com componente sólido). Devido à baixa celularidade e pequenos componentes sólidos, essas lesões malignas podem não ter captação de FDG.

No nódulo sólido e/ou massa, cada centímetro do tumor primário conta para o estadiamento T.

Categoria T1 - Tumores T1 são nódulos pulmonares que medem até 3 cm. Nódulo maligno medindo até 1 cm é categorizado como tumor T1a, nódulo maligno maior que 1 cm e até 2 cm é categorizado como tumor T1b e nódulo maligno maior que 2 cm e até 3 cm é categorizado como tumor T1c.

Categoria T2 - Tumores T2 medem entre >3 e ≤ 5 cm, envolvem o brônquio principal sem envolver a carina, causam atelectasia e/ou pneumonite pós-obstrutiva estendendo-se ao hilo ou invadem a pleural visceral na patologia. A massa maligna medindo > 3 cm e ≤ 4 cm é categorizada como tumor T2a, e a massa maligna medindo > 4 cm e ≤ 5 cm é categorizado como um tumor T2b. A captação de FDG no pulmão atelectásico é geralmente maior do que no parênquima pulmonar normal, mas em intensidade menor do que nos tumores, auxiliando no planejamento e direcionando a RT (Figura1).

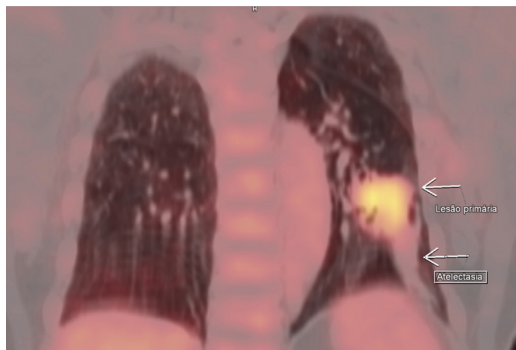


Figura 1. A captação de FDG no pulmão atelectásico é geralmente maior do que no parênquima pulmonar normal, mas em intensidade menor que na lesão primária.

Categoria T3 - Tumores > 5 cm e ≤ 7 cm, invadem a parede torácica, pericárdio parietal ou nervo frênico. O envolvimento do nervo frênico determina elevação do hemidiafragma esquerdo. A presença de um nódulo tumoral adicional no mesmo lobo também é considerado uma lesão T3 (figura 2).

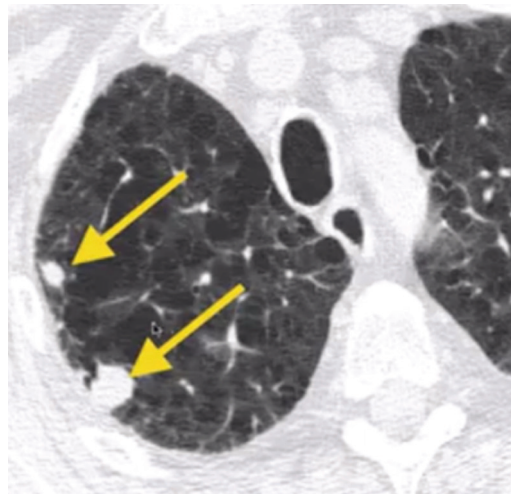


Figura 2. Categoria T3 - Tumores > 5 cm e < 7 cm; invadem a parede torácica, pericárdio parietal ou nervo frênico; ou a presença de um nódulo tumoral adicional no mesmo lobo pulmonar. Imagem de TC em expiração mostrando dois nódulos tumorais no lobo superior do pulmão direito.

Os tumores do sulco superior (tumores de Pancoast) são classificados como tumores T3 devido à infiltração da parede torácica, quando envolvem apenas as raízes nervosas torácicas D1 e D2.

Nota: O tumor de Pancoast é um tumor do sulco pulmonar superior caracterizado por dor devido à invasão do plexo braquial, síndrome de Horner, onde há acometimento do gânglio estrelado, clinicamente manifestando-se por miose e ptose palpebral, enoftalmia e anidrose, bem como, destruição óssea devido à invasão da parede torácica. A RM é superior à TC para estadiamento local.

Categoria T4 - Tumores > 7 cm ou que invadem o diafragma, traqueia, mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral ou carina (figura 3).

A invasão do nervo laríngeo recorrente causa paralisia da prega vocal, que nas imagens de TC da

região inferior do pescoço demonstra assimetria das cordas vocais.

Um tumor primário com um nódulo tumoral adicional em um outro lobo do mesmo pulmão também é considerado uma lesão T4. O tumor de Pancoast envolvendo as raízes nervosas de C8 ou superiores, plexo braquial, vasos subclávios ou coluna vertebral é categorizado como lesão T4.

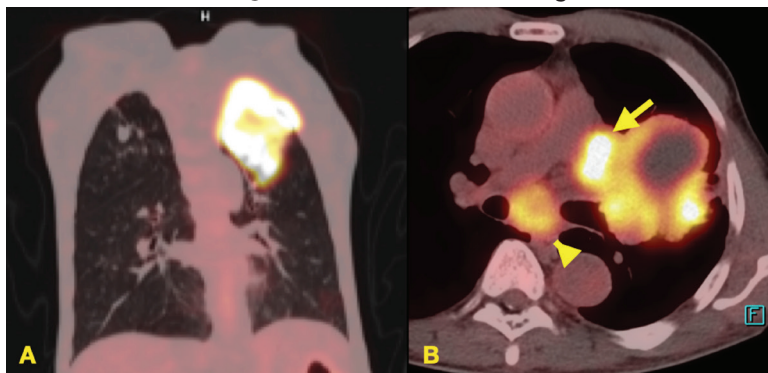


Figura 3. T4 lesões >7 cm ou que invadem o diafragma, traqueia, mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral ou carina. A- Imagem de fusão do PET-CT FDG no plano coronal mostrando lesão do sulco superior, maior que 7 cm. B- Imagem de fusão do PET-CT FDG no plano axial mostrando lesão invadindo a artéria pulmonar esquerda (seta) e linfonodomegalia subcarinal (ponta de seta)

Nódulos subsólidos

Nódulos subsólidos na TC incluem vidro fosco puro e parcialmente sólidos, conforme já mencionado. Os nódulos em vidro fosco na TC correlacionam-se com o padrão lepidico na patologia. O componente sólido de um nódulo subsólido corresponde ao componente invasivo do adenocarcinoma com ou sem áreas de fibrose ou atelectasia.

O estágio clínico dos nódulos subsólidos depende do tamanho geral da lesão e do tamanho do componente sólido. A hiperplasia adenomatosa atípica, que se manifesta como nódulos em vidro fosco puro medindo até 5 mm, não é categorizada.

Tis (adenocarcinoma in situ) - Nódulos em vidro fosco puro de 6 mm a 3 cm, aqueles com mais de 3 cm são categorizados como tumores T1a.

T1mi (adenocarcinoma minimamente invasivo) - Nódulos parcialmente sólidos com menos de 3 cm e com componente sólido de até 5 mm, e nódulos maiores que 3 cm com componentes sólidos de até 5 mm são considerados tumores T1a.

Se o componente sólido do nódulo parcialmente sólido for maior que 5 mm, o tamanho do componente sólido determina o estágio T - lesões com componente sólido até 1 cm são tumores T1a, entre 1 e 2 cm são tumores T1b, e entre 2 e 3 cm são tumores T1c.

Para múltiplos nódulos subsólidos, o estágio T é determinado pela lesão com o estágio T

mais alto com número de lesões ou m (múltiplo) adicionado entre parênteses (Figuras 4 e 5).

Tumor do tipo pneumônico

Se mensurável, o estágio T é determinado pelo tamanho do tumor. Se o tumor não é mensurável, o envolvimento de um lobo é considerado T3, o envolvimento de dois lobos ipsilaterais é

considerado T4, e o envolvimento de ambos os pulmões é considerado metástase intratorácica (M1a).

ESTADIAMENTO N <<<

O estadiamento linfonodal é feito de acordo com o mapa linfonodal da *The International Association for the Study of Lung Cancer IASLC*¹⁸ (tabela 3).

A categoria N0 é quando não há metástase linfonodal. Os linfonodos N1 incluem linfonodos intrapulmonares, peribrônquicos e hilares ipsilaterais ao tumor, incluindo extensão direta. Os linfonodos N2 incluem linfonodos mediastinais ipsilaterais ao tumor ou subcarinais. Os linfonodos N3 incluem linfonodos hilares ou mediastinais contralaterais ao tumor e linfonodos supraclaviculares ipsilaterais ou contralaterais (figuras 6, 7, 8, 9 e 10). Linfonodos intratorácicos pericardiofrênicos, das cadeias torácica interna, diafragmáticos, axilares e intercostais não são incluídos no estágio N, sendo considerados doença metastática.

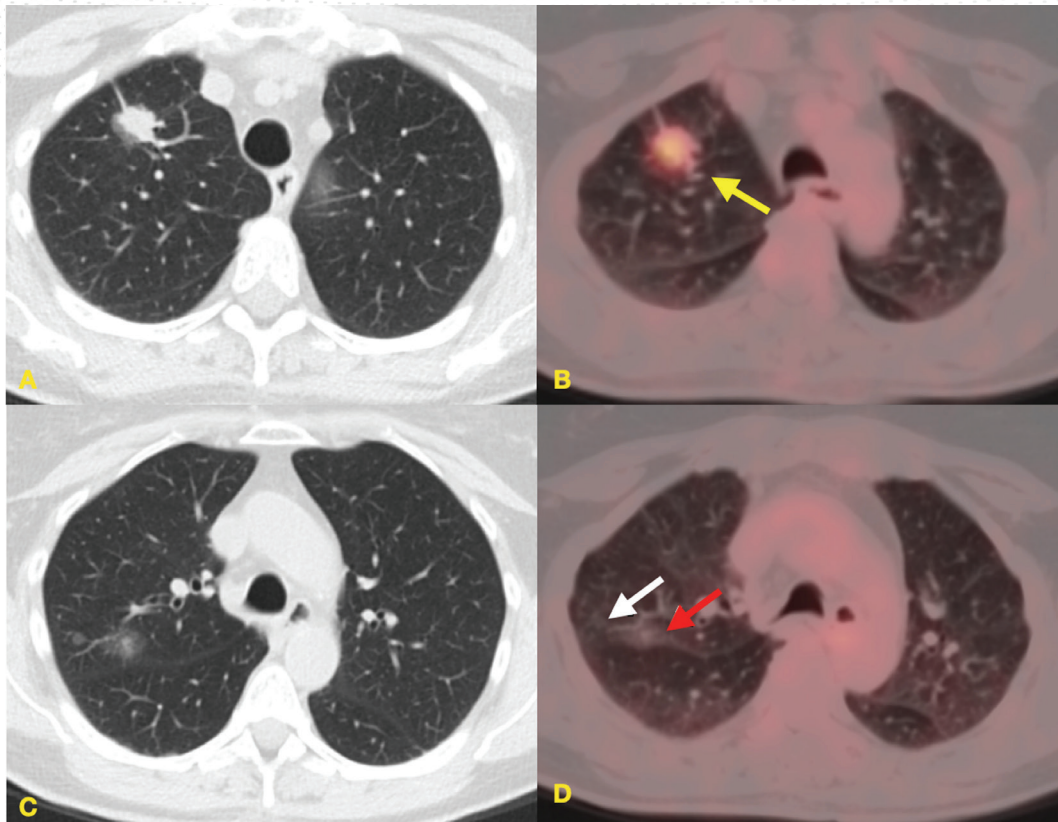


Figura 4. A e B - imagens no plano axial de TC de tórax em expiração e da fusão do PET-CT FDG, respectivamente, mostrando lesão parcialmente sólida e hipermetabólica (seta amarela), com componente sólido medindo 2,0 cm no maior diâmetro, no lobo superior do pulmão direito compatível com adenocarcinoma invasivo.

C e D - imagens no plano axial de TC de tórax em expiração e da fusão do PET-CT FDG, respectivamente, da mesma paciente, demonstrando nódulo parcialmente sólido (seta vermelha), medindo 0,9 cm no maior diâmetro e parte sólida menor que 5 mm, compatível com adenocarcinoma minimamente invasivo e nódulo em vidro fosco (seta branca), menor que 5 mm, compatível com hiperplasia adenomatosa atípica. Notar a menor resolução espacial das imagens de fusão do PET-CT FDG, que são adquiridas com o paciente respirando, em comparação com as imagens TC de tórax, que são obtida em apneia.

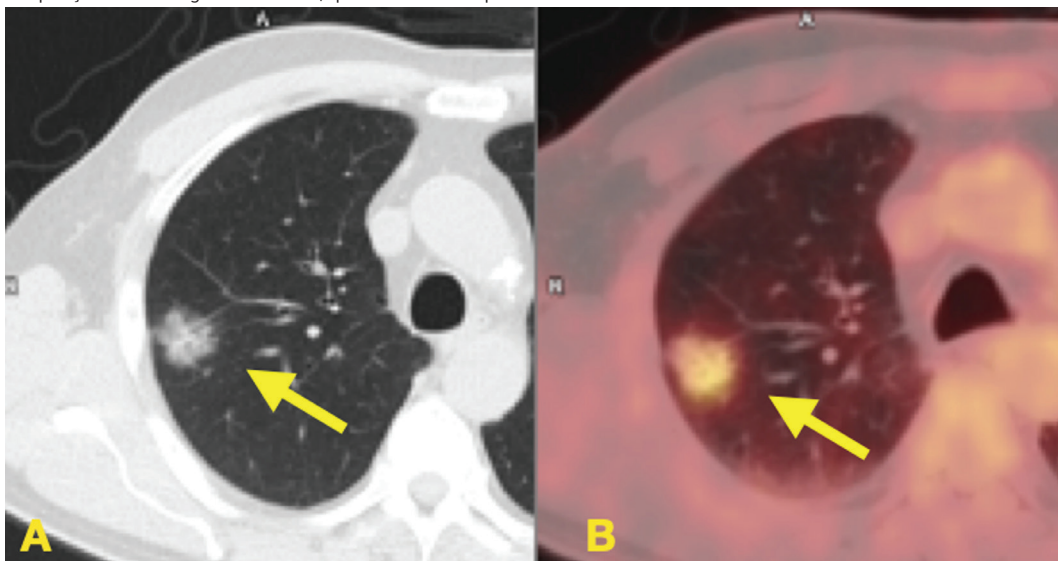


Figura 5: A - TC do tórax e fusão do PET-CT FDG nos planos axiais mostrando nódulo pulmonar subsólido e hipermetabólico medindo 2,8 cm no maior diâmetro, com componente sólido de difícil mensuração.

Tabela 3. resumo da localização dos linfonodos torácicos.**Nódulos supraclaviculares**

1. Linfonodos cervicais inferiores, supraclaviculares e da fúrcula esternal

Linfonodos mediastinais superiores

2. Paratraqueal superior: acima do arco aórtico e abaixo das clavículas.

3A. Pré-vascular: nódulos não adjacentes à traqueia, situados anteriormente à veia cava superior e à artéria carótida comum esquerda.

3P. Retrotraqueal: nódulos posteriores à parede posterior da traqueia.

Nódulos Mediastinais Inferiores

4. Paratraqueal Inferior: abaixo da margem superior do arco aórtico até o nível do brônquio principal. Do lado esquerdo estão localizados medialmente ao ligamento arterioso.

Nódulos aórticos

5. Subaórtico (janela aortopulmonar): linfonodos laterais ao ligamento arterioso. Esses linfonodos não estão localizados entre a aorta e o tronco pulmonar, mas laterais a esses vasos.

6. Para-aórticos: linfonodos situados anterior e lateralmente à aorta ascendente e ao arco aórtico.

Nódulos subcarinais

7. Subcarinal: abaixo da carina e acima do brônquio do lobo inferior esquerdo e da borda inferior do brônquio intermediário

Nódulos Mediastinais Inferiores

8. Paraesofágico: abaixo dos nódulos subcarinais.

9. Ligamento Pulmonar: nódulos situados junto aos ligamentos pulmonares.

Nódulos pulmonares

10-14: linfonodos intrapulmonares, peribrônquicos e hilares.

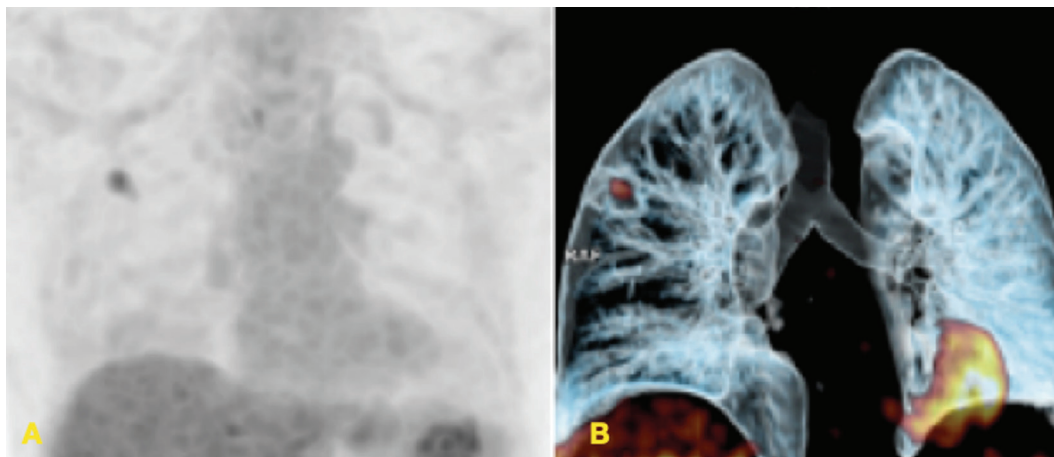


Figura 6. N0 sem metástase linfonodal. A e B- Imagens de reconstrução volumétrica do PET FDG e do PET-CT com FDG, respectivamente, mostram a lesão primária hipermetabólica no lobo superior do pulmão direito e não há evidência de hipermetabolismo linfonodal. A hipercaptção do FDG no hemitórax esquerdo corresponde a atividade fisiológica cardíaca.



Figura 7. N1: linfonodo hilar, peribrônquico ou intra-pulmonar. A - imagem de PET FDG e B - imagem de PET-CT com FDG demonstram lesão de 3,5 cm no lobo inferior do pulmão esquerdo e adenopatia peribrônquica ipsilateral.

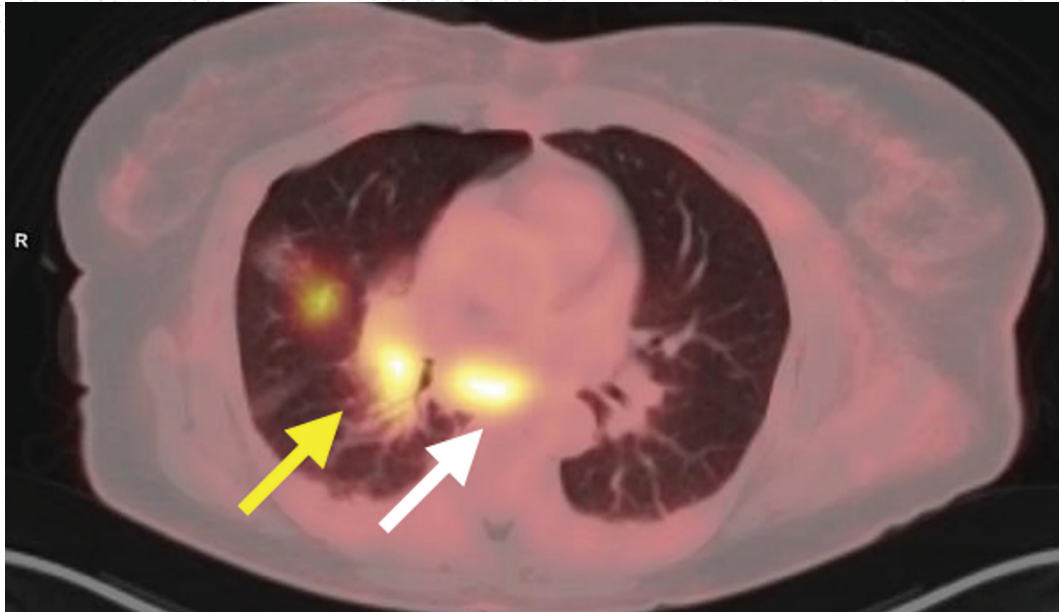


Figura 8. N2: linfonodos mediastinais ipsilaterais ou subcarinais. Imagem de fusão do PET-CT FDG demonstra lesão pulmonar à direita com adenopatias peribrônquica ipsilateral (seta amarela) e subcarinal (seta branca).

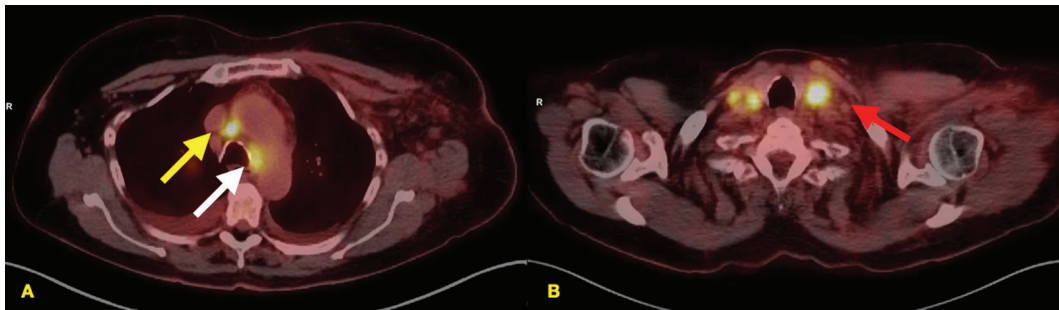


Figura 9. N3 linfonodos hilares ou mediastinais contralaterais e linfonodos supraclaviculares ipsilaterais ou contralaterais. A e B imagens de fusão do PET-CT FDG demonstram linfonodos paratraqueais inferiores direito (seta amarela) e esquerdo (seta branca) e supraclaviculares bilateralmente (seta vermelha)

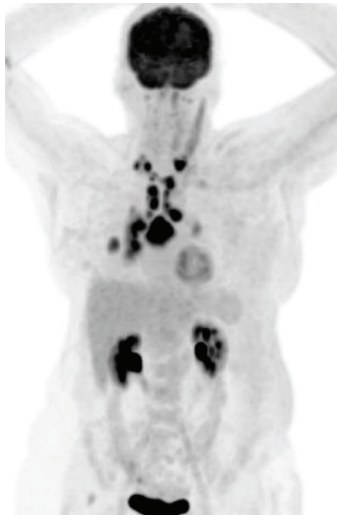


Figura 10. Imagem volumétrica do PET FDG demonstrando lesão no lobo inferior do pulmão direito e múltiplas adenopatias hilares, mediastinais e supraclaviculares bilateralmente.

A determinação precisa do estado dos linfonodos mediastinais é essencial na seleção de pacientes elegíveis para cirurgia curativa. A cirurgia é a terapia de primeira escolha para pacientes com doença localizada sem envolvimento de linfonodo ou com envolvimento de linfonodo N1. No caso de envolvimento do linfonodo N2, a cirurgia é controversa e geralmente sendo precedida de terapia neoadjuvante.

A distribuição das metástases linfonodais mediastinais é influenciada pela localização do tumor primário. Segundo Giraud P et al¹⁹, os tumores do pulmão direito drenam mais frequentemente para os linfonodos paratraqueais direitos e subcarinais (2R, 4R e 7) e os tumores do pulmão esquerdo

drenam mais frequentemente para os linfonodos paratraqueais esquerdos e subcarinais (2L, 4L e 7). Tumores dos lobos superiores e do lobo médio têm envolvimento dos linfonodos supraclaviculares (1R e 1L) mais frequentemente do que os tumores dos lobos inferiores.

Em um outro estudo retrospectivo, Robert J. et al²⁰, avaliando a localização da doença N2 de 954 pacientes com base na localização do primário tumor, os tumores do lobo superior direito drenavam mais frequentemente para as cadeias paratraqueais direitas (2R e 4R), enquanto os tumores do lobo médio e inferior direito drenavam mais frequentemente para os linfonodos paratraqueais inferiores direitos e subcarinais (4R e 7). Por outro lado, os tumores do lobo superior esquerdo drenavam mais comumente para os linfonodos subaórticos e para-aórtico (5 e 6) e os tumores do lobo inferior esquerdo, para os linfonodos para-aórticos e subcarinais (6 e 7).

Linfonodos maiores que 1 cm no eixo curto na TC ou RM ou com captação de FDG maior que o fundo mediastinal, independente das dimensões, são considerados patológicos.

PET-CT FDG pode demonstrar captação de FDG em linfonodos doentes menores que 10 mm ou pode mostrar resultados falso-negativos em linfonodos doentes maiores que 10 mm.

Resultados falso-negativos podem ser decorrentes da baixa captação de FDG em baixo volume de doença ou em casos de baixa taxa metabólica. O envolvimento linfonodal por infecções granulomatosas como a tuberculose ou por afecções inflamatórias como a sarcoidose pode resultar em achados de PET falso-positivos.

A tomografia computadorizada tem uma sensibilidade de 59% e especificidade de 78% e o PET FDG tem uma sensibilidade de 83% e especificidade de 92% para envolvimento linfonodal no CPNPC²¹.

Na revisão de Schmidt-Hansen et al²², a sensibilidade e especificidade do exame do PET FDG foi de 81,3 e 79,4%, respectivamente, na avaliação do envolvimento linfonodal mediastinal em pacientes com suspeita de CPNPC ressecável, usando um valor máximo de captação padroni-

zado (SUVmax) maior que 2,5 como critério de positividade para PET.

O PET-CT FDG é mais acurado do que a TC na avaliação da doença linfonodal, mas a confirmação histopatológica ainda é necessária para confirmar os achados do PET-CT FDG. O objetivo principal é evitar a exclusão de pacientes da cirurgia inicial devido a resultados falso-positivos do PET-CT FDG.

O FDG-PET/CT para estadiamento deve ser idealmente realizado dentro de 60 dias de qualquer planejamento cirúrgico e dentro de 30 dias da radioterapia, pois a acurácia do estadiamento linfonodal é reduzida em intervalos de tempo mais longos^{23,24}.

Para pacientes com doença em estágio inicial e linfonodos negativos no PET-CT FDG, há uma variação considerável no uso do estadiamento invasivo do mediastino porque o valor preditivo negativo de PET-CT é relativamente alto neste grupo. No resultado de uma meta-análise, incluindo 1122 pacientes usando PET-CT integrado ou uma combinação visual de PET e CT, Wang et al²⁵ descobriram que o valor preditivo negativo para metástases mediastinais foi de 94% na doença T1 e 89% na doença T2.

Sarah J. Gao et al²⁶ avaliaram pacientes com CPNPC em estágio clínico I (T1-2N0) pelo PET-CT FDG encaminhados para mediastinoscopia ou EBUS para identificar os fatores de risco para linfonodos N2 ocultos e determinar quais pacientes se beneficiam do estadiamento invasivo. Neste estudo a prevalência de metástases N2 ocultas foi de 7,0%, o valor preditivo negativo do PET-CT FDG foi de 92,9% e o valor preditivo negativo da mediastinoscopia/EBUS foi de 96,3%. Os tumores T2 sólidos e os de localização central eram mais propensos a ter doença N2 oculta. Os autores concluíram que tumores sólidos T2 devem ser avaliados de forma invasiva independente da localização apesar de um PET-CT FDG negativo e que o estadiamento mediastinal invasivo pode não ser necessário em pacientes com tumores periféricos T1 ou tumores periféricos T2 com um componente em vidro fosco significativo, uma vez que o risco de metástases N2 ocultas nestes grupos é muito baixo.

Em consonância com os dados de literatura, a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO)²⁷ recomenda não realizar exames complementares de citologia ou patologia do mediastino (mediastinoscopia, aspiração por agulha transtraqueal, transbrônquica ou transesofágica) se não forem detectados linfonodos hipermetabólicos por PET, exceto nas seguintes situações: maior diâmetro do tumor > 3 cm, tumor central, doença cN1 e linfadenopatia com eixo curto > 1 cm determinado por TC.

As diretrizes da NCCN recomendam avaliação histopatológica dos linfonodos mediastinais antes da ressecção para os pacientes com lesões > 3 cm, mesmo que o PET-CT FDG não sugira envolvimento do linfonodo mediastinal, bem como para confirmar o envolvimento do linfonodo mediastinal em pacientes com PET-CT FDG positivo e a avaliação histopatológica é opcional dos linfonodos mediastinais antes da ressecção para tumores sólidos medindo menos que 1 cm ou tumores puramente não sólidos (ou

seja, puramente em vidro fosco) medindo menos de 3 cm se os linfonodos forem PET-CT FDG negativos porque há uma baixa probabilidade de envolvimento dos linfonodos mediastinais.

ESTADIAMENTO M <<<

Aproximadamente 55% dos pacientes com câncer de pulmão apresentam metástases à distância no estadiamento inicial. Os locais preferenciais de envolvimento incluem²⁸ (a) osso, 34,3%; (b) pulmão, 32,1%; (c) cérebro, 28,4%; (d) glândulas adrenais, 16,7%; e (e) fígado, 13,4%. O câncer de pulmão é o tumor maligno primário mais comum que leva a metástases em tecidos moles, com prevalência relatada de 0,86%-13%.

No estadiamento TNM do CPNPC, o estágio M é subdividido em 3 categorias. As metástases intra-torácicas como nódulo(s) tumoral(is) separado(s) no lobo contralateral, nódulos e/ou derrame pleurais ou pericárdicos malignos são consideradas doença M1a (figura 11).

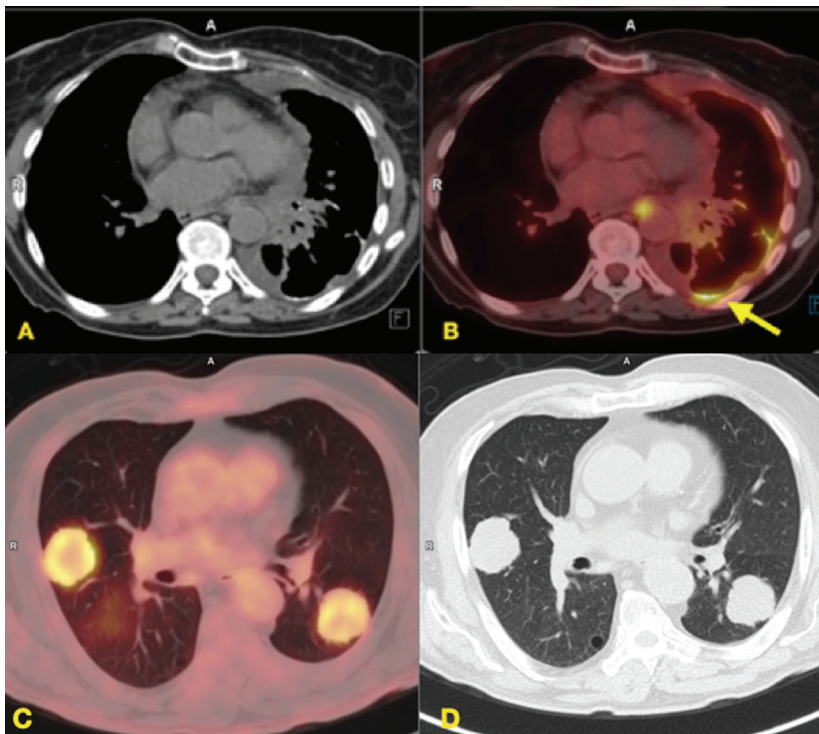


Figura 11. M1a: metástases intra-torácicas como nódulo(s) tumoral(is) separado(s) em lobo contralateral, nódulos e/ou derrame pleurais ou pericárdicos malignos. A e B: Imagens no plano axial de TC do tórax na janela de mediastino e da fusão do PET-CT FDG, respectivamente, mostrando implantes pleurais. C e D: Imagens no plano axial da fusão do PET-CT FDG e da TC de tórax na janela de pulmão mostrando nódulos tumorais hipermetabólicos em lobos contralaterais.

As metástases extratorácicas são divididas em M1b e M1c. Pacientes com uma única lesão metastática extratorácica são classificados como M1b e têm melhor sobrevida do que pacientes com múltiplas lesões extratorácicas, classificados como M1c. A categoria M1c que indica múltiplas lesões metastáticas extratorácicas pode ser em um único órgão ou em vários órgãos (figuras 12 e 13).

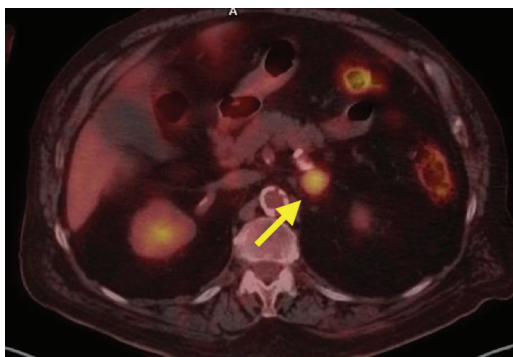


Figura 12. M1b: metástase única extratorácicas. Imagem de fusão do PET-CT FDG no plano axial mostrando metástase única na adrenal esquerda (seta).

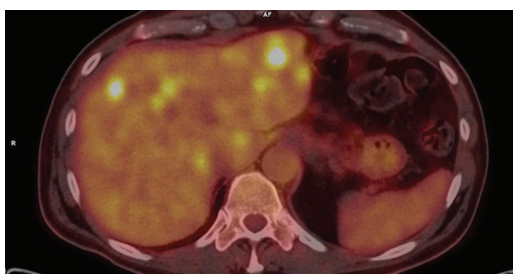


Figura 13. M1c: múltiplas metástases extratorácicas em um ou mais órgãos. Imagem de fusão do PET-CT FDG no plano axial mostrando múltiplas metástases hepáticas

PET-CT FDG é a modalidade de escolha para avaliação de metástases extraencefálicas em pacientes com CPNPC, com capacidade de detectar metástases em linfonodos de tamanho normal e na medula óssea antes de mudanças anatômicas na TC.

Nos resultados de uma meta-análise de 56 estudos²⁹ para avaliar o valor diagnóstico da FDG PET/CT em pacientes com CPNPC, a sensibilidade e especificidade foram de 72% e 91%, respectivamente, na determinação do estadiamento linfonodal mediastinal e de 77% e 95% para detecção de metástases extratorácicas.

De acordo com as diretrizes da NCCN, qualquer lesão com aumento da captação de FDG suspeita de metástase precisa de confirmação histopatológica ou imagem adicional. Em tumores clinicamente agressivos em estágio avançado, as diretrizes da NCCN recomendam a realização de imagens PET antes da biópsia diagnóstica para selecionar áreas de anormalidade que confeririam o estágio mais alto.

GRUPOS DE ESTADIAMENTO – <<< TABELA 2

O estágio I é dividido em IA1, IA2 e IA3 com base em pontos de corte de 1 cm de tumores T1 sem metástases nodais ou à distância. Há ainda os estágios IB e IIA que incluem lesões T2a e T2b, sem metástases nodais ou à distância. O estágio IIIC inclui lesões T3 e T4 localmente avançadas com doença N3, mas sem metástases à distância. Estágio IVA inclui tumores M1a e M1b, e estágio IVB inclui tumores M1c.

METÁSTASES PLEURAIIS <<<

O derrame pleural em um paciente com câncer pode representar doença metastática, coleção líquida reacional, ou ser resultado de outro processo de doença não maligna, como infecção ou insuficiência renal/cardiaca. O diagnóstico de derrame pleural maligno afeta negativamente o estadiamento e o prognóstico e pode alterar as abordagens terapêuticas para pacientes com câncer.

O PET-CT FDG é um procedimento preciso e não invasivo para o diagnóstico diferencial de processos patológicos malignos e benignos da pleura, sendo considerado positivo quanto a captação de FDG pleural está acima do fundo mediastinal, com sensibilidade de 100% e especificidade de 76%³⁰.

A revisão de Fjaellegaard K et al³¹ demonstrou que PET-CT pode ter um papel na rotina de investigação de suspeita de efusões pleurais malignas. Um PET-CT FDG não suspeito pode desviar a investigação ativa para a espera vigilante, que é importante em pacientes debilitados, ao passo

que, um PET-CT FDG suspeito pode orientar o local ideal da biópsia e avaliar a necessidade de tratamento urgente ou especializado.

Devido a resolução do PET, múltiplos pequenos nódulos pleurais, sem derrame pleural, podem não captar FDG e devem ser considerados suspeitos para disseminação pleural seca em pacientes com NSCLC³².

Resultado falso-positivo pode ser observado em condições que estimulam uma resposta inflamatória, como infecção ou pleurodese.

»» METÁSTASES EXTRATORÁCIAS METÁSTASES ÓSSEAS

O PET-CT FDG é o melhor método diagnóstico de imagem para detecção de metástases ósseas no câncer de pulmão, com sensibilidade de 92% e especificidade de 98%. A cintilografia óssea e a RM apresentam sensibilidade de 86% e 77% e especificidade de 88% e 92%, respectivamente³³. A diretriz da NCCN não recomenda cintilografia óssea de rotina para estadiamento de CPNPC se o PET-CT FDG for realizado.

A captação focal de FDG na medula óssea sem lesão esclerótica ou lítica na TC apresenta probabilidade de 61% de doença metastática, isso porque, o PET FDG pode detectar metástases antes que alterações morfológicas estejam presentes na TC (figura 14).

Pacientes com câncer de pulmão podem apresentar lesões ósseas metastáticas e outros

achados ósseos incidentais que apresentam avides variável pelo FDG. A avaliação das características morfológicas das lesões ósseas identificadas na TC do PET-CT FDG é usada para aumentar a precisão diagnóstica e evitar procedimentos invasivos desnecessários.

As metástases são geralmente mais ávidas por FDG do que as lesões benignas, mas existem muitas exceções. Alguns processos ósseos benignos, como a doença de Paget, têm graus variáveis de avides pelo FDG com base na atividade metabólica da doença.

Nódulo de Schmorl é uma entidade comum que pode demonstrar captação de FDG e até mesmo realce na RM. As características de distribuição do FDG podem ajudar a distinguir nódulo de Schmorl de metástase vertebral. Usualmente no nódulo de Schmorl, a alteração morfológica identificada na TC é maior que o foco de hipermetabolismo, ao passo que na doença metastática o foco de hiper captação é semelhante ou maior que a alteração na TC³⁴.

Fraturas também podem ser encontradas no PET-CT FDG de pacientes com câncer de pulmão, dada sua prevalência. Diferenciar fraturas patológicas de fraturas por insuficiência pode ser difícil, porque ambas podem demonstrar intensa captação de FDG, e o componente de partes moles subjacente pode ser obscurecido pela fratura. Se um componente lítico ou componente de tecido mole não for identificado na TC do PET/CT FDG, a RM pode ser útil para caracterizar a fratura.

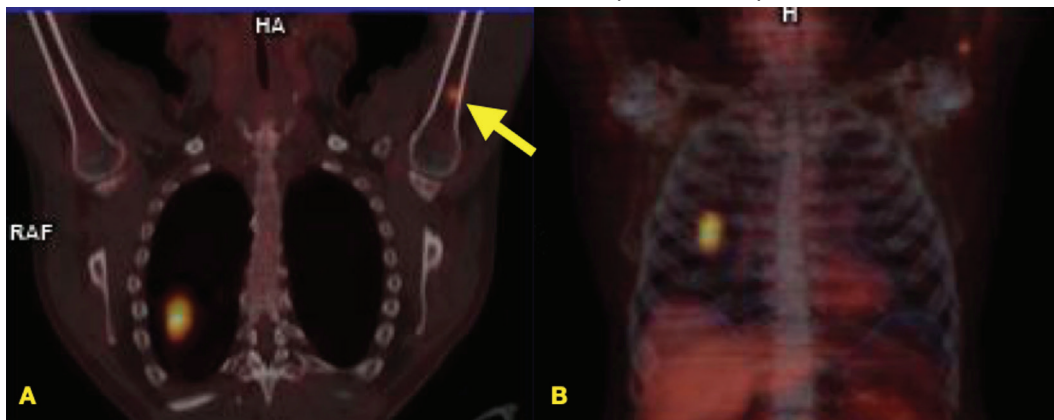


Figura 14. A- Imagem da fusão do PET-CT FDG e B- imagem de reconstrução volumétrica PET-CT com FDG mostram lesão hipermetabólica no pulmão direito e sítio focal único de hipermetabolismo no úmero esquerdo (seta), sem alteração morfológica na imagem de TC. Estudo de RM para caracterizar este sítio focal (não disponível) confirmou a presença de metástase.

»» METÁSTASES ADRENAIS

Lesões adrenais são descobertas incidentalmente em estudos de imagem com prevalência de 4%-10%, a maioria destas lesões são adenomas benignos. No CT, valores de atenuação abaixo de 10 Unidades Hounsfield (HU) em regiões de interesse (ROIs) que abrangem dois terços da circunferência da região são altamente específicas para adenomas.

O estudo de PET-CT FDG é considerado negativo quando a lesão adrenal apresenta captação de FDG menor que a captação hepática e é considerado positivo quando a captação da lesão adrenal é significativamente maior que a captação do fígado, e o estudo deve ser interpretado como indeterminado se a lesão adrenal apresentar captação de FDG igual ou ligeiramente superior a captação hepática, uma vez que essas propriedades podem ser observadas em lesões benignas ou malignas. Nesses pacientes, imagens adicionais com ressonância magnética devem ser realizadas para caracterizar melhor as lesões.

É imprescindível estadiar acuradamente os pacientes com câncer de pulmão com massa adrenal solitária, considerando que estudos mostram melhora da sobrevida de pacientes com câncer de pulmão com metástase adrenal solitária, submetidos a tratamento agressivo, com cirurgia ou radioterapia estereotáxica.

Em uma meta-análise³⁵ envolvendo nove estudos, com 707 pacientes sobre o papel do PET-CT FDG na avaliação da massa adrenal em pacientes com câncer de pulmão, o PET/CT FDG apresentou sensibilidade de 88% e especificidade de 91%.

Falso negativo pode ocorrer em metástases com hemorragia, necrose ou lesões <1 cm. A captação de FDG falso-positivo pode ser vista no adenoma adrenal funcionante (secretor de cortisol), feocromocitoma e infecções, como a tuberculose. O diagnóstico tecidual é recomendado se a adrenal é o único local de doença metastática.

»» METÁSTASES HEPÁTICAS

Em uma revisão para caracterização das metástases hepáticas do câncer de pulmão Katsunori Kagohashi et al³⁶, encontraram que a incidência

de metástase hepática foi de 17,5% em pacientes com CPPC e de 3,8% em pacientes com CPNPC.

O PET-CT FDG tem uma alta taxa de detecção de metástases hepáticas, com sensibilidade de 97% e especificidade de 75%, no entanto, pode ser menos sensível que a RM na detecção de lesões menores que 10 mm ou lesões mucinosas. A captação falso-positiva pode ser observada na infecção, adenoma hepático e hemangioendelioma.

Embora haja atividade fisiológica heterogênea de FDG no fígado, a precisão do PET/CT FDG para metástases hepáticas é de 92% a 100%. Quando os achados são discordantes ou indeterminados, RM e/ou biópsia são estratégias apropriadas para avaliar lesões hepáticas.

METÁSTASES EM LINFONODOS EXTRATORÁDICOS <<<

PET/CT pode ser usada para identificar metástases em linfonodos de tamanho normal (menores que 1 cm), bem como naqueles com hilo gorduroso. A captação de FDG no linfonodo maior que a captação no fundo mediastinal é suspeita de metástase linfonodal e a captação de FDG no linfonodo maior que a captação hepática é altamente suspeita de metástase linfonodal.

A biópsia de um nódulo ávido por FDG é necessária para confirmar seu estágio patológico, o que orienta a tomada de decisão terapêutica.

METÁSTASES CEREBRAIS <<<

Pacientes com CPNPC têm uma alta incidência de metástases no cérebro. A RM com contraste tem uma sensibilidade maior do que PET-CT FDG para avaliar metástases cerebrais. Os resultados de uma meta-análise de estudos prospectivos mostraram sensibilidades de 21% e 77% para PET e RM e especificidades de 100% e 99%, respectivamente³⁷. Devido a intensa captação de FDG pelo parênquima cerebral que obscurece lesões ávidas por FDG, as diretrizes da NCCN recomendam a RM para descartar metástases cerebrais em pacientes com CPNPC de estágio II a IV.

»» DETECÇÃO DE UMA SEGUNDA MALIGNIDADE PRIMÁRIA

PET/CT FDG pode detectar áreas incidentais de atividade de FDG que são suspeitas de tumores primários em cerca de 4% dos casos os pacientes com CPNPC, com aproximadamente 25% desses achados correspondendo a uma segunda malignidade. Os locais mais comuns de captação são cólon, tireoide, trato digestivo proximal e ovários.

O risco de malignidade é baseado na localização, com maior risco se houver captação focal de FDG na mama, cólon, tireoide ou próstata. Nos achados de um estudo, PET-CT FDG identificou

uma segunda malignidade primária ou lesão pré-maligna em 3% dos pacientes com CPNPC, um achado que mudou o manejo de uma intenção curativa para palição em 27% dos pacientes³⁸.

RESUMO

O estadiamento inicial do câncer de pulmão com PET-CT FDG determina o tratamento adequado, através da melhor seleção de pacientes passíveis de tratamento curativo, reduzindo os custos em saúde, toxicidade e evitando procedimentos desnecessários.

»» REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Publicado em 04/06/2022 e atualizado em 18/07/2022. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>
2. National Cancer Institute. The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer statistics: Lung and bronchus. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
3. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet*. 2021;398(10299):535-554. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00312-3.
4. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, and Rusch VW. Lung cancer — major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2017;67: 138-155. <https://doi.org/10.3322/caac.21390>
5. Kandathil A, Kay FU, Butt YM, Wachsmann JW, Subramaniam RM. Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiographics*. 2018;38(7):2134-2149. doi: 10.1148/rg.2018180060.
6. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):254-266. doi: 10.6004/jnccn.2021.0013.
7. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
8. de Groot PM, Chung JH, Ackman JB, et al. Expert Panel on Thoracic Imaging; ACR Appropriateness Criteria® Noninvasive Clinical Staging of Primary Lung Cancer. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(5S):S184-S195. doi: 10.1016/j.jacr.2019.02.008.
9. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2000;343(4):254-61. doi: 10.1056/NEJM200007273430404.
10. Kubota K, Matsuno S, Morioka N, et al. Impact of FDG-PET findings on decisions regarding patient management strategies: a multicenter trial in patients with lung cancer and other types of cancer. *Ann Nucl Med*. 2015;29(5):431-41. doi: 10.1007/s12149-015-0963-9.
11. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9315):1388-93. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08352-6.

12. Reed CE, Harpole DH, Posther KE, et al; American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):1943-51. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.07.030.
13. Sogaard R, Fischer BM, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with PET/CT: cost-effectiveness evaluation alongside a randomized controlled trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(5):802-9. doi: 10.1007/s00259-010-1703-y.
14. Aquino SL, Halpern EF, Kuester LB, Fischman AJ. FDG-PET and CT features of non-small cell lung cancer based on tumor type. *Int J Mol Med.* 2007;19(3):495-9.
15. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, et al. FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun.* 2000;21(8):707-14. doi: 10.1097/00006231-200008000-00002.
16. Goodgame B, Pillot GA, Yang Z, et al. Prognostic value of preoperative positron emission tomography in resected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(2):130-4. doi: 10.1097/JTO.0b013e318160c122.
17. Rausch I, Cal-González J, Dapra D, et al. Performance evaluation of the Biograph mCT Flow PET/CT system according to the NEMA NU2-2012 standard. *EJNMMI Phys.* 2015;2(1):26. doi: 10.1186/s40658-015-0132-1.
18. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, et al. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. *Radiographics.* 2014;34(6):1680-91. doi: 10.1148/rg.346130097.
19. Giraud P, De Rycke Y, Minet P, et al. Estimation of the probability of mediastinal involvement: a statistical definition of the clinical target volume for 3-dimensional conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer?]. *Cancer Radiother.* 2001;5(6):725-36. doi: 10.1016/s1278-3218(01)00135-4.
20. Cerfolio RJ, Bryant AS. Distribution and likelihood of lymph node metastasis based on the lobar location of non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(6):1969-73. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.12.067.
21. 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 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1):375-82. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.041.
22. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD009519. doi: 10.1002/14651858.CD009519.pub2.
23. Booth K, Hanna GG, McGonigle N, et al. The mediastinal staging accuracy of 18F-fluorodeoxyglycose positron emission tomography/computed tomography in non-small cell lung cancer with variable time intervals to surgery. *Ulster Med J.* 2013; 82: 75-81. *Ulster Med J.* 2013 May;82(2):75-81.
24. Gomez DR, Liao KP, Swisher SG, et al. Time to treatment as a quality metric in lung cancer: staging studies, time to treatment, and patient survival. *Radiother Oncol.* 2015;115(2):257-63. doi: 10.1016/j.radonc.2015.04.010.
25. 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(2):81-9. doi: 10.1016/j.clc.2011.08.002.
26. Gao SJ, Kim AW, Puchalski JT, Bramley K, Detterbeck FC, Boffa DJ, Decker RH. Indications for invasive mediastinal staging in patients with early non-small cell lung cancer staged with PET-CT. *Lung Cancer.* 2017;109:36-41. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.018.
27. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1573-88. doi: 10.1093/annonc/mdv187.

28. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(1):217-221. doi: 10.3892/mco.2014.410.
29. Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2013;132(2):E37-47. doi: 10.1002/ijc.27779.
30. Schaffler GJ, Wolf G, Schoellnast H, et al. Non-small cell lung cancer: evaluation of pleural abnormalities on CT scans with 18F FDG PET. *Radiology*. 2004;231(3):858-65. doi: 10.1148/radiol.2313030785.
31. Fjaellegaard K, Koefod Petersen J, Reuter S, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) in suspected malignant pleural effusion. An updated systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2021;162:106-118. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.10.018.

32. Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Integrated PET/CT and the dry pleural dissemination of peripheral adenocarcinoma of the lung: diagnostic implications. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(1):70–76. doi: 10.1097/01.rct.0000185383.50636.d1.
33. Qu X, Huang X, Yan W, et al. A meta-analysis of 18FDG- PET-CT, 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2012;81(5):1007-15. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.126.
34. Wang Z, Ma D, Yang J. *Hell J Nucl Med*. 2016;19(3):241-244. doi: 10.1967/s002449910406.
35. Wu Q, Luo W, Zhao Y, et al. The utility of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2017;38(12):1117-1124. doi: 10.1097/MNM.0000000000000757.
36. Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, et al. Liver metastasis at the time of initial diagnosis of lung cancer *Medical Oncology*, 2003;20:25-28. doi: 10.1385/MO:20:1:25
37. Li Y, Jin G, Su D. Comparison of gadolinium-enhanced MRI and 18FDG PET/PET-CT for the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients: a meta-analysis of 5 prospective studies. *Oncotarget* 2017;8(22):35743–35749. doi: 10.18632/oncotarget.16182.
38. Lin M, Ambati C. The management impact of clinically significant incidental lesions detected on staging FDG PET- CT in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): an analysis of 649 cases. *Lung Cancer* 2012;76(3):344–349. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.11.024.