

**AVALIAÇÃO DO ESTADIAMENTO DE PACIENTES
COM CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO
PEQUENAS ATRAVÉS DO EXAME DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DO CORPO INTEIRO**

MARCOS DUARTE GUIMARÃES

**Tese apresentada à Fundação António
Prudente para obtenção de Título de Doutor
em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Jefferson Luiz Gross

**Co-Orientadores: Dr. Rubens Chojniak e Dr.
Eduardo Nóbrega Pereira Lima**

São Paulo

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Guimarães, Marcos Duarte

Avaliação do estadiamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas através da ressonância magnética de corpo inteiro / Marcos Duarte Guimarães – São Paulo, 2014.

125p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Jefferson Luiz Gross

Descritores: 1. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. 2. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CORPO INTEIRO. 3. CÂNCER DE PULMÃO. 4. CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS. 5. ESTADIAMENTO..

DEDICATÓRIA

A minha família, em especial a memória do meu avô Celso pela sabedoria e exemplo de dedicação ao conhecimento, a minha mãe Terezinha pelo carinho eterno e exemplo de vida, e a minha filha Valentina, fonte de inspiração e amor, em todos os momentos da vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a minha família, especialmente aos meus pais Marcos e Terezinha, aos meus irmãos Rodrigo e Ricardo e a minha filha Valentina. Pelo carinho e amor e por sempre estarem presentes nas vitórias e nos momentos difíceis, companheiros do meu aprimoramento como ser humano, médico e pesquisador.

Ao meu orientador Dr Jefferson pela tranquilidade, paciência e sabedoria em orientar e conduzir esse trabalho. Sempre presente e disponível em colaborar em tudo que foi preciso.

Aos meus orientadores Dr Rubens e Dr Eduardo, pela confiança, apoio e oportunidade no desenvolvimento deste projeto.

A Dra Myrna Cobos Barco Godoy, Professora Assistente do Departamento de Radiologia Diagnóstica do MD Anderson Cancer Center. Agradeço pela acolhida em Houston/EUA para a realização de parte do Doutorado no exterior. Seus ensinamentos, entusiasmo e exemplo na arte de pesquisar foram fundamentais para a conquista de novos horizontes e concretização deste projeto.

Aos colegas do Departamento de Imagem do AC Camargo Cancer Center, médicos titulares, biomédicos, residentes, auxiliares e funcionários administrativos, pelo apoio e companherismo no trabalho diário e em especial na execução deste estudo.

Aos funcionários da Pós Graduação da Fundação Antônio Prudente, pelo convívio por todos esses anos de Mestrado e Doutorado, em especial às senhoritas Ana, Luciana e Vanuza, sempre atenciosas e prestativas às minhas solicitações.

Aos funcionários da Biblioteca do A.C.Camargo Cancer Center, sempre prestativos na solicitação de artigos e impressão de textos. Especialmente a Suely, pela disposição de sempre colaborar com a nossa árdua tarefa de pesquisar e também pela organização do currículo Lattes e formatação desta tese.

Aos colegas do Departamento de Radiologia do Hospital Heliópolis, especialmente aos meus residentes, que sempre me trouxeram entusiasmo e motivação pela busca do aperfeiçoamento como preceptor e ser humano, nunca desistindo dos desafios encontrados pelo caminho.

A CAPES, pela concessão da bolsa de estudos que possibilitou a realização do Doutorado Sanduíche no exterior e a FAPESP, pela concessão do benefício de pesquisa, fundamental para o reembolso dos exames de ressonância magnética do corpo inteiro, possibilitando a realização deste estudo.

RESUMO

Guimaraes M. **Avaliação do estadiamento de pacientes portadores de cancer de pulmão de células não pequenas através do exame de ressonância magnética do corpo inteiro.** São Paulo; 2014. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A evolução da ressonância Magnética (RM) obtida nas últimas duas décadas permitiu a elaboração de protocolos otimizados e de qualidade, que possibilitaram a realização do exames de ressonância magnética de corpo inteiro (RMCI). Na abordagem do paciente portador de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), essa técnica pode fornecer uma avaliação oncológica adequada, podendo ser empregada como uma ferramenta alternativa no estadiamento destes pacientes.

Objetivo Principal: O objetivo do presente estudo foi o de avaliar o papel da RMCI no estadiamento de pacientes portadores de CPCNP. **Materiais e métodos:**

Foram estudados 48 pacientes do AC Camargo Cancer Center com diagnóstico histológico confirmado de CPCNP no período entre Abril de 2011 a setembro de 2012. No momento da realização do PET-CT + RM do crânio para o estadiamento inicial, os pacientes elegíveis foram recrutados para a realização da RMCI incluindo as sequências T1, STIR e difusão. Todos os exames foram realizados no Departamento de Imagem do A Camargo Cancer Center. **Resultados:** As de taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para o estadiamento N através do PET-CT + RM de crânio foram: 82,0%, 100,0%, 100,0%, 79,2% e 89,6 %, respectivamente e para o estadiamento M foram: 75,0%, 91,7%, 90,0%, 78,6% e 83,3 %, respectivamente. As de taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para o estadiamento N através da RMCI foram: 96,42%, 85,0%, 90,0%, 94,44% e 91,66 %, respectivamente e para o estadiamento M foram: 87,5%, 88,0%, 87,5%, 91,7% e 89,6 %, respectivamente. O PET-CT + RM de crânio foi mais específico ($p=0,04$) e a

RMCI foi mais sensível (0,04) na avaliação N. Na avaliação M não houve diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de ambos os exames ($p>0,05$). Os exames de PET-CT + RM de crânio e a RMCI apresentaram uma correlação considerada boa ($Kappa=0,63$; 0,48-0,79) na avaliação dos grupos de estadiamento clínico IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV. Na avaliação dos subgrupos de estadiamento clínico classificados como doença local (estádios IA, IB, IIA, e IIB) doença localmente avançada (IIIA e IIIB) e doença sistêmica (IV) a correlação também foi considerada boa ($Kappa=0,78$; 0,62-0,93). O teste de Spearman não demonstrou correlação linear entre as médias de SUV e CAD para a avaliação dos descritores T, N e M ($p>0,05$). **Conclusões:** Os resultados do presente estudo demonstram que o PET-CT + RM de crânio é mais específico e a RMCI é mais sensível na avaliação N do estadiamento clínico dos pacientes portadores de CPCNP. Para a avaliação M os desempenhos entre os métodos são semelhantes. A correlação entre o PET-CT + RM de crânio e a RMCI foi considerada boa no estadiamento clínico dos pacientes portadores de CPCNP.

SUMMARY

Guimaraes M. [Whole-body magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with non-small cells lung cancer]. São Paulo; 2014. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: The magnetic resonance imaging (MRI) development achieved in the last two decades provided better protocols enabling the whole-body scan with MR (WBMRI). In the assessment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), this method can provide an adequate oncological evaluation and can be used as an alternative tool for patient staging. **Main Objective:** The objective of this study was to evaluate the role of WBMRI in staging patients NSCLC. **Materials and Methods:** 48 patients from the AC Camargo Cancer Center (ACCC) were enrolled between April 2011 and September 2012 with histological confirmation of NSCLC diagnosis. These patients were staged by PET-CT plus brain MRI and by WBMRI. The WBMRI was performed including T1, STIR and diffusion sequences. All exams were performed at Imaging Department of ACCC. **Results:** The rates of sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy for N staging by PET-CT + skull MRI were 82,0%, 100.0%, 100.0%, 79.2% and 89.6%, respectively. For M staging the rates were 80.95%, 88.88%, 85.0%, 85.71% and 85.42%, respectively. The rates of sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy for N staging by WBMRI were 96.4%, 85.0%, 90.0%, 94.4% and 91.7%. For M staging were 87.50%, 88.0%, 87.50%, 91.7% and 89.6%, respectively. PET-CT was more specific ($p=0.04$) and WBMRI was more sensitive ($p=0.04$) for N evaluation. For M staging there were no statistically significant differences between these tools ($p> 0.05$). PET-CT plus brain MRI and WBMRI demonstrated a good correlation (Kappa = 0.63, 0.48-0.79) in the assessment of clinical staging groups IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB and IV. In the assessment of clinical staging subgroups classified as local disease (stages IA, IB, IIA, and IIB), locally advanced disease (IIIA and

IIIB) and systemic disease (IV) the correlation was good (Kappa = 0.78, 0.62-0.93) too. The Spearman test demonstrated no linear correlation ($p > 0.05$) between the mean of SUV and CAD in the TNM evaluation.

Conclusions: The results of the present study demonstrate that PET-CT plus brain MRI are more specific and WBMRI is more sensitive for N staging in NSCLC patients. For M staging the performances of these tools are similar. The correlation of PET-CT + brain MRI and WBMRI for clinical staging of patients with NSCLC was considered good.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ilustração de exame de PET-CT.....	8
Figura 2	Ilustração demonstrando a distribuição da quantidade de equipamentos de PET-CT nos estados da federação do Brasil, distribuídos entre as capitais e o interior.....	11
Figura 3	Distribuição do número e taxa de oferta de aparelhos de ressonância magnética por microrregiões – Brasil – 1999/2005.....	15
Figura 4	Demonstração do movimento de moléculas de água entre os espaços intra e extra celular e dentro do espaço extracelular fornecendo informações sobre o grau de celularidade dos tecidos.....	19
Figura 5	Paciente do sexo masculino, 62 anos portador de lesão no lobo superior direito.....	21
Figura 6	Paciente do sexo masculino, 64 anos.....	22
Figura 7	Paciente do sexo feminino, 76 anos com uma massa sólida no lobo superior do pulmão direito.....	25
Figura 8	Exame de RMCI, sequência STIR, plano coronal.....	28
Figura 9	Exame de RMCI, sequência STIR, no plano coronal.....	29
Figura 10	Paciente pediátrico do sexo masculino, 9 anos, com osteorssacoma no pé esquerdo (seta).....	30

Figura 11	Demonstração das sequências ponderadas em T1.....	41
Figura 12	Exemplo de exame de RMCI de um paciente do sexo masculino.....	85
Figura 13	Exemplo de exame de RMCI de um paciente do sexo masculino.....	86
Figura 14	Exemplo de exame de RMCI positivo e PET-CT negativo.....	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número de equipamentos de diagnóstico por imagem selecionados e variação no Período, segundo o tipo de equipamento – Brasil – 1999/2005.....	14
Tabela 2	Sensibilidade, especificidade e acurácia dos exames de PET-CT e RMCI no estadiamento de pacientes portadores de câncer de pulmão de diferentes estudos publicados entre 2008 e 2012.....	33
Tabela 3	Frequência de distribuição do tipo histológico de acordo com o sexo.....	55
Tabela 4	Média e Mediana da idade de acordo com o tipo histológico das lesões pulmonares primárias.....	56
Tabela 5	Frequência de distribuição por lobo pulmonar da localização das lesões primárias.....	57
Tabela 6	Distribuição das lesões de acordo com os descritores TNM, obtidos pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.....	59
Tabela 7	Distribuição das frequências de estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.....	60
Tabela 8	Distribuição das lesões de acordo com os descritores TNM, fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio.....	61

Tabela 9	Distribuição das frequências dos estadiamentos clínicos fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio.....	62
Tabela 10	Distribuição das lesões de acordo com os descritores TNM, fornecidos pelo exame de RMCI.....	63
Tabela 11	Distribuição das frequências dos estadiamentos clínicos fornecidos pelo exame da RMCI.....	64
Tabela 12	Média e mediana dos maiores e menores tamanhos (eixos) das lesões primárias nos exames de PET-CT e RMCI.....	65
Tabela 13	A análise estatística comparativa dos maiores e menores tamanhos (eixos) das lesões pulmonares primárias entre os exames de PET-CT e RMCI não demonstrou alterações estatisticamente significativas.....	65
Tabela 14	Comparação entre as frequências dos grupos de estadiamento clínico fornecidos pelos exams de PET-CT + RM de crânio e pelo exame de RMCI.....	67
Tabela 15	Comparação entre as frequências dos subgrupos de doença localizada e doença avançada de acordo com os estadiamentos clínicos fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio e pelo exame de RMCI.....	67
Tabela 16	Comparação entre as frequências dos subgrupos de doença localizada, doença localmente avançada e doença sistêmica, de acordo com os estadiamentos clínicos fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio e pela RMCI.....	68

Tabela 17	Comparação entre as taxas de Sensibilidade, Especificidade, VPP, VPN, e acurácia dos exames de PET-CT + RM de crânio e o exame da RMCI para o estágio N, considerando o resultado histológico e o seguimento clínico-radiológico das lesões.....	74
Tabela 18	Comparação entre as taxas de Sensibilidade, Especificidade, VPP, VPN, e acurácia dos exames de PET-CT + RM de crânio e o exame da RMCI para o estágio M, considerando o resultado histológico e o seguimento clínico-radiológico das lesões.....	74
Tabela 19	Concordância entre o estadiamento clínico fornecido pelo PET-CT + RM de crânio e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.....	75
Tabela 20	Concordância entre o estadiamento clínico fornecido pela RMCI e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.....	76
Tabela 21	Concordância entre os subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada ou doença avançada e fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio ou pelo estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.....	77

Tabela 22	Concordância entre os subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada ou doença avançada e fornecidos pelos exames de RMCI ou pelo estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.....	77
Tabela 23	Concordância entre os subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada, doença localmente avançada e doença sistêmica fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.....	78
Tabela 24	Concordância entre os subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada, doença localmente avançada e doença sistêmica fornecido pelo exame de RMCI e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.....	79
Tabela 25	Concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame de RMCI para a avaliação dos descritores TNM.....	80
Tabela 26	Concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame de RMCI na classificação dos grupos de estadiamento.....	81
Tabela 27	Concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame da RMCI nos subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada (estádios IA, IB, IIA, IIB) ou doença avançada (estádios IIIA, IIIB e IV).....	82

Tabela 28	Concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame de RMCI nos subgrupos de estadiamento classificados como doenças localizada, localmente avançada e sistêmica.....	83
Tabela 29	Distribuição da média dos valores de SUV e do CAD de acordo com os descritores TNM.....	84

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Parâmetros técnicos da aquisição das sequências ponderadas em T1, STIR e difusão para realização do exame de RMCI, segundo o protocolo do Departamento de Imagem do AC Camargo Cancer Center.....	43
Quadro 2	Classificação do TNM do carcinoma de pulmão de acordo com a 7 ^a edição do TNM.....	47
Quadro 3	Estadiamento do carcinoma de pulmão de células não pequenas de acordo com a 7 ^a edição do TNM.....	48
Quadro 4	Avaliação do Kappa.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCCC	AC Camargo Cancer Center
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
Ca	Carcinoma
CAD	Coeficiente aparente de difusão
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior
CO	Cintilografia óssea
CPCNP	Câncer de pulmão de células não-pequenas
DP	Desvio-Padrão
EPI	<i>echo-planar imaging</i> (imagem ecoplanar)
FAPESP	Fundo de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional do Câncer
FDG	Flúor-deoxi-glicose
¹⁸F-FDG	¹⁸ F-flúor-2-deoxi-D-glicose
FDG-PET	Tumografia por emissão de pósitrons com flúor-deoxi-glicose
FN	Falso Negativo
FOV	Field of view (campo de visão)
FP	Falso Positivo
LID	Lobo inferior direito
LIE	Lobo inferior esquerdo
LM	Lobo médio
LSD	Lobo superior direito
LSE	Lobo superior esquerdo
M	Metástase
Mbq	Megabecquerel
MEC	Ministério da Educação e Cultura
mSv	miliSievert
N	Linfonodo

NEX	<i>Number of excitation</i> (número de excitações)
P25	Percentil 25
P75	Percentil 75
PET	Positron emission tomography (tomografia por emissão de pósitrons)
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada
RM	Ressonância magnética
RMCI	Ressonância magnética do corpo inteiro
ROI	<i>Region of interest</i> (região de interesse)
RV	Razão de verossimilhança
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Software for Social Sciences</i>
SUV	<i>Standard uptake value</i> (valor padronizado de captação)
TC	Tomografia Computadorizada
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de relaxamento
T	Tumor
US	Ultrassonografia
VN	Verdadeiro negativo
VP	Verdadeiro positivo
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

INDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Câncer de Pulmão	1
1.2	Métodos de Imagem no Câncer de Pulmão	4
1.3	PET-CT.....	7
1.4	Ressonância Magnética	13
1.4.1	Ressonância Magnética – Técnica de Difusão.....	17
1.4.2	Ressonância Magnética do Corpo Inteiro.....	27
2	OBJETIVOS	34
2.1	Objetivo Principal.....	34
2.2	Objetivo Secundário	34
3	MATERIAIS E MÉTODOS	35
3.1	Desenho do Estudo	35
3.2	População do Estudo	35
3.3	Aspectos Éticos	36
3.4	Elegibilidade	37
3.4.1	Critérios de Inclusão.....	37
3.4.2	Critérios de Exclusão.....	37
3.5	Parâmetros Avaliados e Critérios Adotados de Benignidade, Malignidade e Lesão Indeterminada.....	38
3.6	Metodologia / Protocolo dos Exames de PET-CT e RMCI	39
3.6.1	¹⁸ FDG – PET / CT	39
3.6.2	RMCI	40
3.7	Distribuição das Lesões, Estadiamento e Classificação dos Pacientes	46
3.8	Análise Estatística	49
3.8.1	Descrição dos Dados e do Estudo	49
3.8.2	Etapas das Análises Estatísticas.....	50
3.9	Orçamento e Financiamento	54

4	RESULTADOS	55
4.1	Caracterização da Casuística.....	55
4.2	Distribuição das frequências dos descritores TNM e dos grupos de estadiamento, de acordo com a 7ª edição do TNM	58
4.2.1	Fornecidos pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões	58
4.2.2	Fornecido pelos exames de PET-CT + RM de crânio e pelo exame de RMCI	60
4.3	Comparação dos achados do PET-CT + RM de crânio com os achados da RMCI.....	64
4.4	Acurácias diagnósticas do PET-CT + RM de crânio e da RMCI considerando o resultado histológico ou o seguimento clínico-radiológico das lesões	69
4.5	Concordância entre os estadiamentos clínicos fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio e pelo exame de RMCI e o estadiamento final fornecido pela confirmação histológico ou o seguimento clínico-radiológico das lesões	75
4.6	Concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame de RMCI.....	79
5	DISCUSSÃO	88
6	CONCLUSÕES	106
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107

ANEXOS

Anexo 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo 2 Ficha de Coleta de Dados

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão é um dos mais comuns no mundo inteiro e representa o segundo câncer mais frequente entre os homens e as mulheres (PARKIN et al. 2005).

De acordo com as estimativas mundiais do câncer de pulmão, 1,6 milhões de casos novos e 1,37 milhões de óbitos ocorreram em 2008 com as maiores taxas na Europa e na América do Norte (JEMAL et al. 2008). A estimativa para 2014, nos Estados Unidos da América (EUA), é de um total de 224.210 casos novos e 159.260 óbitos, respondendo por aproximadamente 30% de todas as mortes por câncer neste país (SIEGEL et al. 2014). No Brasil, de acordo com as estimativas divulgadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), ocorrerão cerca de 27.330 casos novos de câncer de pulmão distribuídos em 16.400 homens e 10.930 mulheres em 2014 (SAIKA e SOBUE 2013; Ministério da Saúde 2014).

O câncer de pulmão é uma doença de elevada letalidade considerando que a sobrevida média global de cinco anos reunindo todos os estágios da doença ao mesmo tempo frequentemente não ultrapassa os 15% (BOSETTI e LA VECCHIA 2005; BOING e ROSSI 2007). O diagnóstico histológico costuma ser obtido através de diferentes métodos. Tradicionalmente, biópsia cirúrgica, videotoracoscopia (VATS),

mediastinoscopia, broncoscopia com lavado broncoalveolar, biópsia transbrônquica ou biópsia transtorácica guiada por tomografia computadorizada (TC) são os métodos geralmente utilizados (GUIMARÃES et al. 2011, 2013; LEE et al. 2013).

Em relação ao tratamento, os pacientes costumam ser divididos em 2 subgrupos. O subgrupo de doença localizada (estádios IA, IB, IIA e IIB) no qual o benefício de um tratamento mais agressivo, potencialmente curativo é o mais indicado; e o subgrupo de doença avançada (estádios IIIA, IIIB e IV), no qual o benefício do tratamento sistêmico, com objetivo de um melhor controle da doença é o mais indicado. Os pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, ou seja, pertencentes ao grupo de pacientes sem evidências de doença avançada, apresentam uma taxa de sobrevida global de cinco anos ao redor de 50% (YOUNES et al. 2004). Apesar de todos os esforços para alcançar o estadiamento clínico correto e ressecção cirúrgica radical, as taxas de sobrevivência geral para câncer de pulmão, de acordo com o estágio, são significativamente inferiores às taxas observadas em outros tumores malignos (BOING e ROSSI 2007; MALTA et al. 2007). YOUNES et al. (2004) estudaram 737 pacientes portadores de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) nos quais a taxa média de sobrevida foi de 95, 78, 73, 23, 16 e 10 meses, para os estádios IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV, respectivamente.

A avaliação do paciente com diagnóstico de câncer de pulmão deve ter, como objetivo o estadiamento correto da doença para permitir a seleção do tratamento mais adequado (NARUKE et al. 2001). Os pacientes com

doença avançada devem ser poupados de procedimentos invasivos que ofereçam poucos benefícios para este estadiamento. Por outro lado, os pacientes com doença localizada, devem receber a possibilidade do benefício de tratamentos mais invasivos e potencialmente curativos (CETINKAVA et al. 2002; BUNN 2012). Nesse sentido, para o correto estadiamento, é necessário ter as seguintes informações: localização da lesão, relações anatômicas, existência de invasão da parede torácica e de estruturas mediastinais, presença de implantes pleurais, presença de linfonodos comprometidos com adequada distribuição linfonodal e se existe ou não evidência de metástases extratorácicas (KIM e BOSQUÉE 2007; ANDRADE et al. 2010; CHIEN et al. 2010). CHIEN et al. (2010) estudaram o estadiamento de 348 pacientes portadores de CPCNP segundo os critérios da 7ª edição do sistema internacional de estadiamento de tumores sólidos que considera os seguintes descritores: T (Tumor), N (Linfonodo) e M (Metástases), comparativamente com a 6ª edição (ANDRADE et al. 2010). Neste estudo foi evidenciado uma mudança no estadiamento de 12% dos pacientes segundo os critérios de classificação das duas edições, com impacto clínico em cerca de 2,7% do total.

O estadiamento patológico tem provado ser o mais importante fator prognóstico nos pacientes com câncer de pulmão (SANTOS et al. 2007; TURK et al. 2011). SANTOS et al. (2007) avaliaram os níveis de correlação entre o estadiamento clínico e patológico de 92 pacientes de CPCNP submetidos à ressecção cirúrgica. Para os estádios IA, IB e IIB, houve uma

correlação de acordo com o coeficiente kappa de 67.5%, 54,3%, e 66%, respectivamente.

Entretanto, o estadiamento patológico só pode ser determinado em um número reduzido de pacientes, uma vez que a maioria dos doentes quando diagnosticados encontram-se em estádios avançados (FLOOD 2005). O estadiamento correto também é importante para a decisão adequada sobre a ressecção cirúrgica, tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes e, mais recentemente, para a opção do tratamento individualizado/personalizado e seleção de drogas-alvo (HERBST e SANDLER 2004; KORFEE et al. 2004; BETHUNE et al. 2010). Em seu artigo KORFEE et al. (2004) revisaram as perspectivas do emprego das novas modalidades de tratamentos moleculares e terapia-alvo e o seu impacto na melhora da qualidade de vida e nas taxas de sobrevida nos pacientes portadores de câncer de pulmão. Sobretudo nos pacientes com diagnóstico de doença avançada, os autores destacam a necessidade de um estadiamento preciso para poder oferecer o tratamento mais apropriado e evitar eventuais riscos de tratamentos desnecessários.

1.2 MÉTODOS DE IMAGEM NO CÂNCER DE PULMÃO

Na fase de estadiamento clínico, diversos exames podem ser realizados de rotina nos pacientes com diagnóstico de CPCNP. Habitualmente, os exames mais solicitados são: tomografias computadorizadas (TC) do tórax e do abdome, cintilografia óssea (CO) do

corpo inteiro, ressonância magnética (RM) do cérebro, broncoscopia, mediastinoscopia e a Tomografia por Emissão de Positrons (*Positron Emission Tomography* – PET) associada ao exame de TC (STROOBANTS et al. 2003; DE GEUS-OEI et al. 2007; BETHUNE et al. 2010; MUTLU et al. 2013). DE GEUS-OEI et al. (2007) demonstraram que após a realização do exame de PET-CT em pacientes com diagnóstico confirmado de CPCNP, houve alteração do estadiamento clínico entre 14% a 17%.

Apesar dos recentes avanços propedêuticos no estadiamento clínico, não é infrequente a discordância deste com o estadiamento patológico. Este último, costuma ser mais preciso, mas só pode ser determinado após ressecção cirúrgica da lesão. CHONG et al. (2007) realizaram comparações entre o estadiamento clínico através da TC de 22 pacientes N0-1 submetidos à ressecção cirúrgica com confirmação patológica. Os níveis de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para o estadiamento clínico foram de 12,5%, 92,9%, 50%, 65% e 59%, respectivamente. Os autores também demonstraram que 27,3 % da amostra apresentava estágio patológico III. LOPEZ-ENCUENTRA et al. (2005) observaram uma taxa de concordância clínico-patológica de 75% nos estádios IA-IB, com coeficiente kappa de 0,56. Os pacientes costumam ser mais frequentemente subestadiados no estadiamento clínico, sobretudo pela dificuldade de detecção de metástases linfonodais. Esta seria uma das explicações pela baixa concordância clínico-patológica, especialmente em regiões com elevada incidência de doenças granulomatosas (CROFT et al. 2002).

Com o desenvolvimento de novos métodos de imagem tornou-se possível a obtenção de informações adicionais na avaliação do paciente oncológico, tais como a avaliação de parâmetros fisiológicos, celulares e moleculares (ATRI 2006; KWEE et al. 2010). Em seu artigo de revisão, ATRI (2006) destaca a importância do desenvolvimento da imagem molecular e sua relevância na quantificação de atividades fisiológicas e eventos moleculares dentro dos tumores, incluindo o papel da ultrassonografia (US), da TC, do PET-CT e da RM. Do ponto de vista prático, estas informações podem ser úteis como um indicador precoce de comprometimento por células tumorais (KALIA 2013). As lesões tumorais do CPCNP costumam apresentar comportamentos biológicos distintos. Não é infrequente ocorrer uma dificuldade em se determinar com exatidão o nível de agressividade intrínseca da lesão e quais subgrupos de pacientes apresentam maior risco para o desenvolvimento de doenças localmente avançadas ou metastáticas, apenas com o emprego dos métodos diagnósticos morfológicos convencionais (RAVENEL 2012). Também não é incomum uma disseminação sistêmica da doença neoplásica passar imperceptível por estes métodos, sobretudo quando representada por um pequeno volume de doença (DE COS ESCUÍN et al. 2007).

1.3 PET-CT

As análises qualitativa e quantitativa da captação do radiofármaco flúor-deoxi-glicose (18F-FDG) pelas lesões tumorais durante o exame de PET-CT, estão bem descritas na literatura (Figura 1) (TÖNNIES et al. 2012). Esta técnica possui papel muito importante na avaliação dos pacientes portadores de câncer de pulmão, sendo considerado padrão ouro no estadiamento clínico, quando não há sinais de disseminação sistêmica (STROOBANTS et al. 2003; UKENA e HELLWIG 2004). TÖNNIES et al. (2012) demonstraram que na avaliação de 254 pacientes portadores de CPCNP aqueles estadiados com o PET-CT tiveram melhor taxa de sobrevivência do que aqueles estadiados exclusivamente pela TC. Uma das hipóteses para esta diferença está relacionada a uma melhor adequação dos subgrupos analisados pelo PET-CT. Isto possibilitou a aplicação de esquemas terapêuticos mais apropriados e evitou-se os riscos de tratamentos agressivos e desnecessários. Há evidências também do papel importante deste exame na avaliação da resposta terapêutica e na predição prognóstica de resposta, dependente dos níveis de captação de valor padronizado de captação (*Standardized Uptake Value* - SUV) antes, durante e após a instituição do tratamento (GOODGAME et al. 2008; HANIN ET AL. 2008; KINAHAN et al. 2009). GOODGAME et al. (2008) demonstraram em seu estudo, níveis de SUV pré-operatório maiores ou iguais a 5,5 como um preditor independente de recorrência locorregional e óbito nos pacientes no estágio I submetidos a ressecção cirúrgica. HANIN et al. (2008)

demonstraram que níveis elevados de SUV ($>7,8$) no exame pré-operatório de pacientes nos estádios I e II de CPCNP estavam associados a menores taxas de sobrevida e de intervalo livre de doença, do que aqueles que apresentaram níveis reduzidos de SUV ($\leq 7,8$).

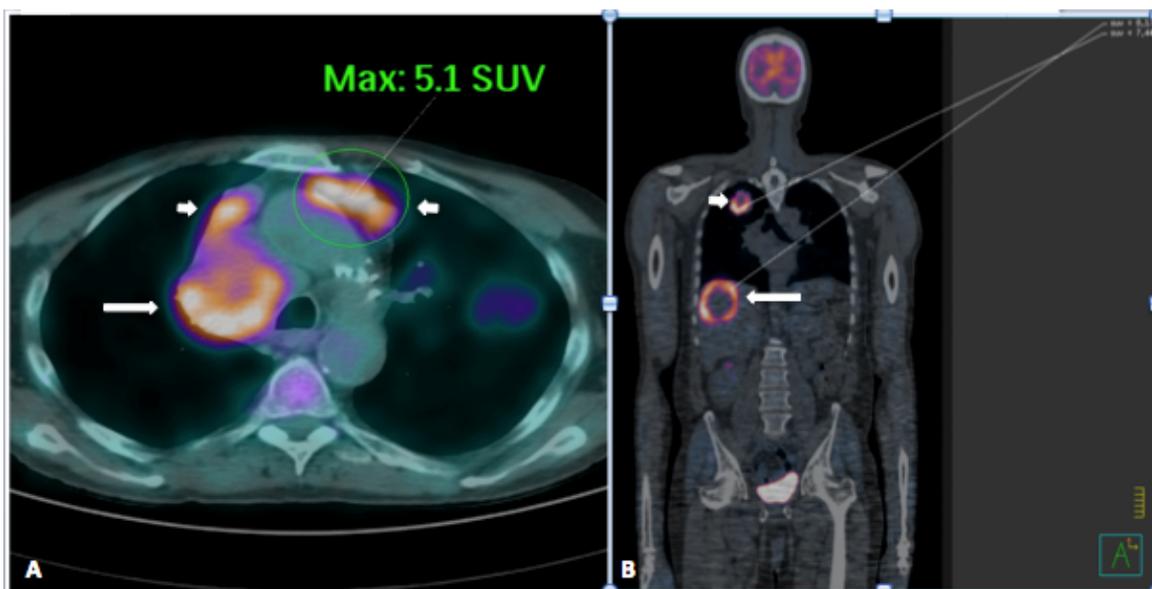


Figura 1 – Exame de PET-CT. A) Ilustração de exame de PET-CT no plano axial. Observa-se um bloco ganglionar mediastinal paratraqueal direito (seta longa) e metástases linfonodais pré-vasculares (setas curtas), uma delas com SUV = 5,1. B) Ilustração de exame de PET-CT no plano coronal. Observa-se um tumor maligno no lobo superior direito (seta curta) e metástase hepática (seta longa), com SUV de 7,44 e 8,17, respectivamente.

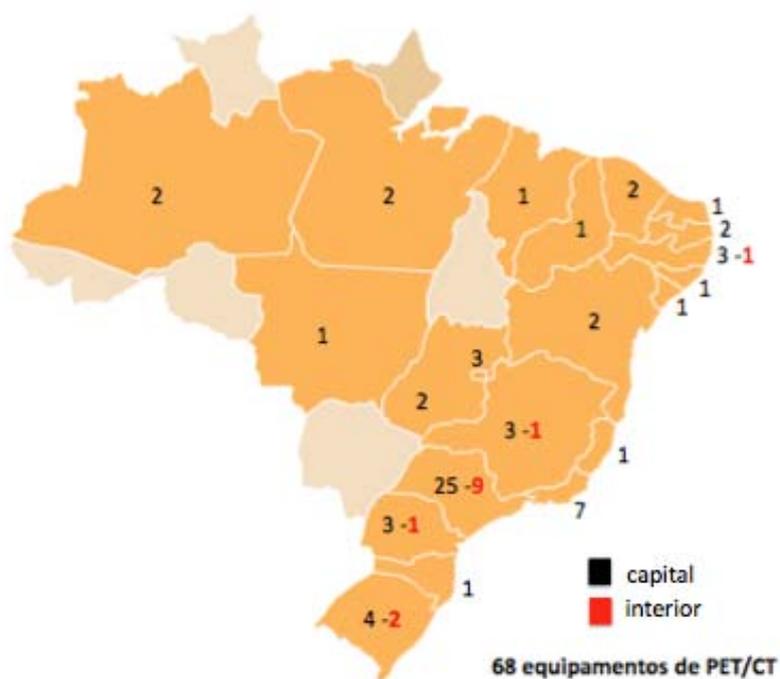
Contudo, a intensa atividade metabólica encontrada naturalmente no cérebro prejudica a utilização do PET-CT na avaliação deste órgão, sítio frequente de metástases nos pacientes portadores de CPCNP avançado (BAUM et al. 2010; AMBROSIN et al. 2012). Por este motivo, a avaliação destes pacientes costuma ser complementada com outros exames que incluam a avaliação cerebral, como a RM de crânio (HENDRIKS et al. 2013; PARRY e ENGH 2013).

O exame de PET-CT também apresenta outras limitações (COOK 2004, COOK et al. 2007). TRUONG et al. (2005) demonstraram, em seu estudo de revisão, que lesões pequenas, inferiores a 8,0 mm, lesões com baixa atenuação ou com atenuação em vidro fosco, podem fornecer resultados falso-negativos, por exemplo. A presença de artefatos de movimentos respiratórios, como demonstrado no estudo de MEIRELLES et al. (2007) também pode interferir na interpretação dos achados. Neste estudo, ficou demonstrado um aumento significativo na média do SUV em torno de 14% nos exames de PET-CT realizados em apneia quando comparado com média do SUV encontrada nos exames de rotina de PET-CT realizados em respiração livre. Por outro lado, sabe-se que uma diversidade de lesões inflamatórias e granulomatosas, assim como a gordura marrom, podem captar intensamente o FDG e simular uma atividade suspeita de malignidade (GOROSPE et al. 2005; TRUONG et al. 2005; COOK et al. 2007). CROFT et al. (2002) ao estudarem a capacidade do exame de PET-CT de detectar nódulos sólidos pulmonares malignos em 90 pacientes provenientes de uma área endêmica para histoplasmosose no sul dos EUA (Vale do Mississippi), demonstraram taxas de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 93%, 40%, 88%, 55%, respectivamente. Estes resultados demonstraram que a biópsia do nódulo continua sendo necessária para a confirmação diagnóstica. LI et al. (2011) ao estudarem a performance do PET-CT no diagnóstico diferencial dos nódulos pulmonares solitários em áreas endêmicas para tuberculose, demonstraram taxas de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN de 96,7%, 75,7%,

88,5%, 88,1% e 94,4%, respectivamente. Por outro lado, KIM et al. (2007) avaliaram a eficácia do PET-CT no estadiamento linfonodal mediastinal de 674 pacientes portadores de CPCNP em um país endêmico para tuberculose e demonstraram taxas de sensibilidade, especificidade e acurácia de 61%, 96% e 86%, respectivamente. GUIMARAES et al. (2013a) analisaram 27 pacientes portadores de lesões pulmonares suspeitas de malignidade, cujos diagnósticos histológicos confirmados foram de lesões fúngicas. Nesta casuística, 8 (29,6%) pacientes realizaram o exame de PET-CT e todas as lesões pulmonares apresentaram taxas de SUV superiores a 3,0 (média 3,1-8,6), configurando resultados falso-positivos para neoplasias pulmonares. GUIMARAES et al. (2013b) também demonstraram o caso de um paciente imunocompetente, proveniente do Arizona-EUA, que apresentava uma massa sólida pulmonar e linfonodomegalias mediastinais. No exame de PET-CT realizado na admissão, as lesões demonstravam taxas elevadas de SUV, reforçando a inclusão de malignidade no diagnóstico diferencial. Entretanto, a biópsia confirmou o diagnóstico de coccidioidomicose.

Habitualmente no Brasil, a disponibilidade do equipamento de PET-CT ocorre em centros de maior desenvolvimento econômico ou centros estratégicos do ponto de vista geográfico (Figura 2). Uma vez produzido e disponibilizado o radiofármaco ^{18}F -FDG para consumo, é recomendável que seja utilizado antes de se completar o período de meia vida de 2 horas. Sabe-se que com o passar do tempo a redução da capacidade radioativa pode levar a resultados falso-negativos (SCHÖDER e GÖNEN 2007).

Devido a questões logísticas, sobretudo de transporte, outros centros desenvolvidos, porém distantes geograficamente do centro onde é fabricado o radiofármaco, ficam impossibilitados de oferecer o exame de PET-CT a pacientes acompanhados e tratados nestes locais. Há de se considerar também questões de preparo do doente e condições técnicas para a realização do exame do PET-CT, importantes para a sua performance diagnóstica (GRIFFETH 2005; DE WEVER et al. 2009).



Fonte: <http://www.crcn.gov.br/siteCRCN/pet/pet.html>

Figura 2 - Ilustração demonstrando a distribuição da quantidade de equipamentos de PET/CT nos estados da federação do Brasil, distribuídos entre as capitais e o interior. Observa-se um total de 68 equipamentos de PET-CT, sendo 54 (79,4%) localizados em capitais e 14 (20,6%) localizados no interior. Os estados do Acre, Amapá, Mato Grosso do Sul, Rondônia, Roraima e Tocantins não possuem equipamentos de PET-CT.

Outra questão relevante diz respeito a exposição a radiação ionizante e seus riscos (HALL e BRENNER 2008). Em se tratando de pacientes oncológicos submetidos a diversos exames de imagem, sobretudo nos pacientes jovens ou mulheres em idade reprodutiva, existe uma grande preocupação quanto a exposição à radiação ionizante (BRENNER et al. 2011; BRENNER e SHURYAK 2011). Os métodos de imagem se tornaram uma ferramenta importante na avaliação destes pacientes, entretanto técnicas diagnósticas que utilizam fontes de radiação ionizante como a radiografia, a TC e o PET-CT são as que mais costumam ser empregadas (CHAWLA et al. 2010). CHAWLA et al. (2010) identificaram uma exposição considerável à radiação ionizante em crianças submetidas ao exame de PET-CT com uma média de dose acumulativa de 78,9 mSv (6,2-399 mSv). O risco do desenvolvimento de lesões tumorais decorrentes da exposição a radiação ionizante se relaciona diretamente com a quantidade, a intensidade e o acúmulo ao longo da vida de um indivíduo (DAVIES et al. 2011). MIGLIORETTI et al. (2013) desenvolveram um estudo retrospectivo observacional nos EUA para avaliar a associação entre exames de TC e desenvolvimento de neoplasia. Foram estudadas crianças expostas com idade inferior a 15 anos entre os anos de 1996 e 2010. Eles demonstraram que a dose efetiva variou entre 0,03 e 69,2 mSv por exame, e que o exame de TC de abdome e pelve esteve mais frequentemente (entre 14% a 25% dos casos) associado a doses elevadas de radiação ionizante (>20 mSv). Eles demonstraram também que o risco de leucemia foi de 1,9 casos para cada 10.000 exames de TC realizados, e que a quantidade de 4 milhões de

exames de TC realizadas por ano nas crianças americanas é capaz de causar 4.870 neoplasias nesta população. Sabe-se que quanto mais precoce a exposição maior o risco de desenvolvimento de uma neoplasia decorrente desta exposição (BRENNER et al. 2011). Existem alguns meios de minimizar esses riscos. Os ajustes dos parâmetros técnicos e o emprego de baixa dose são exemplos apresentados no estudo de revisão realizado em pacientes pediátricos desenvolvido por ALZEN e BENZ-BOHM (2011). Eles demonstraram que é possível reduzir em até 95% as taxas de exposição à radiação ionizante quando se utilizam protocolos adequados às idades dos pacientes e às indicações dos exames. Por outro lado, GUIMARAES et al. (2013) demonstraram em seu texto que a ressonância magnética (RM) é uma ferramenta que pode ser utilizada quando existe um risco maior de exposição à radiação ionizante, incluindo o momento de realização de procedimentos orientados por TC ou fluoroscopia. Ou seja, quando disponível, ela pode ser empregada como uma alternativa para minimizar os riscos desta radiação.

1.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Com o desenvolvimento das técnicas paralelas e ecoplanares de imagem houve avanços significativos na qualidade dos exames de RM, melhorando a relação sinal-ruído, sobretudo na avaliação do abdome e de tórax (BRUEGEL et al. 2008). Atualmente, é possível estudar estas regiões através de diferentes sequências como T1, T2, STIR e difusão, com redução

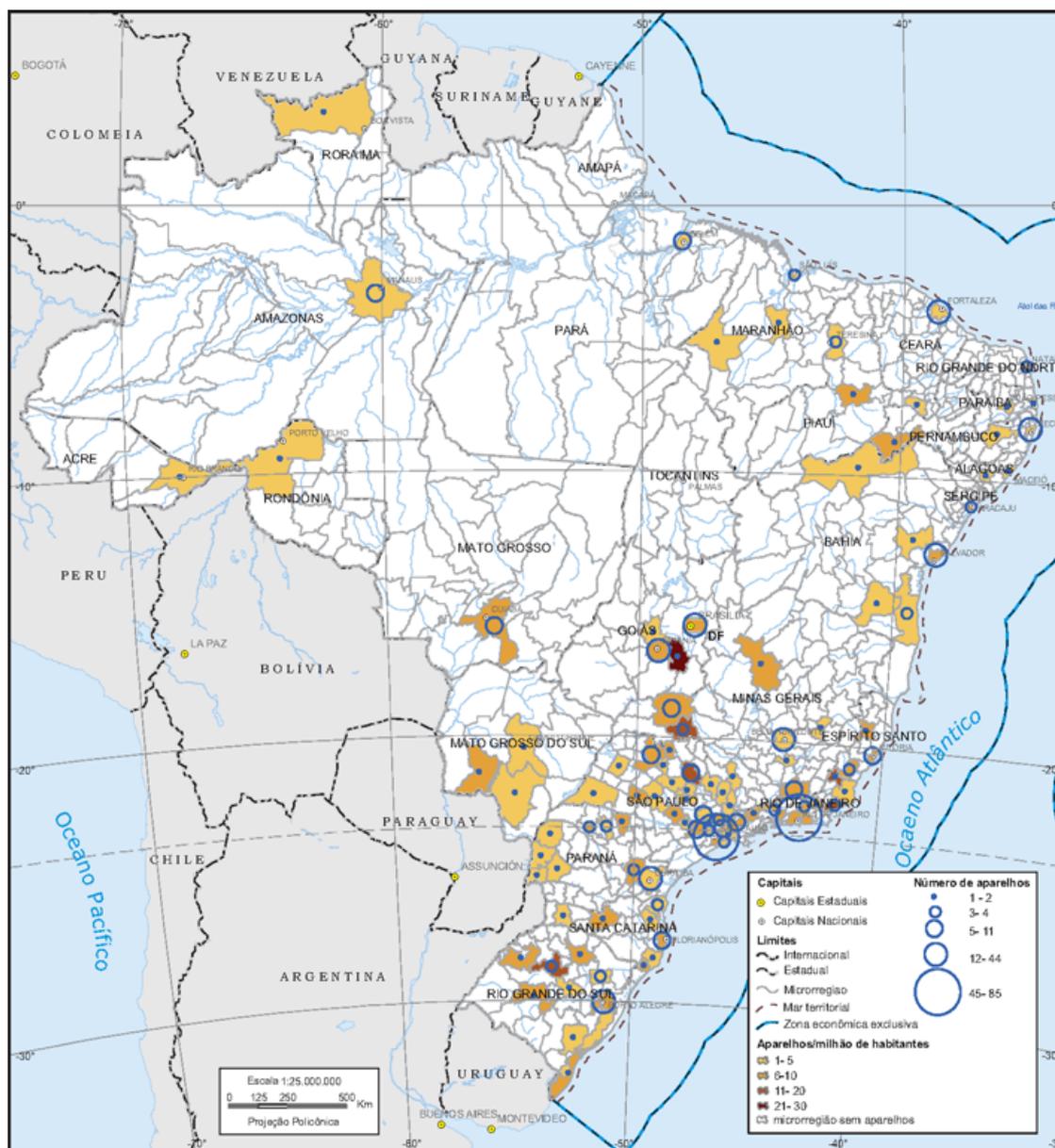
dos efeitos artefatuais, sobretudo dos movimentos fisiológicos como os cardíacos e respiratórios, otimizando a interpretação dos achados (PUDERBACH et al. 2007; SCHREYER et al. 2010; HOCHHEGGER et al. 2012).

O emprego da RM vem crescendo universalmente e no Brasil. Os avanços tecnológicos obtidos nas últimas décadas melhoraram a desempenho desta ferramenta, ampliando o seu uso clínico e popularizando o método. A **Tabela 1** demonstra no número de equipamentos de diagnóstico por imagem e variação no período compreendido entre 1999 e 2005, segundo o tipo de equipamento. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2009 demonstram que diversos centros urbanos considerados de pequeno, médio e grande porte possuíam aparelhos de RM disponíveis para o uso clínico naquela época (Figura 3).

Tabela 1 - Número de equipamentos de diagnóstico por imagem selecionados e variação no período, segundo o tipo de equipamento-Brasil – 1999/2005

Tipo de equipamento	Número de equipamentos de diagnóstico por imagem selecionados					
	Total			Variação no período (%)		
	1999	2002	2005	2005/1999	2002/1999	2002/2005
Total	32 789	35 386	39 254	19,7	7,9	10,9
Mamógrafo com comando simples	1 490	1 888	2 542	70,6	26,7	34,6
Mamógrafo com estereotaxia	575	610	703	22,3	6,1	15,2
Raio X	16 289	17 606	17 686	8,6	8,1	0,5
Raio X para densitometria óssea	780	932	1 034	32,6	19,5	10,9
Raio X para hemodinâmica,	355	451	537	51,3	27,0	19,1
Ressonância magnética	285	433	549	92,6	51,9	26,8
Tomógrafo computadorizado	1 515	1 617	1 961	29,4	6,7	21,3
Ultrassom <i>doppler</i> colorido	3 921	4 638	6 185	57,7	18,3	33,4
Ultrassom ecógrafo	7 579	7 211	8 057	6,3	(-) 4,9	11,7

Fonte: IBGE (2009)



Fonte: IBGE (2009)

Figura 3 - Distribuição do número e taxa de oferta de aparelhos de ressonância magnética por microrregiões – Brasil – 1999/2005.

O desenvolvimento da RM com expansão das suas indicações em medicina interna e oncologia contribuiu para a popularização desta ferramenta. BARRETO et al. (2013) por exemplo, discutem em um estudo de revisão, que atualmente é possível caracterizar nódulos e lesões pulmonares através da ressonância magnética (RM) com a mesma

qualidade que a TC (BARRETO et al. 2013). Outros dados da literatura têm demonstrado as aplicações da RM funcional na identificação de biomarcadores radiológicos capazes de atuarem na detecção, no estadiamento e como fatores preditivos precoces da avaliação de resposta terapêutica (KWEE et al. 2010) MARTÍ-BONMATÍ et al. (2012) analisaram o desenvolvimento e validação técnico-clínica de um biomarcador por imagem. Em seu estudo, os autores demonstram que é necessário a execução de algumas etapas essenciais para os biomarcadores de imagem serem corretamente aplicados, desde a sua concepção teórica à implementação clínica. A definição de testes, conceitos e mecanismos, a obtenção padronizada das imagens anatômicas, moleculares e funcionais, a análise dos modelos de dados em computadores e exibição dos dados de forma adequada, a obtenção de medidas estatísticas apropriadas, e a realização de testes no princípio de eficácia e eficiência, são exemplos destas etapas. Em seu texto de revisão sobre oncologia personalizada, KALIA (2013) destaca que os biomarcadores e a medicina molecular individualizada estão substituindo paulatinamente a maneira tradicional de se praticar medicina, passando de uma postura reativa para uma postura proativa. Em seu texto, a autora demonstra porque os biomarcadores atualmente exercem um efeito impactante na prática clínica como preditores de prognóstico e de resposta terapêutica precoce. Ou seja, o diagnóstico molecular é capaz de reconhecer individualmente aqueles pacientes que terão uma resposta mais satisfatória a terapia-alvo. Neste contexto, as imagens metabólicas fornecidas pelo PET-CT e mais recentemente pela RM desempenham um

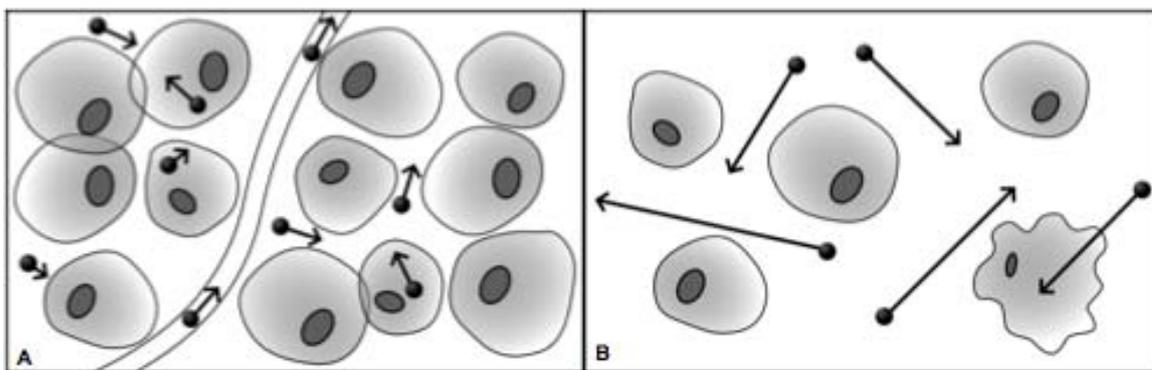
papel fundamental no manejo adequado dos pacientes oncológicos. A sequência de difusão, assim como outras técnicas moleculares de RM como a espectroscopia e a perfusão, vem sendo empregadas em diversos momentos da avaliação dos pacientes oncológicos (KWEE et al. 2010). A inclusão de técnicas funcionais costuma melhorar o desempenho desta ferramenta. NAVA et al. (2011), ao estudarem 12 pacientes com diagnóstico confirmado de linfoma de Hodgkin (LH), demonstraram que as sequências de difusão e STIR caracterizaram maior quantidade de linfonodos considerados acometidos, quando comparados com as sequências ponderadas em T1 e T2. Neste estudo, todas as sequências apresentaram resultados semelhantes na avaliação dos órgãos parenquimatosos e da medula óssea. GUIMARAES et al. (2013) demonstraram a relevância da sequência de difusão por RM na detecção e no planejamento de biópsia de linfonodo cervical suspeito de malignidade, em paciente portador de neoplasia de cabeça e pescoço. Eles relataram o caso de um paciente de 49 anos, portador de carcinoma de base língua e metástase cervical. Nesse caso em particular, o exame de difusão por RM apresentou desempenho equiparável ao exame de PET-CT.

1.4.1 Ressonância Magnética – Técnica de Difusão

O princípio da imagem de RM ponderada na sequência de difusão diz respeito ao movimento ao acaso, também conhecido como movimento “*browniano*”, dos prótons das moléculas de água através dos tecidos biológicos (Figura 4) (TUNG et al. 2001). Esse movimento promove

dispersão física dos spins, resultando em perda do sinal na sequência sensível à difusão (KOH e COLLINS 2007). A imagem visualizada pela sequência difusão é diferente das imagens adquiridas pelas sequências tradicionais de RM. Esta sequência possibilita a análise qualitativa da difusão das moléculas de água nos tecidos através da simples interpretação da intensidade do sinal da região objeto de estudo (Figura 5). É possível também, a análise quantitativa através do cálculo do coeficiente aparente de difusão (CAD) atribuindo valores absolutos em mm^2/sec para a intensidade do sinal da região objeto de estudo (Figura 6) (HERNETH et al. 2003). A análise qualitativa e quantitativa é influenciada, sobretudo, pela presença de barreiras que restringem a difusão das moléculas de água no seu microambiente, produzindo diferentes contrastes em diferentes tecidos. A movimentação das moléculas de água nos espaços intracelulares, extracelulares e intravasculares contribui para o equilíbrio de sua distribuição que, em última análise, reflete a integridade das barreiras encontradas nestas estruturas. A membrana celular é o exemplo de barreira à difusão das moléculas de água mais conhecido. Outros exemplos de barreiras são: componentes celulares estruturais, conexões celulares e conexões teciduais tais como o citoesqueleto, macromoléculas, organelas e as “*tight junctions*” (DIETRICH et al. 2010). Conseqüentemente, diferentes tecidos exibem intensidade de sinal e CAD distintos, de acordo com suas particularidades estruturais. SOTAK (2004) demonstrou que o edema celular que acompanha a despolarização da membrana celular resulta na redução da movimentação das moléculas de água e, portanto, na redução do CAD. O fornecimento de

informações obtidas através de técnicas funcionais como a difusão e o MAPA de ADC complementam as informações morfológicas habitualmente fornecidas pelas técnicas convencionais de RM.



Fonte: Adaptada do artigo: KOH e COLLINS (2007).

Figura 4 - Demonstração do movimento de moléculas de água entre os espaços intra e extra celular e dentro do espaço extracelular fornecendo informações sobre o grau de celularidade dos tecidos. Em A) existe maior quantidade de células restringindo a movimentação de moléculas de água, achado mais frequente nas lesões malignas. Em B) a celularidade é menor com maior movimentação das moléculas, achado mais frequente nas lesões benignas.

Existe uma variedade significativa de indicações clínicas e oncológicas no emprego da RM e da sequência de difusão (KOH e COLLINS 2007; KWEE et al. 2010; SCHREYER et al. 2010). Alguns estudos demonstraram a capacidade deste método na identificação de lesões isquêmicas e neoplásicas do cérebro (BURDETTE et al. 1999; GAUVAIN et al. 2001). Outros avaliaram a capacidade de diferenciação entre tumores benignos e malignos. Através de diferentes valores b e do CAD é possível diferenciar lesões mamárias benignas das malignas. PEREIRA et al. (2009) avaliaram 45 mulheres portadoras de 52 lesões mamárias e demonstraram

que os valores do CAD foram significativamente menores ($p < 0,0001$) nas lesões malignas, independente do valor b utilizado, quando comparado com os valores do CAD das lesões benignas.

Os tumores malignos costumam apresentar restrição à difusão das moléculas de água provocada pela intensa proliferação celular (PADHANI 2011). Habitualmente, ocorre aumento da intensidade de sinal e redução dos níveis do CAD, permitindo a visualização destas lesões através da RM (KOH e COLLINS 2007). Neoplasias malignas de diferentes sítios como cabeça e pescoço, cérebro, mama, peritônio, de partes moles e da próstata, já foram avaliados com esta técnica (KOH e COLLINS 2007; DARGE et al. 2008). Estas avaliações são descritas em diferentes momentos como o diagnóstico, o estadiamento oncológico, a avaliação de resposta terapêutica e capacidade de atuação como biomarcador e preditor de resposta terapêutica (OHNO et al. 2008; KANUCHI et al. 2009; HOLZAPFEL et al. 2009; PADHANI et al. 2009; LI et al. 2012).

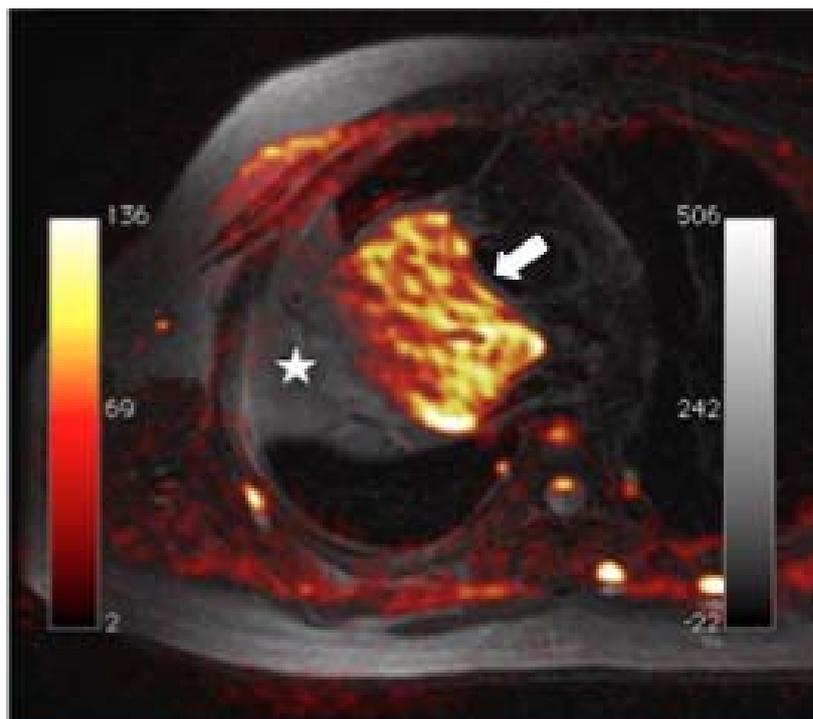


Figura 5 - Paciente do sexo masculino, 62 anos portador de lesão no lobo superior direito. O exame de RM de tórax através da fusão das sequências ponderadas em T1 com supressão de gordura e difusão evidencia um aspecto heterogêneo da lesão. Nota-se uma área de atelectasia (estrela) sem alteração do sinal na sequencia de difusão distinta da área tumoral representada por brilho intenso na difusão (seta). A lesão foi biopsiada confirmando o diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar.

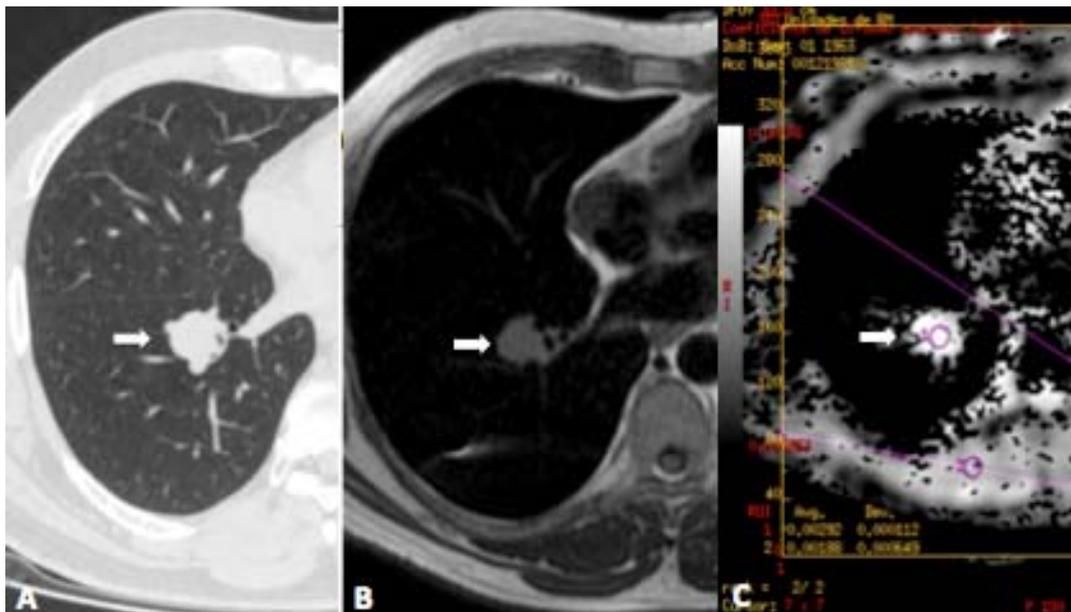


Figura 6 - Paciente do sexo masculino, 64 anos. O exame de radiografia de tórax demonstrou um nódulo no pulmão direito. Em A) o exame de TC, corte axial e janela pulmonar, demonstra um nódulo sólido (seta) de contornos lobulados, suspeito de lesão maligna primária do pulmão localizado no lobo inferior direito. Em B) exame de RM de tórax na sequência ponderada em T1 observa-se o mesmo nódulo (seta) com intensidade de sinal de partes moles. Em C) o estudo do MAPA de ADC, que avalia quantitativamente o grau de difusão das moléculas de água no interior da lesão, demonstra queda do sinal no interior nódulo (seta) com valores inferiores a $1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, denotando elevada celularidade suspeito de malignidade. O nódulo foi ressecado e o diagnóstico de adenocarcinoma primário do pulmão foi confirmado.

KOH et al. (2007) demonstraram em seu estudo, os princípios básicos de aplicação da imagem de difusão e como ela pode orientar o radiologista na interpretação qualitativa e quantitativa dos achados neoplásicos. Eles reconheceram que esta técnica é capaz de fornecer informações sobre a celularidade tumoral e integridade das membranas celulares, sendo possível a sua aplicação na avaliação de lesões de abdome e pelve e do corpo inteiro (KOH e COLLINS 2007).

CHAWLA et al. (2009) em seu estudo de revisão demonstraram a utilidade da difusão por RM no diagnóstico, prognóstico e avaliação de resposta terapêutica de tumores de cabeça e pescoço. Neste estudo os autores destacaram que a avaliação do CAD contribuiu para um estadiamento mais adequado sendo capaz de detectar nódulos subcentimétricos metastáticos. Através do CAD capaz é possível também discriminar carcinomas de linfomas, tumores benignos de malignos e necrose de abscesso. Além disso, níveis reduzidos de CAD pré-terapêuticos costumam estar associados com uma taxa de resposta mais favorável quando comparados com níveis elevados de CAD.

TAN et al. (2012) realizaram uma metanálise de 19 artigos e 5892 lesões comparando o emprego da difusão com outras técnicas de RM, incluindo a sequência T2 na detecção do câncer de próstata. Através da curva ROC, eles encontraram níveis de sensibilidade e especificidade de 69% e 89%, respectivamente. Quando associada a T2, apresentou níveis de sensibilidade e especificidade de 70% e 83%, respectivamente. Os autores concluíram que a difusão demonstra ser uma ferramenta útil e complementar aos métodos anatômicos tradicionais na identificação de focos tumorais do câncer de próstata. HAMSTRA et al. (2005) ao estudarem gliomas cerebrais de alto grau demonstraram que a difusão pode atuar como um biomarcador de avaliação de resposta precoce. LOW et al. (2009) detectaram uma melhora estatisticamente significativa ($p < 0,05$) nas taxas de sensibilidade (90% e 84%) e acurácia (91% e 88%) de dois observadores ao se acrescentar a sequência de difusão ao exame de RM convencional, na

pesquisa de metástases peritoneais, quando comparado com o emprego destas técnicas individualmente.

A imagem de difusão por RM pode detectar alterações teciduais sutis, até mesmo em níveis celulares, sendo considerada uma ferramenta útil na avaliação dos pacientes portadores de neoplasias torácicas (GONZÁLEZ et al. 2010). Em seu estudo sobre neoplasias torácicas RAZEK (2012) demonstrou e discutiu os benefícios da difusão na avaliação destas lesões. Ele acrescenta que a difusão por RM tem sido utilizada para a caracterização, classificação e estadiamento do câncer de pulmão, bem como para diferenciar tumores centrais da consolidação pós-obstrutiva. Além disso, pode ajudar a diferenciar lesões benignas de tumores malignos, bem como na caracterização do mesotelioma pleural e derrame. Por fim, o autor recomenda que a difusão deve ser incorporada na rotina da avaliação morfológica pela RM para fornecer avaliações funcionais dos tumores e melhorar a confiança do radiologista na interpretação de imagens.

HOCHHEGGER et al. (2011) demonstraram o papel relevante da RM na avaliação de pacientes com câncer de pulmão incluindo o tamanho das lesões (T), a avaliação de linfonodos (N) e caracterização de metástases (M) (94). GUIMARAES et al. (2014a) avaliaram 13 pacientes portadores de massas pulmonares suspeitas de malignidade (95). Neste estudo os autores avaliaram o emprego da difusão por RM no planejamento de biópsias transtorácicas guiadas por TC. A experiência inicial demonstrou que a técnica foi capaz de contribuir na obtenção de diagnóstico específico em 100% dos casos (Figura 7).

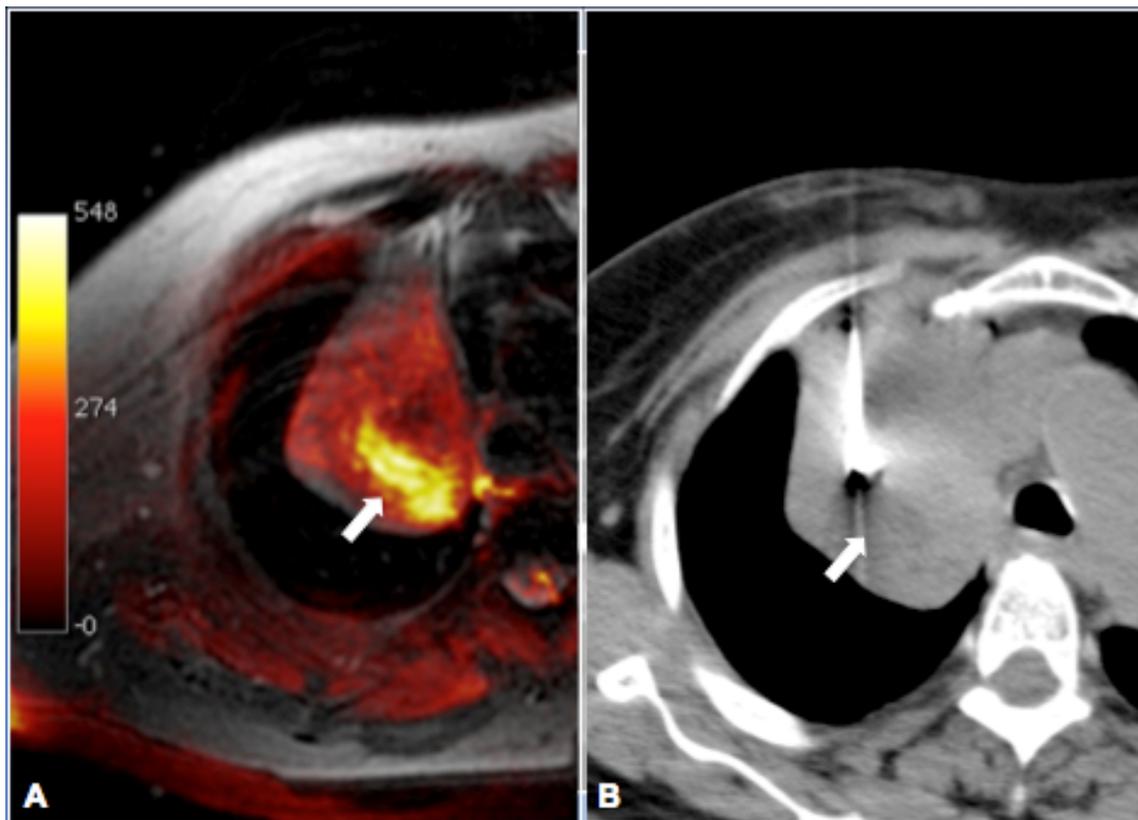


Figura 7 - Paciente do sexo feminino, 76 anos com uma massa sólida no lobo superior do pulmão direito. A) Fusão de imagens de RM nas sequências ponderadas em T1 com supressão de gordura e difusão. Observa-se que na porção central/posterior da lesão há um intenso brilho (seta) sugestivo de maior celularidade, sendo decidido por direcionar a agulha de biópsia para esta região. B) Imagem de TC no plano axial, janela mediastinal. Observa-se extremidade da agulha de biópsia direcionada para a área (seta) identificada no exame de RM. A análise histológica confirmou o diagnóstico de adenocarcinoma.

BAYSAL et al. (2009) avaliaram o emprego da difusão na diferenciação entre consolidação pós-obstrutiva dos carcinomas pulmonares centrais através do CAD. Ficou demonstrado neste estudo que a média dos valores do CAD ($1,83 \pm 0,75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) para os carcinomas centrais foi significativamente menor ($p=0,003$) que a média dos valores do CAD ($2,5 \pm 0,76 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) para as consolidações pós-obstrutivas. MATOBA et al. (2007) estudaram o valor do CAD em diferentes tipos histológicos de câncer de pulmão. Eles encontraram níveis de CAD significativamente maiores ($p<0,05$) nos adenocarcinomas ($2,12 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) quando comparado com os carcinomas de células escamosas ($1,63 \pm 0,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) e carcinomas de células grandes ($1,3 \pm 0,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

UTO et al. (2009) estudaram a intensidade do brilho na sequência de difusão de nódulos pulmonares detectados no exame de TC em 26 pacientes. Segundo os autores, a razão entre a intensidade do brilho das lesões versus a intensidade do brilho do líquido foi significativamente maior nos nódulos malignos, quando comparado com os nódulos benignos, apesar do CAD não demonstrar esta diferença. Eles concluíram que esta técnica pode ser útil na diferenciação de lesões benignas e malignas.

NAKAYAMA et al. (2010) avaliaram o papel da difusão na detecção de metástases linfonodais através da avaliação quantitativa do CAD em 70 pacientes portadores de CPCNP. Os resultados demonstraram taxas de sensibilidade, especificidade e acurácia de 62,9%, 100% e 94%, respectivamente, confirmando que a difusão foi capaz de diferenciar linfonodos metastáticos dos linfonodos sem metástases nesta casuística.

1.4.2 Ressonância Magnética do Corpo Inteiro

Na avaliação do paciente oncológico, existe uma necessidade natural do advento de modalidades capazes de avaliar do corpo inteiro. A evolução dos recursos técnicos da RM obtida nas últimas duas décadas: equipamentos de alto campo com 1,5 e 3,0 Tesla (T), bobinas corpóreas, técnicas paralelas, novos *softwares*; permitiu a elaboração de protocolos de melhor qualidade, que possibilitam a realização do exame de ressonância magnética de corpo inteiro (RMCI). A RMCI é uma técnica não invasiva que rapidamente adquire imagens do corpo inteiro sem os riscos da radiação ionizante e com elevada resolução de contraste e espacial para a avaliação de diferentes tecidos e sítios anatómicos. Durante o exame, o corpo costuma ser dividido em diferentes porções, as imagens habitualmente são adquiridas nos planos axiais e coronais, e técnicas de reconstruções tridimensionais completam a análise (SCHICK 2005). A técnica da difusão pode ser aplicada a fim de se obter imagem com supressão de sinal do corpo. Desta forma, muitos órgãos têm seu sinal removido e as áreas de lesão são identificadas como áreas de elevado sinal. Atualmente, é possível realizar a RMCI em pacientes adultos e pediátricos em um único momento através de sequências convencionais como T1, T2 e STIR (Figuras 8 e 9) ou através da técnica de difusão (Figura – 10) (GOO et al. 2005; SCHMIDT et al. 2007; LEY et al. 2009).

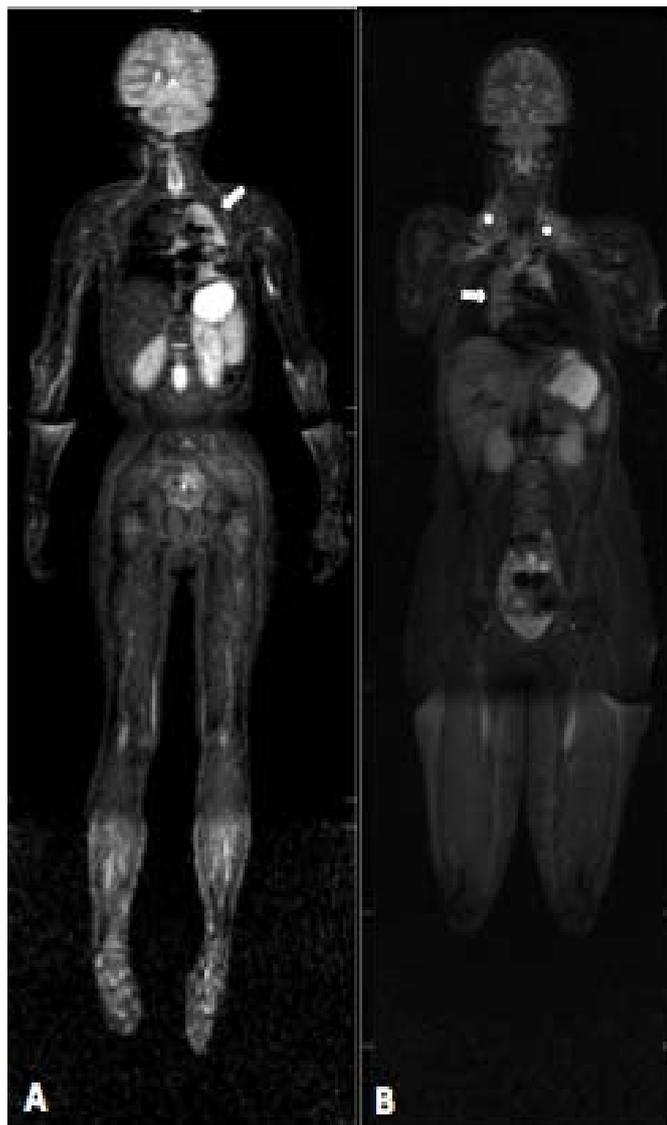


Figura 8 – Exame de RMCI, sequência STIR. A) Paciente pediátrico do sexo masculino, 6 anos. Exame de RMCI sequência STIR, demonstrou hipersinal no lobo superior esquerdo (seta branca). A criança apresentava tosse, expectoração e febre sendo o achado atribuído a uma broncopneumonia. B) Paciente adulto do sexo feminino, 21 anos. Exame de RMCI, sequência STIR, demonstrou a presença de blocos ganglionares com hipersinal nas cadeias linfonodais cervicais inferiores (asteriscos) e no mediastino (seta) secundários a disseminação de um Linfoma não Hodgkin.

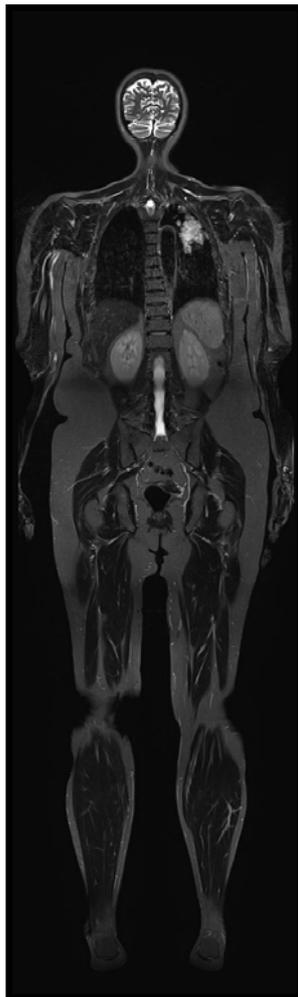


Figura 9 - Exame de RMCI, sequência STIR, no plano coronal. Paciente do sexo masculino, 72 anos portador de adenocarcinoma de pulmão localizado no lobo superior esquerdo (seta longa) e que realizou exame RMCI no plano coronal, sequência STIR, para estadiamento. Este exame é capaz de realizar uma varredura corporal com o objetivo de detectar metástases cranianas, cervicais, torácicas, abdominais, pélvicas e ao longo do sistema músculo-esquelético. Neste exame foi detectada uma lesão no lobo superior esquerdo suspeita de malignidade. A lesão foi biopsiada confirmando o diagnóstico de adenocarcinoma primário do pulmão. Não foram encontradas outras lesões suspeitas de malignidade.

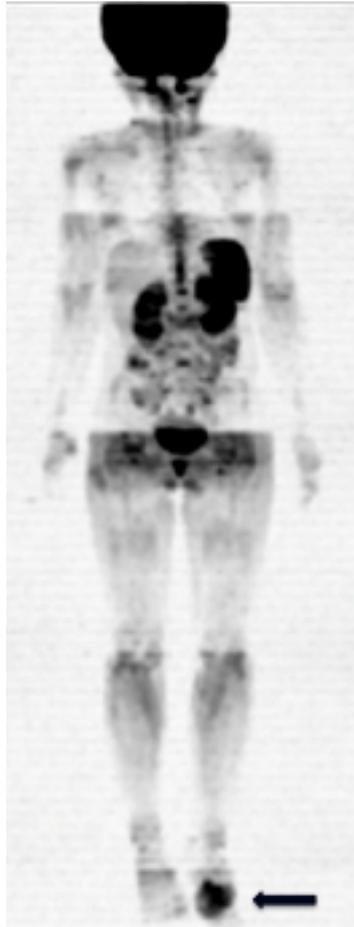


Figura 10 - Exame de RMCI, sequência de difusão, reconstrução tridimensional. Paciente pediátrico do sexo masculino, 9 anos, com osteossarcoma no pé esquerdo (seta). Realizado exame de RMCI com reconstrução tridimensional na sequência de difusão para finalidade de estadiamento não sendo detectados outros sítios suspeitos de disseminação

CASTRO et al. (2011), por exemplo, demonstraram que a RMCI é uma ferramenta capaz de estimar a prevalência de osteonecrose (ON) em pacientes pediátricos portadores de lúpus eritematoso sistêmico juvenil, de maneira semelhante a outros métodos.

A fusão entre as sequências morfológicas tradicionais com as sequências metabólicas e funcionais permitiu uma avaliação oncológica mais fidedigna incluindo o grau de extensão e a atividade tumoral (REINER

et al. 2011). HOCHHEGGER et al.(2010) demonstraram as vantagens do emprego da RMCI na avaliação das doenças neoplásicas. Por vezes, a RMCI é capaz de apresentar desempenho equivalente ou superior aos métodos tradicionais (SCHMIDT et al. 2010). OHNO et al. (2007) (107) estudaram 90 pacientes com diagnóstico de CPCNP que realizaram exames de RMCI na sequência STIR e PET-CT seguidos de ressecção cirúrgica e estudo histopatológico. Nesta casuística, os autores demonstraram acurácias de 95,0%, 94,8% e 80% obtidas com exame de RMCI na detecção de lesões cranianas, de cabeça e pescoço e metástases ósseas, respectivamente. Estas taxas foram significativas maiores ($p < 0,05$) que as acurácias encontradas no exame de PET-CT, com taxas de 89,1%, 88,2% e 73,3%, respectivamente.

PADHANI et al. (2011) demonstraram que a difusão do corpo inteiro é uma técnica promissora na avaliação dos pacientes oncológicos e que pode ser disponibilizada universalmente, na maioria dos equipamentos modernos de RM. Nesta revisão, os autores ressaltam a necessidade da condução de novas pesquisas para validar o emprego da difusão como um biomarcador relevante para diagnóstico e avaliação de resposta tumoral.

HEUSNER et al. (2010), estudarem o papel da difusão e do PET-CT na avaliação locorregional e caracterização de metástases em 20 pacientes portadores de câncer de mama. Para o exame de RMCI demonstraram níveis de sensibilidade, especificidade, acurácia, de 91%, 72% e 76% respectivamente. Os níveis de sensibilidade foram semelhantes entre ambos os métodos, entretanto o PET-CT demonstrou maiores taxas de

especificidade e acurácia com 99% e 98%, respectivamente ($p < 0,05$). Em relação aos resultados falsos positivos a taxa (82%) encontrada no exame de difusão foi significativamente maior ($p < 0,05$) que a taxa (11%) encontrada no exame de PET-CT.

Em relação ao estadiamento de pacientes com cancer de pulmão, alguns estudos têm demonstrado performance equivalente ou superior da RMCI quando comparada com métodos tradicionais como o PET/CT, a TC e a cintilografia óssea (CO) por exemplo (NOMORI et al. 2008; TAKENAKA et al. 2009; CHEN et al. 2010; LIU et al. 2011a e 2011b; YANG et al. 2011). A **Tabela 2** apresenta as taxas de sensibilidade, especificidade e acurácia dos exames de PET-CT e RMCI no estadiamento de pacientes portadores de câncer de pulmão, encontradas em estudos publicados entre os anos de 2008 e 2012.

Se for possível o estadiamento preciso com a RMCI, o paciente terá a chance de ser submetido a um regime terapêutico mais apropriado e provavelmente instituído em um tempo mais precoce. Desta forma, evita-se que regimes terapêuticos desnecessários sejam oferecidos, adequando-se as necessidades daquele momento a maiores chances de benefícios.

Tabela 2 - Sensibilidade, especificidade e acurácia dos exames de PET-CT e RMCI no estadiamento de pacientes portadores de câncer de pulmão de diferentes estudos publicados entre 2008 e 2012.

Autor et al.	PET/CT						RMCI			P
	Ano (n)	Sítio	Pacientes (n)	Sens. (%)	Espc (%)	Acurácia (%)	Sens. (%)	Espc. (%)	Acurácia (%)	
Yi	2008	M	165	48	96	86	52	94	86	>0,99*
Ohno	2008	M	203	62,5	94,5	88,2	70	92	87,7	>0,05*
Takenaka	2009	MO	115	96	85,6	87,8	96	90	91,3	>0,05†
Chen	2010	N	56	98	97	97	91	90	90	=0,031†
Chen	2010	M	56	98	100	98	90	95	92	>0,05*
Sommer	2012	T	33	98	33	92	93	50	89	>0,05*

PET/CT, positron emission tomography/computed tomography; RMCI, ressonância magnética do corpo inteiro; Sens., sensibilidade; Espc., especificidade; M, metástase; MO, metástase óssea; N, metástase linfonodal; T, tumor.

** quando o valor p não demonstrou diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) para sensibilidade, especificidade e acurácia.*

† quando o valor p não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) para sensibilidade, especificidade e acurácia, na comparação baseada por paciente.

† quando o valor p demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,031$) para acurácia, na comparação baseada por paciente.

Por todos estes motivos a proposta do presente estudo foi avaliar o papel da RMCI no estadiamento dos pacientes com CPCNP.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar a sensibilidade, especificidade e acurácia do exame de ressonância magnética do corpo inteiro no estadiamento dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

- Determinar se o exame de ressonância magnética do corpo inteiro pode ser uma ferramenta alternativa ao exame de PET-CT no estadiamento dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal com coleta prospectiva dos dados, unicêntrico, não randomizado, desenvolvido no Núcleo de Diagnóstico por Imagem do A.C.Camargo Cancer Center.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Do total de 65 pacientes inicialmente selecionados para participarem do estudo, 48 (73,8%) foram considerados elegíveis. Seis (9,2%) pacientes tiveram dificuldade em concluir o exame por não conseguirem manter a posição de decúbito durante o tempo necessário ou não colaborarem com as manobras solicitadas. Onze (17,0%) pacientes tiveram diagnósticos histológicos confirmados, distintos do proposto para o estudo. Os 48 pacientes participantes do estudo estavam regularmente matriculados no A.C.Camargo Cancer Center (ACCCC) e obtiveram a confirmação histológica de CPCNP na época da admissão, no período compreendido entre Abril de 2011 e setembro de 2012. Estes pacientes realizaram exames de imagem para estadiamento conforme a rotina adotada pelos Núcleos de Oncologia Clínica e de Pulmão e Tórax do ACCCC. Os exames de PET-CT de corpo inteiro e RM de crânio foram realizados para determinar o

estadiamento daqueles pacientes portadores de CPCNP e que ainda não apresentavam indícios de doença metastática ao diagnóstico. Estes exames foram realizados no Núcleo de Diagnóstico por Imagem do ACCCC. Para fins do estudo, no dia da realização da RM do crânio ou do PET-CT os pacientes elegíveis foram recrutados para a realização da RMCI, incluindo as sequências T1, STIR e difusão.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do ACCCC / Fundação Antônio Prudente (n 1484/10) antes do início da coleta de dados. Os procedimentos e materiais citados neste projeto estão de acordo com protocolos e estudos controlados publicados na literatura. Todos os pacientes incluídos no estudo foram esclarecidos quanto ao objetivo do trabalho, métodos utilizados e possíveis riscos e benefícios relacionados ao exame (RMCI) objeto da pesquisa. Os pacientes foram incluídos somente após a concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Anexo 1. Após a assinatura do TCLE uma ficha de dados padrão foi preenchida para todos pacientes incluídos no estudo – Anexo 2.

3.4 ELEGIBILIDADE

3.4.1 Critérios de Inclusão

- Diagnóstico histológico de câncer de pulmão de células não pequenas;
- Realização do estadiamento completo segundo a rotina do ACCCC (PET-CT + RM do crânio);
- Idade maior que 18 anos;
- Ausência de tratamentos oncológicos prévios;
- Assinatura do TCLE.

3.4.2 Critérios de Exclusão

- Ausência da realização de algum dos exames de Imagem adotados no estadiamento do paciente com diagnóstico de CPCNP segundo a rotina do ACCCC;
- Paciente submetido a algum tipo de tratamento prévio para este diagnóstico ou procedimento e que possa ter modificado o seu estadiamento;
- Contraindicações à realização de RM como possuir marca-passo cardíaco, implantes metálicos ou ter claustrofobia;
- Gravidez ou lactação;
- Outra neoplasia primária prévia adequadamente tratada ou totalmente ressecada, exceto carcinoma “in situ” do colo uterino e neoplasia maligna da pele não melanoma;

- Pacientes não colaborativos com o exame, que não conseguiram manter a posição de decúbito durante o exame ou que não colaboraram com as manobras solicitadas.

3.5 PARÂMETROS AVALIADOS E CRITÉRIOS ADOTADOS DE BENIGNIDADE, MALIGNIDADE E LESÃO INDETERMINADA

Informações como dados demográficos, tipo histológico, biomarcadores, localização e tamanho do tumor foram avaliadas. Em relação ao diagnóstico, a análise histopatológica das lesões serviu de referência considerada o “padrão ouro”. Foi obtida através da biópsia percutânea, biópsia por broncoscopia ou através da ressecção cirúrgica da lesão.

Os seguimentos clínicos dos pacientes e radiológicos das lesões foram empregadas na impossibilidade da análise histopatológica das mesmas, da seguinte forma: 1- lesões que reduziram ou aumentaram de tamanho na vigência do tratamento oncológico foram consideradas positivas para malignidade; 2- lesões que permaneceram estáveis por mais de 6 meses de acompanhamento radiológico foram consideradas benignas; 3- lesões que não se enquadraram nestas características foram consideradas indeterminadas, portanto impossibilitadas de classificação.

3.6 METODOLOGIA / PROTOCOLO DOS EXAMES

3.6.1 ^{18}F FDG – PET / CT

Os critérios para a interpretação dos estudos de PET-CT incluíram áreas de concentração anômala do ^{18}F -FDG e as análises qualitativa (visual) e quantitativa (através da medida dos valores de concentração padrão do ^{18}F FDG ou SUV nas áreas anômalas encontradas) foram realizadas.

Os exames de PET-CT foram realizados conforme o protocolo estabelecido pelo Setor de Medicina Nuclear do Núcleo de Diagnóstico por Imagem em Oncologia do ACCCC. Os exames foram realizados em um equipamento de PET-CT dedicado (PET-CT Gemini, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) receberam uma dose padrão de injeção intravenosa de 0,154 mCi/Kg de ^{18}F -FDG, em jejum, durante repouso muscular. Antes da administração de ^{18}F -FDG foi verificada a glicemia capilar para garantir que os níveis séricos de glicose encontravam-se abaixo de 150 mg/dl. As imagens foram obtidas entre 60 e 120 minutos após a injeção do radiofármaco. O exame de PET-CT foi realizado pelo protocolo padrão de avaliação oncológica, que consiste em avaliação do corpo inteiro com o paciente em decúbito dorsal. A aquisição céfalo-caudal se inicia com cortes tomográficos de 3,0 mm de espessura, sendo realizadas em sistema helicoidal de dois canais sem uso de contraste intravenoso, seguidos da aquisição das imagens do ^{18}F -FDG pelo PET acoplado utilizando um modo de alta sensibilidade bidimensional. Posteriormente as imagens foram

reconstruídas utilizando-se matriz de 128 x 128 e filtro de 5,0mm. Eventualmente foram necessários ajustes finos orientados pelo exame tomográfico para correção das imagens de PET na análise quantitativa do valor padrão de captação (SUV).

As imagens de PET e TC para correlações anatômicas e funcionais foram encaminhadas para uma estação de trabalho onde foram realizadas reconstruções através de algoritmos específicos. Todos os dados de interesse observados visualmente no exame de PET foram comparados com o exame tomográfico para certificar-se de que as regiões não tumorais foram excluídas da análise. O SUV máximo foi obtido selecionando-se a região volumétrica de interesse (ROI) melhor representativa e localizada dentro da lesão tumoral. As imagens foram analisadas em conjunto por dois médicos nucleares com 20 anos e 10 anos de experiência com o método. Divergências de opiniões foram solucionadas através do estabelecimento de um consenso quando necessário.

3.6.2 RMCI

Os exames de RMCI foram realizados em aparelho de 1,5 T (Signa Excite HD; GE Healthcare, Milwaukee, EUA) com bobina corpórea e poder de gradiente máximo de 33 mT/m e taxa de pulso de 160 mT/m/s, através das sequencias T1, STIR e difusão (Figura 11).

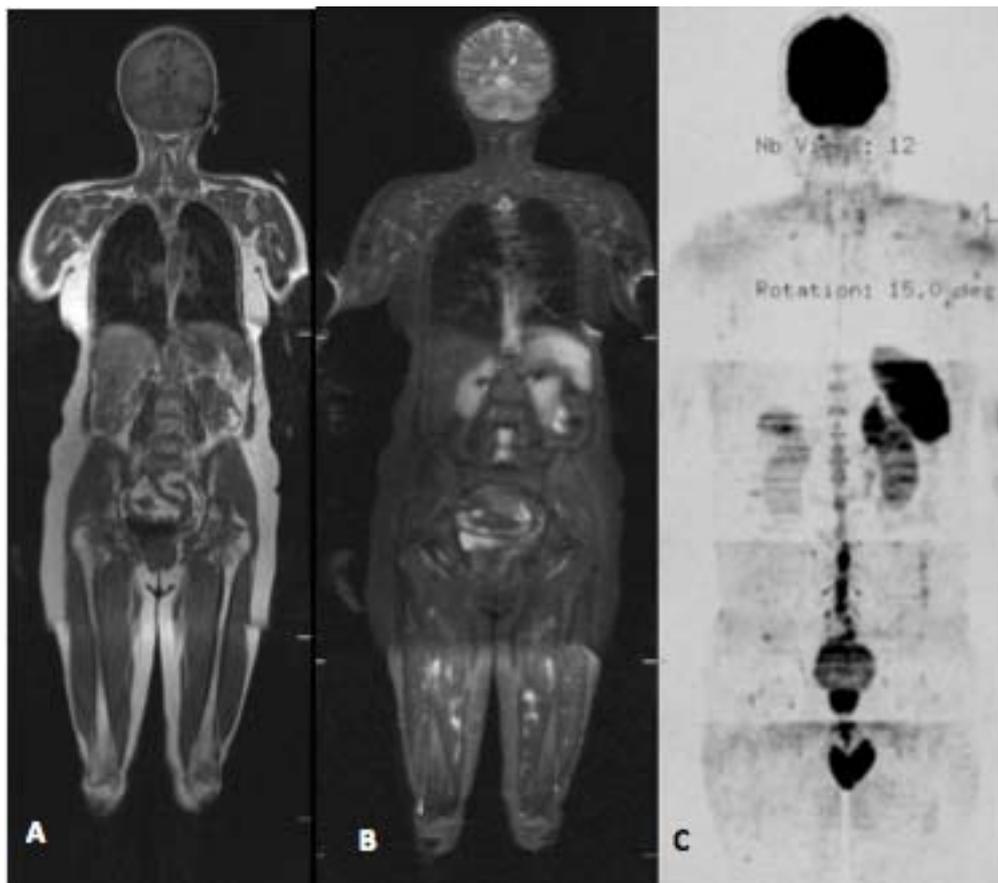


Figura 11 - Demonstração no plano coronal das sequências ponderadas em T1 (A), STIR (B) e difusão (C), do exame RMCI.

Todos os pacientes foram examinados na posição supina e as imagens foram adquiridas independentes dos movimentos respiratório e cardíaco, ou seja, com respiração livre. Para este estudo não foram utilizados *probes* de gradiente de movimentação. Anteriormente à sequência de difusão foram realizadas sequências convencionais sem a administração de contraste paramagnético, incluindo sequência *spin-echo* ponderada em T1 no plano coronal, seguindo os seguintes parâmetros: TR/TE 2,7/1 ms; matriz 256x224; FOV 480mm; NEX: 1; número de cortes: 40; espessura de corte: 6,0mm, intervalo: 6/0; tempo total estimado de aquisição: 4 minutos; sequência *fast spin-echo* ponderada em STIR com supressão de gordura no

plano coronal seguindo os seguintes parâmetros: TR/TE 3200/40 ms; matriz: 256 x 160; FOV 480mm, NEX: 1, número de cortes: 40; espessura de corte: 6,0mm; intervalo: 6/0; tempo total estimado de aquisição: 8 minutos e 40 segundos. A sequência de difusão de corpo inteiro foi obtida através de sequências ultrarrápidas de imagens ecoplanares (EPI) no plano axial, centralizada nas lesões e seguindo os seguintes parâmetros: valor $b = 0$ e 600 s/mm^2 ; TR/TE 5.876/77,6 ms; matrix 100 x 100; FOV: 480mm; NEX: 1, número de cortes: 40; espessura de corte: 6,0mm; intervalo: 1mm; tempo total estimado de aquisição: 16 minutos e 30 segundos. As imagens foram transferidas para estação de trabalho (Advantage Windows versão 4.2_07; GE Healthcare, Milwaukee, EUA) e a sequência de difusão foi pós-processada com o software comercial (Functool; GE Healthcare, Milwaukee, EUA), com o objetivo de obter mapas de coeficiente aparente de difusão (CAD) (preto/branco e colorido, o último com padrão de Putthallium, variando da cor preta, que representa difusão restrita, a cor vermelha, que representa ausência de restrição). Os parâmetros de cada sequência estão demonstrados no Quadro 1.

Quadro 1 - Parâmetros técnicos da aquisição das sequências ponderadas em T1, STIR e difusão para realização do exame de RMCI, segundo o protocolo do Departamento de Imagem do AC Camargo Cancer Center

Protocolo RMCI AC Camargo Cancer Center			
Sequência / Parâmetro	T1	STIR	Difusão (b 0 e b 600)
Plano de aquisição	coronal	coronal	axial
FOV (mm)	480	480	480
Espessura (mm)	6,0	6,0	6,0
Gap / Espaço	6/0	6/0	6/6
Número de cortes	40	40	40
<i>Flip Angule</i>	15	0	0
<i>Bandwidth</i>	62,50	41,67	62,50
Frequencia	256	256	100
Fase	224	160	1000
NEX	1	1	1
TE	1	40	77,6
TR	2,7	3.200	5.876
Bobina	corpo	corpo	corpo
Matriz	256x224	256x160	100x100
Tempo*	4'	8'40''	16'30''

RMCI, ressonância magnética do corpo inteiro; FOV, field of view (campo de visão); *Gap*, espaço; *Flip Angule*, angulação; *Bandwidth*, largura da banda; NEX, número de vezes que os dados são coletados e armazenados no espaço K; TE, tempo de excitação; TR, tempo de relaxamento

* tempo aproximado de realização de cada aquisição.

' minutos

''segundos

Os mapas de CAD de cada lesão foram calculados em mm²/sec usando os valores b: 0 e 600s/mm². O valor b corresponde ao coeficiente de atenuação de difusão, ou seja traduz a sensibilidade da RM à difusão das moléculas de água nos tecidos. Sua magnitude irá determinar quanto de sinal de prótons será atenuado. O valor considerado ideal dependeu do tipo

de tecido objeto de estudo. Quanto maior o valor b menor é a relação sinal ruído, ou seja, a imagem fica distorcida, granulada, entretanto aumenta especificidade para detecção de áreas que restringem a difusão das moléculas de água.

Para reduzir os artefatos causados pelos movimentos respiratórios foram realizadas aquisições de sequências ultrarrápidas através de EPI, evitando assim interferências durante a reconstrução da imagem. A técnica de EPI é a técnica de RM mais rápida disponível e consegue adquirir imagens em 50ms, promovendo, literalmente, um congelamento do movimento fisiológico, sendo amplamente utilizada nas sequências de imagens de difusão. Este cuidado técnico teve como finalidade evitar ou minimizar que os efeitos causados pelos artefatos de movimentos fisiológicos (respiratórios, batimentos cardíacos, contrações vasculares e peristalse intestinal) comprometessem a qualidade dos exames a serem analisados. A análise das imagens permitiu a definição das áreas de interesse submetidas ao estudo da difusão através de critérios adotados. A intensidade do sinal e o valor do CAD em mm²/sec das lesões relacionadas ao CPCNP foram analisados levando-se em consideração a localização, tamanho das lesões e áreas de tumor viável através da seleção de áreas interesse (ROI).

O cálculo do CAD foi realizado para todas as lesões através de análise de regressão linear do log natural da intensidade do sinal versus o fator de gradiente de acordo com a seguinte equação: $ADC = - (\ln (Sh/Si)) / (bh - bi)$. Sh e Si são as intensidades de sinais na região de interesse

obtidas através da diferença entre dois fatores de gradientes (bh e bi). No presente estudo serão considerados como fator de gradiente máximo (bh) o valor de 600 sec/mm² e o fator de gradiente mínimo (bi) o valor de 00 sec/mm². Sempre foi escolhida a região de interesse mais representativo da lesão, excluindo-se áreas de necrose, calcificações, material gasoso ou áreas que sofreram interferência de algum tipo de volume parcial adjacente à lesão.

Os critérios utilizados para classificar as lesões como malignas foram dois: o critério qualitativo, definido como positivo para lesão maligna quando houve modificação suspeita da intensidade do sinal na sequência de difusão analisada através do seu brilho na estação de trabalho, e o critério quantitativo, definido pelo valor absoluto do CAD no interior da lesão tendo como referências a média, a mediana e dados de literatura. Para a avaliação linfonodal os critérios de positividade considerados foram dimensão maior que 1,0 cm no menor eixo, intensidade de brilho suspeita nas sequências ponderadas em STIR e difusão e eventuais assimetrias em relação a outro linfonodos regionais considerados como negativos e valores de CAD próximos ou inferiores a $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

As imagens foram analisadas por dois radiologistas com mais de 10 anos de experiência nas áreas de imagem em oncologia e ressonância magnética. O aluno **Marcos Duarte Guimarães** foi selecionado e desenvolveu o programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE) oferecido pela Coordenação e Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES) / Ministério da Educação e Cultura (MEC), número do

processo: **BEX 6924123**. O programa foi desenvolvido no Departamento de Diagnóstico por Imagem, **Divisão de Imagem Torácica, do MD Anderson Cancer Center, Universidade do Texas, Houston/EUA**, no período compreendido entre setembro de 2012 e Março de 2013, sob a supervisão da **Professora Myrna Cobos Barco Godoy**, onde foi realizada a segunda leitura dos 48 exames de RMCI do presente estudo.

Divergências de opiniões foram solucionadas através do estabelecimento de um consenso quando necessário.

3.7 DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES, ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES

Inicialmente, a localização das lesões foi determinada individualmente para cada uma. Em relação as lesões pulmonares seguiu-se o consenso internacional de segmentação pulmonar e o estadiamento proposto pela 7ª edição da *American Joint Commission on Cancer (AJCC)*, conforme demonstrado nos Quadros 2 e 3 (GOLDSTRAW et al. 2007; RAMI-PORTA 2009; EDGE et al. 2010).

Quadro 2 - Classificação TNM do carcinoma de pulmão de acordo com a 7ª edição do TNM.

Tumor Primário (T)
Tx - Tumor primário não pode ser avaliado
T1 - Tumor < 3 cm no maior diâmetro, circundado por pulmão e pleura visceral
T1a - Tumor < 2 cm no maior diâmetro
T1b - Tumor > 2 cm, porém ≤ 3 cm no maior diâmetro
T2 - Tumor > 3 cm, ou qualquer um dos seguintes achados: envolvimento do brônquio principal a mais de 2 cm da carina, invasão da pleura visceral, associação com atelectasia ou pneumonia obstrutiva com extensão até a região hilar mas sem envolvimento de todo o pulmão.
T2a - Tumor > 3 cm, porém ≤ 5 cm no maior diâmetro
T2b - Tumor > 5 cm, porém ≤ 7 cm no maior diâmetro
T3 - Tumor > 7 cm ou tumor de qualquer tamanho que invade qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica, diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal, tumor no brônquio principal <2 cm distal à carina da traqueia mas sem envolvimento da traqueia, ou tumor associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão. Também inclui presença de nódulos pulmonares tumorais no mesmo lobo do tumor primário.
T4 - Tumor de qualquer tamanho que invade uma das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esôfago, corpos vertebrais ou carina. Também inclui presença de nódulos pulmonares tumorais em lobos diferentes mas no mesmo pulmão que o tumor primário.
Linfonodos Regionais (N)
NX - Linfonodo regional não pode ser avaliado
N0 - Nenhuma metástase para os linfonodos regionais
N1 - Metástases para os linfonodos peribrônquicos ipsilaterais e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares comprometidos por disseminação direta do tumor primário
N2 - Metástase para um linfonodo ou linfonodos mediastinais ipsilaterais e/ou subcarinais.
<i>Obs: Carcinomas de pulmão com linfonodos N2 são considerados potencialmente cirurgicamente ressecáveis desde que a TC pré-operatória ou a mediastinoscopia tenham sido negativas e o tumor primário seja totalmente ressecável.</i>
N3 - Metástase para linfonodo ou linfonodos mediastinais contralaterais, hilares contralaterais, escalenos ipsilaterais ou contralaterais ou supraclaviculares.
<i>Obs: Carcinomas de pulmão com linfonodos N3 são considerados irressecáveis.</i>
Metástases (M)
MX - Metástases não podem ser avaliadas
M0 - Sem metástases a distância
M1a - Presença de nódulos pleurais, derrame pleural maligno ou nódulos neoplásicos no pulmão contralateral
M1b - Metástases a distância

Quadro 3 - Estadiamento do carcinoma de pulmão de células não pequenas de acordo com a 7ª edição do TNM.

Estágio	Tumor	N	M
IA	T1a,T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a,T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1-T3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0,1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	T1-T3	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer T	M1a M1b

No presente estudo para a avaliação das lesões torácicas foram definidos os seguintes grupos de lesões:

- 1- Lesões pulmonares primárias para avaliação do descritor tamanho (T) em T1, T2, T3 e T4, incluindo os lobos superiores, lobos inferiores, lobo médio e língula;
- 2- Lesões linfonodais para avaliação do descritor linfonodo (N) incluindo as cadeias linfonodais N1, N2 e N3.

A presença de metástases foi classificada de acordo com a região acometida, obedecendo ao padrão de segmentação anatômica destes órgãos, sendo consideradas M1a as metástases intratorácicas e M1b as metástases extratorácicas ou à distância. Os seguintes grupos de lesões metastáticas foram definidos:

- 1- Lesões cranianas incluindo lesões encefálicas e da calota craniana – M1b;
- 2- Lesões cervicais incluindo todas as lesões de pescoço – M1b;

- 3- Lesões torácicas incluindo lesões mediastinais, pulmonares e pleurais
– M1a
- 4- Lesões abdominais e pélvicas incluindo lesões de fígado, baço, glândulas adrenais, pâncreas, rins, alças intestinais, peritoneais, retroperitoneais, mesentéricas e órgãos pélvicos incluindo a genitália
– M1b
- 5- Lesões ósseas incluindo coluna cervical, coluna dorsal, coluna lombar, sacro, bacia, costelas e ossos dos membros superiores e inferiores – M1b

Com base nos achados dos exames de imagem os pacientes foram estadiados e classificados conforme o sistema de estadiamento proposto pela AJCC (7 ed). Cada paciente foi estadiado de acordo com os achados dos exames de estadiamento convencional (PET-CT + RM do crânio), conforme os achados da RMCI e conforme o estadiamento final (resultado histopatológico + seguimento clínico-radiológico das lesões).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.8.1 Descrição dos Dados e do Estudo

A partir das informações coletadas da amostra foi confeccionado um banco de dados utilizando-se o programa de informática Excel ®. O estadiamento final de cada paciente foi obtido através dos resultados histopatológico ou seguimento clínico-radiológico das lesões. O estadiamento clínico realizado de rotina incluiu os exames de PET-CT + RM

do crânio, tendo como referência o sistema de estadiamento proposto pela AJCC (7ª edição). Da mesma forma foram avaliados os estádios clínicos da neoplasia, descritas pelos estádios I, II, III e IV através do exame de RMCI. Foi também avaliado qualitativamente o CAD sendo avaliado na forma categórica (0 versus demais valores). A avaliação quantitativa ocorreu através da mensuração dos valores atribuídos as regiões de interesse (ROI) de estudo na forma não categórica, no interior das lesões.

As análises foram realizadas através do programa SPSS 20.0 considerando nível de significância de 5%.

3.8.2 Etapas Das Análises Estatísticas.

A Análise Descritiva

Os resultados descritivos foram relatados utilizando frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e da obtenção de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis quantitativas.

Na análise estatística foi utilizado o teste t de Student (ou não paramétrico de Mann-Whitney, conforme indicação) para comparação de variáveis escalares. Em caso de três ou mais grupos foi utilizado o teste de Análise de Variância (ANOVA) ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para estudo das variáveis categóricas foram utilizadas tabelas 2 x 2 e 2 x 3, com avaliação da significância estatística pelo Teste do qui-quadrado de Pearson com correção de Yates ou Teste Exato de Fisher, quando indicado.

B Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos Positivo e Negativo e Acurácia

A sensibilidade foi calculada baseada na razão entre os resultados verdadeiro-positivos pelo total de lesões malignas. A especificidade foi calculada através da razão entre os resultados verdadeiro-negativos pelo total de lesões benignas. A acurácia foi calculada através da razão entre a soma dos resultados verdadeiro-positivos e verdadeiro-negativos pelo número total de lesões avaliadas. O valor preditivo positivo (VPP) foi calculado através da razão entre os resultados verdadeiro-positivos pelo número total de resultados positivos, e o valor preditivo negativo (VPN) pela razão entre os resultados verdadeiro-negativos pelo número total de resultados negativos (BANK e SCHMEHL 1989; BULYGIN e CHEPAIKIN 2003). Os valores da sensibilidade e especificidade variam entre 0 e 100% e o padrão-ouro de estadiamento definido foi aquele que teve o resultado histopatológico ou seguimento clínico-radiológico das lesões. Assim, quanto mais perto de 100%, mais indícios de que o resultado da RMCI possui o mesmo resultado do estadiamento convencional (PET-CT + RM de crânio).

C Correlação PET-CT + RM de crânio e RMCI

Desejou-se avaliar se, para o sistema de estadiamento convencional (PET-CT + RM de crânio), os menores valores encontrados no exame de RMCI estavam associados aos maiores valores de gravidade (estádios III e IV da neoplasia) e se os maiores valores encontrados no exame de RMCI

estavam associados aos menores valores de gravidade (estádios I e II da neoplasia).

Foi realizada também análise exploratória de dados através de medidas descritivas. O coeficiente de Kappa (K) foi utilizado para avaliar a concordância entre PET-CT + RM de crânio a RMCI e o estadiamento final (análise histológica e seguimento clínico-radiológico das lesões) e para as variáveis categóricas.

1 Opção 1 – Avaliação do Kappa.

A concordância entre os grupos de estadiamento clínico obtidos com o PET-CT + RM de crânio e a RMCI e os estadiamentos finais pela confirmação histológica e seguimento clínico-radiológico das lesões (I e II versus III e IV) na forma categórica foi avaliada a partir do cálculo dos coeficientes Kappa (KIM 2013). As classificações destes coeficientes correspondem às apresentadas no Quadro 4. Observa-se que quanto maior o valor, maior concordância entre o sistema de estadiamento convencional (PET CT + RM de crânio) e o estadiamento obtido pela RMCI ou o estadiamento final.

Quadro 4 - Avaliação do Kappa.

Kappa	Avaliação
< 0,20	Pobre
0,21 a 0,40	Razoável
0,41 a 0,60	Moderada
0,61 a 0,80	Boa
0,80 a 1,00	Muito boa

2 Opção 2 – Coeficiente de correlação

Nas comparações entre os valores do CAD das lesões encontrados e avaliados pelo exame de RMCI e o SUV das mesmas lesões encontrados e avaliados pelo exame de PET-CT foi empregado o coeficiente de correlação de Pearson ou coeficiente de Spearman, na dependência das variáveis apresentarem distribuição paramétrica ou não paramétrica respectivamente. Estes coeficientes fornecem uma medida da força de correlação linear entre duas variáveis contínuas e varia de -1 a $+1$ passando pelo zero. Assim, valores próximos de $+1$ indicaram correlação positiva forte e de -1 indicaram correlação negativa forte. Já valores de r próximo de zero indicaram falta de correlação entre as variáveis (ARTUSI et al. 2012; BISHARA e HITTNER 2012).

O coeficiente de correlação de Spearman também foi empregado para avaliar a correlação entre os resultados do PET-CT e da RM em relação à média geral de SUV e CAD.

Foram considerados estatisticamente significantes os resultados que tiveram probabilidade de erro tipo I menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$) Os

softwares utilizados foram: SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.2. SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA; SPSS for Windows (Statistical Package for the Social Sciences), versão 20.0 SPSS Inc, 1989-1999, Chicago, IL, USA.

3.9 ORÇAMENTO E FINANCIAMENTO

Os exames solicitados na rotina do estadiamento dos pacientes portadores de CPCNP no ACCCC foram cobertos pelas fontes pagadoras habituais. Em relação ao exame de RMCI, que não faz parte do protocolo padrão de estadiamento clínico dos pacientes portadores de CPCNP, foi obtido financiamento junto à entidade fomentadora de pesquisa FAPESP, despacho de **07/03/2012**, número do processo **2011/17558-9**, com a finalidade de cobrir os custos gerados pela realização deste exame.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

Dos 48 indivíduos estudados, 30 (62,5%) eram do sexo masculino e 18 (37,5%) eram do sexo feminino. Deste total, 36 (75,0%) tiveram o diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão e 12 (25,0%) tiveram o diagnóstico de carcinoma de células escamosas. Entre as mulheres 15 (31,25%) tiveram o diagnóstico histológico de adenocarcinoma e 3 (6,25%) tiveram o diagnóstico histológico de carcinoma de células escamosas. Entre os homens, 21 (43,75%) tiveram o diagnóstico histológico de adenocarcinoma e 9 (18,75%) tiveram o diagnóstico histológico de carcinoma de células escamosas, conforme demonstrado na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Frequência de distribuição do tipo histológico de acordo com o sexo.

ADC	n	(%)
Homens	21	43,75
Mulheres	15	31,25
Total ADC	36	75
CEC		
Homens	9	18,75
Mulheres	3	6,25
Total CEC	12	25
Total	48	100

ADC, adenocarcinoma; CEC, carcinoma de células escamosas; n, número total de pacientes.

A média de idade dos pacientes incluídos foi 62 (+/- 10) anos e a mediana foi de 62 anos. Nos pacientes com diagnóstico de CEC a média e mediana da idade foram 62,5 (+/- 10,3) anos e 59 anos, respectivamente. Nos pacientes com diagnóstico de ADC a média e mediana da idade foram 61,7 (+/- 9,6) anos e 62 anos, respectivamente, conforme demonstrado na

Tabela 4.

Tabela 4 - Média e Mediana da idade de acordo com o tipo histológico das lesões pulmonares primárias.

	n	Idade		p
		Média	Mediana	
CEC	12	62,5	59,0	0,61
ADC	36	61,7	62,0	

CEC, carcinoma de células escamosas; ADC, adenocarcinoma; n, número total de pacientes; p, valor da significância estatística

Em relação a localização das lesões primárias, 17 (35,4%) estavam localizadas no lobo superior direito (LSD), 12 (25,0%) estavam localizadas no lobo superior esquerdo (LSE), 11 (22,9%) estavam localizadas no lobo inferior esquerdo (LIE), 6 (12,5%) estavam localizadas no lobo inferior direito e duas (4,2%) estavam localizadas na língua, conforme demonstrado na

Tabela 5.

Tabela 5 - Frequência de distribuição por lobo pulmonar da localização das lesões primárias.

PD	n	(%)
Lobo Superior Direito	17	35,4
Lobo Inferior Direito	6	12,5
Lobo Médio	0	0
Total PD	23	47,9
PE		
Lobo Superior Esquerdo	12	25,0
Lobo Inferior Esquerdo	11	22,9
Língua	2	4,2
Total PE	25	52,1
Total	48	100

PD, pulmão direito; PE, pulmão esquerdo; n, número de lesões

Em relação aos hábitos de vida 83% dos pacientes eram fumantes com média de carga tabágica de 56 maços anos (+/- 26) anos. Em relação a comorbidades 28 (58%) pacientes apresentavam diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no momento do diagnóstico oncológico e apenas 2 (4,2%) pacientes apresentavam história pregressa de Tromboembolia Pulmonar (TEP).

4.2 DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DOS DESCRITORES TNM E DOS GRUPOS DE ESTADIAMENTO DE ACORDO COM A 7ª EDIÇÃO DO TNM

4.2.1 Fornecidos pela Confirmação Histológica ou Seguimento Clínico-Radiológico das Lesões

O estadiamento final foi determinado por procedimentos cirúrgicos em 20 (41,7%) pacientes, e por exames de diagnóstico por imagem, exames clínicos e seguimento associado ou não a biópsia em 28 (58,3%) pacientes.

A **Tabela 6** demonstra a distribuição das lesões de acordo com os descritores TNM, obtidos pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Tabela 6 - Distribuição das lesões de acordo com os descritores TNM, obtidos pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Descritor	N	(%)
T		
T1a	6	12,5
T1b	6	12,5
T2a	13	27,1
T2b	8	16,7
T3	10	20,8
T4	5	10,4
Total	48	100
N		
N0	18	37,5
N1	6	12,5
N2	10	20,8
N3	14	29,2
Total	48	100
M		
M0	23	47,9
M1a	5	10,4
M1b	20	41,7
Total	48	100

T, tamanho; N, linfonodo; M, metástase; n, número de pacientes

Em relação aos grupos de estadiamento final obtidos pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões os indivíduos apresentaram a seguinte distribuição: I-A com três (6,2%) indivíduos; I-B com dois (4,2 %) indivíduos; II-A com dois (4,2%) indivíduos; II-B com três (6,2%) indivíduos; III-A com 7 (14,6%) indivíduos; III-B com 6 (12,5%) indivíduos e IV com 25 (52,1%) indivíduos, conforme demonstrado na **Tabela 7**.

Tabela 7 - Distribuição das frequências de estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Estadio	Frequência (n)	Percentual (%)
IA	3	6,2
IB	2	4,2
IIA	2	4,2
IIB	3	6,2
IIIA	7	14,6
IIIB	6	12,5
IV	25	52,1
Total	48	100

Os estádios considerados avançados (III-A, III-B e IV) foram os mais frequentes com 38 (79,2%) indivíduos e os estádios considerados localizados (I-A, I-B, II-A e II-B) foram os menos frequentes com 10 (20,8%) indivíduos no total.

4.2.2 Fornecido pelos Exames de PET-CT + RM de Crânio e pelo Exame de RMCI

A **Tabela 8** demonstra a distribuição das lesões de acordo com a 7ª edição do TNM considerando o estadiamento clínico fornecido pelos exames de PET-CT e RM de crânio.

Tabela 8 - Distribuição das lesões de acordo com os descritores TNM, fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio.

Descritor	N	(%)
T		
T1a	6	12,5
T1b	5	10,5
T2a	16	33,3
T2b	8	16,7
T3	9	18,7
T4	4	8,3
Total	48	100
N		
N0	24	50
N1	3	6,3
N2	12	25
N3	9	18,7
Total	48	100
M		
M0	28	58,4
M1a	4	8,3
M1b	16	33,3
Total	48	100

T, tamanho; N, linfonodo; M, metástase; n, número de pacientes

Em relação aos grupos de estadiamento clínico fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio os indivíduos apresentaram a seguinte distribuição: I-A com 6 (12,4%) indivíduos; I-B com 4 (8,3 %) indivíduos; II-A com um (2,1%) indivíduo; II-B com 5 (10,4%) indivíduos; III-A com 6 (12,4%) indivíduos; III-B com 6 (12,4%) indivíduos e IV com 20 (42,0%) indivíduos, conforme demonstrado na **Tabela 9**.

Tabela 9 - Distribuição das frequências dos estadiamentos clínicos fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio.

Estádio	Frequência (n)	Percentual (%)
IA	6	12,4
IB	4	8,3
IIA	1	2,1
IIB	5	10,4
IIIA	6	12,4
IIIB	6	12,4
IV	20	42
Total	48	100

Os estádios considerados avançados (III-A, III-B e IV) foram os mais frequentes com 32 (66,7%) indivíduos e os estádios considerados localizados (I-A, I-B, II-A e II-B) foram os menos frequentes com 16 (33,3%) indivíduos no total.

A **Tabela 10** demonstra a distribuição das lesões de acordo com a 7ª Edição do TNM, considerando o estadiamento clínico fornecido pelos exames de RMCI.

Tabela 10 - Distribuição das lesões de acordo com os descritores TNM, fornecidos pelo exame de RMCI.

Descritor	n	(%)
T		
T1a	4	8,3
T1b	10	20,8
T2a	8	16,7
T2b	7	14,6
T3	13	27,1
T4	6	12,5
Total	48	100
N		
N0	18	37,5
N1	3	6,3
N2	11	22,9
N3	16	33,3
Total	48	100
M		
M0	24	50
M1a	0	0
M1b	24	50
Total	48	100

T, tamanho; N, linfonodo; M, metástase; n, número de pacientes

Em relação aos grupos de estadiamentos clínicos fornecidos pela RMCI os indivíduos apresentaram a seguinte distribuição: I-A com 4 (8,3%) indivíduos; I-B com 3 (6,3 %) indivíduos; II-A com um (2,1%) indivíduo; II-B com 3 (6,3%) indivíduos; III-A com 6 (12,4%) indivíduos; III-B com 7 (14,6%) indivíduos e IV com 24 (50%) indivíduos, conforme demonstrado na **Tabela 11**.

Tabela 11 - Distribuição das frequências dos estadiamentos clínicos fornecidos pelo exame da RMCI.

Estadio	Frequência (n)	Percentual (%)
IA	4	8,3
IB	3	6,25
IIA	1	2,1
IIB	3	6,25
IIIA	6	10,5
IIIB	7	14,6
IV	24	50
Total	48	100

Os estádios considerados avançados (III-A, III-B e IV) foram os mais frequentes com 37 (77,1%) indivíduos e os estádios considerados localizados (I-A, I-B, II-A e II-B) foram os menos frequentes com 11 (22,9%) indivíduos no total.

4.3 COMPARAÇÃO DOS ACHADOS DO PET-CT + RM DE CRÂNIO E DA RMCI

O tamanho médio do maior eixo das lesões pulmonares primárias foi de 48 mm (+/- 24) mm no exame de PET-CT e 50 mm (+/- 24) mm no exame de RMCI. O tamanho médio do menor eixo das lesões pulmonares primárias foi de 36 mm (+/- 17) mm no exame de PET-CT e 37 mm (+/- 18) mm no exame de RMCI, conforme demonstrado na **Tabela 12**.

Tabela 12 - Média e mediana dos maiores e menores tamanhos (eixos) das lesões primárias nos exames de PET-CT e RMCI

Exame	Variável	N	Mínimo	Pct 25	Média	Mediana	Pct 75	Máximo	Desvio padrão
PET	Tamanho maior	48	8	32	48	46	68	110	24
	Tamanho menor	48	8	24	36	33	50	75	17
Ressonância Magnética	Tamanho maior	47	10	34	50	50	70	115	24
	Tamanho menor	48	8	22	37	36	52	81	18

n, número total de pacientes

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os tamanhos das lesões quando medidas por ambos os métodos ($p > 0,05$), conforme demonstrado na **Tabela 13**.

Tabela 13 - A análise estatística comparativa dos maiores e menores tamanhos (eixos) das lesões pulmonares primárias entre os exames de PET-CT e RMCI não demonstrou alterações estatisticamente significativas.

Tamanho	PET-CT (mm)	RMCI (mm)	P
Maior diâmetro	48 (+/- 24)	50 (+/- 24)	0,58
Menor diâmetro	36 (+/- 17)	37 (+/- 18)	0,71

A média de SUV nas lesões pulmonares primárias foi de $6,28 \times 10^{-3}$ mm²/s +/- 2,31 e a média do CAD foi de $1,13 \times 10^{-3}$ mm²/s +/- 0,31.

Vinte e quatro (50%) pacientes foram identificados com comprometimento linfonodal pelo exame de PET-CT, e 30 (62,5%) pacientes foram identificados com comprometimento linfonodal pela a RMCI. A média

de SUV nos linfonodos comprometidos foi de 4,96 +/- 2,17 e a média do CAD foi $1,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ +/- 0,33.

De acordo com os exames de PET-CT + RM de crânio, 20 (41,7%) pacientes apresentavam metástases distribuídos em 4 (8,3%) pacientes classificados como M1a e 16 (33,3%) pacientes classificados como M1b. Segundo o exame de RMCI 24 (50%) pacientes apresentavam metástases classificadas como M1b. A média de SUV nas metástases foi de 4,18 +/- 1,92 e a média do CAD foi de $1,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ +/- 0,26.

A comparação entre as taxas de SUV e CAD foi realizada através da divisão de dois subgrupos de estadiamento: um de doença localizada (IA, IB, IIA e IIB) e outro de doença avançada (IIIA, IIIB e IV). A análise não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os valores de SUV e de CAD entre os subgrupos de cada método, com valores $p=0.10$ e $p=0.53$, respectivamente.

Conforme demonstrado na **Tabela 14**, a RMCI classificou um maior número de pacientes com EC IV demonstrando diferença estatisticamente significativa ($p<0,01$) enquanto os exames de PET-CT + RM de crânio classificaram um maior número de pacientes com EC IA, demonstrando diferença estatisticamente significativa ($p<0,01$). Nos demais estádios clínicos não foram encontrados diferenças estatisticamente significativas na comparação entre os exames.

Tabela 14 – Comparação entre as frequências dos grupos de estadiamento clínico fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio e pelo exame de RMCI.

Estadio	PET-CT + RM crânio		RMCI		p
	n	%	n	%	
IA	6	12,4	4	8,3	<0,01
IB	4	8,3	3	6,3	0,23
IIA	1	2,1	1	2,1	0,98
IIB	5	10,4	3	6,3	0,71
IIIA	6	12,4	6	12,4	0,57
IIIB	6	12,4	7	14,6	0,21
IV	20	42	24	50	<0,01
Total	48	100	48	100	

Ao dividir os pacientes em dois subgrupos de estadiamentos: doença localizada (estádios IA, IB, IIA e IIB) e doença avançada (estádios IIIA, IIIB e IV) a RMCI classificou um maior número de pacientes com doença avançada enquanto os exames de PET-CT + RM de crânio classificaram um maior número de pacientes com doença localizada, entretanto essa não foi estatisticamente significativa ($p=0,13$), conforme demonstrado na **Tabela 15**.

Tabela 15 - Comparação entre as frequências dos subgrupos de doença localizada e doença avançada de acordo com os estadiamentos clínicos fornecidos pelos exames de PET-CT + RM crânio e da RMCI.

Estadio	PET-CT + RM crânio		RMCI		p
	n	%	n	%	
Doença Localizada	16	33,3	11	22,9	0,13
Doença Avançada	32	66,7	37	77,1	

Doença localizada, estádios IA, IB, IIA e IIB; Doença avançada, estádios IIIA, IIIB e IV

Ao dividir os pacientes em três subgrupos de estadiamentos: doença localizada (estádios IA, IB, IIA e IIB), doença localmente avançada (estádios IIIA e IIIB) e doença sistêmica (estádio IV) a RMCI classificou um maior número de pacientes com doenças sistêmica e avançada enquanto os exames de PET-CT + RM de crânio classificaram um maior número de pacientes com doença localizada, sem demonstrar diferenças estatisticamente significativas ($p>0,05$), conforme demonstrado na **Tabela 16**.

Tabela 16 - Comparação entre as frequências dos subgrupos de doença localizada, doença localmente avançada e doença sistêmica conforme os estadiamentos clínicos fornecidos exames de PET-CT + RM de crânio e pela RMCI.

Estadio	PET-CT + RM crânio		RMCI		p
	n	%	n	%	
Doença localizada	16	33,3	11	22,9	0,12
Doença localmente avançada	12	24,8	13	27,1	0,32
Doença sistêmica	20	42,0	24	50	0,27

Doença Localizada, estádios IA + IB, + IIA + IIB; Doença Localmente avançada, Estádios IIIA + IIIB; Doença sistêmica, estágio IV

4.4 ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO PET-CT + RM DE CRÂNIO E DA RMCi CONSIDERANDO A CONFIRMAÇÃO HISTOLÓGICA OU O SEGUIMENTO CLÍNICO-RADIOLÓGICO DAS LESÕES

O resultado geral da análise dos estudos da PET-CT + RM de crânio demonstrou que houve discordância em 13 (27,08%) pacientes quando este método foi confrontado com os resultados histológicos e seguimentos clínicos das lesões:

Ocorrência de resultados falso-positivos:

- 1- Um paciente foi classificado como EC IV, por captação anômala do FDG interpretada como irregular sendo classificado como M1b (bacia). O estágio final foi o IB;
- 2- Um paciente foi classificado como EC IV, por captação anômala do FDG interpretada como irregular sendo classificado como M1b (glândula adrenal). O estágio final foi o IIA;

Ocorrência de resultados falso-negativos:

- 1- Um paciente foi classificado como EC IIA, por não caracterização de lesão M1b (costela). O estágio final foi o IV;
- 2- Um paciente foi classificado como EC IIIB, por não caracterização de lesão M1b (costela). O estágio final foi o IV;
- 3- Um paciente foi classificado como EC IA, por não caracterização de lesão M1b (partes moles da região dorsal). O estágio final foi o IV;

- 4- Um paciente foi classificado como estágio IA, por não caracterização de lesão M1b (coluna dorsal). O estágio final foi o IV.
- 5- Dois pacientes foram classificados como EC IIB, por não caracterização de lesão M1b (coluna e fêmur). O estágio final foi o IV.
- 6- Um paciente foi classificado como EC IA, por não caracterização de lesão N1. O estágio final foi o IIA.
- 7- Um paciente foi classificado como EC IB, por não caracterização de lesão N2. O estágio final foi o IIIA.
- 8- Um paciente foi classificado como EC IB, por não caracterização de lesão N1. O estágio final foi o IIB.
- 9- Um paciente foi classificado como EC IB, por não caracterização de lesão N3. O estágio final foi o IIIB.
- 10- Um paciente foi classificado como EC IIB, por não caracterização de lesão N2. O estágio final foi o IIIA.

Considerando a divisão em 2 subgrupos de pacientes, um com doença localizada (estádios IA, IB, IIA e IIB) e outro com doença avançada (estádios IIIA, IIIB e IV), os exames de PET-CT + RM de crânio classificaram 7 (16,6%) pacientes portadores de doença avançada como portadores de doença localizada e dois (4,2%) pacientes portadores de doença localizada como portadores de doença avançada.

Considerando a divisão em 3 subgrupos de pacientes, um com doença localizada (estádios IA, IB, IIA e IIB), um com doença localmente avançada (IIIA e IIIB) outro com doença sistêmica (estádio IV), o PET-CT + RM de

crânio classificaram quatro (8,3%) pacientes portadores de doenças localizadas como portadores de doença sistêmica, três (6,3%) pacientes portadores de doença localizada como portadores de doença localmente avançada e dois (4,2%) pacientes portadores de doença localizada classificados como portadores de doença sistêmica.

As de taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para o estadiamento N através do PET-CT + RM de crânio foram: 82,8%, 100,0%, 100,0%, 79,2% e 89,6 %, respectivamente.

As de taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para o estadiamento M através do PET-CT + RM de crânio foram: 75,0%, 91,7%, 90,0%, 78,6% e 83,3 %, respectivamente.

O resultado geral da análise dos estudos da RMCI demonstrou que houve discordância em 9 (18,8%) pacientes quando este método foi confrontado com os resultados histológicos e os seguimentos clínicos das lesões:

Ocorrência de resultados falso-positivos:

- 1- Um paciente foi classificado como EC IIIB, por alteração de sinal interpretada como irregular sendo classificado como N3. O estágio final foi o IIIA;
- 2- Um paciente foi classificado como EC IV, por alteração de sinal interpretada como irregular sendo classificado como M1b (linfonodo retroperitoneal). O estágio final foi o IIIB;

- 3- Dois pacientes foram classificados como EC IIIB, por alterações de sinal interpretadas como irregulares sendo classificado como N3. O estágio final foi IIIA;
- 4- Um paciente foi classificado como EC IV, por alteração de sinal interpretada como irregular sendo classificado como M1b (fêmur). O estágio final foi o IA;
- 5- Um paciente foi classificado como EC IV, por alteração de sinal interpretada como irregular sendo classificado como M1b (glândula adrenal). O estágio final foi o IIA.

Ocorrência de resultados falso-negativos:

- 1- Um paciente foi classificado como EC IIIA, por não caracterização de lesão M1b (mesentério). O estágio final foi o IV;
- 2- Um paciente foi classificado como EC IIIA, por não caracterização de lesão N3. O estágio final foi o IIIB;
- 3- Um paciente foi classificado como EC IB, por não caracterização de lesões M1a (nódulo vidro-fosco contra-lateral). O estágio final foi o IV.

Considerando a divisão em 2 subgrupos de pacientes, um com doença localizada (estádios IA, IB, IIA e IIB) e outro com doença avançada (estádios IIIA, IIIB e IV), o exame de RMCI classificou 7 (16,6%) pacientes portadores de doença avançada como portadores de doença localizada e dois (4,2%) pacientes portadores de doença localizada como portadores de doença avançada.

Considerando a divisão em 3 subgrupos de pacientes, um com doença localizada (estádios IA, IB, IIA e IIB), um com doença localmente avançada (IIIA e IIIB) outro com doença sistêmica (estádio IV), a RMCI classificou dois pacientes portadores de doenças localizadas como portadores de doença sistêmica, um paciente portador de doença localmente avançada como portador de doença sistêmica, um paciente portador de doença sistêmica como portador de doença localizada e dois pacientes portadores de doenças sistêmicas como portadores de doença localmente avançada.

As de taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para o estadiamento N através da RMCI foram: 96,42%, 85,0%, 90,0%, 94,44% e 91,66 %, respectivamente. As de taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para o estadiamento M através da RMCI foram: 87,50%, 88,0%, 87,50%, 91,66% e 89,58 %, respectivamente.

A **Tabela 17** demonstra a comparação das taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, e acurácia entre os exames de PET-CT + RM de crânio e a RMCI para o estágio N, considerando o resultado histológico e o seguimento clínico-radiológico das lesões. Para o estágio N o exame de PET-CT + RM de crânio foi mais específico ($p=0,04$) e o exame de RMCI foi mais sensível ($p=0,04$).

Tabela 17 - Comparação entre as taxas de Sensibilidade, Especificidade, VPP, VPN, e acurácia dos exames de PET-CT + RM de crânio e a RMCI para o estágio N, considerando a confirmação histológica e o seguimento clínico-radiológico das lesões.

Parâmetro	PET-CT + RM crânio		RMCI		P
	n	%	n	%	
Sensibilidade	24/29	82,8	27/28	96,42	0,04
Especificidade	19/19	100	17/20	85,0	0,04
VPP	24/24	100	27/30	90	0,06
VPN	19/24	79,2	17/18	94,4	0,08
Acurácia	43/48	89,6	44/48	91,7	0,36

VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

A **Tabela 18** demonstra a comparação das taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, e acurácia entre os exames de PET-CT + RM de crânio e a RMCI para o estágio M, considerando o resultado histológico e o seguimento clínico-radiológico das lesões. Não houve diferenças estatisticamente significativas no desempenho dos exames ($p > 0,05$).

Tabela 18 - Comparação das taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, e acurácia entre os exames de PET-CT + RM de crânio e a RMCI para o estágio M, considerando a confirmação histológica e o seguimento clínico-radiológico das lesões.

Parâmetro	PET-CT + RM crânio		RMCI		P
	n	%	n	%	
Sensibilidade	18/24	75	21/24	87,50	0,13
Especificidade	22/24	91,7	22/25	88,0	0,34
VPP	18/20	90	21/24	87,5	0,40
VPN	22/28	78,6	22/24	91,70	0,09
Acurácia	40/48	83,3	43/48	89,60	0,81

VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

4.5 CONCORDÂNCIA ENTRE OS ESTADIAMENTOS CLÍNICOS FORNECIDOS PELOS EXAMES DE PET-CT + RM DE CRÂNIO E PELO EXAME DE RMCI E O ESTADIAMENTO FINAL FORNECIDO PELA CONFIRMAÇÃO HISTOLÓGICO OU O SEGUIMENTO CLÍNICO-RADIOLÓGICO DAS LESÕES

A **Tabela 19** demonstra a concordância entre o estadiamento clínico fornecido pelo exame de PET-CT + RM de crânio e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Tabela 19 - Concordância entre o estadiamento clínico fornecido pelo PET-CT + RM de crânio e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Estadiament o PET-CT + RM crânio	Estadiamento Final								p	Concordância (%)	Kappa (IC95%)	p
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	III B	IV	Total				
IA	3	0	1	0	0	0	2	6	0,15	94	0,64(0,27-1,01)	0,00
IB	0	1	0	1	1	1	0	4	0,20	92	0,29(-0,20-0,79)	0,03
IIA	0	0	0	0	0	0	1	1	0,15	92	0,03(-0,08-0,02)	0,80
IIB	0	0	0	2	1	0	2	5	0,23	92	0,46(0,02-0,90)	0,01
IIIA	0	0	0	0	5	0	1	6	0,50	96	0,81(0,56-1,06)	0,00
IIIB	0	0	0	0	0	5	1	6	0,50	96	0,81(0,56-1,06)	0,00
IV	0	1	1	0	0	0	18	20	0,15	81	0,63(0,41-0,84)	0,00
Total	3	2	2	3	7	6	25	48\48		71	0,60(0,44-0,77)	0,00

A **Tabela 20** demonstra a concordância entre o estadiamento clínico fornecido pelo exame de RMCI e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Tabela 20 - Concordância entre o estadiamento clínico fornecido pela RMCI e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Estad. RMCI	Estadiamento Final								p	Concordância	Kappa (IC95%)	p
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	Total				
IA	3	0	0	0	0	0	1	4	0,35	98	0,85(0,55-1,14)	0,00
IB	0	2	0	0	0	0	1	3	0,32	94	0,37(-0,19-0,93)	0,01
IIA	0	0	1	0	0	0	0	1	0,15	96	0,48(-0,12-1,08)	0,00
IIB	0	0	0	3	0	0	0	3	0,50	100	1(1-1)	0,00
IIIA	0	0	0	0	4	1	1	6	0,50	92	0,62(0,28-0,96)	0,00
IIIB	0	0	0	0	3	4	0	7	0,38	90	0,81(0,56-1,06)	0,00
IV	1	0	1	0	0	1	22	24	0,42	85	0,71(0,51-0,91)	0,00
Total	3	2	2	3	7	6	25	48\48		77	0,67(0,05-0,84)	0,00

A **Tabela 21** demonstra a concordância entre os subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada ou doença avançada e fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Tabela 21 - Concordância entre os subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada ou doença avançada e fornecidos pelos exames de PET-CT + RM de crânio e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Estádio	PET-CT + RM		Estadiamento		p	Concordância (%)	Kappa (IC 95%)	p
	crânio		Final					
	N	%	n	%				
Doença localizada	16	33,3	10	20,8	0,12	81	0,54(0,29-0,80)	0,00
Doença avançada	32	66,7	38	79,2				
Total	48	100	48	100				

Doença localizada, estádios IA, IB, IIA e IIB; Doença avançada, estádios IIIA, IIIB e IV

A **Tabela 22** demonstra a concordância entre os subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada ou doença avançada e fornecidos pelos exames de RMCI e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Tabela 22 - Concordância entre os subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada ou doença avançada e fornecidos pelos exames de RMCI e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Estádio	RMCI		Estadiamento		p	Concordância (%)	Kappa (IC 95%)	p
	Final		Final					
	n	%	n	%				
Doença localizada	11	22,9	10	20,8	0,50	88	0,65(0,39-0,90)	0,00
Doença avançada	37	77,1	38	79,2				
Total	48	100	48	100				

Doença localizada, estádios IA, IB, IIA e IIB; Doença avançada, estádios IIIA, IIIB e IV

A **Tabela 23** demonstra a concordância entre os subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada, doença localmente avançada e doença sistêmica fornecida pelos exames de PET-CT + RM de crânio e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Tabela 23 - Concordância entre os subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada, doença localmente avançada e doença sistêmica fornecida pelos exames de PET-CT + RM de crânio e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Estádio	PET-CT + RM		Estadiamento		P	Concordância (%)	Kappa (IC 95%)	p
	crânio		Final					
	n	%	n	%				
Doença localizada	16	33,3	10	20,8	0,13	81	0,54(0,29-0,80)	0,00
Doença localmente avançada	12	24,8	13	27,1	0,50	92	0,78(0,57-0,99)	0,00
Doença sistêmica	20	42,0	25	52,1	0,15	81	0,63(0,41-0,84)	0,00
Total	48	100	48	100		77	0,64(0,46-0,83)	0,00

Doença localizada, estádios IA + IB, + IIA + IIB; Doença localmente avançada, estádios IIIA + IIIB; Doença sistêmica, estágio IV

A **Tabela 24** demonstra a concordância entre os subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada, doença localmente avançada e doença sistêmica fornecida pelo exame de RMCI e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Tabela 24 - Concordância entre os subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada, doença localmente avançada e doença sistêmica fornecida pelo exame de RMCI e o estadiamento final obtido pela confirmação histológica ou seguimento clínico-radiológico das lesões.

Estádio	RMCI		Estadiamento		P	Concordância (%)	Kappa (IC 95%)	p
	n	%	n	%				
Doença localizada	11	22,9	10	20,8	0,50	88	0,65(0,39-0,90)	0,00
Doença localmente avançada	13	27,1	13	27,1	0,41	94	0,84(0,66-1,01)	0,00
Doença sistêmica	24	50,0	25	52,1	0,42	85	0,71(0,51-0,91)	0,00
Total	48	100	48	100		83	0,73(0,56-0,90)	0,00

Doença localizada, estádios IA + IB, + IIA + IIB; Doença localmente avançada, estádios IIIA + IIIB; Doença sistêmica, estágio IV

4.6 CONCORDÂNCIA ENTRE OS EXAMES DE PET-CT + RM DE CRÂNIO E O EXAME DE RMCI

A **Tabela 25** demonstra a concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame de RMCI para a avaliação dos descritores T, N e M. A percentagem de concordância para o descritor T foi de 58,0 % e o índice kappa de 0,50 (0,33-0,66) classificada como moderada. A percentagem de concordância para o descritor N foi de 56% e o índice kappa de 0,36 (0,17-0,56) classificada como razoável. A percentagem de concordância para o descritor M foi de 77% e o índice Kappa de 0,58 (0,38-0,78) classificada como moderada. Em uma avaliação mais detalhada os seguintes descritores foram classificados com uma boa correlação entre os métodos: T1a com 0,78 (0,48-1,00); T1b com 0,61 (0,32-0,91); T4 com 0,78 (0,48-1,00) e M1b

com 0,63 (0,42-0,84). A correlação para os descritores T2a e T3 foi classificada como moderada com índices Kappa de 0,53 (0,29-0,78) e 0,46 (0,17-0,75), respectivamente. A correlação para os descritores N1 e N3 foi classificada como razoável com índices Kappa de 0,37 (-0,19-0,92) e 0,3 (0,01-0,58) respectivamente. Não houve correlação para o descritor N2.

Tabela 25 - Concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame de RMCI para a avaliação dos descritores TNM.

Descritor	PET-CT + RM crânio		RMCI			Concordância (%)	Kappa (IC95%)	p
	n	(%)	n	(%)				
T								
T1a	6	12,5	4	8,3	0,75	96	0,78 (0,48-1,00)	0,00
T1b	5	10,5	10	20,8	0,08	90	0,61 (0,32-0,91)	0,00
T2a	16	33,3	8	16,7	0,97	81	0,53 (0,29-0,78)	0,00
T2b	8	16,7	7	14,6	0,61	73	-0,03 (-0,29-0,24)	0,86
T3	9	18,7	13	27,1	0,17	81	0,46 (0,17-0,75)	0,01
T4	4	8,3	6	12,5	0,25	96	0,78 (0,48-1,00)	0,00
Total	48	100	48	100		58	0,50 (0,33-0,66)	0,00
N								
N0	24	50	18	37,5	0,89	75	0,489 (0,24-0,73)	0,01
N1	3	6,3	3	6,3	0,50	94	0,37 (-0,19-0,92)	0,09
N2	12	25	11	22,9	0,06	73	0,26 (-0,05-0,56)	0,07
N3	9	18,7	16	33,3	0,05	71	0,30 (0,01-0,58)	0,03
Total	48	100	48	100		56	0,36 (0,17-0,56)	0,00
M								
M0	28	58,4	24	50	0,79	81	0,63 (0,41-0,84)	0,00
M1a	4	8,3	0	0	0,98	92	0	
M1b	16	33,3	24	50	0,04	81	0,63 (0,42-0,84)	0,00
Total	48	100	48	100		77	0,58 (0,38-0,78)	0,00

A **Tabela 26** demonstra a concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame de RMCI na classificação dos grupos de estadiamento. Os exames de PET-CT + RM de crânio e a RMCI apresentaram uma correlação global considerada boa (Kappa=0,63; 0,48-0,79) na avaliação dos grupos de estadiamento clínico IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV.

Tabela 26 - Concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame de RMCI na classificação dos grupos de estadiamento.

Estádio	PET-CT + RM crânio		RMCI		P	Concordância (%)	Kappa (IC 95%)	p
	n	%	n	%				
IA	6	12,4	4	8,3	0,25	96	0,78 (0,48-1,07)	0,00
IB	4	8,3	3	6,3	0,35	90	0,23 (-0,23-0,69)	0,11
IIA	1	2,1	1	2,1	0,50	96	-0,02 (-0,05-0,01)	0,88
IIB	5	10,4	3	6,3	0,23	92	0,46 (0,02-0,90)	0,01
IIIA	6	12,4	6	12,4	0,50	96	0,81 (0,56-1,06)	0,00
IIIB	6	12,4	7	14,6	0,38	85	0,38 (0,01-0,75)	0,01
IV	20	42	24	50	0,21	92	0,83 (0,68-0,99)	0,00
Total	48	100	48	100		73	0,63 (0,48-0,79)	0,00

A Tabela 27 demonstra a concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame de RMCI nos subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada (estádios IA, IB, IIA, IIB) ou doença avançada (estádios IIIA, IIIB e IV). A percentagem de concordância global foi de 90% e os métodos apresentaram uma concordância considerada boa (kappa=0,75; 0,54-0,95).

Tabela 27 - Concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame da RMCI nos subgrupos de estadiamento classificados como doença localizada ou doença avançada.

Estádio	PET-CT + RM		RMCI		p	Concordância (%)	Kappa (IC95%)	p
	crânio		n	%				
	n	%	n	%				
Doença localizada	16	33,3	11	22,9	0,13	90	0,75 (0,54-0,95)	0,00
Doença avançada	32	66,7	37	77,1				
Total	48	100	48	100				

Doença localizada, estádios IA, IB, IIA e IIB; Doença avançada, estádios IIIA, IIIB e IV

Ao dividir os pacientes em três subgrupos de estadiamentos: doença localizada (estádios IA, IB, IIA e IIB), doença localmente avançada (estádios IIIA, e IIIB) e doença sistêmica (estádio IV) a RMCI classificou um maior número de pacientes com doença localmente avançada e doença sistêmica com 13 (27,1%) pacientes e 24 (50%) pacientes, respectivamente, enquanto que os exames de PET-CT + RM de crânio classificaram um maior número de pacientes com doença localizada com 16 (33,3%) pacientes, sem diferenças estatisticamente significativa ($p > 0,05$). A percentagem de concordância global foi de 85% e ambos os métodos apresentaram uma concordância considerada boa (Kappa=0,78; 0,62-0,93) na avaliação destes subgrupos, conforme demonstrado na **Tabela 28**.

Tabela 28 - Concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame de RMCI nos subgrupos de estadiamento classificados como doenças localizada, localmente avançada e sistêmica.

Estádio	PET-CT + RM		RMCI		p	Concordância (%)	Kappa (IC 95%)	p
	crânio							
	n	%	n	%				
Doença localizada	16	33,3	11	22,9	0,13	90	0,75 (0,54-0,95)	0,00
Doença localmente avançada	12	25,0	13	27,1	0,41	90	0,73 (0,51-0,95)	0,00
Doença sistêmica	20	41,7	24	50,0	0,21	92	0,83 (0,68-0,99)	0,00
Total	48	100	48	100		85	0,78 (0,62-0,93)	

Doença localizada, estádios IA + IB, + IIA + IIB; Doença localmente avançada, estádios IIIA + IIIB; Doença sistêmica, estágio IV

A média de SUV nas lesões pulmonares primárias (descritor T) foi de 6,28 +/- 2,31 e a média do CAD foi de $1,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ +/- 0,31. O coeficiente de correlação de Spearman entre as duas variáveis foi de -0,54 (p=0,57) indicando que não existe correlação linear entre as duas variáveis.

A média de SUV para os linfonodos comprometidos (descritor N) foi de 4,96 +/- 2,17 e a média do CAD foi $1,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ +/- 0,33. O coeficiente de correlação de Spearman entre as duas variáveis foi de -0,13 (p=0,10) indicando que não existe correlação linear entre as duas variáveis.

A média de SUV para as metástases (descritor M) foi de 4,18 +/- 1,92 e a média do CAD foi de $1,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ +/- 0,26. O coeficiente de correlação de Spearman entre as duas variáveis foi de -0,21 (p=0,62) indicando que não existe correlação linear entre as duas variáveis.

A Tabela 29 demonstra a distribuição da média dos valores de SUV obtidos com o exame de PET-CT e a média dos valores do CAD obtidos

com o exame de RMCI, de acordo com os descritores TNM. Foi calculado o coeficiente de Spearman para cada descritor, não sendo demonstrado correlação linear entre as variáveis. Ou seja, valores elevados de SUV não implicaram em valores reduzidos de CAD.

Tabela 29 – Distribuição da média dos valores de SUV e do CAD de acordo com os descritores TNM.

Descritor	SUV	CAD	Coefficiente Spearman	p
T	6,28 +/- 2,31	$1,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,31$	0,54	0,57
N	4,96 +/- 2,17	$1,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,33$	-0,13	0,10
M	4,18 +/- 1,92	$1,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0,26$	-0,21	0,62

As figuras 12, 13 e 14 são exemplos de exames de RMCI realizados em pacientes no presente estudo.

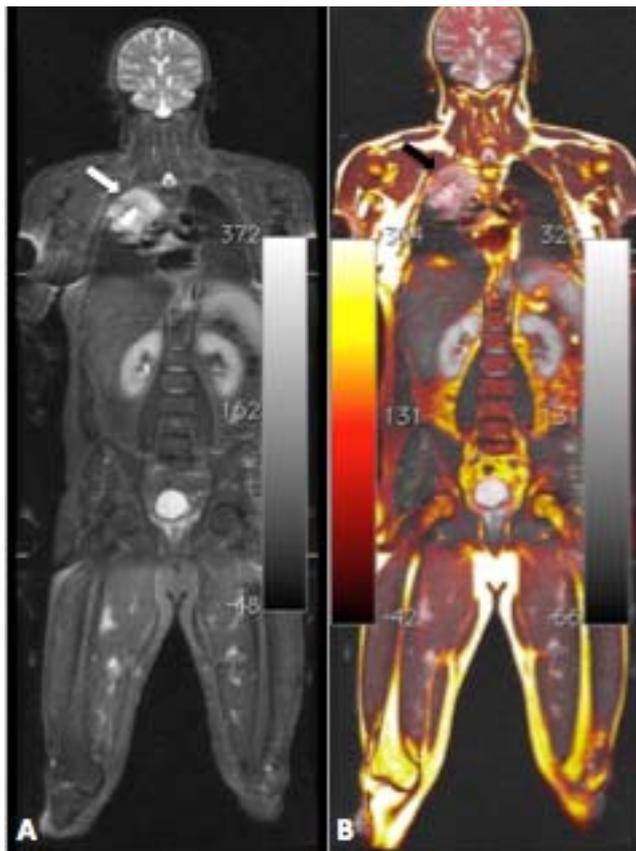


Figura 12 – Exemplo de exame de RMCI de um paciente do sexo masculino, 63 anos portador de um adenocarcinoma de lobo superior direito. A) Sequência STIR no plano coronal demonstrando a lesão hiperintensa no lobo superior direito (seta branca). B) Fusão das imagens anatômicas do corpo inteiro da sequência ponderada em T1 (escala de cinza) com as imagens funcionais da sequência ponderada em difusão (escala colorida).

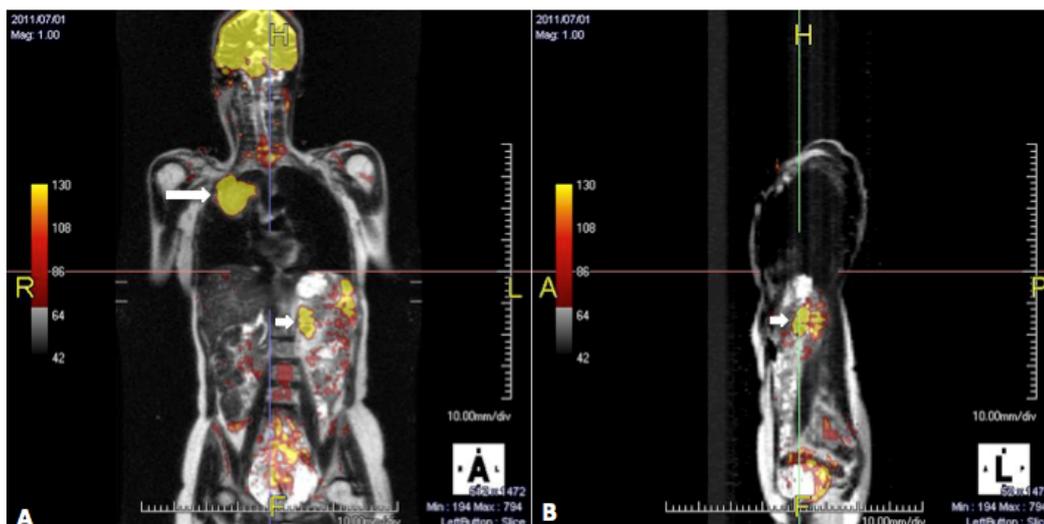


Figura 13 – Exemplo de exame de RMCI de um paciente do sexo masculino, 66 anos portador de um carcinoma espino celular (CEC) do lobo superior direito. Neste exame houve a fusão das imagens anatômicas do corpo inteiro obtidas na sequência ponderada em T1 (escala de cinza), com as imagens funcionais obtidas na sequência ponderada em difusão (escala colorida). A) RMCI no plano coronal. Observa-se lesão do lobo superior direito (seta longa) com hipersinal (amarelo) denotando restrição à difusão pelas moléculas de água. Observa-se outra lesão de características semelhantes localizada na adrenal esquerda (seta curta), suspeita de metástase. B) RMCI no plano sagital demonstrando a lesão da glândula adrenal esquerda (seta curta). A biópsia confirmou o diagnóstico de metástase de CEC.

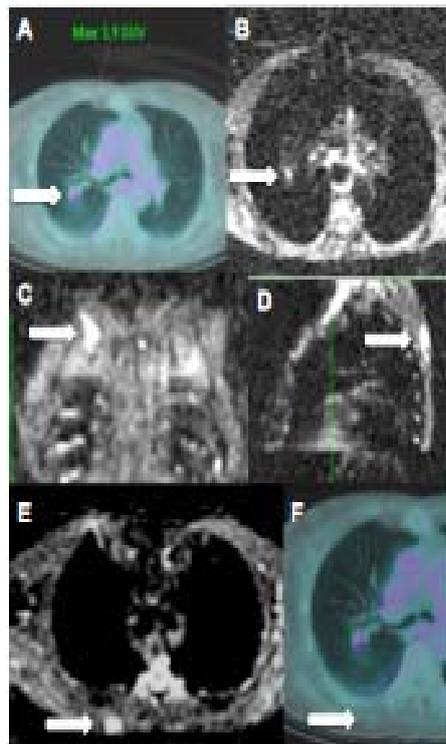


Figura 14 – Exemplo de exame de RMCI positivo e PET-CT negativo. Paciente de 69 anos do sexo masculino com nódulo sólido irregular no lobo superior direito, medindo 1,9 cm no maior diâmetro e com diagnóstico histológico de adenocarcinoma. A) No exame de PET-CT o nódulo demonstra discreta captação pelo FDG (seta), sem sinais de metástases neste estudo. Estádio clínico T1aN0M0. B) Exame de RMCI na sequência de difusão, demonstrando que o nódulo pulmonar demonstra hipersinal irregular (seta). (C), D) e E) RMCI, sequências de difusão nos planos coronal, sagital e axial, respectivamente. Observa-se outra lesão na topografia da musculatura dorsal (setas brancas), suspeita de metástase. F) A lesão muscular não foi evidenciada no exame de PET-CT (seta). A biópsia confirmou o diagnóstico de metástase de adenocarcinoma pulmonar.

5 DISCUSSÃO

Nos últimos anos o equipamento de RM vem se tornando disponível em diversos centros de saúde, possibilitando a realização de estudos mais avançados como a difusão, a perfusão e a RMCI na avaliação dos pacientes oncológicos. Recentes estudos demonstram que esta ferramenta pode atuar como uma alternativa aos métodos tradicionais (LI et al. 2012; e MARZOLINI et al. 2012). A possibilidade da fusão entre imagens morfológicas e funcionais, com desempenho semelhante ao desempenho do PET-CT, permite que esta técnica possa ser oferecida como alternativa ao estadiamento clínico dos pacientes oncológicos e portadores de CPCNP, sobretudo naqueles locais ou serviços que não dispõem do equipamento de PET-CT.

Segundo HOCHHEGGER et al. (2010) as principais vantagens na aplicação da RMCI em oncologia e na avaliação dos pacientes portadores de CPCNP, sustentam-se: 1- na avaliação do estágio M de pacientes portadores de CPCNP através da técnica de difusão com níveis de acurácia semelhante ao exame do PET-CT; 2- na avaliação do estágio N de pacientes portadores de CPCNP com sensibilidade superior ao PET-CT, tendo como referencia a avaliação por paciente; 3- na avaliação de metástases a distância, com elevada sensibilidade quando comparado ao PET-CT, especialmente em tumores que disseminam para o fígado, ossos e cérebro; 4- na avaliação de pacientes pediátricos, com a vantagem de não

conter os riscos da radiação ionizante; 5- no estadiamento de neoplasias hematológicas como o mieloma múltiplo, fornecendo avaliação adequada da medula óssea e 6- na avaliação da resposta terapêutica.

Poucos estudos da literatura compararam o desempenho do PET-CT e da RMCI na avaliação de pacientes oncológicos e portadores de CPCNP. CAFAGNA et al. (2012) realizaram um estudo retrospectivo em 38 pacientes portadores de tumores malignos para avaliar a acurácia diagnóstica da RMCI tendo o PET-CT, como referência. A RMCI detectou 255 lesões enquanto o PET-CT detectou 184, demonstrando uma discordância estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Alguns resultados desse estudo foram semelhantes ao estudo atual. Por exemplo, não houve correlação entre os valores de SUV e CAD nas lesões positivas e não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) na avaliação nas dimensões das lesões entre os dois métodos, tendo como referência a média.

Uma vez que o PET-CT apresenta grande eficácia na avaliação oncológica para o estadiamento TNM, costuma ser o método de escolha no momento do estadiamento de diversas neoplasias. Por outro lado, a RM vem demonstrando grande eficácia na avaliação complementar, como por exemplo, na pesquisa de metástases cerebrais de pacientes portadores de adenocarcinoma de pulmão. O estudo de LEE et al. (2009) demonstraram níveis de sensibilidade superior ao PET-CT (88% versus 24%; $p < 0,001$) nesta avaliação, identificando 36,3% de lesões adicionalmente ao PET-CT. A explicação para esta diferença se baseia no fato de haver uma captação intensa e difusa do FDG pelo parênquima cerebral, o que dificulta a

identificação de lesões focais suspeitas de malignidade. Atualmente, quando disponível, é recomendada a avaliação complementar com RM de crânio no estadiamento do CPCNP. Ambos os exames fazem parte da avaliação dos pacientes portadores de CPCNP não metastático no ACCCC. Portanto, a possibilidade da avaliação do corpo inteiro no momento da realização da RM de crânio torna-se factível e atraente nesta população por fornecer algumas vantagens diretas e indiretas como redução do número visitas ao setor de imagem, redução do número de exames, redução de custos e redução da exposição a radiação ionizante.

O estudo de SOMMER et al. (2012) compararam o estágio clínico obtido através dos exames de PET-CT e da RMCI com o estágio patológico. Eles demonstraram uma acurácia maior para a RM (63%) em relação ao PET-CT (56%), porém sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,6$). Segundo os autores, esse foi o primeiro estudo que avaliou a acurácia da avaliação T através da RM. Em relação ao PET-CT os resultados estiveram de acordo com a acurácia de 64% para a avaliação T encontrada no estudo de SUBEDI et al. (2009). Nesse estudo o PET-CT influenciou o manejo oncológico de 41% dos pacientes com câncer de pulmão. No presente estudo, considerando os resultados histológicos e seguimento clínico das lesões, os exames de PET-CT + RM de crânio classificaram quatro (8,3%) pacientes portadores de doença avançada como portadores de doença localizada e três (6,25%) pacientes portadores de doença localizada como portadores de doença avançada. A RMCI classificou um paciente (2,1%) portador de doença avançada como portador de doença localizada e

classificou dois (4,15%) pacientes portadores de doenças localizadas como portadores de doença avançada. Estas discordâncias têm impacto decisivo no manejo oncológico adequado, pois, o estadiamento correto possibilita a escolha do tratamento mais apropriado como demonstrado na experiência japonesa publicada no estudo de NARUKE et al. (2001). Nesse estudo foram avaliados prognóstico e sobrevivência de 3034 pacientes portadores de câncer de pulmão e submetidos à ressecção cirúrgica da lesão primária, de acordo com a classificação TNM de 1997. O estadiamento pós-cirúrgico foi mais preciso, encontrou diferenças estatisticamente significativas nas taxas de sobrevida em 5 anos para todos os estádios, exceto entre os estádios IA e IB. Por outro lado, o estadiamento clínico não foi capaz de encontrar diferenças estatisticamente significativas para as taxas de sobrevida em 5 anos entre os estádios IB e IIA, IIA e IIB e IIIA e IV.

O erro do estadiamento clínico dos pacientes portadores de CPCNP é decisivo na escolha de um tratamento inadequado. Pacientes portadores de doença localizada devem ser submetidos a tratamentos mais invasivos e potencialmente curativos, enquanto que, pacientes portadores de doença avançada ou sistêmica devem ser poupados de procedimentos mais agressivos ou que ofereçam poucas vantagens terapêuticas para este estadiamento. Por outro lado, o estadiamento patológico só pode ser determinado em um número reduzido de pacientes, uma vez que a maioria dos pacientes costuma apresentar doença em estágios avançados na época do diagnóstico, como demonstrado no estudo de FLOOD (2005). Nesse estudo o autor aborda o aspecto relevante de classificar corretamente o

estadiamento para se oferecer o tratamento mais apropriado. Os pacientes classificados como estágio IV (doença metastática a distância) ou com estágio IIIB (doença localmente avançada e irressecável) habitualmente não podem ser tratados cirurgicamente ou com radioterapia alvo. O tratamento sistêmico com emprego de quimioterápicos costuma ser a opção mais adequada.

No estudo atual, o estadiamento final foi determinado por procedimentos cirúrgicos em 20 (41,7%) pacientes, e por exames de diagnóstico por imagem e exames clínicos ou de seguimento associado com biópsia percutânea em 28 (58,3%) pacientes. A maioria dos pacientes (79,2%) apresentou doença localmente avançada (estádios IIIA e IIIB) ou sistêmica (IV) no momento do diagnóstico, tendo como referência a avaliação histológica e seguimento clínico-radiológico das lesões. Números estes concordantes com alguns dados da literatura, como o encontrado no estudo de YOUNES et al. (2004). Nesse estudo, a avaliação clínica demonstrou que 74,2% dos pacientes apresentavam doença avançada (IIIA, IIIB e IV) no momento do estadiamento inicial enquanto que dos pacientes submetidos à confirmação histológica apenas 47,9% apresentavam doença sistêmica no momento do estadiamento. Os autores demonstraram que o estadiamento cirúrgico e patológico é mais acurado que o estadiamento clínico. Desta forma quando o estadiamento clínico apresenta elevada acurácia, toracotomias desnecessárias são evitadas.

Entretanto, apesar de todo desenvolvimento terapêutico no câncer de pulmão, o estudo epidemiológico do Instituto Nacional do Câncer (NIH,

Bethesda/EUA) demonstrou que a taxa de sobrevivência global em cinco anos para o câncer de pulmão melhorou muito pouco nos últimos anos. Na década de 70 somente 10% dos pacientes sobreviviam por este período. Atualmente, baseado em dados de 2006 fornecidos por este instituto, houve uma discreta melhora na taxa de sobrevida em cinco anos, com 16% dos indivíduos sobrevivendo por este período. Dentre as explicações para esta melhora destaca-se a evolução tecnológica proporcionando um estadiamento clínico mais acurado e a evolução terapêutica proporcionada por diversos fatores como, por exemplo: introdução da quimioterapia combinada, terapia alvo baseada em agentes moleculares, melhora das técnicas cirúrgicas e refinamento das técnicas radioterápicas, como o advento da radioterapia tridimensional que minimiza os efeitos adversos da radiação ionizante nos tecidos considerados saudáveis.

Em relação à concordância o estudo atual demonstrou uma boa concordância entre o exame de RMCI e o estadiamento final. A correlação foi considerada boa ($Kappa=0,67$; $0,05-0,84$) na avaliação dos grupos de estadiamento clínico IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV. Na avaliação dos subgrupos de estadiamento clínico classificados como doença local (estádios IA, IB, IIA, e IIB) e doença avançada (IIIA, IIIB e IV) a correlação também foi considerada boa ($Kappa=0,65$; $0,39-0,90$). Da mesma forma, na avaliação dos subgrupos de estadiamento clínico classificados como doença local (estádios IA, IB, IIA, e IIB) doença localmente avançada (IIIA e IIIB) e doença sistêmica (IV) a correlação também foi considerada boa ($Kappa=0,73$; $0,56-0,90$). O presente estudo também demonstrou uma boa

concordância entre os exames de PET-CT + RM de crânio e a RMCI. Os exames apresentaram uma correlação considerada boa ($Kappa=0,63$; 0,48-0,79) na avaliação dos grupos de estadiamento clínico IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV. Na avaliação dos subgrupos de estadiamento clínico classificados como doença local (estádios IA, IB, IIA, e IIB) doença avançada (IIIA, IIIB e IV) a correlação também foi considerada boa ($Kappa=0,75$; 0,54-0,95). Da mesma forma, na avaliação dos subgrupos de estadiamento clínico classificados como doença local (estádios IA, IB, IIA, e IIB) doença localmente avançada (IIIA e IIIB) e doença sistêmica (IV) a correlação também foi considerada boa ($Kappa=0,78$; 0,62-0,93). Embora na revisão de literatura não fosse encontrado nenhum estudo que apresentasse um tipo de comparação semelhante ao realizado no estudo atual, o desempenho demonstrado pela RMCI é condizente com outros resultados da literatura (OHNO et al 2008; TAKENAKA et al 2012).

Por outro lado, a concordância foi considerada moderada entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o estadiamento final ($Kappa=0,60$; 0,44-0,77) na avaliação dos grupos de estadiamento clínico IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV. Na avaliação dos subgrupos de estadiamento clínico classificados como doença local (estádios IA, IB, IIA, e IIB) doença avançada (IIIA, IIIB e IV) a correlação também foi considerada moderada ($Kappa=0,54$; 0,29-0,80). Entretanto, na avaliação dos subgrupos de estadiamento clínico classificados como doença local (estádios IA, IB, IIA, e IIB) doença localmente avançada (IIIA e IIIB) e doença sistêmica (IV) a correlação foi considerada boa ($Kappa=0,64$; 0,46-0,83). Uma das

explicações para esses resultados pode ser atribuída ao fato do presente estudo ter sido baseado no paciente e não o número de lesões, fazendo que alguns estádios tivessem um número reduzido de indivíduos, o que pode ter influenciado a análise. Por outro lado, não houve uma revisão dos exames de PET-CT. Os resultados considerados foram àqueles encontrados nos relatórios e como eles foram interpretados pela equipe assistente no momento da classificação do estadiamento clínico. É possível que tenha ocorrido um viés nessa avaliação. Entretanto, o arquivamento de imagens de PET-CT do estudo atual permite que as mesmas sejam revisadas.

OHNO et al. (2011) realizaram um estudo prospectivo com 250 pacientes portadores de CPCNP. Os autores avaliaram o desempenho da RM com difusão e do PET-CT na classificação correta do estadiamento N destes pacientes. Na análise qualitativa (intensidade do brilho) demonstraram que a sensibilidade na detecção das metástases linfonodais foi significativamente maior ($p=0,03$ e $p=0,02$) na sequência STIR (77,4%) do que na sequência de difusão (71%) ou na PET-CT (69,9%), respectivamente. No presente estudo não foi realizada comparação entre as sequências STIR e difusão. Ambas as sequências foram necessárias para a interpretação e decisão final sobre a classificação do linfonodo como positivo ou negativo. Apesar de o protocolo ter sido direcionado para a análise do corpo inteiro, na avaliação linfonodal o PET-CT apresentou taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia de 82,8%, 100%, 100%, 79,2% e 89,6%, respectivamente e a RMCI taxas de 96,42%, 85,0%, 90,0%, 94,4% e 91,7%, respectivamente. Os exames do PET-CT + RM de crânio

foram mais específicos ($p=0,04$) e a RMCI foi mais sensível ($p=0,04$) na avaliação dos linfonodos (estádio N). Para todos os demais parâmetros analisados não houve diferenças estatisticamente significativas entre estas taxas fornecidas ($p>0,05$). Uma explicação para este resultado é que em virtude da estrutura celular os linonodos habitualmente apresentam sinais de restrição à difusão das moléculas de água como demonstrado no estudo de KOH et al. (2012). Esta característica pode eventualmente ter contribuído para a interpretação de linfonodos como falsos positivos no exame de RMCI. Os pesquisadores responsáveis pela análise dos exames de RMCI tiveram como critérios de positividade critérios morfológicos como dimensão maior que 1,0 cm no menor eixo, intensidade do brilho nas sequências ponderadas em STIR e difusão e eventuais assimetrias em relação a outro linfonodos regionais considerados como negativos e valores de CAD próximos ou inferiores a $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Os casos duvidosos foram resolvidos por consenso. Em relação ao exame de PET-CT as taxas de especificidade e VPP foram de 100% no estudo atual.

WANG et al. (2010) avaliaram as taxas de detecção de lesões através da RMCI considerando o exame do PET-CT como padrão ouro em uma amostra de 43 indivíduos. A RMCI apresentou taxas de sensibilidade, especificidade e VPP e VPN de 87,5%, 99,2%, 91,3%, 98,7% e 86,7%, respectivamente. Neste estudo os autores não avaliaram a correlação entre os métodos. No estudo atual o exame de PET-CT foi mais específico para a detecção de lesões linfonodais do que a RMCI (100% x 85%), corroborando outros dados da literatura, como o encontrado por SOMMER et al. (2012).

Esses autores encontraram taxas de acurácia de 77% para o estadiamento linfonodal pelo PET-CT e de 66% para a RM. Uma das observações realizadas pelos autores referente a estes resultados está relacionada a limitação na análise de linfonodos de dimensões subcentimétricas (<1,0cm), proporcionando a ocorrência de resultados falso-negativos.

TAKENAKA et al. (2009) compararam o exame de RMCI, incluindo a técnica de difusão, com o exame de PET-CT e a CO na detecção de metástases ósseas em 115 pacientes portadores de CPCNP. Nesse estudo, os autores demonstraram que a RMCI apresentou taxas de especificidade e acurácia significativamente maiores ($p < 0,05$) que os exames de cintilografia e PET-CT. Embora no manuscrito não houvesse a explicação de que fatores influenciaram os achados, eles atribuíram estes resultados a uma maior sensibilidade da RMCI proporcionada pela difusão, da mesma forma como foi descrito nos estudos de NAKANISHI et al. (2007) e de OHNO et al. (2008). No estudo atual, para a avaliação do descritor M, esta diferença não ocorreu. O PET-CT + RM de crânio apresentou taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia de 75%, 91,7%, 90%, 78,6% e 83,3%, respectivamente e a RMCI apresentou taxas de 87,50%, 88,0%, 87,5%, 91,70% e 89,60%, respectivamente, sem diferenças estatisticamente significativas entre os métodos.

OHNO et al. (2008) avaliaram a utilidade da RMCI na detecção de metástases em 203 pacientes portadores de CPCNP. Nesse estudo a RMCI incluindo a técnica de difusão apresentou taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia de 70%, 92%, 68,3%, 92,6% e 87,7%,

respectivamente e o PET-CT apresentou taxas de 62,5%, 94,5%, 73,5% 91,1% e 88,2% sem diferenças estatisticamente significativas entre os métodos ($p > 0,05$). No estudo atual as taxas também foram semelhantes com uma acurácia de 89,6% para a RMCI e de 83,3% para o PET-CT + RM de crânio.

KOMORI et al. (2007) ao avaliarem qualitativamente a capacidade do PET-CT e da RMCI na detecção de lesões malignas, demonstraram que a RMCI foi capaz de detectar 25 (92,6%) e o PET-CT 22 (81,5%) das 27 lesões malignas avaliadas. Nesse estudo, embora a avaliação quantitativa do SUV tenha demonstrado uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) entre os valores de SUV atribuídos a lesões malignas ($5,36 \pm 2,8$) quando comparado com tecidos normais de referência ($1,48 \pm 0,62$), o mesmo não aconteceu em relação ao CAD. No presente estudo não houve comparações entre os valores das lesões malignas com valores atribuídos a tecidos de referência. Do mesmo modo não ficou comprovado correlação entre os valores de SUV e CAD para a análise dos descritores T, N e M. Quando o estadiamento dos pacientes foi organizado em dois subgrupos: doença localizada (IA, IB, IIA e IIB) versus doença avançada (IIIA, IIIB e IV), não houve diferenças estatisticamente significativas, entre estes subgrupos para os resultados de SUV e CAD, com valores $p = 0,10$ e $p = 0,53$, respectivamente. Ou seja, independente do paciente ser classificado como portador de doença localizada ou avançada, não houve diferenças entre os valores de SUV e CAD.

O exame de PET-CT é uma técnica consolidada na avaliação dos pacientes oncológicos, sobretudo na avaliação de tumores primários como o câncer de pulmão e linfomas. Considerando esta premissa, um dos objetivos do presente estudo foi verificar que tipo de correlação poderia ser estabelecido entre a RMCI e o PET-CT na avaliação de pacientes portadores de CPCNP. Através do cálculo do coeficiente de kappa a correlação para os descritores T1a com 0,778; T1b com 0,613; T4 com 0,778 e M1b com 0,629, foi classificada como boa. A correlação para os descritores T2a e T3 foi classificada como moderada com valores de 0,534 e 0,46, respectivamente. A correlação para os descritores N1 e N3 foi classificada como razoável com valores 0,268 e 0,3 respectivamente, e não houve correlação para o descritor N2. Ou seja, a melhor correlação encontrada foi na avaliação T1, T4 e M1b e a pior correlação encontrada foi na avaliação linfonodal.

CAFAGNA et al. (2012) realizaram um estudo observacional retrospectivo em que avaliaram a acurácia diagnóstica global da RMCI e do PET-CT em 38 pacientes portadores de tumores malignos. Duzentos e cinquenta e cinco lesões foram identificadas pela RMCI e 184 lesões foram identificadas pelo PET-CT, demonstrando uma discordância significativa para os métodos, tanto do ponto de vista qualitativo considerando o brilho da lesão, quanto do ponto de vista quantitativo, considerando o SUV e o CAD. O estudo atual também não foi capaz de demonstrar correlações entre os valores de SUV x CAD na avaliação dos descritores T, N e M entre os dois métodos. Uma possibilidade para explicar esta semelhança diz respeito ao

número reduzido de pacientes. O estudo de CAFAGNA et al. (2012) utilizaram um número de pacientes (38 indivíduos) parecido com o estudo atual (48 indivíduos).

YI et al. (2008) compararam prospectivamente, a eficácia do estadiamento TNM com os exames PET-CT e da RMCI em aparelhos de 3T em 123 pacientes portadores de CPCNP. O estadiamento T foi corretamente classificado em 101 (82%) pacientes pelo PET-CT e 106 (86%) pacientes pela RMCI. O estágio N foi corretamente classificado em 105 (70%) pacientes pelo PET-CT e 102 (68%) pacientes pela RMCI. A acurácia na detecção de metástases (estádio M) foi de 85% e 86%, para o PET-CT e a RMCI, respectivamente. Embora não tenha havido diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) entre os métodos nos estadiamentos T, N e M, a RMCI foi mais útil na detecção de metástases cerebrais e hepáticas enquanto que o PET-CT foi mais útil na detecção de metástases linfonodais e de partes moles. Para a avaliação M, no estudo atual as taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia da RMCI foram semelhantes às taxas apresentadas pelo exame do PET-CT + RM de crânio, considerado “padrão ouro” no estadiamento clínico de pacientes portadores de CPCNP sem sinais de doença avançada. Nossos resultados também demonstraram taxas semelhantes a taxas presentes em alguns estudos publicados (OHNO et al. 2007; CHEN et al. 2010; SOMMER et al. 2012).

Poder avaliar integralmente uma doença neoplásica em um único exame é bastante atraente por diversas razões. A seleção do tratamento mais apropriado, redução da quantidade e do número de exames e a

redução dos custos relacionados a investigação, estão entre os principais motivos (PLATHOW et al. 2008; HUPPERTZ et al. 2010).

Por outro lado, considerando a avaliação de adultos jovens e mulheres em fase reprodutível, existe uma grande preocupação quanto a exposição a radiação ionizante, sobretudo naqueles com diagnóstico de câncer (BRENNER et al. 2011). Os métodos de imagem se tornaram uma ferramenta importante na avaliação destes pacientes. Contudo, técnicas diagnósticas que utilizam fontes de irradiação ionizante como a radiografia, a TC e o PET-CT são as mais freqüentemente empregadas, as vezes por longos períodos e repetidas vezes (BAUM et al. 2010; TSIM et al. 2010; RAVENEL et al. 2012). O risco do desenvolvimento de lesões tumorais decorrentes da exposição a radiação ionizante se relaciona diretamente com a quantidade, a intensidade e o acúmulo de radiação ao longo da vida de um indivíduo (BRENNER et al. 2011). Sabe-se que quanto mais precoce a exposição maior o risco de desenvolvimento de uma neoplasia decorrente desta exposição (DAVIES et al. 2011). Por este motivo, o emprego de técnicas isentas deste risco como a RM e a RMCI pode ser uma alternativa bastante atraente quando se tem como finalidade evitar a exposição a radiação ionizante, sobretudo em pacientes pediátricos, jovens, mulheres e gestantes.

A modalidade híbrida PET-RM tem sido pesquisada nos últimos 20 anos associando as vantagens de ambos os métodos na avaliação clínica dos pacientes (ANTOCH et al. 2009). As principais dificuldades para a aplicação clínica desta modalidade eram sustentadas nas seguintes

explicações técnicas: os fotomultiplicadores utilizados pelos equipamentos do PET-CT não funcionavam dentro ou perto do campo magnético da RM; os objetos metálicos, presentes nas bobinas de superfície usadas para obter imagens de melhor qualidade na RM interferiam nos raios gama, causando atenuação não desejada para a detecção do PET; as imagens de RM, ao contrário das adquiridas pela TC, não eram facilmente empregadas para quantificação da correção de atenuação (WEHRL et al. 2010; BEYER et al. 2012; BERKER et al. 2012). Felizmente a maioria destes problemas foi solucionada e os primeiros equipamentos de PET-RM para utilização clínica foram introduzidos no mercado em 2012 (BUCHBENDER et al. 2012). Ultrapassadas as dificuldades técnicas, as aplicações clínicas da PET-RM ainda necessitam ser melhor estabelecidas (BUCHBENDER et al. 2012). Os resultados preliminares sugerem que o exame híbrido PET-RM pode fornecer vantagens sobre o PET-CT na avaliação do paciente oncológico. DOMINGUES et al. (2009) demonstraram em seu artigo de revisão o impacto que a fusão das imagens do PET-CT e da RM pode proporcionar na avaliação clínica de pacientes oncológicos. Ao avaliar pacientes com diagnósticos de câncer de pulmão, mieloma múltiplo, melanoma, adenocarcinoma de pâncreas, carcinoma endometrial, paraganglioma e tumor desmoplásico de pequenas células eles concluíram que a fusão dos dois métodos trouxe vantagens na avaliação destes pacientes. As restrições quanto a localização anatômica pelo exame de PET-CT foram solucionadas pelo exame complementar de RM. Por outro lado, os pacientes com alterações anatômicas e funcionais discretas ao exame de RM foram

beneficiados com informações adicionais fornecidas pelo exame do PET. O estudo atual não teve como objetivo primário a avaliação da fusão das imagens de RMCI e PET-CT na avaliação dos pacientes portadores de CPCNP. Entretanto, através do banco de dados é possível calcular as taxas de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia proporcionadas pela fusão dos métodos e compara-las com as taxas encontradas quando os métodos foram empregados isoladamente. Na casuística atual alguns pacientes tiveram estadiamentos clínicos distintos entre os métodos (PET-CT + RM de crânio *versus* RMCI). Em dois casos, por exemplo, os pacientes tiveram seu estadiamento clínico modificado de doença localizada no PET-CT + RM de crânio para doença avançada na RMCI quando da confirmação clínico-patológica. Na prática esta modificação tem grande relevância clínica uma vez que altera a conduta terapêutica, evitando que pacientes sejam submetidos aos riscos de tratamentos mais invasivos e que não tragam algum benefício. GUIMARAES et al. (2014b) demonstram em seu texto de revisão sobre aplicações da RM funcional em oncologia aplicações promissoras do PET-RM, capaz de reunir as vantagens oferecidas por cada método e melhorar o manejo do paciente oncológico. Em relação a avaliação hepática há dados demonstrando que mais lesões são vistas pela RM do que na TC. Por outro lado, em algumas situações clínicas em que a utilização do meio de contraste seja impossibilitada como histórico de reações alérgicas ou insuficiência renal a imagem híbrida da PET-RM também pode ser oferecida como uma ferramenta alternativa. Outro campo promissor está na pesquisa de metástases cerebrais. A aquisição de dados

sequenciais, mesmo em equipamentos separados, seguido da fusão de imagens através de *softwares* disponíveis comercialmente, é factível e demonstra ter alguma utilidade na avaliação de pacientes oncológicos (LOEFFELBEIN et al. 2012). Entretanto, é necessário o desenvolvimento e publicação de mais estudos na literatura para uma definição mais clara do valor clínico desta ferramenta.

Algumas limitações relacionadas à RMCI devem ser consideradas. Primeiro em relação ao tempo de exame. Embora o tempo de realização do exame não tivesse sido aferido, o protocolo atual demandou que o paciente permanecesse por longo período (30 minutos ou mais) imóvel dentro do equipamento de RM. A imobilização durante o exame é fundamental para que não ocorram artefatos de movimentação que prejudiquem a aquisição das imagens e conseqüentemente a interpretação dos achados. Artefatos fisiológicos relacionados aos movimentos respiratórios, batimentos cardíacos e peristalse intestinal também podem prejudicar a aquisição das imagens. Isto fez com que alguns exames fossem interrompidos e ou até mesmo impossibilitados de serem concluídos. Dos 65 pacientes recrutados inicialmente para o estudo atual, a ocorrência de episódios de tosse, dispnéia e queixa de dores durante o exame foram os principais responsáveis por impedir a finalização do exame em 6 (9,2%) pacientes.

Segundo, tendo como referência toda a estrutura necessária para o funcionamento de um equipamento de RM, o tempo de execução do exame e o tempo dedicado pelo radiologista para a análise de diferentes aquisições e seqüências para emissão do laudo radiológico, pode-se afirmar que o

exame de RMCI é um exame de custo elevado e que ainda não é coberto pelas fontes pagadoras habituais.

Terceiro, para a realização da RMCI é necessário a aquisição de equipamentos modernos, de alto campo e com pelo menos 1,5T, *softwares* especializados, equipe técnica treinada e radiologista experiente, nem sempre disponíveis nos diversos centros de saúde e clínicas espalhados pelo Brasil.

Quarto, a ocorrência de resultados falsos positivos também deve ser mencionada como fator limitante. Anormalidades inflamatórias, infecções e até mesmo lesões benignas, como cistos, lesões vasculares e abscessos podem simular lesões malignas, levando a interpretações equivocadas de resultados (KOH et al. 2012).

Quinto, contraindicações à realização da RM como a presença de implantes corpóreos metálicos ou história de claustrofobia, por exemplo, impossibilitam a realização da RMCI. Por todos estes motivos existe uma dificuldade natural para a popularização deste método.

6 CONCLUSÕES

- 1) Os resultados do presente estudo demonstraram que o exame de PET-CT + RM de crânio foi mais específico e a RMCI foi mais sensível para a avaliação N no estadiamento dos pacientes portadores de CPCNP. Para a avaliação M não houve diferenças significativas no desempenho entre os métodos.
- 2) As correlações entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o estadiamento final foram consideradas moderadas na avaliação dos grupos e subgrupos de estadiamento de doença localizada e doença avançada. Na avaliação dos subgrupos de doença local, doença localmente avançada e doença sistêmica a correlação foi considerada boa.
- 3) As correlações entre os exames de PET-CT + RM de crânio e o exame de RMCI e entre o exame de RMCI e o estadiamento final foram consideradas boas na avaliação dos grupos e de todos os subgrupos de estadiamento.
- 4) O exame de PET/CT é uma ferramenta consolidada no estadiamento clínico de pacientes portadores de CPCNP. Os resultados do presente estudo demonstram que a RMCI pode atuar como uma ferramenta alternativa para o estadiamento destes pacientes.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alzen G, Benz-Bohm G. Radiation protection in pediatric radiology. **Dtsch Arztebl Int** 2011; 108:407-14.

Ambrosini V, Nicolini S, Caroli P, et al. PET/CT imaging in different types of lung cancer: an overview. **Eur J Radiol** 2012; 81:988-1001.

[ALA] American Lung Association. **Lung cancer fact sheet**. Available from: <URL:<http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/resources/facts-figures/lung-cancer-fact-sheet.html>> [2014 jun 12]

Andrade FM, Mourad OM, Judice LF. The revised tumor-node-metastasis staging system for lung cancer: changes and perspectives. **J Bras Pneumol** 2010; 36:617-20.

Antoch G, Bockisch A. Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging? **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2009; 36 Suppl 1:S113-20.

Artusi R, Verderio P, Marubini E. Bravais-Pearson and Spearman correlation coefficients: meaning, test of hypothesis and confidence interval. **Int J Biol Markers** 2002; 17:148-51.

Atri M. New technologies and directed agents for applications of cancer imaging. **J Clin Oncol** 2006; 24:3299-308.

Bank HL, Schmehl MK. Parameters for evaluation of viability assays: accuracy, precision, specificity, sensitivity, and standardization. **Cryobiology** 1989; 26:203-11.

Barreto MM, Rafful PP, Rodrigues RS, et al. Correlation between computed tomographic and magnetic resonance imaging findings of parenchymal lung diseases. **Eur J Radiol** 2013; 82:e492-501.

Baum RP, Swietaszczyk C, Prasad V. FDG-PET/CT in lung cancer: an update. **Front Radiat Ther Oncol** 2010; 42:15-45.

Baysal T, Mutlu DY, Yologlu S. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiation of postobstructive consolidation from central lung carcinoma. **Magn Reson Imaging** 2009; 27:1447-54.

Berker Y, Franke J, Salomon A, et al. MRI-based attenuation correction for hybrid PET/MRI systems: a 4-class tissue segmentation technique using a combined ultrashort-echo-time/Dixon MRI sequence. **J Nucl Med** 2012; 53:796-804.

Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. **J Thorac Dis** 2010; 2:48-51.

Beyer T, Weigert M, Quick HH, et al. MR-based attenuation correction for torso-PET/MR imaging: pitfalls in mapping MR to CT data. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2008; 35:1142-6.

Bishara AJ, Hittner JB. Testing the significance of a correlation with nonnormal data: comparison of Pearson, Spearman, transformation, and resampling approaches. **Psychol Methods** 2012; 17:399-417.

Boing AF, Rossi TF. Temporal trend in and spatial distribution of lung cancer mortality in Brazil between 1979 and 2004: magnitude, regional patterns, and gender-related differences. **J Bras Pneumol** 2007; 33:544-51.

Bosetti C, La Vecchia C. Cancer mortality in Latin America: implications for prevention. **Rev Panam Salud Publica** 2005; 18:1-4.

Brenner DJ, Shuryak I, Einstein AJ. Impact of reduced patient life expectancy on potential cancer risks from radiologic imaging. **Radiology** 2011; 261:193-8.

Brenner DJ, Shuryak I. Ten years of follow-up is not long enough to assess lifetime cancer risks caused by computed tomography scans in a young population. **J Clin Oncol** 2011; 29:4062.

Bruegel M, Gaa J, Waldt S, et al. Diagnosis of hepatic metastasis: comparison of respiration-triggered diffusion-weighted echo-planar MRI and five t2-weighted turbo spin-echo sequences. **AJR Am J Roentgenol** 2008; 191:1421-9.

Buchbender C, Heusner TA, Lauenstein TC, Bockisch A, Antoch G. Oncologic PET/MRI, part 1: tumors of the brain, head and neck, chest, abdomen, and pelvis. **J Nucl Med** 2012; 53:928-38.

Bulygin VP, Chepaïkin AG. [The determination of the sensitivity and specificity of the interpretation rules parameters in a study of the medical equipment testing]. **Med Tekh** 2003; (6):10-5.

Bunn PA. Worldwide overview of the current status of lung cancer diagnosis and treatment. **Arch Pathol Lab Med** 2012; 136:1478-81.

Burdette JH, Elster AD, Ricci PE. Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. **Radiology** 1999; 212:333-9.

Cafagna D, Rubini G, Luele F, et al. Whole-body MR-DWIBS vs. [18F]-FDG-PET/CT in the study of malignant tumors: a retrospective study. **Radiol Med** 2012; 117:293-311.

Castro TC, Lederman H, Terreri MT, Caldana WI, Kaste SC, Hilário MO. The use of joint-specific and whole-body MRI in osteonecrosis: a study in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. **Br J Radiol** 2011; 84:621-8.

Cetinkaya E, Turna A, Yildiz P, et al. Comparison of clinical and surgical-pathologic staging of the patients with non-small cell lung carcinoma. **Eur J Cardiothorac Surg** 2002; 22:1000-5.

Chawla S, Kim S, Wang S, Poptani H. Diffusion-weighted imaging in head and neck cancers. **Future Oncol** 2009; 5:959-75.

Chawla SC, Federman N, Zhang D, et al. Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in children with malignancies: a 5-year retrospective review. **Pediatr Radiol** 2010; 40:681-6.

Chen W, Jian W, Li HT, et al. Whole-body diffusion-weighted imaging vs. FDG-PET for the detection of non-small-cell lung cancer. How do they measure up? **Magn Reson Imaging** 2010; 28:613-20.

Chien CR, Yang ST, Chen CY, et al. Impact of the new lung cancer staging system for a predominantly advanced-disease patient population. **J Thorac Oncol** 2010; 5:340-3.

Chong CF, Khoo KL, Lim TK, et al. Comparison of clinical with pathological nodal staging from systematic mediastinal lymph node dissection in early resectable non-small cell lung cancer. **Singapore Med J** 2007; 48:620-4.

Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. **Semin Nucl Med** 2004; 34:122-33.

Cook GJ. Pitfalls in PET/CT interpretation. **Q J Nucl Med Mol Imaging** 2007; 51:235-43.

Croft DR, Trapp J, Kernstine K, et al. FDG-PET imaging and the diagnosis of non-small cell lung cancer in a region of high histoplasmosis prevalence. **Lung Cancer**. 2002; 36:297-301.

Nava D, Oliveira HC, Luisi FA, Ximenes ARS, Lederman HM. Aplicação da ressonância magnética de corpo inteiro para o estadiamento e acompanhamento de pacientes com linfoma de Hodgkin na faixa etária infanto-juvenil: comparação entre diferentes sequências. **Radiol Bras** 2011; 44:29-34.

Darge K, Jaramillo D, Siegel MJ. Whole-body MRI in children: current status and future applications. **Eur J Radiol** 2008; 68:289-98.

Davies HE, Wathen CG, Gleeson FV. The risks of radiation exposure related to diagnostic imaging and how to minimise them. **BMJ** 2011; 342:d947.

de Cos Escuín JS, Menna DM, González MA, Quirantes JZ, Vicente CD, Calvo MC. [Silent brain metastasis in the initial staging of lung cancer: evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging]. **Arch Bronconeumol** 2007; 43:386-91.

de Geus-Oei LF, van der Heijden HF, Corstens FH, Oyen WJ. Predictive and prognostic value of FDG-PET in nonsmall-cell lung cancer: a systematic review. **Cancer** 2007; 110:1654-64.

De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. **Eur Respir J** 2009; 33:201-12.

Dietrich O, Biffar A, Baur-Melnyk A, Reiser MF. Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. **Eur J Radiol** 2010; 76:314-22.

Domingues RC, Carneiro MP, Lopes FC, da Fonseca LM, Gasparetto EL. Whole-body MRI and FDG PET fused images for evaluation of patients with cancer. **AJR Am J Roentgenol** 2009; 192:1012-20.

Donner A, Eliasziw M, Shoukri M. Review of inference procedures for the interclass correlation coefficient with emphasis on applications to family studies. **Genet Epidemiol** 1998; 15:627-46.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. **AJCC cancer staging manual**. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010. Lung; p.253-70.

Flood WA. Overview of non-small cell lung cancer. **Manag Care** 2005; 14(2 Suppl):4-8.

Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, et al. Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. **AJR Am J Roentgenol** 2001; 177:449-54.

Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. **J Thorac Oncol** 2007; 2:706-14.

González Hernando C, Esteban L, Cañas T, Van den Brule E, Pastrana M. The role of magnetic resonance imaging in oncology. **Clin Transl Oncol** 2010; 12:606-13.

Goo HW, Choi SH, Ghim T, Moon HN, Seo JJ. Whole-body MRI of paediatric malignant tumours: comparison with conventional oncological imaging methods. **Pediatr Radiol** 2005; 35:766-73.

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; 3:130-4.

Gorospe L, Raman S, Echeveste J, Avril N, Herrero Y, Hernandez S. Whole-body PET/CT: spectrum of physiological variants, artifacts and interpretative pitfalls in cancer patients. **Nucl Med Commun** 2005; 26:671-87.

Griffith LK. Use of PET/CT scanning in cancer patients: technical and practical considerations. **Proc (Bayl Univ Med Cent)** 2005; 18:321-30.

Guimaraes MD, de Andrade MQ, da Fonte AC, Chojniak R, Gross JL. CT-guided cutting needle biopsy of lung lesions--an effective procedure for adequate material and specific diagnosis. **Eur J Radiol** 2011; 80:e488-90.

Guimaraes MD, de Oliveira AD, Martins EB, Chojniak R. RE: diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a new approach in imaging-guided biopsies of cervical lesions suspicious for malignancy. **Korean J Radiol** 2013; 14:697-9.

Guimarães MD, Gross JL, Bitencourt AG, Chojniak R. CT-guided transthoracic biopsies of lung lesions suspected of malignancy. **Ir J Med Sci** 2013; 182:533

Guimaraes MD, Gross JL, Chojniak R, Marchiori E. MRI-Guided Biopsy: a valuable procedure alternative to avoid the risks of ionizing radiation from diagnostic imaging methods. **Cardiovasc Intervent Radiol** 2014; 37:858-60.

Guimarães MD, Marchiori E, de Souza Portes Meirelles G, et al. Fungal infection mimicking pulmonary malignancy: clinical and radiological characteristics. **Lung** 2013; 191:655-62.

Guimaraes MD, Marchiori E, Godoy MC. Fungal infection mimicking lung cancer: a potential cause of misdiagnosis. **AJR Am J Roentgenol** 2013; 201:W364.

Guimaraes MD, Marchiori E, Odisio BC, et al. Functional imaging with diffusion-weighted MRI for lung biopsy planning: initial experience. **World J Surg Oncol** 2014a; 12:203.

Guimaraes MD, Schuch A, Hochhegger B, Gross JL, Chojniak R, Marchiori E. Ressonância magnética funcional na oncologia: estado da arte **Rad Bras** 2014b; 47:101-11.

Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. **Br J Radiol** 2008; 81:362-78.

Hamstra DA, Chenevert TL, Moffat BA, et al. Evaluation of the functional diffusion map as an early biomarker of time-to-progression and overall survival in high-grade glioma. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2005; 102:16759-64.

Hanin FX, Lonneux M, Cornet J, et al. Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. **Eur J Cardiothorac Surg** 2008; 33:819-23.

Hendriks LE, Bootsma GP, de Ruyscher DK, et al. Screening for brain metastases in patients with stage III non-small cell lung cancer: Is there additive value of magnetic resonance imaging above a contrast-enhanced computed tomography of the brain? **Lung Cancer** 2013; 80:293-7.

Herbst RS, Sandler AB. Overview of the current status of human epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. **Clin Lung Cancer** 2004; 6 Suppl 1:S7-S19.

Herneth AM, Guccione S, Bednarski M. Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. **Eur J Radiol** 2003; 45:208-13.

Heusner TA, Kuemmel S, Koeninger A, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) compared to FDG PET/CT for whole-body breast cancer staging. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2010; 37:1077-86.

Hochegger B, Irion K, Marchiori E. Whole-body magnetic resonance imaging: a viable alternative to positron emission tomography/CT in the evaluation of neoplastic diseases. **J Bras Pneumol** 2010; 36:396.

Hochegger B, Marchiori E, Irion K, Moreira J, Zanetti G. MRI in assessment of lung cancer. **Thorax** 2011; 66:357.

Hochegger B, Marchiori E, Irion K, Souza AS, Volkart J, Rubin AS. Magnetic resonance of the lung: a step forward in the study of lung disease. **J Bras Pneumol** 2012; 38:105-15.

Holzapfel K, Duetsch S, Fauser C, Eiber M, Rummeny EJ, Gaa J. Value of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation between benign and. **Eur J Radiol** 2009; 72:381-7.

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, et al. Whole-body MR imaging versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. **Rofo** 2010; 182:793-802.

[IBGE] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil 2009**. Disponível em: <URL:http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/com_esca.pdf> [2014 maio 12]

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. **CA Cancer J Clin** 2008; 58:71-96.

Kalia M. Personalized oncology: recent advances and future challenges. **Metabolism** 2013; 62 Suppl 1:S11-4.

Kanauchi N, Oizumi H, Honma T, et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting of tumor invasiveness for clinical stage IA non-small cell lung cancer. **Eur J Cardiothorac Surg** 2009; 35:706-10; discussion 10-1.

Kim ES, Bosquée L. The importance of accurate lymph node staging in early and locally advanced non-small cell lung cancer: an update on available techniques. **J Thorac Oncol** 2007; 2 Suppl 2:S59-67.

Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: Evaluation of measurement error 2: Dahlberg's error, Bland-Altman method, and Kappa coefficient. **Restor Dent Endod** 2013; 38:182-5.

Kinahan PE, Doot RK, Wanner-Roybal M, et al. PET/CT Assessment of Response to Therapy: Tumor Change Measurement, Truth Data, and Error. **Transl Oncol** 2009; 2:223-30.

Koh DM, Blackledge M, Padhani AR, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: tips, tricks, and pitfalls. **AJR Am J Roentgenol** 2012; 199:252-62.

Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. **AJR Am J Roentgenol** 2007; 188:1622-35.

Koh DM, Takahara T, Imai Y, Collins DJ. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging. **Magn Reson Med Sci** 2007; 6:211-24.

Komori T, Narabayashi I, Matsumura K, et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography versus whole-body diffusion-weighted MRI for detection of malignant lesions: initial experience. **Ann Nucl Med** 2007; 21:209-15.

Korfee S, Gauler T, Hepp R, Pöttgen C, Eberhardt W. New targeted treatments in lung cancer--overview of clinical trials. **Lung Cancer** 2004; 45 Suppl 2:S199-208.

Kwee TC, Takahara T, Klomp DW, Luijten PR. Cancer imaging: novel concepts in clinical magnetic resonance imaging. **J Intern Med** 2010; 268:120-32.

Lee HY, Lee KS, Kim BT, et al. Diagnostic efficacy of PET/CT plus brain MR imaging for detection of extrathoracic metastases in patients with lung adenocarcinoma. **J Korean Med Sci** 2009; 24:1132-8.

Lee WK, Lau EW, Chin K, Sedlacek O, Steinke K. Modern diagnostic and therapeutic interventional radiology in lung cancer. **J Thorac Dis** 2013; 5(Suppl 5):S511-S23.

Ley S, Ley-Zaporozhan J, Schenk JP. Whole-body MRI in the pediatric patient. **Eur J Radiol** 2009; 70:442-51.

Li SP, Padhani AR. Tumor response assessments with diffusion and perfusion MRI. **J Magn Reson Imaging** 2012; 35:745-63.

Li Y, Su M, Li F, Kuang A, Tian R. The value of ¹⁸F-FDG-PET/CT in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules in areas with a high incidence of tuberculosis. **Ann Nucl Med** 2011; 25:804-11.

Liu T, Cheng T, Xu W, Yan WL, Liu J, Yang HL. A meta-analysis of 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with breast cancer. **Skeletal Radiol** 2011; 40:523-31.

Liu T, Xu JY, Xu W, Bai YR, Yan WL, Yang HL. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography, magnetic resonance imaging and bone scintigraphy for the diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer: which one is the best?--a meta-analysis. **Clin Oncol (R Coll Radiol)** 2011; 23:350-8.

Loeffelbein DJ, Souvatzoglou M, Wankerl V, et al. PET-MRI fusion in head-and-neck oncology: current status and implications for hybrid PET/MRI. **J Oral Maxillofac Surg** 2012; 70:473-83.

Lopez-Encuentra A, Garcia-Lujan R, Rivas JJ, et al. Comparison between clinical and pathologic staging in 2,994 cases of lung cancer. **Ann Thorac Surg** 2005; 79:974-9; discussion 9.

Low RN, Sebrechts CP, Barone RM, Muller W. Diffusion-weighted MRI of peritoneal tumors: comparison with conventional MRI and surgical and histopathologic findings--a feasibility study. **AJR Am J Roentgenol** 2009; 193:461-70.

Malta DC, Moura L, Souza MeF, Curado MP, Alencar AP, Alencar GP. Lung cancer, cancer of the trachea, and bronchial cancer: mortality trends in Brazil, 1980-2003. **J Bras Pneumol** 2007; 33:536-43.

Martí Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, et al. [Imaging biomarkers, quantitative imaging, and bioengineering]. **Radiologia** 2012; 54:269-78.

Marzolini M, Wong WL, Ardeshna K, Padhani A, D'Sa S. Diffusion-weighted MRI compared to FDG PET-CT in the staging and response. **Br J Haematol** 2012; 156:557.

Matoba M, Tonami H, Kondou T, et al. Lung carcinoma: diffusion-weighted mr imaging--preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient. **Radiology** 2007; 243:570-7.

Meirelles GS, Erdi YE, Nehmeh SA, et al. Deep-inspiration breath-hold PET/CT: clinical findings with a new technique for detection and characterization of thoracic lesions. **J Nucl Med** 2007; 48:712-9.

Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, et al. The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. **JAMA Pediatr** 2013; 167:700-7.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Estimativa/2014: incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

Mutlu H, Buyukcelik A, Erden A, et al. Staging with PET-CT in patients with locally advanced non small cell lung cancer is superior to conventional staging methods in terms of survival. **Asian Pac J Cancer Prev** 2013; 14:3743-6.

Nakanishi K, Kobayashi M, Nakaguchi K, et al. Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion-weighted images. **Magn Reson Med Sci** 2007; 6:147-55.

Nakayama J, Miyasaka K, Omatsu T, et al. Metastases in mediastinal and hilar lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer: quantitative assessment with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and apparent diffusion coefficient. **J Comput Assist Tomogr** 2010; 34:1-8.

Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. **Ann Thorac Surg** 2001; 71:1759-64.

Nava D, Oliveira HC, Luisi FA, Ximenes ARS, Lederman HM. Whole-body magnetic resonance imaging for staging and follow-up of pediatric patients with Hodgkin's lymphoma: comparison of different sequences. **Radiol Bras** 2011; 44:29-34.

Nomori H, Mori T, Ikeda K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging can be used in place of positron emission tomography for N staging of non-small cell lung cancer with fewer false-positive results. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2008; 135:816-22.

Ohba Y, Nomori H, Mori T, et al. Is diffusion-weighted magnetic resonance imaging superior to positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18 in imaging non-small cell lung cancer? **J Thorac Cardiovasc Surg** 2009; 138:439-45.

Ohno Y, Koyama H, Nogami M, et al. Whole-body MR imaging vs. FDG-PET: comparison of accuracy of M-stage diagnosis. **J Magn Reson Imaging** 2007; 26:498-509.

Ohno Y, Koyama H, Onishi Y, et al. Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment--utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. **Radiology** 2008; 248:643-54.

Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, et al. N stage disease in patients with non-small cell lung cancer: efficacy of quantitative and qualitative assessment with STIR turbo spin-echo imaging, diffusion-weighted MR imaging, and fluorodeoxyglucose PET/CT. **Radiology** 2011; 261:605-15.

Padhani AR, Koh DM, Collins DJ. Whole-body diffusion-weighted MR imaging in cancer: current status and research. **Radiology** 2011; 261:700-18.

Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. **Neoplasia** 2009; 11:102-25.

Padhani AR. Diffusion magnetic resonance imaging in cancer patient management. **Semin Radiat Oncol** 2011; 21:119-40.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. **CA Cancer J Clin** 2005; 55:74-108.

Parry PV, Engh JA. Coregistered whole body magnetic resonance imaging-positron emission tomography (MRI-PET) versus PET-computed tomography plus brain MRI in staging resectable lung cancer. **Neurosurgery** 2013; 73:N11-3.

Pereira FP, Martins G, Figueiredo E, et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. **AJR Am J Roentgenol** 2009; 193:1030-5.

Plathow C, Walz M, Lichy MP, et al. [Cost considerations for whole-body MRI and PET/CT as part of oncologic staging]. **Radiologe** 2008; 48:384-96.

Puderbach M, Hintze C, Ley S, Eichinger M, Kauczor HU, Biederer J. MR imaging of the chest: a practical approach at 1.5T. **Eur J Radiol** 2007; 64:345-55.

Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. **Ann Thorac Cardiovasc Surg** 2009; 15:4-9.

Ravenel JG. Evidence-based imaging in lung cancer: a systematic review. **J Thorac Imaging** 2012; 27:315-24.

Razek AA. Diffusion magnetic resonance imaging of chest tumors. **Cancer Imaging** 2012; 12:452-63.

Reiner CS, Fischer MA, Hany T, et al. Molecular imaging of malignant tumor metabolism: whole-body image fusion of. **Acad Radiol** 2011; 18:940-6.

Saika K, Sobue T. [Cancer statistics in the world]. **Gan To Kagaku Ryoho** 2013; 40:2475-80.

Santos PA, Rocha RS, Pipkin M, et al. [Concordance between clinical and pathological staging in patients with stages I or II non-small cell lung cancer subjected to surgical treatment]. **J Bras Pneumol** 2007; 33:647-54.

Schick F. Whole-body MRI at high field: technical limits and clinical potential. **Eur Radiol** 2005; 15:946-59.

Schmidt GP, Haug A, Reiser MF, Rist C. [Whole-body MRI and FDG-PET/CT imaging diagnostics in oncology]. **Radiologe** 2010; 50:329-38.

Schmidt GP, Kramer H, Reiser MF, Glaser C. Whole-body magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography in oncology. **Top Magn Reson Imaging** 2007; 18:193-202.

Schöder H, Gönen M. Screening for cancer with PET and PET/CT: potential and limitations. **J Nucl Med** 2007; 48 Suppl 1:4S-18S.

Schreyer AG, Debl K, Herfarth H. [Indications for magnetic resonance imaging in Internal Medicine. When do we really need this technology?]. **Internist (Berl)** 2010; 51:451-62.

Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. **CA Cancer J Clin** 2014; 64:9-29.

Sommer G, Wiese M, Winter L, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer: comparison of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging and (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. **Eur Radiol** 2012; 22:2859-67.

Sotak CH. Nuclear magnetic resonance (NMR) measurement of the apparent diffusion coefficient (ADC) of tissue water and its relationship to cell volume changes in pathological states. **Neurochem Int** 2004; 45:569-82.

Stroobants S, Verschakelen J, Vansteenkiste J. Value of FDG-PET in the management of non-small cell lung cancer. **Eur J Radiol** 2003; 45:49-59.

Subedi N, Scarsbrook A, Darby M, Korde K, Mc Shane P, Muers MF. The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer. **Lung Cancer** 2009; 64:301-7.

Takenaka D, Ohno Y, Matsumoto K, et al. Detection of bone metastases in non-small cell lung cancer patients: comparison of whole-body diffusion-

weighted imaging (DWI), whole-body MR imaging without and with DWI, whole-body FDG-PET/CT, and bone scintigraphy. **J Magn Reson Imaging** 2009; 30:298-308.

Tan CH, Wei W, Johnson V, Kundra V. Diffusion-weighted MRI in the detection of prostate cancer: meta-analysis. **AJR Am J Roentgenol** 2012; 199:822-9.

Tönnies S, Bauer TT, Misch D, et al. [Staging with 18F-FDG-PET/CT influences stage-specific survival in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)]. **Pneumologie** 2012; 66:212-7.

Truong MT, Erasmus JJ, Macapinlac HA, et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small cell lung cancer: normal variants and pitfalls. **J Comput Assist Tomogr** 2005; 29:205-9.

Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. **Respir Med** 2010; 104:1767-74.

Tung GA, Evangelista P, Rogg JM, Duncan JA. Diffusion-weighted MR imaging of rim-enhancing brain masses: is markedly decreased water diffusion specific for brain abscess? **AJR Am J Roentgenol** 2001; 177:709-12.

Turk F, Gursoy S, Yaldiz S, Yuncu G, Yazgan S, Basok O. Comparison of clinical and pathological tumor, node and metastasis staging of lung cancer: 15-year experience with 530 patients. **Minerva Chir** 2011; 66:509-16.

Ukena D, Hellwig D. Value of FDG PET in the management of NSCLC. **Lung Cancer** 2004; 45 Suppl 2:S75-8.

Uto T, Takehara Y, Nakamura Y, et al. Higher sensitivity and specificity for diffusion-weighted imaging of malignant lung lesions without apparent diffusion coefficient quantification. **Radiology** 2009; 252:247-54.

Wang JW, Zhao S, Liu Y, Li J, Xu LM. [Preliminary study on the validity of whole body diffusion-weighted imaging for the detection of malignant lesions]. **Zhonghua Zhong Liu Za Zhi** 2010; 32:304-8.

Wehrl HF, Sauter AW, Judenhofer MS, Pichler BJ. Combined PET/MR imaging--technology and applications. **Technol Cancer Res Treat** 2010; 9:5-20.

Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. **Eur Radiol** 2011; 21:2604-17.

Yi CA, Shin KM, Lee KS, et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. **Radiology** 2008; 248:632-42.

Younes RN, Deutsch F, Badra C, Gross J, Haddad F, Deheinzelin D. Nonsmall cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution. **Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo** 2004; 59:119-27.

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos – Resolução N. 196/96 e resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde)

AVALIAÇÃO DO ESTADIAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS ATRAVÉS DO EXAME DE RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA DO CORPO INTEIRO.

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME DO PACIENTE: _____

Sexo: () masculino () feminino

Data de nascimento: ___/___/___

Documento de identidade n.: _____

Endereço: _____

Número: _____ Complemento: _____ CEP: _____

Cidade: _____ Estado: _____

TEL: _____ CEL: _____

RESPONSÁVEL: _____

OBJETIVOS DO ESTUDO

Você foi convidado a participar deste estudo por ter o diagnóstico de câncer de pulmão classificado como câncer de pulmão de células não pequenas e não ter sido submetido a nenhum tipo de tratamento ainda. Você irá realizar exames de rotina para o estadiamento do seu câncer que significa identificar qual o estágio que ele se encontra, se estágio inicial ou estágio avançado. Como rotinas dos Departamentos de Cirurgia do Tórax e de Oncologia do Hospital AC Camargo, na avaliação dos pacientes com

diagnóstico de câncer de pulmão são realizados os seguintes exames: Tomografia Computadorizada de Tórax e Abdome, Cintilografia Óssea, Ressonância Nuclear Magnética do Crânio e a Tomografia por Emissão de Pósitrons, conhecida como PET/CT.

O exame adicional proposto neste estudo é o exame de Ressonância Nuclear Magnética do Corpo Inteiro que será adicionado aos exames de rotina e será realizado no dia da Ressonância Nuclear Magnética do Crânio. Este exame tem como objetivo localizar outros sítios de doença, seja no tórax ou em outras partes do corpo, relacionados ao seu câncer de pulmão. Neste estudo será avaliada uma seqüência especial chamada de difusão com este objetivo.

PROCEDIMENTOS

Após a assinatura deste termo de consentimento (autorizando sua participação no estudo) será agendada a realização do estudo, que ocorrerá antes do início do seu tratamento, no período em que você estiver realizando os exames de estadiamento pré-terapêutico.

Caso você possua marcapasso cardíaco, próteses metálicas, claustrofobia (medo de permanecer em locais fechados) você não poderá participar do estudo. Também não poderá participar deste estudo se você já teve algum outro tipo de câncer prévio, se iniciou algum tipo de tratamento para o seu câncer de pulmão, se tiver dificuldade para permanecer deitado por pelo menos 30 minutos, ou se houver suspeita de gravidez no caso das pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva.

Para realização do exame você ficará deitado em uma mesa dentro do aparelho de Ressonância Magnética. O tempo previsto para a realização do procedimento é de meia hora. Porém, caso ocorra alguma eventualidade técnica com o equipamento ou haja a necessidade de alguma aquisição extra relacionado a sua doença, este horário poderá ser estendido.

BENEFÍCIOS

As imagens obtidas no exame de ressonância magnética do crânio serão úteis no estadiamento do seu câncer de pulmão, no entanto ainda não podemos garantir o mesmo com o acréscimo do exame de Ressonância Nuclear Magnética do corpo inteiro

pelo motivo deste método ainda estar em fase experimental, embora já existam diversos estudos mundiais comprovando as suas vantagens. A realização do exame não terá custo adicional e nem causará atrasos ao seu tratamento.

RISCOS

Como o exame de Ressonância Nuclear Magnética com as seqüências de difusão não utiliza contraste ele é considerado um exame não invasivo e que não trará riscos à sua saúde. O exame será realizado em um ambiente fechado, sendo assim alguns pacientes podem apresentar certo desconforto ou sensação de medo. Como o paciente será monitorado continuamente por profissionais especializados com este método, se isto ocorrer com você, o exame será interrompido imediatamente.

CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade das suas informações será mantida. Apenas as pessoas envolvidas diretamente nesse estudo poderão verificar as informações se necessário. Seu nome e informações pessoais não serão incluídos em nenhum outro estudo de pesquisa.

A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicar o tratamento.

A identidade dos pacientes será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e da Comissão de Ética terão acesso aos registros. Qualquer dúvida sobre o estudo, você poderá entrar em contato com **Dr. Jefferson Luiz Gross, no telefone 2189-5000 ramal 5119 / 5120 ou Dr Marcos Duarte Guimarães no telefone 2189-5000 ramal 1045/1050**. Se o pesquisador principal não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital A C Camargo – SP, pelo telefone 2189-5020.

DECLARAÇÃO

Declaro que fui esclarecido: sobre os procedimentos, riscos e benefícios sobre este estudo; que tenho liberdade em retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento; que não haverá remuneração financeira para este estudo; a minha identidade será preservada,

mantendo-se todas as informações em caráter confidencial. Concordo em participar deste estudo.

São Paulo, ____ de _____ de ____.

Assinatura do paciente ou responsável/representante local

Assinatura do pesquisador ou representante

Anexo 2 – Ficha de coleta de Dados

**AVALIAÇÃO DO ESTADIAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DE
CÉLULAS NÃO PEQUENAS ATRAVÉS DO EXAME DE RESSONÂNCIA NUCLEAR
MAGNÉTICA DO CORPO INTEIRO**

Nº _____

PESQUISADOR _____

I DADOS DEMOGRÁFICOS

1-NOME _____

2-REGISTRO HOSPITALAR _____

3-SEXO () 1- MASCULINO () 2- FEMININO

4-DATA DE NASCIMENTO _____

5-DATA MATRÍCULA HOSPITAL _____

6-DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO _____

7-IMUNOHISTOQUÍMICA _____

8-DATA DA BX _____

II CO-MORBIDADES RESPIRATÓRIAS

() 9DPOC () 10BRONQUITE CRÔNICA () 11 ASMA () 12FIBROSE PULMONAR

() 13BRONQUIECTASIAS () 14TUBERCULOSE () 15INFECÇÃO FÚNGICA

() 16INFECÇÃO GRANULOMATOSA () 17PCP () 180INFECÇÃO VIRAL

() 19EDEMA PULMONAR () 20TEP () 21OUTROS _____

III TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

LESÃO PRIMÁRIA

ASPECTO () 22NÓDULO () 23MASSA () 24VIDRO FOSCO () 25 CONSOLIDAÇÃO

() 26 INFILTRADO INTERSTICIAL () 27 OUTRO _____

LOCAL () 28LID () 29LM () 30LSD () 31LIE () 32LINGULA () 33LSE

TAMANHO _____ X _____ (mm)

ACHADOS SECUNDÁRIOS

- ()34DERRAME PLEURAL ()35ESPESSAMENTO PLEURAL ()36ATELECTASIA
()37 INFILTRAÇÃO PAREDE ()38INFILTRAÇÃO MEDIASTINO
()39NÓDULO SATELITE ()40NÓDULO LOBO MESMO LADO
()41NÓDULO LOBO CONTRALATERAL ()42INFILTRADO INTERSTICIAL
MICRONODULAR ()43 INFILTRADO INTERSTICIAL RETICULAR ()44 INFILTRADO
INTERSTICIAL RETÍCULO-NODULAR ()45 INFILTRADO INTERSTICIAL SEPTAL ()
46 CALCIFICAÇÕES

LINFONODO

- ()47N0
()48N1 TAMANHO _____X_____ (mm)
()49N2 TAMANHO _____X_____ (mm)
()50N3 TAMANHO _____X_____ (mm)

METÁSTASES

- ()51M0
()52M1a _____ M1b_____

LOCAL METÁSTASES COM TAMANHO

- ()53ENCÉFALO TAMANHO _____X_____ (mm)
()54PULMÃO TAMANHO _____X_____ (mm)
()55ADRENAL TAMANHO _____X_____ (mm)
()56 FÍGADO TAMANHO _____X_____ (mm)
()57COSTELA TAMANHO _____X_____ (mm)
()58CALOTA TAMANHO _____X_____ (mm)
()59ESTERNO TAMANHO _____X_____ (mm)
()60COLUNA TAMANHO _____X_____ (mm)
()61MMSS TAMANHO _____X_____ (mm)
()62MMII TAMANHO _____X_____ (mm)
()63RIM TAMANHO _____X_____ (mm)
()64PÂNCREAS TAMANHO _____X_____ (mm)
()65BAÇO TAMANHO _____X_____ (mm)
()66 PERITÔNIO TAMANHO _____X_____ (mm)

- ()67PLEURA TAMANHO _____X_____ (mm)
()68PARTES MOLES TAMANHO _____X_____ (mm)
()69PESCOÇO TAMANHO _____X_____ (mm)
()70PELVE TAMANHO _____X_____ (mm)
()71 OUTRO _____ TAMANHO _____X_____ (mm)

IV-PET/CT COM SUV

LOCAL

()72LID _____ ()73LM _____ ()74LSD _____ ()75LIE _____

()76LINGULA _____ ()77LSE _____

78TAMANHO _____X_____ (mm)

LINFONODO ()79N0 _____ ()80N1 _____ ()81N2 _____

()82N3 _____

METÁSTASES ()83M0 ()84M1

LOCAL METÁSTASES COM SUV

()85ENCÉFALO _____ ()86PULMÃO _____ ()87ADRENAL _____

()88 FÍGADO _____ ()89COSTELA _____ ()90CALOTA _____

()91ESTERNO _____ ()92COLUNA _____ ()93MMSS _____

()94MMII _____ ()95RIM _____ ()96PÂNCREAS _____

()97BAÇO _____ ()98 PERITÔNIO _____ ()99PLEURA _____

()100PARTES MOLES _____ ()101PESCOÇO _____

()102PELVE _____

V-RM COM CAD

LOCAL

()103LID _____ ()104LM _____ ()105LSD _____ ()106LIE _____

()107LINGULA _____ ()108LSE _____

109TAMANHO _____X_____ (mm)

LINFONODO ()110N0 _____ ()111N1 _____ ()112N2 _____

()113N3 _____

METÁSTASES ()114M0 ()115M1

LOCAL METÁSTASES COM CAD

()116ENCÉFALO _____ ()117PULMÃO _____ ()118ADRENAL _____

()119FÍGADO _____ ()120COSTELA _____ ()121CALOTA _____

- ()122ESTERNO_____ ()123COLUNA_____ ()124MMSS_____
- ()125MMII_____ ()126RIM_____ ()127PÂNCREAS_____
- ()128BAÇO_____ ()129 PERITÔNIO_____ ()130PLEURA_____
- ()131PARTES MOLES_____ ()132PESCOÇO_____
- ()133 PELVE_____

VI-PET/RM

LOCAL

- ()134LID _____ / _____ ()135LM _____ / _____
- ()136LSD _____ / _____ ()137LIE _____ / _____
- ()138LINGULA _____ / _____ ()139LSE _____ / _____

140TAMANHO _____ X _____ (mm)

LINFONODO

- ()141N0 _____ / _____ ()142N1 _____ / _____
- ()143N2 _____ / _____ ()144N3 _____ / _____

METÁSTASES ()145M0 ()146M1

LOCAL METÁSTASES COM SUV / CAD

- ()147ENCÉFALO_____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()148PULMÃO _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()149ADRENAL _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()150 FÍGADO _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()151COSTELA _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()152CALOTA _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()153ESTERNO _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()154COLUNA _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()155MMSS _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()156MMII _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()157RIM _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()158PÂNCREAS _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()159BAÇO _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()160PERITÔNIO _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()161PLEURA _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)
- ()162PARTES MOLES _____ / _____ TAMANHO _____ X _____ (mm)

()163PESCOÇO _____ / _____ TAMANHO _____X_____ (mm)

()164PELVE _____ / _____ TAMANHO _____X_____ (mm)

()165OUTROS _____

_____ / _____ TAMANHO _____X_____ (mm)

()166OUTROS _____

_____ / _____ TAMANHO _____X_____ (mm)