

**AVALIAÇÃO DA IMAGEM FUNCIONAL ATRAVÉS DO
PET/CT E DW-RM NAS BIÓPSIAS TRANSTORÁCICAS
GUIADAS POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

CHARLES EDOUARD ZURSTRASSEN

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Doutor em Ciências
Área de Concentração: Oncologia**

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

**Co-orientadores: Drs. Chiang Jeng Tyng, Marcos
Duarte Guimarães**

São Paulo

2018

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Zurstrassen, Charles Edouard

Avaliação da imagem funcional através do PET/CT e DW-MRI nas biópsias transtorácicas guiadas por tomografia computadorizada / Charles Edouard Zurstrassen - São Paulo, 2018.

64p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. Tomografia Computadorizada com Tomografia por Emissão de Pósitrons/Positron Emission Tomography Computed Tomography. 2. Espectroscopia de Ressonância Magnética/Magnetic Resonance Spectroscopy. 3. Tomografia Computadorizada por Raios X/Tomography, X-Ray Computed. 4. Biópsia/Biopsy. 5. Neoplasias Pulmonares/Lung Neoplasms

DEDICATÓRIA

À minha esposa Marina, e aos meus filhos João e Eduardo, por serem a maior vitória deste médico intervencionista sonhador.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Edouard e Maria Elisa, pelo amor durante toda a vida.

Ao meu orientador, Dr. Rubens Chojniak, pelo apoio e amizade, não só neste desafio, mas também em toda a minha história profissional no AC Camargo Câncer Center.

Aos meus co-orientadores, Drs. Chiang Jeng Tyng e Marcos Duarte Guimarães, grandes amigos, parceiros nesta e em muitas outras jornadas, pelo apoio incansável neste projeto que tanto me enche de orgulho.

Aos Dr(a)s. Jefferson Luis Gross, Paula Nicole V. P. Barbosa, Eduardo Nobrega Pereira e Clóvis Antônio Lopes Pinto, pelo aconselhamento inestimável em todo o processo que foi necessário para a realização deste sonho. Sem o trabalho dos senhores isto não teria sido possível.

Às queridas Sras. Ana Rodrigues Kuninari e Suely Francisco pelo carisma, competência e orientação. São tantas as normas, que nem sei o que seria deste projeto sem sua ajuda inestimável.

Aos Dr(a)s. Aline Cristine Barbosa Santos Cavalcante e Joao Paulo Kawaoka Matushita Jr., exemplos de dedicação e companheirismo, meu profundo agradecimento. A Radiologia Intervencionista é uma especialidade jovem e que fascina. Nossa caminhada, como equipe de Radiologia Intervencionista do AC Camargo Câncer Center, me enche de orgulho e alegria.

E por final, aos pacientes que participaram voluntariamente deste trabalho. Participar de um projeto de pesquisa em oncologia é uma das atitudes mais altruístas que tive a oportunidade de testemunhar. Aos senhores minha profunda admiração e gratidão.

RESUMO

Zurstrassen CE. **Avaliação da imagem funcional através do PET/CT e DW-MRI nas biópsias transtorácicas guiadas por tomografia computadorizada.** São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A biópsia transtorácica percutânea guiada por tomografia computadorizada apesar de segura e eficaz, não fornece um detalhamento muitas vezes necessário para acesso a uma lesão pulmonar indeterminada suspeita de neoplasia primária na intenção de confirmação histopatológica. Métodos funcionais e metabólicos como a difusão por Ressonância Magnética (DW-RM) e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) após administração do F18-Fluorodesoxiglicose podem auxiliar na melhora dos resultados, permitindo direcionar a coleta da amostra para uma área de maior representatividade biológica. **Objetivo:** Verificar de forma prospectiva, a importância da imagem funcional e metabólica, através da utilização da DW-RM e do PET-CT, no resultado histopatológico obtido pela biópsia percutânea guiada por TC de lesões pulmonares indeterminadas suspeitas de neoplasia primária. **Metodologia:** Foram estudados, de forma prospectiva, 27 pacientes com lesões pulmonares indeterminadas, suspeitas para câncer de pulmão, sendo realizado de forma complementar a DW-RM ou o PET-CT. Foram coletadas amostras de duas áreas distintas de uma mesma lesão guiadas pelos valores locais de SUV e mapas de ADC formando-se duas áreas arbitrariamente definidas como de suspeição menor e maior para câncer. **Resultados:** Os pacientes que fizeram a DW-RM apresentaram lesões de tamanho mediano de 65,0 mm (37,0 - 75,0 mm). A área de maior suspeição obteve uma mediana de ADC de $1,17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ($0,31 - 2,82 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), enquanto a de menor suspeição uma mediana de $1,87 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ($1,00 - 3,44 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; $P=0,0001$). Foram positivas para câncer 100% das amostras da área de maior suspeição e 71,43% das amostras da área de menor suspeição ($P=0,0184$). Os pacientes que realizaram o PET-CT apresentaram lesões de tamanho mediano de 61,0 mm (42,0 - 87,0). A área de maior suspeição obteve uma mediana do SUV de 7,1 (2,3 - 10,9) e a área de menor suspeição de 3,9 (0,9 - 3,9; $P=0,0002$). Foram positivos para câncer 76,9 % das amostras em ambas as áreas ($P=0,0522$). **Conclusão:** Os métodos diagnósticos utilizados neste estudo, PET-CT e DW-RM, mostraram que os tumores são funcional e metabolicamente heterogêneos, e que esta heterogeneidade tem implicações no diagnóstico histopatológico.

SUMMARY

Zurstrassen CE. [Functional imaging evaluation through PET / CT and DW-MRI in transthoracic biopsies guided by computed tomography]. São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Computed tomography guided transcutaneous transthoracic biopsy, although safe and effective, does not provide enough detailing that is often necessary to access an indeterminate lung lesion suspected of lung cancer for the purpose of histopathological confirmation. Functional and metabolic methods such as Magnetic Resonance Diffusion (DW-RM) and Positron Emission Tomography (PET-CT) after administration of F18-Fluorodeoxyglucose may help improve the results, in addition to directing sample collection to a lesion area of greater biological representativeness. **Objective:** To prospectively verify the importance of functional and metabolic imaging, through the use of DW-MRI and PET-CT, in the histopathological results obtained by CT-guided percutaneous biopsy of indeterminate pulmonary lesions suspected of primary cancer. **Methodology:** Twenty-seven patients with indeterminate pulmonary lesions, suspected of lung cancer, were prospectively evaluated after have been performed in a complementary way the DW-MRI or PET-CT. Samples were collected from two different lesion areas guided by local SUV values and ADC maps forming two arbitrarily defined areas of lower and higher suspicion for cancer. **Results:** Patients who underwent DW-MRI had median lesion size of 65.0 mm (37.0 - 75.0 mm). The higher suspicion area had a median of ADC of $1.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ ($0.31 - 2.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$), while the lower suspicion area had a median of $1.87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ ($1.00 - 3.44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$; $P = 0.0001$). 100% of the samples from the higher suspicion area and 71.43% of the samples from the lower suspicion area ($P = 0.0184$) were positive for cancer. Patients who performed PET-CT had median lesion size of 61.0 mm (42.0 - 87.0). The higher suspicion area obtained a median SUV of 7.1 (2.3 - 10.9) and the lower suspicion area of 3.9 (0.9 - 3.9; $P = 0.0002$). 76.9% of the samples were positive for cancer in both areas ($P = 0.0522$). **Conclusion:** The diagnostic methods used in this study, PET-CT and DW-MRI, showed that tumors are functional and metabolically heterogeneous and that this heterogeneity has implications for histopathological diagnosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Boxplot da idade.....	14
Figura 2	Boxplot do diâmetro das lesões.....	14
Figura 3	Boxplot da idade (subgrupo DW-RM).....	15
Figura 4	Boxplot do diâmetro das lesões (subgrupo DW-RM).....	15
Figura 5	Boxplot da idade (subgrupo PET-CT).....	16
Figura 6	Boxplot do diâmetro das lesões (subgrupo PET-CT).....	16
Figura 7	Boxplot da proporção de tecido tumoral comparando as áreas de suspeição maior (1) e suspeição menor (2) $P=0,8351$	27
Figura 8	Boxplot da proporção de tecido fibrótico comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2) $P=0,8678$	27
Figura 9	Boxplot da proporção de tecido necrótico comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2) $P=0,8084$	28
Figura 10	Boxplot da proporção de tecido pulmonar comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2) $P=0,4099$	28

Figura 11	Bloxplot dos valores de ADC comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2)(subgrupo DW-RM).....	31
Figura 12	Bloxplot da proporção de tecido tumoral comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2)(subgrupo DW-RM).....	31
Figura 13	Bloxplot da proporção de tecido fibrótico comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo DW-RM).....	31
Figura 14	Bloxplot da proporção de tecido necrótico comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo DW-RM).....	32
Figura 15	Bloxplot da proporção de tecido pulmonar comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo DW-RM).....	32
Figura 16	Bloxplot dos valores de SUV comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo PET-CT).....	34
Figura 17	Bloxplot da proporção de tecido tumoral comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo PET-CT).....	34
Figura 18	Bloxplot da proporção de tecido fibrótico comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo PET-CT).....	35
Figura 19	Bloxplot da proporção de tecido necrótico comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo PET-CT).....	35

Figura 20	Bloxplot da proporção de tecido pulmonar comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); (subgrupo PET-CT).....	35
Figura 21	Paciente número 3, subgrupo DW-RM. DW-RM e Mapa ADC.....	36
Figura 22	Biópsia guiada por TC da área de alta suspeição (paciente número 3, subgrupo DW-RM).....	37
Figura 23	Resultados histopatológicos paciente número 3, área de alta suspeição, subgrupo DW-RM.....	37
Figura 24	Resultados histopatológicos paciente número 3, área de alta suspeição, subgrupo DW-RM.....	38
Figura 25	Biópsia guiada por TC da área de baixa suspeição (paciente número 3, subgrupo DW-RM).....	39
Figura 26	Resultados histopatológicos (paciente número 3, área de baixa suspeição, subgrupo DW-RM).....	39
Figura 27	Paciente número 7, subgrupo DW-RM. DW-RM e Mapa ADC.....	40
Figura 28	Biópsia guiada por TC da área de alta suspeição (paciente número 7, subgrupo DW-RM).....	41
Figura 29	Resultados histopatológicos paciente número 7, subgrupo DW-RM, área de alta suspeição.....	41

Figura 30	Resultados histopatológicos paciente número 7, subgrupo DW-RM, área de alta suspeição.....	42
Figura 31	Resultados histopatológicos paciente número 7, subgrupo DW-RM, área de alta suspeição.....	43
Figura 32	Biópsia guiada por TC da área de baixa suspeição (paciente número 7, subgrupo DW-RM).....	44
Figura 33	Resultados histopatológicos paciente número 7, subgrupo DW-RM, área de baixa suspeição.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Medidas de posição e dispersão da idade dos pacientes e diâmetro das lesões acessadas para biópsia.....	13
Tabela 2	Distribuição do Sexo dos pacientes acessados para biópsia.....	14
Tabela 3	Medidas de posição e dispersão da idade e diâmetro dos pacientes acessados para biópsia (subgrupo DW-RM).....	14
Tabela 4	Medidas de posição e dispersão da idade e diâmetro dos pacientes acessados para biópsia (subgrupo PET-CT).....	15
Tabela 5	Frequência e porcentagem da variável categórica histopatologia por área.....	19
Tabela 6	Frequência e porcentagem da variável categórica histopatologia por área (subgrupo DW-RM).....	21
Tabela 7	Frequência e porcentagem da variável categórica histopatologia por área (subgrupo PET-CT).....	23
Tabela 8	Tabela descritiva dos pacientes segundo o tamanho da lesão, valores de ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) e resultado histopatológico (subgrupo DW-RM).....	24

Tabela 9	Tabela descritiva dos pacientes segundo o tamanho da lesão, valores de SUV e resultado histopatológico (subgrupo PET-CT).....	25
Tabela 10	Frequência e porcentagem de pacientes com histologia positiva para câncer por área e resultado da comparação entre as áreas (teste de McNemar).....	26
Tabela 11	Medidas de posição e dispersão das variáveis numéricas por área e resultado da comparação entre as áreas (teste de Wilcoxon).....	27
Tabela 12	Frequência e porcentagem de pacientes com histologia positiva para câncer por área e resultado da comparação entre as áreas (subgrupo DW-RM; teste de McNemar).....	30
Tabela 13	Medidas de posição e dispersão das variáveis numéricas por área e resultado da comparação entre as áreas (subgrupo DW-RM; teste de Wilcoxon).....	30
Tabela 14	Frequência e porcentagem de pacientes com histologia positiva para câncer por área e resultado da comparação entre as áreas (subgrupo PET-CT; teste de McNemar).....	33
Tabela 15	Medidas de posição e dispersão das variáveis numéricas por área e resultado da comparação entre as áreas (subgrupo PET-CT; teste de Wilcoxon).....	34

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADC	Coeficiente de difusão aparente
Adenoca	Adenocarcinoma
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Carc.	Carcinoma
Cels.	Células
CT	Tomografia computadorizada
DW-RM	Imagem pesada em difusão
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDG	18F-Fluorodesoxiglicose
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons-tomografia computadorizada
RM	Ressonância Magnética
SUV	Medida dos valores de concentração padrão do 18F-Fluorodesoxiglicose

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	4
2.1	Objetivo Geral.....	4
2.2	Objetivos Específicos.....	4
3	METODOLOGIA.....	5
3.1	Desenho do estudo	5
3.2	População do estudo.....	5
3.2.1	Crítérios de inclusão.....	5
3.2.1	Crítérios de exclusão.....	6
3.3	Recrutamento	6
3.4	Imagens Funcionais e Metabólicas	7
3.4.1	Ressonância Magnética do Tórax	7
3.4.2	PET - CT	8
3.5	Procedimento	9
3.6	Avaliação histopatológica	11
3.7	Análise estatística.....	11
3.8	Aspectos éticos.....	12
3.9	Fonte pagadora.....	12
4	RESULTADOS	13
4.1	População.....	13
4.2	Valores de ACD intra-Lesionais	16
4.3	Valores de SUV intra-Lesionais	17
4.4	Resultados histopatológicos.....	17
4.5	Resultados histopatológicos (subgrupo DW-RM)	19
4.6	Resultados histopatológicos (subgrupo PET-CT).....	21
4.7	Comparação dos resultados histopatológicos entre as áreas de suspeição maior suspeição e menor.....	26
4.8	Comparação dos resultados histopatológicos entre as áreas de suspeição maior e menor (subgrupo DW-RM)	29
4.9	Comparação dos resultados histopatológicos entre as áreas de suspeição maior e menor (subgrupo PET-CT)	33

5	DISCUSSÃO.....	45
6	CONCLUSÃO.....	58
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	59

APÊNDICE

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

1 INTRODUÇÃO

A biópsia transtorácica percutânea guiada por tomografia computadorizada (TC) é um método estabelecido para diagnóstico de lesões pulmonares indeterminadas (LONG 2000; GERAGHTY et al. 2003; YEOW et al. 2003; MONTAUDON et al. 2004; GUPTA e MADOFF 2007). No contexto do câncer de pulmão, este processo, que envolve a coleta do tecido guiado pela imagem e análise histopatológica, é um pilar, uma vez que este resultado irá influenciar diretamente a decisão terapêutica.

Nesta modalidade de acesso, dois métodos podem ser utilizados. A técnica de biópsia por agulha fina, e a técnica co-axial. Dentre elas, a co-axial tem sido a mais amplamente utilizada, pois permite uma análise histopatológica (LAURENT et al. 2000; ARAKAWA et al. 1996; YEOW et al. 2001).

Apesar da alta acurácia, problemas na performance têm sido descritos, principalmente em relação ao tamanho das lesões. Foi observado que lesões maiores que 3,1 cm são de risco independente de falha diagnóstica. Isto ocorre pelo aumento significativo da presença de necrose (HIRAKI et al. 2009; YEOW et al. 2003).

Além disso, avanços nos tratamentos do câncer de pulmão têm sido baseados nas terapias alvo através da obtenção de perfil molecular. Em um contexto de heterogeneidade tumoral, pode ser importante a obtenção de amostras de tecido de regiões que melhor representem o comportamento biológico da doença. Por esta razão, métodos metabólicos e funcionais têm sido utilizados para permitir a

identificação de áreas suspeitas para acesso e coleta de amostras (GUIMARÃES et al. 2014).

A Ressonância Magnética (RM) tem seu papel estabelecido no manejo do câncer de pulmão, podendo ser utilizada para a triagem e também para o estadiamento. Em decorrência do desenvolvimento de novos métodos funcionais, como a Imagem Pesada em Difusão (DW-RM), tem expandido suas indicações na avaliação de lesões pulmonares indeterminadas (KOH e COLLINS 2007; BARRETO et al. 2013). A DW-RM, através da análise de restrição de moléculas de água, permite a diferenciação de regiões com mais altos e mais baixos graus de celularidade em uma mesma lesão alvo de investigação. Isto ocorre porque o grau de restrição à difusão da água em tecidos biológicos, é inversamente proporcional com a celularidade do tecido e também à integridade da membrana celular (MATOBA et al. 2007; BARRETO et al. 2013). Esta diferenciação tecidual também pode ser importante para o planejamento do acesso da agulha (UTO et al. 2009; BAYSAL et al. 2009; SIEREN 2010; TONDO et al. 2011).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com a utilização do ¹⁸F-Fluorodesoxiglicose (FDG), e sua forma combinada PET-Tomografia Computadorizada (PET-CT) utilizando o FDG, são duas técnicas de imagem amplamente utilizadas em oncologia. Sua utilização é baseada no maior consumo de glicose e, portanto, do FDG, observado nas células neoplásicas (WEBER 1977). Elas têm se tornado uma das principais modalidades na avaliação e manejo dos pacientes com câncer, envolvendo o estadiamento, a resposta aos tratamentos, e também o seguimento pela imagem. Neste contexto, algumas metanálises têm mostrado que o PET-CT tem uma maior acurácia, em comparação aos outros métodos, na

diferenciação de tecido tumoral e fibrose na avaliação morfológica e metabólica de lesões residuais após terapia (ISASI et al. 2005; ZIJLSTRA et al. 2006; FACEY et al. 2007). Também com intuito da verificação de diferenças entre tecidos, o PET-CT tem sido utilizado de forma complementar para a realização da biópsia percutânea (BITENCOURT et al. 2012).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a importância da imagem funcional, através da utilização da DW-RM e do PET-CT, no resultado histopatológico obtido pela biópsia percutânea guiada por TC de lesões pulmonares indeterminadas suspeitas de neoplasia primária.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 Avaliar a variação intra tumoral nas lesões pulmonares indeterminadas, suspeitas de neoplasia primária, dos níveis de ADC, quando a DW-RM foi utilizada como método prévio de avaliação, e dos níveis de SUV, quando o PET-CT foi o método utilizado.
- 2 Avaliar os resultados das biópsias de lesões pulmonares indeterminadas, suspeitas de neoplasia primária, de acordo com os valores obtidos de SUV e ADC.
- 3 Correlacionar os resultados das biópsias das áreas de maior e menor suspeição para câncer, a depender dos valores obtidos de SUV e ADC nas lesões pulmonares indeterminadas suspeitas de neoplasia primária.

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal, prospectivo.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Entre maio de 2015 e fevereiro de 2017 foram incluídos pacientes com lesões pulmonares indeterminadas, suspeitas de câncer de pulmão, e com indicação de realização de biópsia transtorácica guiada por TC. Apenas foram incluídos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e de exclusão determinados pelos autores. De todos os pacientes foram colhidos os dados demográficos e clínicos. O tamanho dos tumores acessados também foi reportado, uma vez que este parâmetro é reconhecido como fator adverso para a acurácia do método. Os autores também definiram a amostra contendo 30 pacientes, sendo 15 pacientes avaliados pela DW-RM e 15 avaliados pelo PET-CT.

3.2.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes portadores de lesões pulmonares indeterminadas, suspeitas de câncer de pulmão;
- Diâmetro maior que 3,0 cm;

- Aceitação em participar do estudo como voluntário e assinatura do termo de consentimento informado.

3.2.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes que por qualquer motivo não consigam ou possam realizar as biópsias transtorácicas guiadas pela TC.
- Pacientes que recusem ou não consigam realizar o PET-CT ou a DW-RM.
- Pacientes com história de neoplasias primárias conhecidas.

3.3 RECRUTAMENTO

Os pacientes elegíveis foram verificados através da agenda de biópsia percutânea guiada pela TC. Uma vez candidatos, foram encaminhados para a realização do PET-CT ou a DW-RM. O exame realizado por cada paciente dependeu da disponibilidade de agenda.

Após feitos os exames, os pacientes foram encaminhados para a realização da biópsia. Não foi realizado randomização uma vez que a intenção deste estudo não é a de comparação dos métodos.

3.4 IMAGENS FUNCIONAIS E METABÓLICAS

Os pacientes elegíveis foram direcionados para realização do PET-CT ou da DW-RM para planejamento das biópsias conforme descrito. Estes exames possuem aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o uso clínico.

3.4.1 Ressonância Magnética do Tórax

Os exames de RM de Tórax foram realizados em aparelho de 1.5 T Signa Excite HDxT[®] (GE Healthcare, Massachusetts, EUA) com bobina corpórea e poder de gradiente máximo de 33 mT/m e taxa de pulso de 160 mT/m/s. Todos os pacientes foram examinados na posição supina e as imagens adquiridas sincronizadas com os movimentos respiratórios e cardíacos com a utilização dos probes de gradiente de movimentação. A sequência de difusão foi obtida através de sequências ultra-rápidas de imagens ecoplanares (EPI) no plano axial, centralizadas nas lesões e seguindo os seguintes parâmetros: valor $b = 0$ e 600 s/mm^2 ; TR/TE 1800/93,8 ms; matrix 160 x 192; FOV: 360 mm; NEX: 16, número de cortes: 10; espessura de corte, 5mm; intervalo: 0 mm; tempo total de aquisição aproximado: 10 minutos. Anteriormente a sequência de difusão, foram realizadas as sequências convencionais antes e após a administração de contraste paramagnético, incluindo sequência spin-echo ponderado em T1 no plano axial, seguindo os seguintes parâmetros: TR/TE 370/15 ms; matriz 512x512; FOV 340mm; NEX: 1; espessura de corte: 5mm, intervalo: 1mm; sequência fast spin-echo ponderado em T2 com supressão de gordura no plano axial seguindo os seguintes parâmetros: TR/TE 4.200/85 ms; matriz: 320 x 224; FOV

220mm, NEX: 2, espessura de corte: 5mm; intervalo: 0 e sequencia STIR no plano axial seguindo os seguintes parâmetros TR/TE 5420/66 ms, matriz: 512 x 512, FOV 515mm, Espessura do corte: 7mm, Intervalo: 0. As imagens foram arquivadas no sistema de armazenamento digital, sendo então resgatadas e transferidas para estação de trabalho (Advantage Windows versão 4.2_07; GE Healthcare, Massachusetts, EUA) e a sequencia difusão foi pós processada com o software comercial (Functool; GE Healthcare, Massachusetts, EUA), com o objetivo de obter mapas de ADC (preto/branco, o ultimo com padrão de Put-thallium, variando da cor preta que representa difusão restrita a cor branca que representa ausência de restrição). Os mapas de ADC de cada lesão foram calculados em mm/sec usando os valores b: 0 e 600s/mm².

3.4.2 PET - CT

Os critérios para a interpretação dos estudos de PET-CT incluem áreas de concentração anômala do 18F-FDG. As análises foram feitas de forma qualitativa (visual) e quantitativa, através da obtenção da medida dos valores de concentração padrão do 18F-FDG (SUV).

Os exames de PET-CT foram realizados no equipamento PET-CT GEMINI[®] (Philips, Eindhoven, Países Baixos), sendo que os pacientes receberam uma dose de injeção intravenosa de 0,154 mCi/Kg de 18F-FDG. As imagens foram obtidas 1 hora após a injeção do radiofármaco utilizando um modo de alta sensibilidade bidimensional com cortes axiais de 10mm e matriz de 256 Å~ 256. Posteriormente as imagens foram reconstruídas utilizando-se matriz de 128x128 e filtro de 7,0 mm. Eventualmente foram necessários ajustes finos orientados pelo exame tomográfico

para correção das imagens de PET na análise quantitativa do valor do SUV. O componente tomográfico de aquisição de imagem obedeceu aos seguintes parâmetros: 140 kVp, mA 120-200, 0,8 s por rotação de TC, 1.75:1, detector de configuração de 16 Å~ 1 com, 25 mm de corte e 3 mm de espessura. As imagens de PET e TC foram analisadas em conjunto para correlações anatômicas e funcionais e então encaminhadas para uma estação de trabalho onde foram realizadas reconstruções através de algoritmos específicos.

3.5 PROCEDIMENTO

Os pacientes selecionados foram encaminhados para a realização da biópsia transtorácica guiada pela TC após avaliação funcional ou metabólica realizada por um dos métodos descritos. Em todas as lesões foram coletadas amostras de duas áreas distintas selecionadas através das medidas obtidas dos valores de SUV e dos valores de ADC.

Foram definidas duas áreas de interesse, chamadas arbitrariamente de suspeição maior e de suspeição menor para câncer. A área de suspeição maior foi definida como a de maior valor do SUV, ou menor valor de ADC encontrados, a depender do método de avaliação utilizado previamente. Por outro lado, a área de suspeição menor foi definida como a de menor valor de SUV, e maior valor de ADC.

Os procedimentos foram realizados por radiologistas intervencionistas experientes da instituição, com mais de 10 anos de atuação em biópsias percutâneas guiadas por imagem. Os próprios intervencionistas, no momento da biópsia, também realizaram a avaliação das imagens da DW-RM e do PET-CT e definiram as áreas de

suspeição maior e menor conforme os critérios esclarecidos acima. Uma vez definidas as áreas, foram determinadas as estratégias de acesso da agulha.

As biópsias foram realizadas sob a orientação de TC axial Pace Plus e PRO SPEED (GE Healthcare, Massachusetts, EUA), utilizando-se técnica padrão co-axial. O sistema automático de 18 Gauge (agulha e cânula introdutória Temno Biopsy) foi utilizado.

Os pacientes do estudo foram posicionados após planejamento, na posição mais adequada para acesso às duas áreas de interesse. Foi permitido neste estudo apenas um acesso, com a intenção de não se aumentar o risco de complicações. Apenas o redirecionamento da agulha foi permitido. Foram então submetidos a sedação, utilizando-se solução decimal contendo midazolam (5 mg) e fentanil (157 mcg) até a hipnose. Foram então submetidos à aquisição panorâmica (Scout), com cortes de 3,0 mm, aquisição helicoidal, com pequenos blocos em torno da lesão alvo. Após marcação da pele com caneta cirúrgica, foi realizado infiltração local com lidocaína a 2% e realizada a introdução da agulha com o paciente em respiração livre de baixa amplitude.

Após o posicionamento da cânula introdutora com estilete, o sistema foi colocado na margem da lesão e o local foi confirmado com nova varredura de TC. O estilete introdutor foi então removido da cânula e a agulha foi inserida e disparada, avançando-se por 20 mm com a borda cortante. Em ambas as áreas de interesse, 3 fragmentos foram coletados. Estes fragmentos foram armazenados em frasco com formalina tamponada a 10% e então encaminhados para análise histopatológica.

3.6 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Todos os fragmentos colhidos foram submetidos a estudos histopatológicos detalhados realizados de maneira independente (cega) e por um único patologista. A avaliação histopatológica dos fragmentos foi realizada após preparo das lâminas e coloração com Hematoxilina-Eosina. A avaliação imunohistoquímica também foi utilizada quando indicada para definição do diagnóstico histopatológico específico.

A avaliação das amostras das áreas envolveu a seguinte estratificação: % tumor, % pulmão, % fibrose e % de necrose. Todos estes achados somados chegam a 100% na totalização da área da amostra. O encontro de células cancerígenas, independente da porcentagem, foi suficiente para o estabelecimento do diagnóstico de câncer. Além destes parâmetros foi também definido o diagnóstico histopatológico específico.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise exploratória dos dados idade, diâmetro da lesão, valores de ADC e SUV, %tumor, %fibrose, % necrose e % pulmão através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem) e construídos gráficos. As áreas de alta e baixa suspeição foram comparadas através do teste de Wilcoxon (variáveis numéricas) ou seja, valores do ADC e SUV, %tumor, %fibrose, % necrose e % pulmão, e do teste de McNemar (variáveis categóricas) ou seja, positividade para câncer.

O nível de significância adotado foi de 5%.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido a Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antônio Prudente - A.C.Camargo Câncer Center, sendo por ele aprovado e fornecido o número de matrícula 1761/13 (**Anexo 1**). Todo o seu planejamento e execução foi conduzido de acordo com as disposições da Declaração de Helsinki. Os procedimentos e materiais citados neste projeto estão de acordo com protocolos e estudos controlados e publicados na literatura. Todos os pacientes incluídos no estudo foram esclarecidos quanto aos objetivos e métodos utilizados na pesquisa e foram incluídos somente após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; **Apêndice 1**).

3.9 FONTE PAGADORA

Este estudo foi aprovado e financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). O número deste processo foi 2013/15143-1.

4 RESULTADOS

4.1 POPULAÇÃO

Participaram do estudo 27 pacientes. Dentre eles, 14 (51,8%) fizeram a DW-MRI e 13 (48,2%) o PET-CT. A idade dos pacientes variou entre 37 e 87 anos, com média de 63,5 anos e mediana de 63 anos (DP=12,5 anos). Foram acessadas 27 lesões, cujos diâmetros variaram entre 30 e 154 mm, com média de 72,41 mm e mediana de 70 mm (DP=29,9 mm; Tabela 1 e Figuras 1 e 2). Dentre os 27 pacientes, 16 (59,2%) são do sexo masculino (Tabela 2). Em relação ao método de avaliação funcional a mediana de idade dos pacientes que fizeram a DW-RM foi de 65 anos (DP=11,1 anos), e o diâmetro mediano das lesões acessadas foi de 78 mm (DP=31,1 mm; Tabela 3 e Figuras 3 e 4). A idade mediana dos pacientes que fizeram o PET-CT foi de 61 anos (DP=14,3 anos) e o tamanho mediano das lesões foi de 61 mm (DP=26,5 mm; Tabela 4 e Figuras 5 e 6).

Tabela 1 - Medidas de posição e dispersão da idade dos pacientes (anos) e diâmetro das lesões acessadas para biópsia (mm).

Variável	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade	63,5	12,5	37,0	63,0	87,0
Diâmetro	72,4	29,9	30,0	70,0	154,0

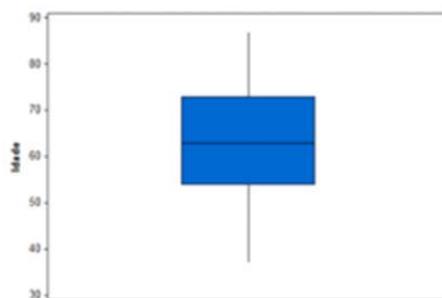


Figura 1 - Boxplot da idade (anos).

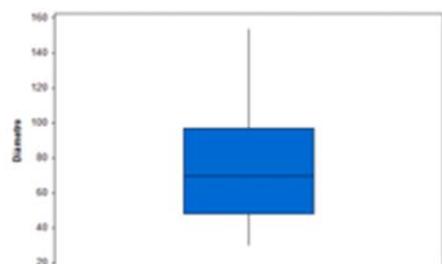


Figura 2 - Boxplot do diâmetro das lesões (mm).

Tabela 2 - Distribuição do Sexo dos pacientes acessados para biópsia.

Variável	Categoria	n	%
SEXO	F	11	40,7
	M	16	59,2

Tabela 3 - Medidas de posição e dispersão da idade (anos) e diâmetro dos pacientes acessados para biópsia (mm) (subgrupo DW-RM).

Variável	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade	63,2	11,1	37,0	65,0	75,0
Diâmetro	81,0	31,1	38,0	78,0	154,0

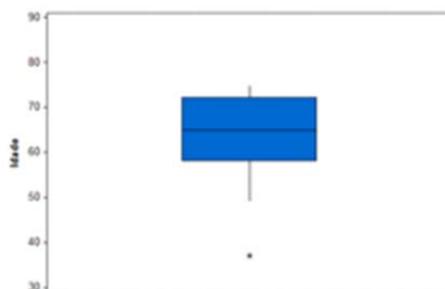


Figura 3 - Boxplot da idade (anos)(subgrupo DW-RM).

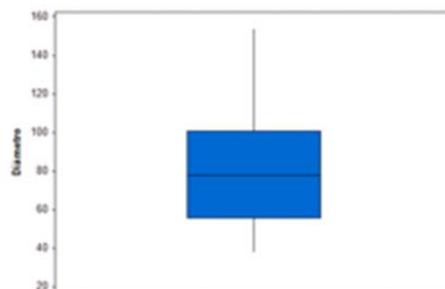


Figura 4 - Boxplot do diâmetro das lesões (mm)(subgrupo DW-RM).

Tabela 4 - Medidas de posição e dispersão da idade e diâmetro (anos) dos pacientes acessados para biópsia (mm)(subgrupo PET-CT).

Variável	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade	64,0	14,3	42,0	61,0	87,0
Diâmetro	63,0	26,5	30,0	61,0	110,0

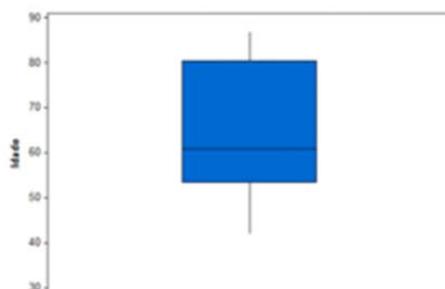


Figura 5 - Boxplot da idade (anos)(subgrupo PET-CT).

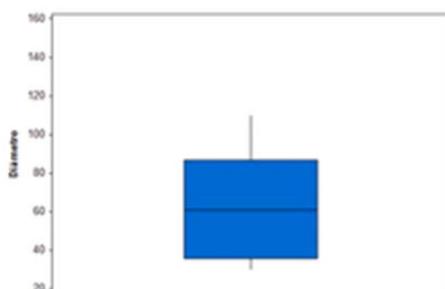


Figura 6 - Boxplot do diâmetro das lesões (mm)(subgrupo PET-CT).

4.2 VALORES DE ADC INTRA LESIONAIS

Dos 14 pacientes que fizeram a DW-RM os seguintes resultados foram encontrados considerando-se as duas áreas de interesse estabelecidas como de maior suspeição e menor suspeição para câncer.

Na área de maior suspeição a mediana do ADC foi de $1,17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e a média de $1,22 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ($DP=0,76 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). Seus valores mínimo e máximo foram $0,31 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $2,82 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ respectivamente.

Na área de menor suspeição a mediana do ADC foi de $1,87 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e a média de $1,94 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ($DP=0,72 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). Seus valores mínimo e máximo foram $1,0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $3,44 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ respectivamente.

4.3 VALORES DE SUV INTRA LESIONAIS

Dos 13 pacientes que fizeram o PET-CT como método de avaliação inicial, os seguintes valores de SUV foram encontrados em relação as áreas de suspeição maior e menor para câncer.

Na área de maior suspeição a mediana do SUV foi de 7,1 e a média foi de 6,8 (DP= 2,7). Seus valores mínimo e máximo foram 2,3 e 10,9 respectivamente.

Já na área de menor suspeição a mediana do SUV foi de 3,9 e a média foi de 3,8 (DP= 2,0). Seus valores mínimo e máximo foram 0,9 e 3,9 respectivamente.

4.4 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

A área de suspeição maior obteve os seguintes resultados considerando-se a estratificação previamente definida em % tumor, % de pulmão, % de fibrose e % de necrose. A mediana da presença de tecido tumoral foi de 30,0% e a média foi de 32,5% (DP=23,5%). Esta proporção variou entre 0,0% a 85%. Em relação presença de tecido fibrótico, as amostras apresentaram uma mediana de 10% e a média de 30,9% (DP=31,3%). A proporção variou entre 0,0% a 90%. Em relação a presença de tecido necrótico, as amostras tiveram uma mediana de 10,0% e a média foi de 24,2% (DP= 31,3%). A proporção de tecido necrótico na amostra variou entre 0,0% a 100%. Em relação a presença de tecido pulmonar normal foi encontrada uma mediana de 0,0% e uma média de 11,1% das amostras (DP=20,9%). A proporção de tecido pulmonar variou entre 0,0% a 80%.

A área de suspeição menor obteve os seguintes resultados. A presença de tecido tumoral foi observada em uma mediana de 35,0% e uma média de 34,7% (DP=30,8%). Seus valores mínimos e máximos foram 0,0% e 95% respectivamente. Em relação a fibrose foi observado uma mediana de 20,0% e uma média de 28,7% (DP= 28,0%). Seus valores mínimo e máximo foram 0,0 e 95% respectivamente. Em relação a presença de tecido necrótico foi observado em uma mediana de 0,0% e uma média de 23,1% (DP=35,5%). Seus valores mínimo e máximo foram 0,0 e 100% respectivamente. Em relação a presença de tecido pulmonar, foi observado em uma mediana de 0% e uma média de 14,4% (DP=26,6%). Seus valores mínimo e máximo foram 0,0% e 100% respectivamente.

De acordo com estes achados, associados ao estudo por imunofluorescência os seguintes resultados histopatológicos foram estabelecidos.

Na área de maior suspeição foram adenocarcinoma acinar (n=1/3,7%), adenocarcinoma sem sitio definido (n=1/3,7%), adenocarcinoma de pulmão (n=16/59,2%), carcinoma de células escamosas (n=6/22,2%) e sem neoplasia (n=3/11,1%). Na área de suspeição menor foram adenocarcinoma de pulmão (n=15/55,5%), carcinoma de células escamosas (n=5/18,5%), necrose (n=3/11,1%), e sem neoplasia (n=4/14,8%; Tabela 5).

Em relação ao diagnóstico para câncer observou-se na área de maior suspeição 24 resultados positivos (88,8 %) e 3 negativos (11,1%). Na área de menor suspeição por sua vez foram 20 resultados positivos (74,0%) e 7 negativos (25,9%). (Tabelas 8 e 9).

Tabela 5 - Frequência e porcentagem da variável categórica histopatologia por área.

Variável	Área	Categoria	Grupo Total		
			n	%	
Histopatologia	ÁREA SUSP >	ACINAR (PANCREAS/GASTRICO)	1	3,7	
		ADENOCA SEM SITIO CONFIRMADO	1	3,7	
		ADENOCARCINOMA	16	59,2	
		CARCINOMA CELULAS ESCAMOSAS	6	22,2	
		SEM NEOPLASIA	3	11,1	
		ADENOCARCINOMA	15	55,5	
		ÁREA SUSP <	CARCINOMA CELULAS ESCAMOSAS	5	18,5
		NECROSE	3	11,1	
		SEM NEOPLASIA	4	14,8	

4.5 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS (SUBGRUPO DW-RM)

A área de maior suspeição obteve os seguintes resultados. A presença de tecido tumoral foi observada em uma mediana de 30,0% e uma média de 34,2% (DP=22,3%). Esta proporção variou entre 10,0% a 85,0%. Em relação a presença de fibrose, as amostras apresentaram uma mediana de 10,0% e uma média de 26,4% (DP=29,7%). A proporção de fibrose variou entre 0,0% a 80%. Em relação a presença de tecido necrótico, as amostras tiveram uma mediana de 2,5% e uma média de 22,8% (DP=32,1%). A proporção de tecido necrótico na amostra variou entre 0,0% a 85 %. Em relação a presença de tecido pulmonar normal, a mediana da amostra foi de 0,0% e a média de 14,2% (DP=26,7%). A proporção de tecido pulmonar variou entre 0,0% a 80%.

A área de suspeição menor obteve os seguintes resultados. A presença de tecido tumoral foi observada em uma mediana de 35,0% e uma média de 31,9% (DP=30,7%). Seus valores mínimos e máximos foram 0,0% e 95% respectivamente.

Em relação a fibrose foi observado em uma mediana de 8,5% e uma média de 15,5% das amostras (DP=18,2%). Seus valores mínimo e máximo foram 0,0% e 60,0% respectivamente. Em relação a presença de tecido necrótico foi observado uma mediana de 10,0% e uma média de 35,3% das amostras (DP=42,3%). Seus valores mínimo e máximo foram 0,0% e 100% respectivamente. Em relação a presença de tecido pulmonar, foi observado uma mediana de 0% e uma média de 19,3% (DP=34,8%). Seus valores mínimo e máximo foram 0,0% e 100% respectivamente.

Os diagnósticos histopatológicos obtidos na área de suspeição maior foram adenocarcinoma acinar (n=1/7,1%), adenocarcinoma sem sítio definido (n=1/7,1%), adenocarcinoma de pulmão (n=7/50%) e carcinoma de células escamosas (n=5/35,7%).

Na área de suspeição menor foram adenocarcinoma de pulmão (n=6/42,8%), carcinoma de células escamosas (n=4/28,5%), necrose (n=3/21,4%) e sem neoplasia (n=1/7,1%; Tabela 6).

Em relação ao diagnóstico para câncer observou-se na área de suspeição maior 14 resultados positivos (100,0%) e nenhum resultado negativo (0,0%). Na área de suspeição menor por sua vez foram 10 resultados positivos (71,4%) e 4 negativos (28,5%).

Tabela 6 - Frequência e porcentagem da variável categórica histopatologia por área (subgrupo DW-RM).

Variável	Área	Categoria	DW-MRI	
			n	%
Histopatologia		ACINAR (PANCREAS/GÁSTRICO)	1	7,1
		ADENOCARCINOMA SEM SITIO	1	7,1
	ÁREA	CONFIRMADO		
	SUSP>	ADENOCARCINOMA DE PULMAO	7	50,0
		CARCINOMA CELULAS ESCAMOSAS	5	35,7
		SEM NEOPLASIA	0	0,0
		ADENOCARCINOMA DE PULMAO	6	42,8
	ÁREA	CARCINOMA CELULAS ESCAMOSAS	4	28,5
	SUSP<	NECROSE	3	21,4
	SEM NEOPLASIA	1	7,1	

4.6 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS (SUBGRUPO PET-CT)

A área de suspeição maior obteve os seguintes resultados. A presença de tecido tumoral foi observada em uma mediana de 30% e uma média de 30,7% (DP=25,5%). Esta proporção variou entre 0,0% e 75%. Em relação a presença de fibrose, as amostras apresentaram uma mediana de 30% e uma média de 35,7% (DP=33,5%). A proporção de fibrose variou entre 0,0% a 90%. Em relação a presença de tecido necrótico, as amostras apresentaram uma mediana de 10% e uma média de 25,7% (DP=31,7%). A proporção de tecido necrótico na amostra variou entre 0,0% a 100%. Em relação a presença de tecido pulmonar normal, a mediana da amostra foi de 0% e a média de 7,6% (DP=12,3%). A proporção de tecido pulmonar variou entre 0,0% a 40%.

A área de suspeição menor obteve os seguintes resultados. A presença de tecido tumoral foi observada em uma mediana de 35% e uma média de 37,6% (DP=31,9%). Seus valores mínimos e máximos foram 0,0% e 80% respectivamente. Em relação a fibrose foi observado uma mediana de 60% e uma média de 43,0% das amostras (DP= 30,2%). Seus valores mínimo e máximo foram 5,0% e 95% respectivamente. Em relação a presença de tecido necrótico foi observado uma mediana de 0,0% e uma média de 10,0% das amostras (DP=20,7%). Seus valores mínimo e máximo foram 0,0% e 70% respectivamente. Em relação a presença de tecido pulmonar, foi observado uma mediana de 5,0% e uma média de 9,2% (DP=13,0%). Seus valores mínimo e máximo foram 0,0% e 40 % respectivamente.

Os diagnósticos histopatológicos na área de suspeição maior foram adenocarcinoma de pulmão (n=9/69,2%), carcinoma de células escamosas (n=1/7,6%) e sem neoplasia (n=3/23,0%).

Na área de suspeição menor foram adenocarcinoma de pulmão (n=9/69,2%), carcinoma de células escamosas (n=1/7,6%), e sem neoplasia (n=3/23,0%; Tabela 7).

Em relação ao diagnóstico para câncer observou-se na área de suspeição maior 10 resultados positivos (76,9%) e 3 resultados negativos (23,0%). Na área de suspeição menor por sua vez foram 10 resultados positivos (76,9%) e 3 negativos (23,0%).

Tabela 7 - Frequência e porcentagem da variável categórica histopatologia por área (subgrupo PET-CT).

Variável	Área	Categoria	PET/CT	
			n	%
Histopatologia		ACINAR (PANCREAS/GASTRICO)	0	0,0
		ADENOCARCINOMA SEM SITIO CONFIRMADO	0	0,0
	ÁREA SUSP>	ADENOCARCINOMA DE PULMAO	9	69,2
		CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS	1	7,6
		SEM NEOPLASIA	3	23,0
		ADENOCARCINOMA DE PULMAO	9	69,2
	ÁREA SUSP<	CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS	1	7,6
		NECROSE	0	0,0
		SEM NEOPLASIA	3	23,0

Tabela 8 - Tabela descritiva dos pacientes segundo o tamanho da lesão, valores de ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) e resultado histopatológico (subgrupo DW-RM).

N	TAMANHO (mm)	ADC (S.>)	ADC (S.<)	HISTOP. (S.>)	HISTOP. (S.<)
1	110	0,74	1,22	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE ULMAO
2	100	1,35	1,52	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
3	70	1,29	1,75	CARC. CELS. ESCAMOSAS	NECROSE
4	103	0,48	1,19	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
5	38	1,44	1,82	CARC. CELS. ESCAMOSAS	CARC. CELS. ESCAMOSAS
6	154	0,67	0,99	ADENOCA. DE PULMAO	NECROSE
7	100	2,82	3,43	ADENOCA. ACINAR	NECROSE
8	57	1,16	2,41	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
9	41	1,53	1,93	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
10	72	0,54	1,91	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
11	86	0,91	2,16	CARC. CELS. ESCAMOSAS	CARC. CELS. ESCAMOSAS
12	52	0,30	1,13	CARC. CELS. ESCAMOSAS	CARC. CELS. ESCAMOSAS
13	68	2,72	2,87	CARC. CELS. ESCAMOSAS	CARC. CELS. ESCAMOSAS
14	84	1,18	2,70	ADENOCA SEM SITIO CONFIRMADO	SEM NEOPLASIA

Abreviações: Adenoca. = Adenocarcinoma; Carc. = Carcinoma; Cels. = células.

Tabela 9 - Tabela descritiva dos pacientes segundo o tamanho da lesão, valores de SUV e resultado histopatológico (subgrupo PET-CT).

N	TAMANHO (mm)	SUV (S.>)	SUV (S.<)	HISTOP. (S.>)	HISTOP. (S.<)
01	48	4,45	1,81	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
02	91	7,15	5,37	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
03	68	10,93	8,27	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
04	97	8,45	2,93	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
05	72	8,89	3,02	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
06	56	10,50	5,00	CARC. CELS. ESCAMOSAS	CARC. CELS. ESCAMOSAS
07	37	8,50	5,90	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
08	32	8,34	3,91	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
09	83	5,28	4,56	SEM NEOPLASIA	SEM NEOPLASIA
10	61	3,56	1,54	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
11	30	4,52	4,32	ADENOCA. DE PULMAO	ADENOCA. DE PULMAO
12	35	2,3	1,94	SEM NEOPLASIA	SEM NEOPLASIA
13	110	5,92	0,95	SEM NEOPLASIA	SEM NEOPLASIA

Abreviações: Adenoca. = Adenocarcinoma; Carc. = Carcinoma; Cels. = células.

4.7 COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS ENTRE AS ÁREAS DE SUSPEIÇÃO MAIOR SUSPEIÇÃO E MENOR

Em relação a positividade para câncer, a área de maior suspeição superou a área de menor suspeição (88,8% vs 74%/ $p=0,0023$; teste de McNemar; Tabela 10).

A comparação histopatológica entre as áreas de suspeição maior e suspeição menor para câncer, mostrou os seguintes resultados. A proporção mediana de tecido tumoral foi maior na área de suspeição menor, porém não significativo (35% vs 30% / $p = 0,8351$; teste de Wilcoxon). A proporção mediana de fibrose foi maior na área de suspeição menor, porém não significativo (20% vs 10%/ $p=0,8678$; teste de Wilcoxon). A proporção mediana de tecido necrótico foi maior na área de suspeição maior, porém não significativo (10% vs 0%/ $p= 0,8084$; teste de Wilcoxon). Não houveram diferenças nas proporções medianas nas áreas de suspeição maior e menor no parâmetro tecido pulmonar (0% vs 0%/ $p=0,4099$; teste de Wilcoxon; Tabela 11).

Tabela 10 - Frequência e porcentagem de pacientes com histologia positiva para câncer por área e resultado da comparação entre as áreas (teste de McNemar).

Variável	Área	Categoria	n	%	p-valor
Positivo para CA	ÁREA SUSP>	Não	3	11,1	0,0023
		Sim	24	88,8	
	ÁREA SUSP<	Não	7	25,9	
		Sim	20	74,0	

Tabela 11 - Medidas de posição e dispersão das variáveis numéricas por área e resultado da comparação entre as áreas (teste de Wilcoxon).

Variável	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
TUMOR SUSP>	32,5	23,5	0,0	30,0	85,0	0,8351
TUMOR SUSP<	34,7	30,8	0,0	35,0	95,0	
FIBROSE SUSP>	30,9	31,3	0,0	10,0	90,0	0,8678
FIBROSE SUSP<	28,7	28,0	0,0	20,0	95,0	
NECROSE SUSP>	24,2	31,3	0,0	10,0	100,0	0,8084
NECROSE SUSP<	23,1	35,5	0,0	0,0	100,0	
PULMAO SUSP>	11,1	20,9	0,0	0,0	80,0	0,4099
PULMAO SUSP<	14,4	26,6	0,0	0,0	100,0	

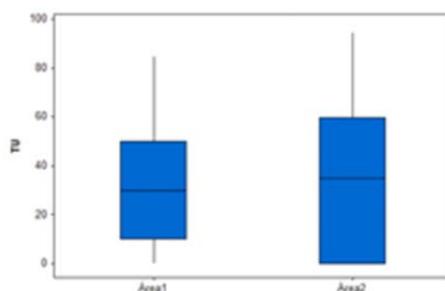


Figura 7 - Boxplot da proporção de tecido tumoral comparando as áreas de suspeição maior (1) e suspeição menor (2) **P=0,8351**.

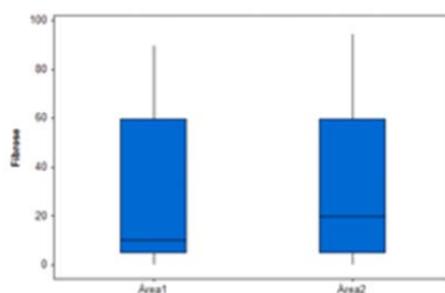


Figura 8 - Boxplot da proporção de tecido fibrótico comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2) **P=0,8678**.

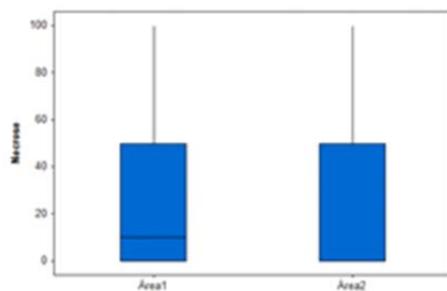


Figura 9 - Boxplot da proporção de tecido necrótico comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2) **P=0,8084**.

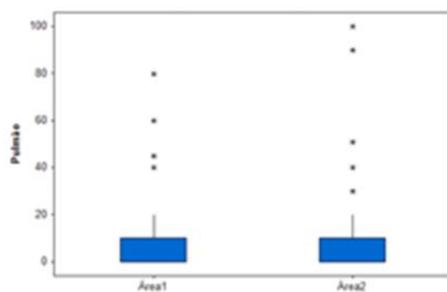


Figura 10 - Boxplot da proporção de tecido pulmonar comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2) **P=0,4099**.

4.8 COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS ENTRE AS ÁREAS DE SUSPEIÇÃO MAIOR E MENOR (SUBGRUPO DW-RM)

Em relação a positividade para câncer, a área de maior suspeição superou a área de menor suspeição (100,0 % vs 71,4 %/ $p=0,0184$; teste de McNemar; Tabela 12).

A comparação histopatológica entre as áreas de suspeição maior e suspeição menor para câncer, mostrou os seguintes resultados. O valor mediano do ADC foi maior na área de menor suspeição ($1,87 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ vs $1,17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ / $p= 0,0001$; teste de Wilcoxon). A proporção mediana de tecido tumoral foi maior na área de suspeição menor, porém não significativo (35% vs 30% / $p = 0,5730$; teste de Wilcoxon). A proporção mediana de tecido fibrótico foi maior na área de suspeição maior, porém não significativo (10% vs 8,5%/ $p=0,4043$; teste de Wilcoxon). A proporção mediana de tecido necrótico foi maior na área de suspeição menor, porém não significativo (10% vs 2,5%/ $p= 0,4766$; teste de Wilcoxon). Não houveram diferenças nas proporções medianas nas áreas de suspeição maior e menor no parâmetro tecido pulmonar (0% vs 0%/ $p= 0,3438$; teste de Wilcoxon; Tabela 13).

Tabela 12 - Frequência e porcentagem de pacientes com histologia positiva para câncer por área e resultado da comparação entre as áreas (subgrupo DW-RM; teste de McNemar)

Variável	Área	Categoria	n	%	p-valor
Positivo para CA	ÁREA SUSP>	Não	0	0,00	0,0184
		Sim	14	100,00	
	ÁREA SUSP<	Não	4	28,57	
		Sim	10	71,43	

Tabela 13 - Medidas de posição e dispersão das variáveis numéricas por área e resultado da comparação entre as áreas (subgrupo DW-RM; teste de Wilcoxon).

Variável	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
ADC SUSP>	1,2	0,7	0,3	1,1	2,8	0,0001
ADC SUSP<	1,9	0,7	1,0	1,8	3,4	
TUMOR SUSP>	34,2	22,3	10,0	30,0	85,0	0,5730
TUMOR SUSP<	31,9	30,7	0,0	35,0	95,0	
FIBROSE SUSP>	26,4	29,7	0,0	10,0	80,0	0,4043
FIBROSE SUSP<	15,5	18,2	0,0	8,5	60,0	
NECROSE SUSP>	22,8	32,1	0,0	2,5	85,0	0,4766
NECROSE SUSP<	35,3	42,3	0,0	10,0	100,0	
PULMAO SUSP>	14,2	26,7	0,0	0,0	80,0	0,3438
PULMAO SUSP<	19,3	34,8	0,0	0,0	100,0	

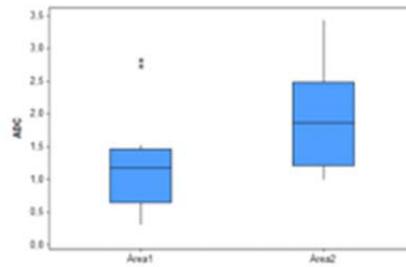


Figura 11 - Boxplot dos valores de ADC comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2)(subgrupo DW-RM) **P=0,0001**.

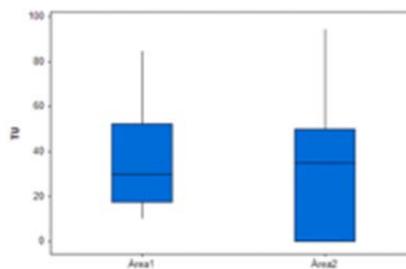


Figura 12 - Boxplot da proporção de tecido tumoral comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2)(subgrupo DW-RM) **P=0,5730**.

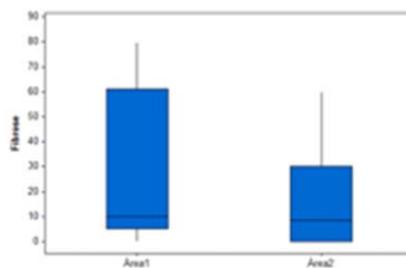


Figura 13 - Boxplot da proporção de tecido fibrótico comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo DW-RM) **P=0,4043**.

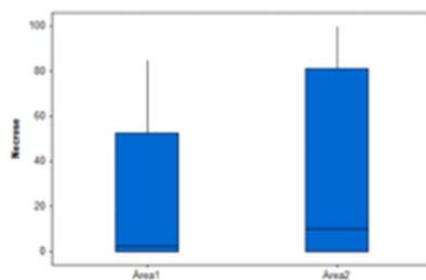


Figura 14 - Boxplot da proporção de tecido necrótico comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo DW-RM) **P=0,4766**.

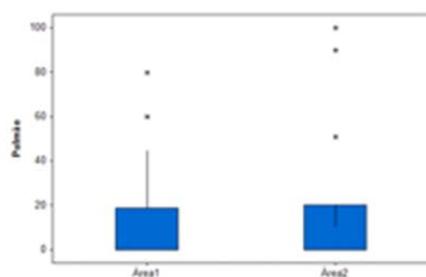


Figura 15 - Boxplot da proporção de tecido pulmonar comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo DW-RM) **P=0,3438**.

4.9 COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS ENTRE AS ÁREAS DE SUSPEIÇÃO MAIOR E MENOR (SUBGRUPO PET-CT)

Em relação a positividade para câncer, não houve diferença entre as áreas de suspeição maior e menor respectivamente (76,9 % vs 76,9 %/ $p=0,0522$; teste de McNemar; Tabela 14).

A comparação entre as áreas de suspeição maior e suspeição menor para câncer, mostrou os seguintes resultados. O valor mediano do SUV foi maior na área de maior suspeição (7,1 vs 3,9/ $p= 0,0002$; teste de Wilcoxon). A proporção mediana de tecido tumoral foi maior na área de menor suspeição, porém não significativo (35% vs 30% / $p = 0,3828$; teste de Wilcoxon). A proporção mediana de fibrose foi maior na área de menor suspeição, porém não significativo (60% vs 30%/ $p=0,4539$; teste de Wilcoxon). A proporção mediana de tecido necrótico foi maior na área de suspeição maior, porém não significativo (10% vs 0%/ $p= 0,4766$; teste de Wilcoxon). A proporção mediana de tecido pulmonar foi maior na área de suspeição menor, porém não significativo (5% vs 0%/ $p= 0,8438$; teste de Wilcoxon; Tabela 15).

Tabela 14 - Frequência e porcentagem de pacientes com histologia positiva para câncer por área e resultado da comparação entre as áreas (subgrupo PET-CT; teste de McNemar)

Variável	Área	Categoria	n	%	p-valor
Positivo para CA	ÁREA SUSP>	Não	3	23,0	0,0522
		Sim	10	76,9	
	ÁREA SUSP<	Não	3	23,0	
		Sim	10	76,9	

Tabela 15 - Medidas de posição e dispersão das variáveis numéricas por área e resultado da comparação entre as áreas (subgrupo PET-CT; teste de Wilcoxon).

Variável	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
SUV SUSP>	6,8	2,7	2,3	7,1	10,9	0,0002
SUV SUSP<	3,8	2,0	0,9	3,9	3,9	
TU SUSP>	30,7	25,5	0,0	30,0	75,0	0,3828
TU SUSP<	37,6	31,9	0,0	35,0	80,0	
FIBROSE SUSP>	35,7	33,5	0,0	30,0	90,0	0,4539
FIBROSE SUSP<	43,0	30,2	5,0	60,0	95,0	
NECROSE SUSP>	25,7	31,7	0,0	10,0	100,0	0,0820
NECROSE SUSP<	10,0	20,7	0,0	0,0	70,0	
PULMAO SUSP>	7,6	12,3	0,0	0,0	40,0	0,8438
PULMAO SUSP<	9,2	13,0	0,0	5,0	40,0	

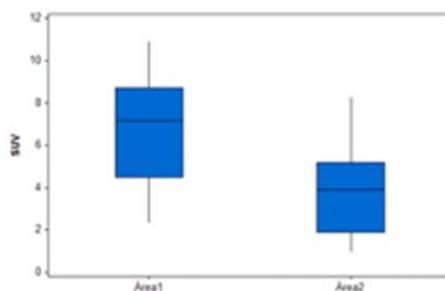


Figura 16 - Boxplot dos valores de SUV comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo PET-CT) **P=0,0002**.

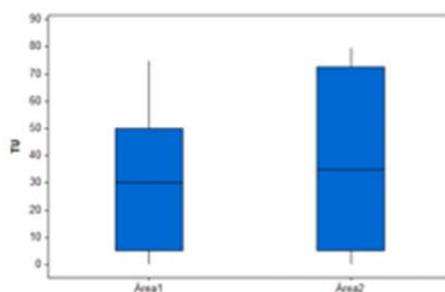


Figura 17 - Boxplot da proporção de tecido tumoral comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo PET-CT) **P=0,3828**.

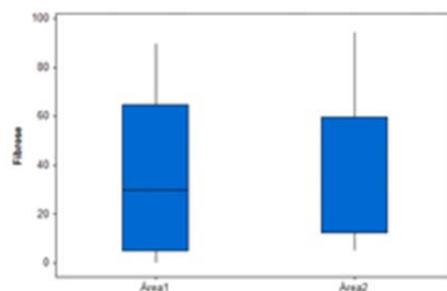


Figura 18 - Boxplot da proporção de tecido fibrótico comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo PET-CT) **P=0,4539**.

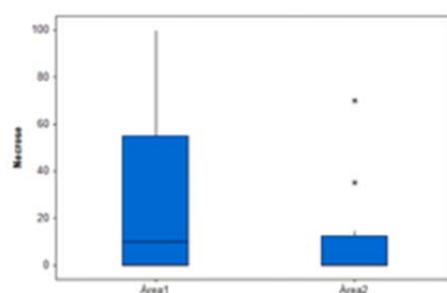


Figura 19 - Boxplot da proporção de tecido necrótico comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo PET-CT) **P=0,0820**.

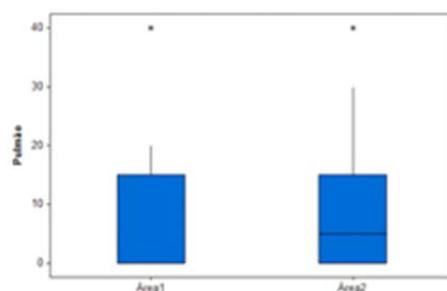


Figura 20 - Boxplot da proporção de tecido pulmonar comparando a área de suspeição maior (1) e suspeição menor (2); subgrupo PET-CT) **P=0,8438**.

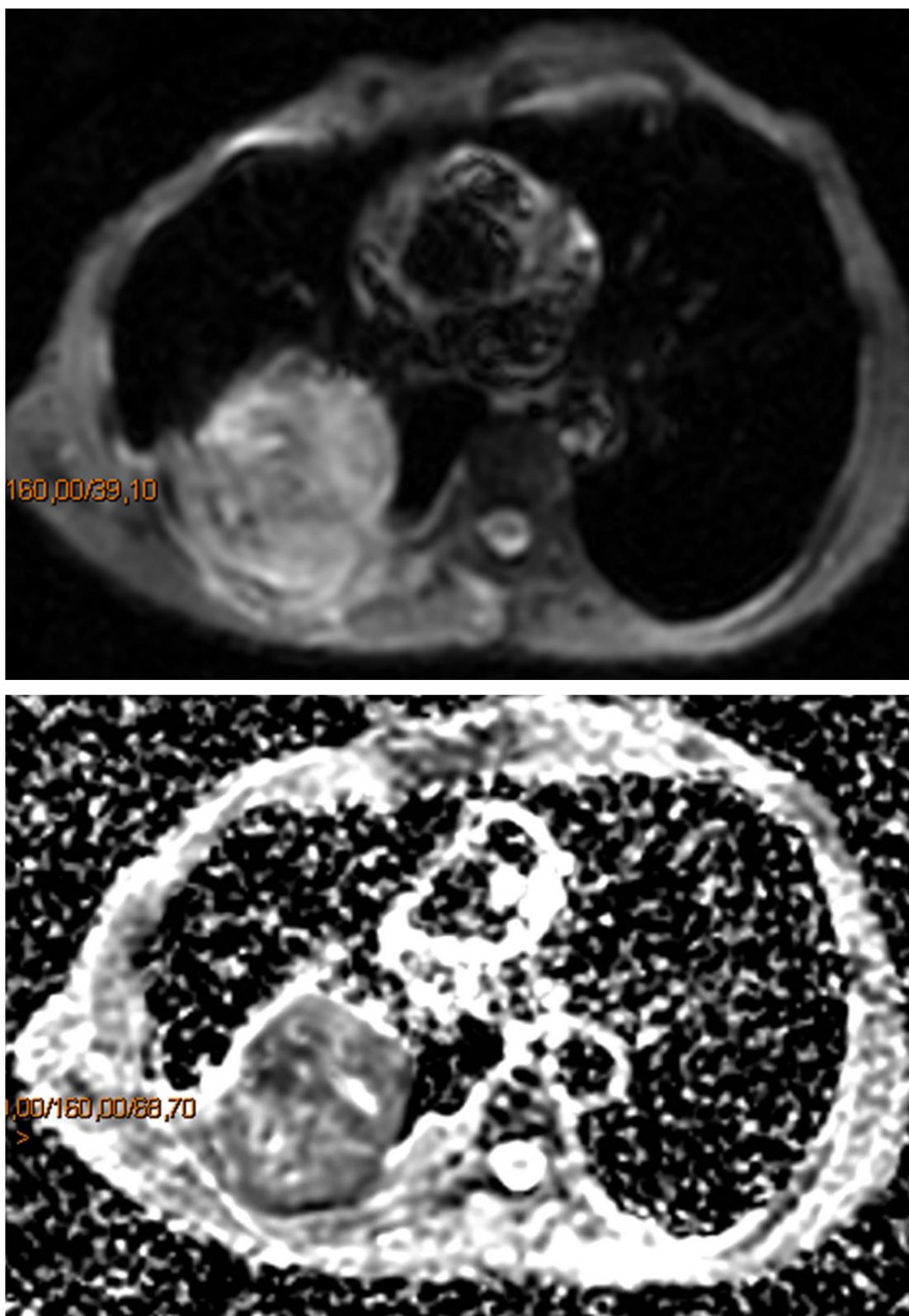


Figura 21 (A e B)- Paciente número 3, subgrupo DW-RM. DW-RM e Mapa ADC.

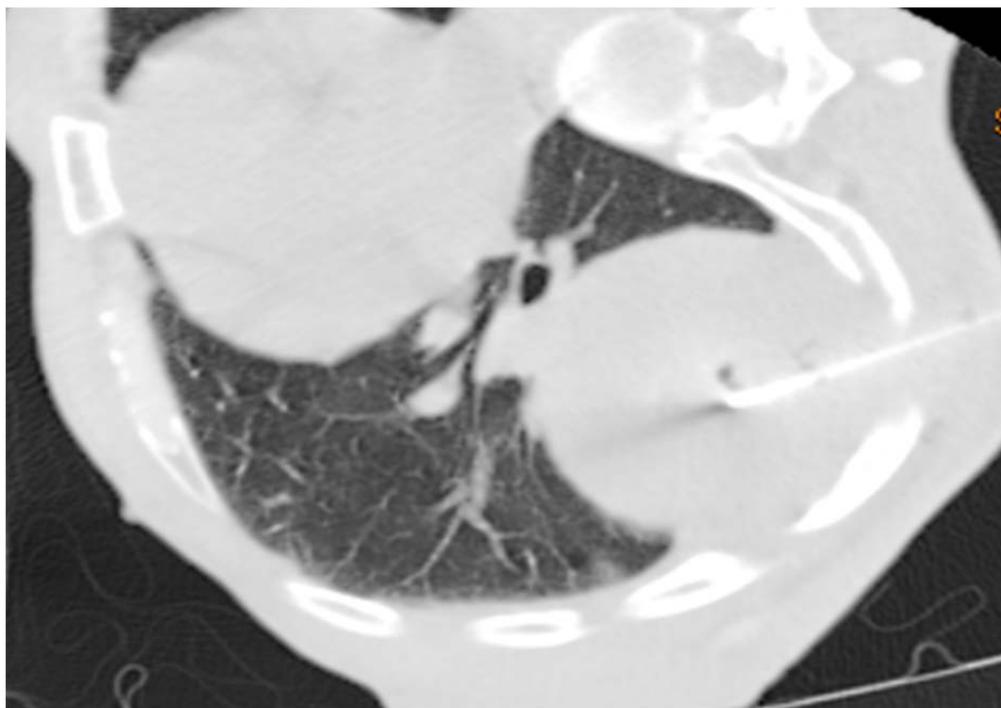


Figura 22 - Biópsia guiada por TC da área de alta suspeição (paciente número 3, subgrupo DW-RM).

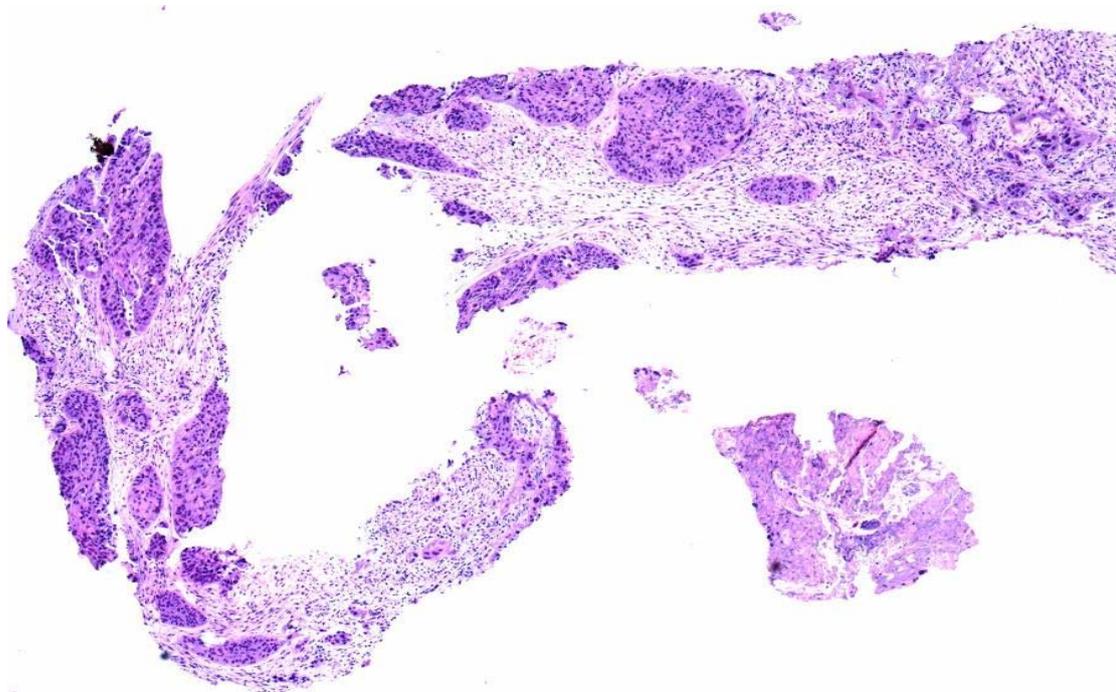
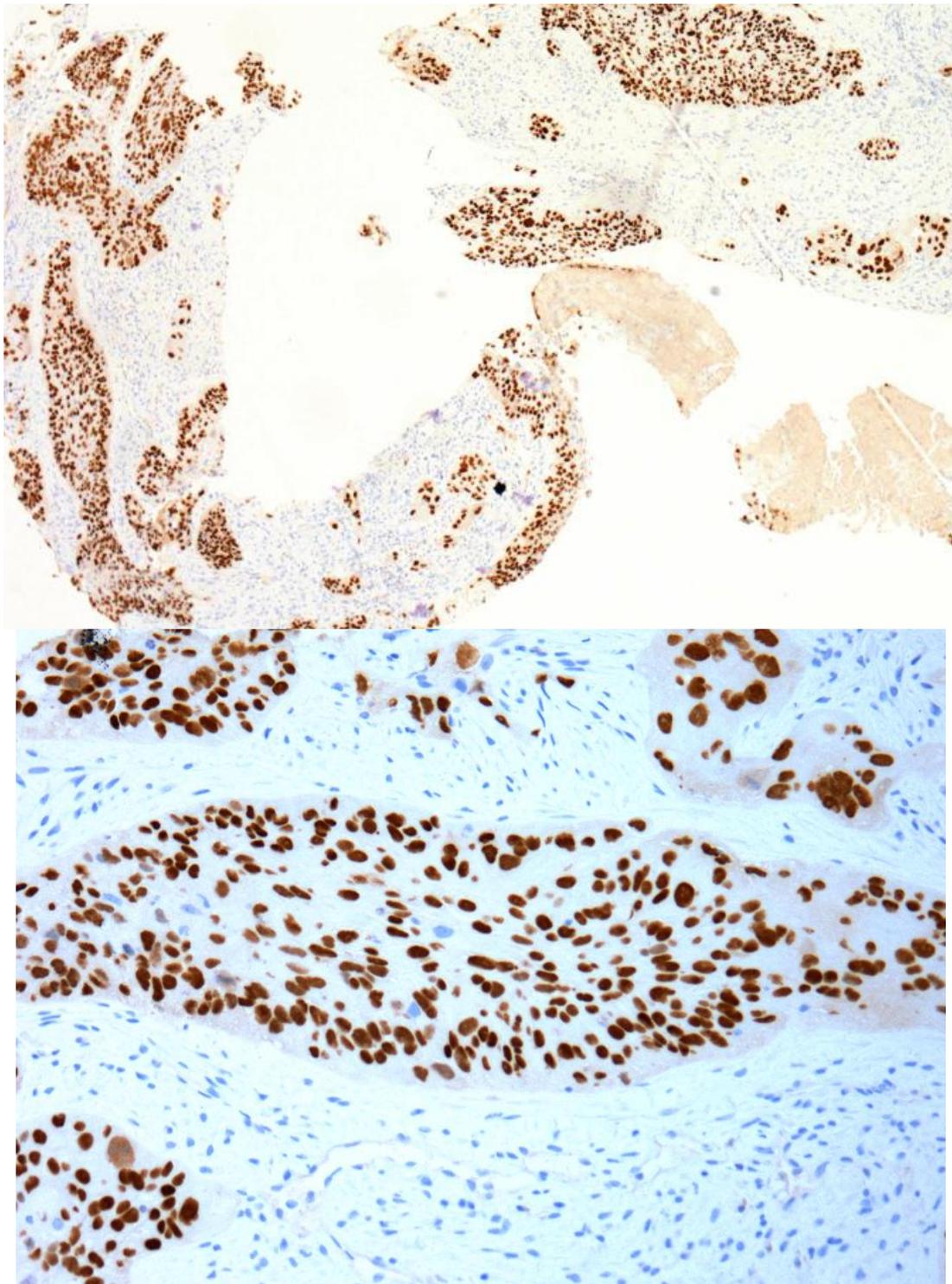


Figura 23 - Resultados histopatológicos paciente número 3, área de alta suspeição, subgrupo DW-RM. Fotomicroscopia em HE (40x) demonstrando carcinoma de células escamosas pulmonar permeado por células inflamatórias, em meio à fibrose.



Figuras 24 (A e B) - Resultados histopatológicos paciente número 3, área de alta suspeição, subgrupo DW-RM. Fotomicroscopia de imunohistoquímica p63 (40x e 400x) demonstrando expressão forte no núcleo das células epiteliais de origem escamosa (carcinoma de células escamosas).

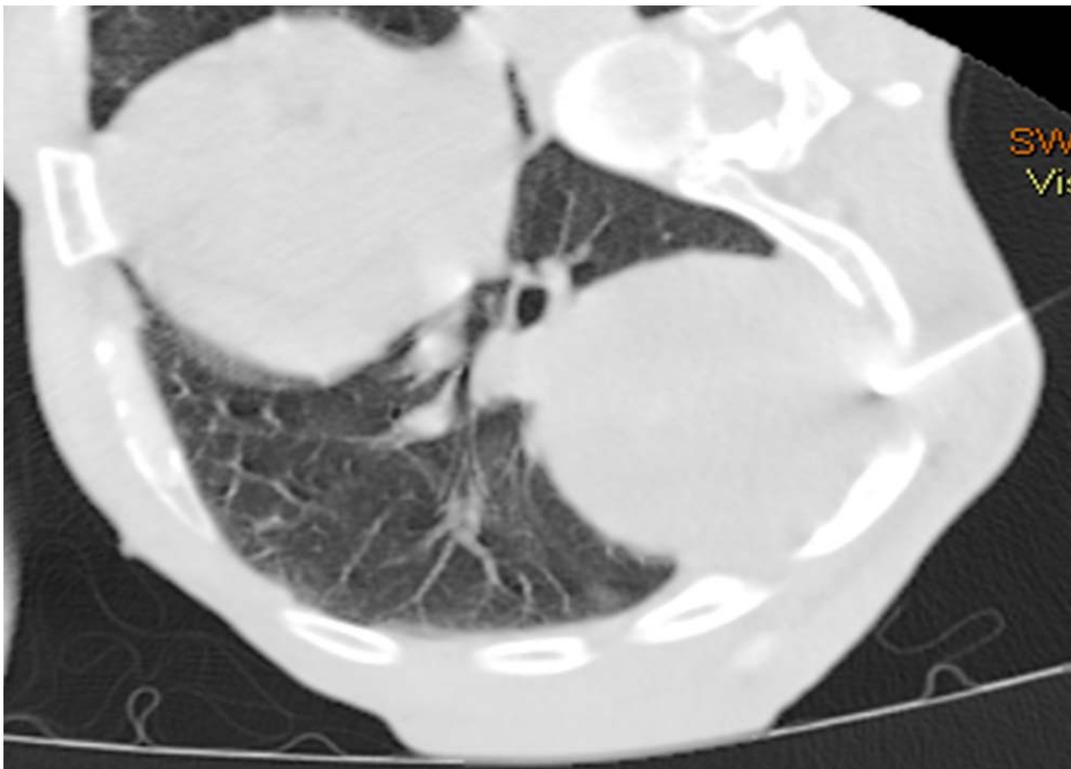


Figura 25 - Biópsia guiada por TC da área de baixa suspeição (paciente número 3, subgrupo DW-RM).

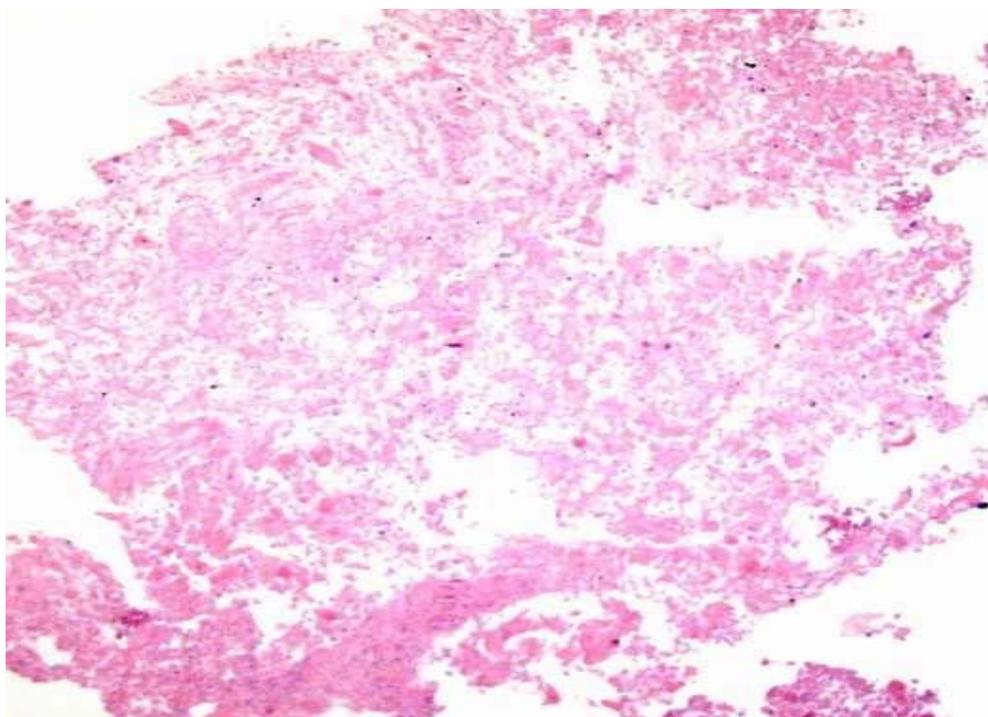
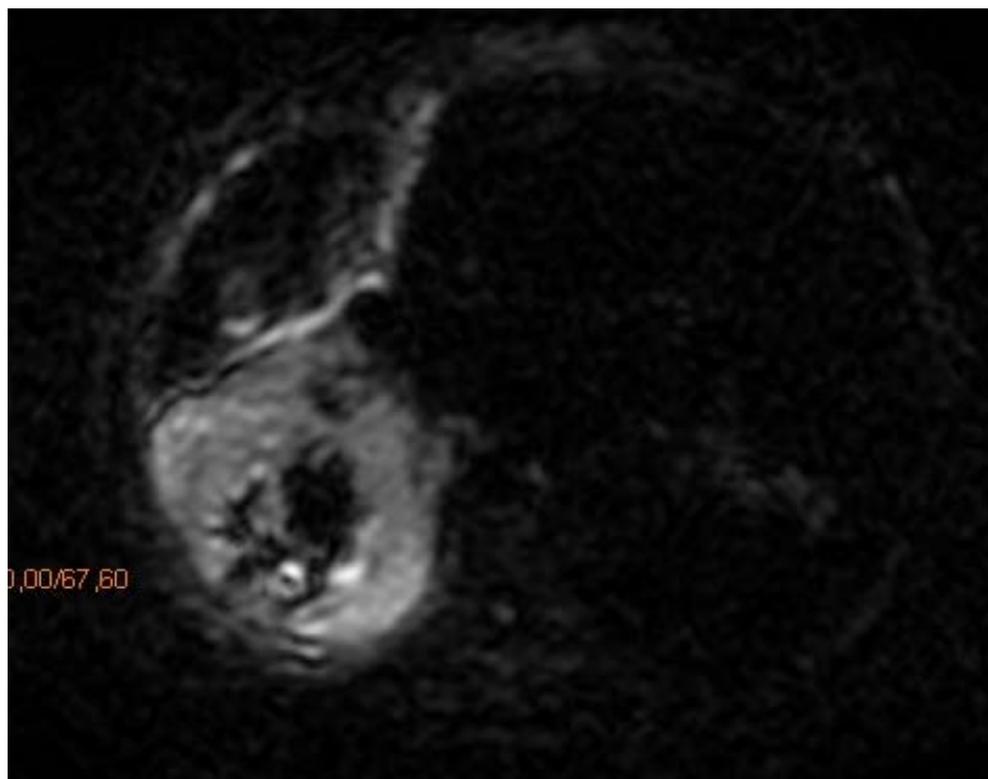


Figura 26 - Resultados histopatológicos paciente número 3, área de baixa suspeição, subgrupo DW-RM. Fotomicroscopia em HE (100x) demonstrando tecido necrótico.



Figuras 27 (A e B) - Paciente número 7, subgrupo DW-RM. DW-RM e Mapa ADC.



Figura 28 - Biópsia guiada por TC da área de alta suspeição (paciente número 7, subgrupo DW-RM).

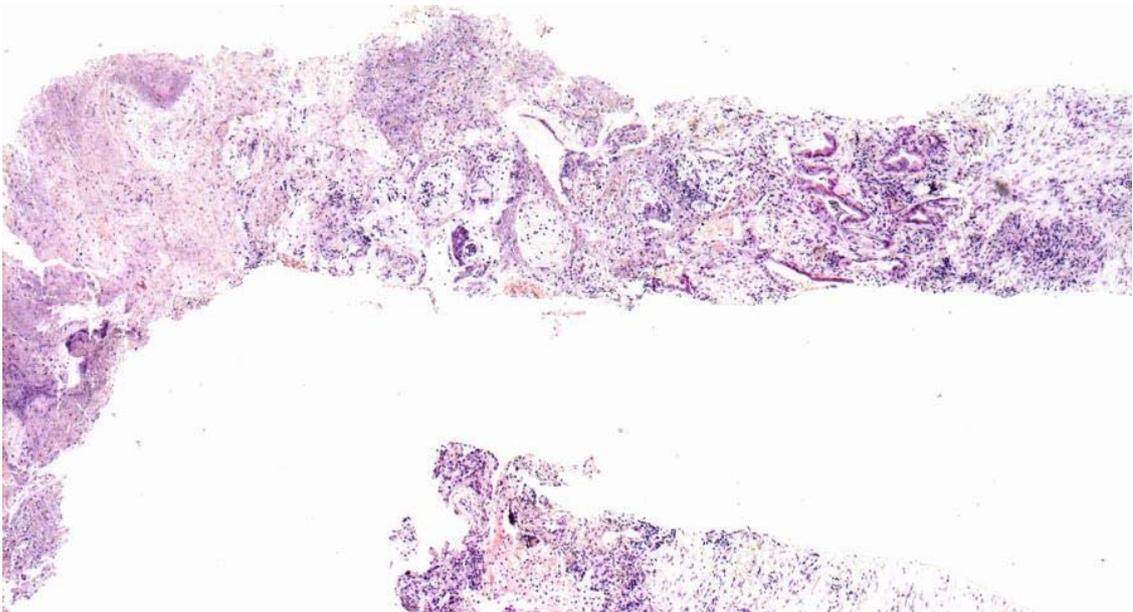


Figura 29 - Resultados histopatológicos paciente número 7, subgrupo DW-RM, área de alta suspeição. Fotomicroscopia em HE (40x) demonstrando adenocarcinoma pulmonar (à direita) permeado por células inflamatórias. Do lado esquerdo, notam-se focos de necrose e fibrose.

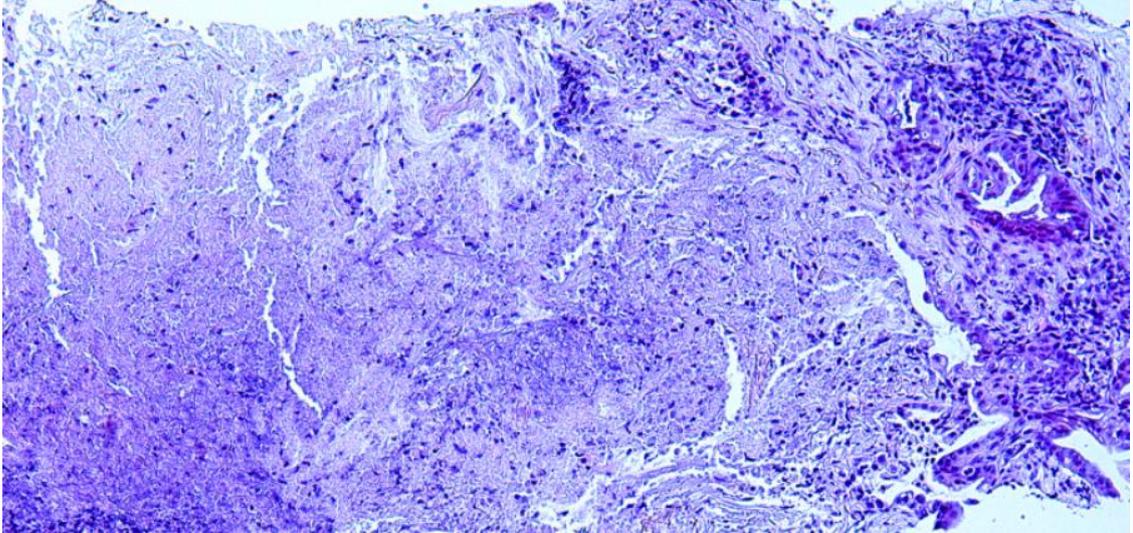
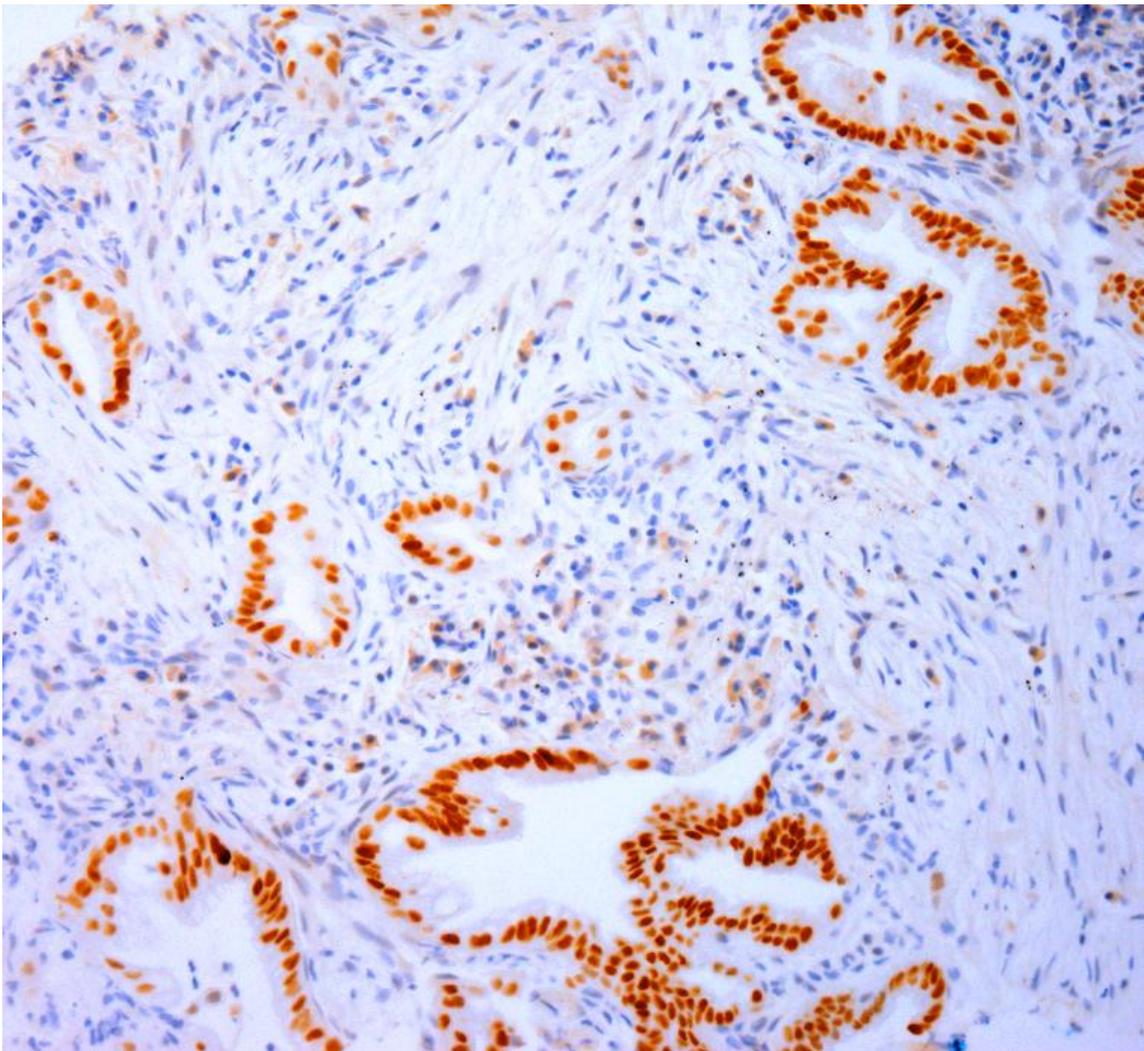
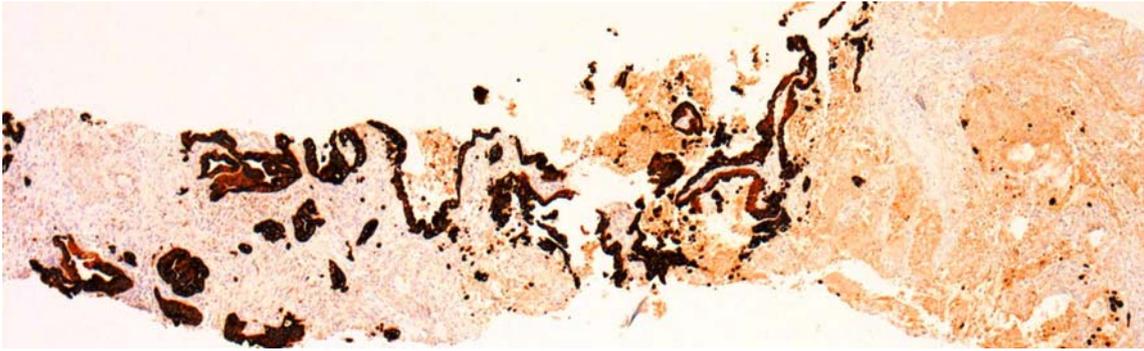


Figura 30 - Resultados histopatológicos paciente número 7, subgrupo DW-RM, área de alta suspeição. Fotomicroscopia (200x) demonstrando adenocarcinoma na periferia de área de necrose e permeado por células inflamatórias.



Figuras 31 (A e B) - Resultados histopatológicos paciente número 7, subgrupo DW-RM, área de alta suspeição. Fotomicroscopia de imunohistoquímica para K7 citoplasmático (40x) e CDX-2 nuclear (400x), demonstrando expressão forte nas células epiteliais de origem glandular (adenocarcinoma).

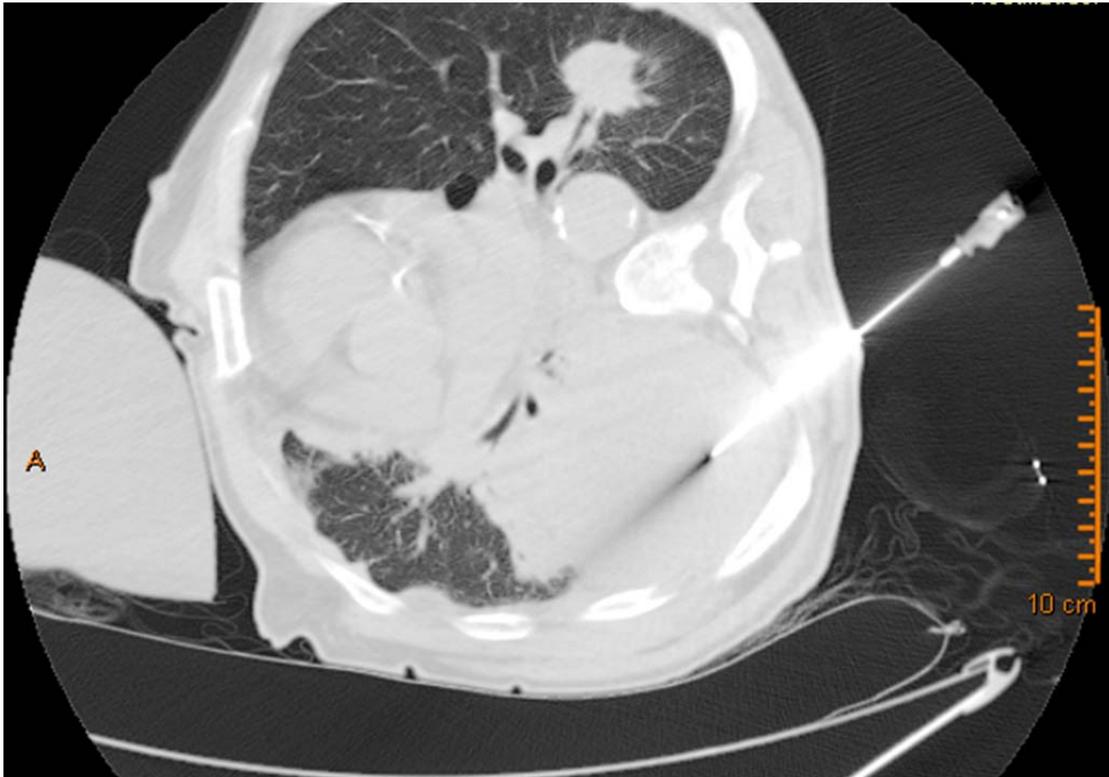


Figura 32 - Biópsia guiada por TC da área de baixa suspeição (paciente número 7, subgrupo DW-RM).

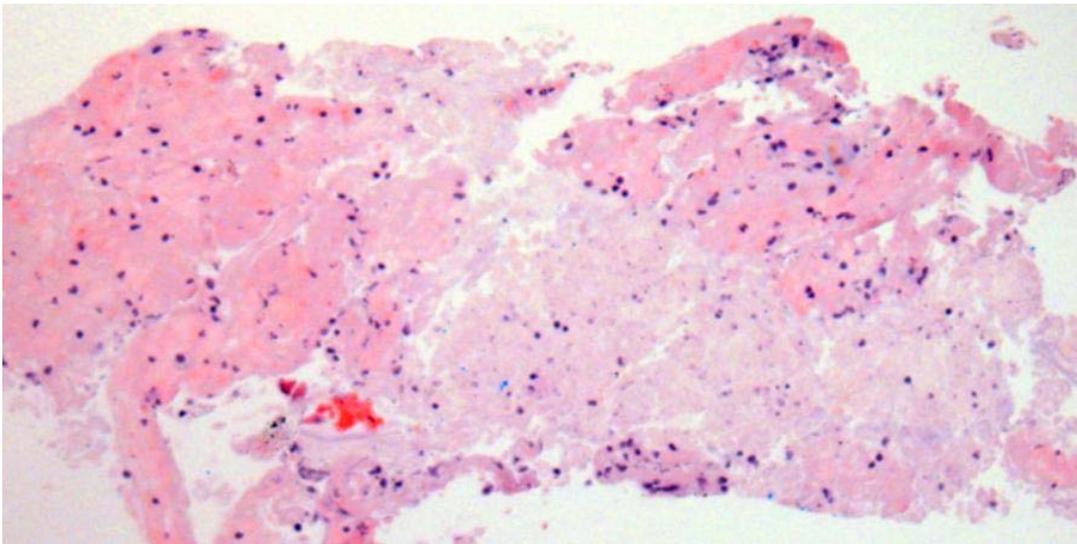


Figura 33 - Resultados histopatológicos paciente número 7, subgrupo DW-RM, área de baixa suspeição. Fotomicroscopia em HE (200x) demonstrando tecido necrótico.

6 DISCUSSÃO

Este estudo propôs-se a avaliar de forma prospectiva a importância histopatológica da análise funcional e metabólica, através da utilização da DW-RM e do PET-CT antecedendo a biópsia percutânea guiada por TC de lesões pulmonares indeterminadas suspeitas de neoplasia primária. Para isso foi avaliada a variação intra-tumoral dos níveis de ADC, quando a DW-RM foi utilizada como método prévio de avaliação, e dos níveis de SUV, quando o PET-CT foi o método utilizado. Também foi avaliado e comparado os resultados das amostras das biópsias pulmonares a depender dos valores de ADC e SUV encontrados. Foram colhidas duas amostras distintas em uma mesma lesão alvo, guiadas pelos valores máximo e mínimo encontrados de SUV e ADC intra-lesionais. Desta forma, foram consideradas arbitrariamente duas áreas, sendo a primeira como área de suspeição maior para câncer, e a segunda área como de suspeição menor. As áreas de suspeição maior foram definidas como as possuidoras de maior valor de SUV ou menor valor do ADC. Pelo contrário, as de suspeição menor como as de maior valor do ADC, ou de menor valor do SUV.

Em relação à variação intra-lesional do ADC foi observado que a área de suspeição menor apresentou níveis significativamente maiores. A área de suspeição maior obteve uma mediana de $1,17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ($0,31 - 2,82 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), e a área de suspeição menor a uma mediana de $1,87 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ($1,00 - 3,44 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; $P=0,0001$). Estes dados significaram uma maior restrição à difusão das moléculas de água na área de suspeição maior de forma significativa.

Em relação a variação intra lesional do SUV, podemos notar de forma significativa uma maior captação do FDG na área de suspeição maior. A área de suspeição maior obteve uma mediana de 7,1 (2,3 - 10,9) e a área de suspeição menor de 3,9 (0,9 - 3,9; $P= 0,0002$) do SUV.

Sobre o resultado das amostras nas diferentes áreas, observamos na área de suspeição maior 88,9% de positividade e 11,1% de negatividade para câncer, independente do método de avaliação. Na área de suspeição menor foram 74% de diagnósticos positivos e 25,9% de diagnósticos negativos. Quando foi realizada a DW-RM foram 100% de diagnósticos positivos e 0% de diagnósticos negativos para câncer na área de suspeição maior. Na área de suspeição menor foram 71,4% de diagnósticos positivos e 28,7% de diagnósticos negativos. Nos pacientes que fizeram o PET-CT foram 76,9% de diagnósticos positivos e 23% de diagnósticos negativos quando acessadas as áreas de suspeição maior. Neste mesmo subgrupo foram 76,9% de diagnósticos positivos e 23% de diagnósticos negativos quando acessadas as áreas de suspeição menor.

Quando comparamos as duas áreas, independente do método de avaliação, não observamos diferenças significativas nos parâmetros histopatológicos % tumor, % fibrose, % pulmão e % necrose. No entanto, se chegou ao diagnóstico de câncer em 88,8% das amostras colhidas na área de suspeição maior, e 74,0% das amostras na área de suspeição menor ($P= 0,0023$). Vale lembrar, que o achado de células tumorais na amostra, independente da proporção, é o suficiente para o estabelecimento do diagnóstico de câncer.

Nos pacientes que fizeram a DW-RM, no que diz respeito aos parâmetros histopatológicos, não houveram diferenças significativas em ambas as áreas. No

entanto, quando comparamos as duas áreas em relação a confirmação do diagnóstico de câncer, a área de suspeição maior obteve 100% de positividade para câncer, enquanto a área de suspeição menor 71,4% ($P= 0,0184$). Importante comentar, que em dois pacientes com amostras analisadas da área de suspeição maior foram positivos para outras neoplasias que não a de pulmão. Estes mesmos pacientes não tiveram estes mesmos diagnósticos confirmados quando avaliadas as amostras das áreas de suspeição menor. Em ambos os doentes, um com diagnóstico de adenocarcinoma acinar, posteriormente confirmado como adenocarcinoma de estômago, e outro com diagnóstico de adenocarcinoma sem sítio confirmado, não haviam no momento da biópsia a identificação da lesão primária e eram suspeitos de neoplasia primária no momento da investigação, por isso a inclusão dos casos. Outra observação é que o diagnóstico de necrose ou ausência de neoplasia ocorreu em 21,4% e 7,1% das amostras na área de suspeição menor respectivamente, o que não ocorreu em nenhuma amostra da área de suspeição maior.

Nos pacientes que fizeram o PET-CT, em ambas as áreas não houveram diferenças significativas nos parâmetros histopatológicos isoladamente analisados. Em relação a positividade para câncer 76,9% das amostras da área de suspeição maior foram positivas, assim como 76,9% das amostras da área de suspeição menor ($P= 0,0522$). Dentre os que fizeram o PET-CT, 3 pacientes foram negativos para câncer. Neles não foram identificadas células malignas em nenhuma das áreas dos subgrupos.

O primeiro ponto de discussão vai de encontro à necessidade de melhoria do resultado da performance das biópsias de lesões pulmonares indeterminadas guiadas por CT, uma vez que a documentação histopatológica é o pilar da decisão

terapêutica. Neste contexto, poucos estudos com grandes casuísticas estão disponíveis para verificação dos resultados, sendo a maioria deles retrospectivos. GERAGHTY et al. (2003) relataram os resultados de 846 biópsias (tamanho médio da lesão 3,0 cm) que foram realizadas por agulhas finas de 21 ou 22 Gauge, e também agulhas Core. Os resultados obtidos foram não diagnósticos para 28 lesões (3,3%), e a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia foram 91%, 99%, 99%, 81% e 94%, respectivamente para as 676 lesões selecionadas com pelo menos 18 meses de seguimento. YEOW et al. (2003), também em uma análise retrospectiva, relataram os resultados de 649 biópsias de lesões pulmonares realizadas pela técnica coaxial *cutting-needle* utilizando agulhas Core 16, 18 e 20 Gauge. Seus resultados foram não diagnósticos para 5 (0,8%) das lesões, e a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia foram 93%, 98%, 99%, 86% e 95%, respectivamente (tamanho médio de 4,4 cm). MONTAUDON et al. (2004) reportaram os resultados de biópsias *cutting-needle* para 605 lesões realizadas com agulhas coaxiais 20 Gauge. Seus resultados foram não diagnósticos para 1 lesão (0,2%), sendo a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN foram 89%, 100%, 100% e 67%, respectivamente.

Podemos entender através destas citações que o método é confiável. No entanto, todas as situações seguem este padrão de resultados? Alguns fatores sugerem que não. HIRAKI et al. (2009) em uma análise retrospectiva de 1000 pacientes, estratificaram seus resultados de acordo com o tamanho das lesões acessadas. Neste estudo foi observado que lesões maiores que 3,1 cm se apresentam como de risco independente da falha diagnóstica (OR 4.32; $p=0.007$). Isto ocorreu pela alta incidência de necrose observada nas amostras colhidas destas lesões.

Achados semelhantes também foram encontrados no estudo de YEOW et al. (2003) onde a acurácia das biópsias endereçando lesões com mais de 5,1 cm caiu para 93% quando comparada com a acurácia de 96% das biópsias de lesões entre 1,5 a 5,0 cm. Os autores comentam que a porcentagem de necrose sobe de 10%, quando avaliadas lesões menores que 5 cm, para 29% quando se avaliam lesões pulmonares maiores que 5 cm.

Neste sentido nosso estudo trouxe informações interessantes. A primeira delas foi que a presença de tecido necrótico pode ser realmente importante, observado em média em 24,2% das amostras na área de suspeição maior e em 23,1% em média das amostras das áreas de suspeição menor. Também mostrou que a amostra pode apresentar 100% de tecido necrótico, levando ao diagnóstico histopatológico final de necrose em 11,1% das amostras colhidas nas áreas de suspeição menor quando avaliamos todos os pacientes. Esta proporção foi ainda maior no subgrupo que realizou a DW-RM (21,4%). A TC não permite uma diferenciação tissular entre tumor e necrose para a orientação do acesso. Em contrapartida os métodos funcionais e metabólicos parecem melhorar esta diferenciação. Neste estudo, o diagnóstico histopatológico de necrose não ocorreu quando foi acessada a área de suspeição maior, apesar da observação por vezes importante deste tipo de tecido. Isto nos faz acreditar que os métodos empregados na avaliação podem permitir diferenciar uma área lesional onde não haja restrição significativa à difusão das moléculas de água, ou mesmo captação significativa do FDG, por ausência completa de tecido tumoral.

Com isso podemos entender, que a utilização de testes funcionais e metabólicos com intenção de melhora da performance não deva ser utilizada

rotineiramente. No entanto, acreditamos que considerando lesões acima de 31 mm, pelo risco significativo de erros diagnósticos e biópsias inconclusivas, possa ser considerado como método complementar de avaliação.

Nosso segundo ponto envolve uma análise qualitativa dos tecidos obtidos em duas áreas diferentes da mesma lesão alvo, e neste contexto endereçamos a importância da presença da heterogeneidade tumoral. A descoberta de *drivers* oncogênicos tem contribuído muito no entendimento da patogênese do câncer de pulmão, e também tem auxiliado no desenvolvimento de agentes terapêuticos, além da predição de respostas aos tratamentos (JACKSON et al. 2001; LYNCH et al. 2004; POLITI et al. 2006). A identificação de mutações genéticas tem guiado a seleção de agentes alvo, e com isso tem também melhorado os resultados clínicos dos tratamentos dos pacientes com câncer de pulmão, fazendo a genotipagem tumoral uma rotina cada vez mais utilizada na prática clínica (KRIS et al. 2014).

Entretanto, respostas variáveis, e eventuais desenvolvimentos de clones resistentes aos agentes alvo, são desafios críticos no desenvolvimento de drogas e nas suas aplicações terapêuticas. Com isso, recentes avanços obtidos através dos resultados de estudos clínicos, têm levado os pesquisadores a se posicionarem que terapias alvo podem falhar na produção de resposta terapêutica por causa da heterogeneidade tumoral. A heterogeneidade tumoral implica que existam diferentes perfis morfológicos e fenotípicos de morfologia celular, expressão genética, metabolismo, motilidade, proliferação e potencial metastático entre tumores do mesmo tipo em diferentes pacientes (inter tumoral), e entre células cancerígenas em uma mesma lesão de um único paciente (intra tumoral). (KLEPPE e LEVINE 2014). A heterogeneidade tumoral desafia não somente a relevância das mutações genéticas

no desfecho clínico e nas respostas às terapias alvo, mas também no desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos e terapêuticos (BERMAN et al. 2010; DORNAN e SETTLEMAN 2011; MARUSYK et al. 2012). Neste contexto, não seria infundado imaginar que possam haver mutações genéticas relevantes nas áreas de maior metabolismo ou celularidade, que possam não existir nas demais áreas de uma mesma lesão.

Neste raciocínio, podemos dizer que este estudo mostrou que o câncer de pulmão é heterogêneo no que diz respeito aos aspectos metabólicos e funcionais radiológicos. Isto porque encontramos valores diferentes de ADC e SUV em uma mesma lesão alvo e esta diferença foi significativa. De fato, estes achados já eram esperados. Afinal, cada vez fica mais claro que o tecido tumoral não é homogêneo. Nele existem grandes variações espaciais causadas por diferentes características biológicas, como perfusão, hipóxia, densidade celular, proliferação e subsequentemente heterogeneidade funcional e metabólica (COOPER et al. 2000; FOO et al. 2004; SCHÜTZE et al. 2007; BUSK et al. 2008).

Em relação aos métodos radiológicos utilizados neste estudo, podemos dizer que a RM tem aumentado sua importância na utilização como guia para procedimentos minimamente invasivos (SCONFIENZA et al. 2013; GUIMARÃES et al. 2014). Talvez este seja o maior mérito deste estudo, uma vez que a RM é ainda pouco estudada quando comparamos com o número de trabalhos realizados com o PET-CT para esta função. Este aumento da importância vem ocorrendo porque a RM tem algumas vantagens sobre as outras modalidades de imagem utilizadas neste cenário. Ela produz uma contrastação superior de tecidos moles, além de fornecer um excelente detalhamento anatômico da área de interesse. Também permite a

identificação de lesões muitas vezes não observadas pela ultrassonografia ou mesmo pela TC, além de fornecer uma detalhada visualização das estruturas que envolvem a lesão alvo (MOREIRA et al. 2014). Adicionalmente, a RM apresenta uma habilidade única na identificação de diferentes características tissulares, através da utilização de diferentes seqüências de pulso, que podem variar de um simples peso em T1 ou em T2, a uma mais avançada informação de características funcionais, como fluxo, perfusão e difusão (WEISS et al. 2008; UTO et al. 2009).

Mais especificamente em relação a DW-RM, sabe-se que em tecidos biológicos, os sinais de difusão são originados através da mobilização de moléculas de água nos espaços extra e intra celular, e também intra vascular. Neste sentido podemos dizer que o grau de restrição na difusão da água é inversamente proporcional à celularidade do tecido e à integridade das membranas celulares (BARRETO et al. 2013). Tumores malignos têm altos níveis de celularidade com redução dos espaços extra celulares, e produzem, portanto, redução na mobilização da água, e apresentam alto sinal nesta seqüência e baixos valores de ADC (KOH e COLLINS 2007; MATOBA et al. 2007). TONDO et al. (2011) em uma revisão de 34 casos, mostraram que a DW-RM foi útil na diferenciação de lesões malignas e benignas no mediastino e pulmão, com 91% de acurácia, 90% de sensibilidade, 100% especificidade, 100% de VPP, e 75% de VPN.

Nesta linha, nosso estudo mostrou que a utilização da DW-RM foi de grande valia na análise dos mapas de ADC intra lesionais, onde verificou-se que as lesões se comportaram de maneira heterogênea, inclusive com um desfecho histopatológico significativo. As áreas de maior celularidade, e conseqüentemente maior restrição às moléculas de água, tiveram mais resultados positivos para câncer do que a área de

menor restrição. Por outro lado, o diagnóstico histopatológico de ausência de neoplasia e também de necrose, apenas ocorreu nas amostras colhidas na área de suspeição menor. Isto nos leva a consolidar o papel do método na avaliação de diferenciação tissular durante o planejamento de acesso a uma lesão suspeita de câncer de pulmão, especialmente naquelas maiores que 31 mm onde o risco de erro diagnóstico parece se tornar significativo. Outra questão interessante para discussão, é a maior disponibilidade deste método em relação ao PET-CT. Aparelhos de RM são amplamente mais disponíveis no território brasileiro, estando inclusive presentes em hospitais gerais. Também a RM não expõe os pacientes, tão pouco os profissionais da saúde a radiação ionizante, uma preocupação cada vez mais crescente, visto a necessidade cada vez maior de realização de exames para re-estadiamento e avaliação de resposta à terapêutica de pacientes oncológicos.

O PET-CT com a utilização do FDG também tem um papel consolidado na avaliação do nódulo de pulmão suspeito de câncer. Sua utilização na investigação de nódulos pulmonares solitários e também para o câncer de pulmão não pequenas células se tornou rapidamente uma das principais indicações desta modalidade de imagem. Segundo o *American College of Chest Physicians* (ACCP) ele deve ser utilizado de forma complementar nos pacientes com nódulos pulmonares solitários maiores que 8 mm, desde que tenham alta suspeição, como parte do estadiamento, e também nas lesões de suspeição intermediária, na procura de atividade hiper-metabólica sugerindo então doença maligna. Além disso, nos casos de suspeição intermediária, o valor limite de 2,5 do SUV geralmente é utilizado para caracterizar um teste como positivo, embora este limite arbitrário possa ser mal interpretado com a utilização de equipamentos de nova geração, que geralmente mostram valores de

captação mais elevados que os equipamentos mais antigos (HERDER et al. 2005; GOULD et al. 2007).

Neste contexto de avaliação, mais especificamente em relação a atividade hiper metabólica, alguns pontos interessantes valem a pena ser mencionados. O primeiro deles é que o nível de captação do FDG pode ser utilizado como preditor de sobrevida. Neste sentido, o principal parâmetro utilizado para estimação da captação do FDG é a obtenção do *maximum standardized uptake value* (SUV-MAX). O SUV-MAX nada mais é do que o maior valor de SUV encontrado em uma lesão alvo em estudo. DHITAL et al. (2000), mostraram que o SUV-MAX encontrado na avaliação inicial de pacientes com tumores pulmonares primários mostrou-se um fator prognóstico independente para aqueles eleitos para tratamentos curativos. Foi visto neste estudo que pacientes com lesões com SUV-MAX maiores que 20 estavam associados a uma expectativa mais curta de sobrevida (17% em 12 meses contra 70% para pacientes com SUV-MAX menor que 20). O segundo deles é que áreas identificadas com maior captação do FDG em uma mesma lesão, estão associadas a um maior risco de recorrência quando as mesmas são tratadas por radioterapia. Isto foi demonstrado por pesquisadores da Universidade de Rouen em uma pequena série de 39 pacientes. Além de demonstrar um maior risco de recorrência, também sugerem que estas regiões devam receber doses maiores de radioterapia, quando esta modalidade de tratamento estiver indicada (CALAIS et al. 2015). O terceiro ponto foi a variabilidade dos resultados publicados, apesar dos mesmos apontarem para um sentido comum. Uma metanálise contendo 13 estudos (PAESMANS e BERGHMANS 2010) mostrou que os valores de SUV-MAX, obtidos antes e após a radioterapia, foram fatores independentes de sobrevida. Sendo assim, tumores

primários com altas captações do FDG estavam associados com menor controle local e conseqüentemente a uma sobrevida global mais curta dos pacientes. Apesar disto o limite do SUV-MAX que caracterizava uma doença como de bom ou de mal prognóstico variou amplamente, com um valor de SUV entre 5 e 15, a depender do estudo analisado. Com esta observação, os autores sugerem que o valor do SUV pode ter uma grande importância como fator prognóstico, porém os índices podem variar entre os centros.

Trazendo estes conceitos para nossos resultados, podemos dizer que os tumores são heterogêneos em relação a captação do FDG, assim como foi mostrado no estudo de CALAIS et al. (2015). Isto porque os valores de SUV obtidos nas áreas de alta e baixa suspeição foram diferentes estatisticamente, sem, no entanto, apontar para um desfecho histopatológico. A mediana do SUV na área de suspeição maior foi de 7,1 e na de suspeição menor 3,9. Estes valores, comparados aos estudos citados, apontam claramente a um comportamento biológico de um tumor maligno tanto na área de suspeição maior quanto na área de suspeição menor, apesar da observação da menor captação de FDG nesta última. No entanto, acreditamos que a importância histopatológica deste achado envolva a necessidade de um estudo mais robusto, com mais pacientes envolvidos o que não estava previsto nesta primeira análise.

Vale a pena comentar, que altas captações do FDG não são exclusivas das neoplasias e muitas vezes atrapalham na avaliação de lesões inflamatórias ou infecciosas (FENG et al. 2017). Resultados negativos para câncer foram observados em dois pacientes mesmo com valores de SUV maiores que 2,5.

Entendemos que nosso estudo envolve um número limitado de pacientes. Mas esta foi a intenção inicial, uma vez que estávamos à procura de uma tendência para

podermos justificar duas coletas em uma mesma lesão. Isto pelo receio de um aumento no número de complicações. Para tentar reduzir este risco, permitimos apenas um acesso percutâneo. Neste sentido duas situações foram identificadas. A primeira situação envolvia sobreposição das duas áreas de interesse. Quando isto ocorreu, apenas o aprofundamento e superficialização da agulha se tornou necessária. A segunda situação envolveu a necessidade de angulação da agulha, pela ausência de sobreposição. Nesta situação, após o acesso a área de interesse tecnicamente mais difícil, a agulha era tracionada até a superfície da lesão, para dentro da cânula introdutória. A partir daí, realizou-se a mudança da angulação da cânula, e então, novo avanço até a área tecnicamente mais fácil.

Outra limitação encontrada foi baseada na dificuldade cognitiva de sobreposição dos achados, e por fim do acesso às áreas de interesse. Isto porque as imagens da DW-RM e do PET-CT foram comparadas às imagens da TC, foram definidas as áreas de interesse, planejados os acessos, e então o avanço das agulhas por orientação tomográfica para coleta dos fragmentos. Todo este processo foi feito pelo julgamento do radiologista intervencionista responsável pelas biópsias. Com isso podemos apontar que os resultados foram dependentes de três fatores principais. Da expertise do radiologista intervencionista, da dificuldade de interpretação na comparação das imagens dos métodos, muitas vezes realizados em posições diferentes dos pacientes, e também na navegabilidade da agulha em direção aos alvos definidos pelas imagens funcionais e metabólicas.

Também reconhecemos como limitação a não conclusão do recrutamento dos 15 pacientes em cada subgrupo como havíamos planejado. Com o término do prazo

imposto pela fonte pagadora para conclusão deste processo, encerramos o recrutamento com 27 pacientes estudados.

Com isso, após todas as colocações apresentadas, podemos dizer que a avaliação prévia de lesões pulmonares, suspeitas de lesão primária, através de métodos funcionais e metabólicos, pode melhorar o resultado das biópsias, uma vez que o diagnóstico histopatológico é um pilar. Esta é uma contribuição importante, uma vez que falsos negativos geram a necessidade de novos exames invasivos, atraso no planejamento e na conduta terapêutica, e conseqüentemente num desfecho muitas vezes desfavorável. Pensando também num futuro próximo, não seria infundado imaginar que estes mesmos aspectos funcionais e metabólicos radiológicos, possam servir como biomarcadores indispensáveis na prática clínica envolvendo a pesquisa do perfil molecular que melhor represente o comportamento biológico do câncer de pulmão. O PET-CT já está muito próximo deste contexto. Neste sentido, talvez nossa maior contribuição seja a avaliação do papel da DW-RM, ainda pouco estudada, porém com um potencial enorme pela sua maior disponibilidade.

6 CONCLUSÃO

Os autores concluem que a imagem funcional é importante na diferenciação tecidual para acesso da agulha de biópsia, melhorando os resultados histopatológicos em lesões pulmonares indeterminadas suspeitas de neoplasia primária.

Concluimos que o câncer de pulmão é heterogêneo nos aspectos funcionais e metabólicos avaliados pela DW-RM e pelo PET-CT respectivamente.

Concluimos que os resultados das biópsias de lesões suspeitas de câncer de pulmão foram adequados quando se usou a DW-RM como método de avaliação funcional, sendo superiores quando se acessou a área de suspeição maior.

Concluimos que os resultados das biópsias de lesões suspeitas de câncer de pulmão foram adequados quando se utilizou o PET-CT como método de avaliação metabólico, não havendo diferenças entre os resultados obtidos nas áreas de suspeição maior e menor.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arakawa H, Nakajima Y, Kurihara Y, Niimi H, Ishikawa T. CT-guided transthoracic needle biopsy: a comparison between automated biopsy gun and fine needle aspiration. **Clin Radiol** 1996; 51:503-6.

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.

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.

Berman HK, Gauthier ML, Tisty TD. Premalignant breast neoplasia: a paradigm of interlesional and intralesional molecular heterogeneity and its biological and clinical ramifications. **Cancer Prev Res** 2010; 3:579-87.

Bitencourt AG V, Tyng CJ, Pinto PN V, et al. Percutaneous Biopsy Based on PET / CT findings in cancer patients. **Clin Nucl Med** 2012; 37:e95-7.

Busk M, Horsman MR, Jakobsen S, et al. Imaging hypoxia in xenografted and murine tumors with 18F-fluoroazomycin arabinoside: a comparative study involving microPET, autoradiography, PO₂-polarography, and fluorescence microscopy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2008; 70:1202-12.

Calais J, Dubray B, Nkhali L, et al. High FDG uptake areas on pre-radiotherapy PET/CT identify preferential sites of local relapse after chemoradiotherapy for locally advanced oesophageal cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2015; 42:858-67.

Cooper RA, Carrington BM, Loncaster JA, et al. Tumour oxygenation levels correlate with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging parameters in carcinoma of the cervix. **Radiother Oncol** 2000; 57:53-9.

Dhital K, Saunders CA, Seed PT, O'Doherty MJ, Dussek J. [(18)F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. **Eur J Cardiothorac Surg** 2000; 18:425-8.

Dornan D, Settleman J. Dissecting cancer heterogeneity. **Nat Biotechnol** 2011; 29:1095-6.

Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. **Health Technol Assess (Rockv)** 2007; 11:iii-iv, xi-267.

Feng M, Yang X, Ma Q, He Y. Retrospective analysis for the false positive diagnosis of PET-CT scan in lung cancer patients. **Medicine (Baltimore)** 2017; 96:e7415.

Foo SS, Abbott DF, Lawrentschuk N, Scott AM. Functional imaging of intratumoral hypoxia. **Mol Imaging Biol** 2004; 6:291-305.

Geraghty PR, Kee ST, McFarlane G, Razavi MK, Sze DY, Dake MD. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of pulmonary nodules: needle size and pneumothorax rate. **Radiology** 2003; 229:475-81.

Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: When is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). **Chest** 2007; 132(3 Suppl):108S-30S.

Gupta S, Madoff DC. Image-guided percutaneous needle biopsy in cancer diagnosis and staging. **Tech Vasc Interv Radiol** 2007; 10:88-101.

Guimarães MD, Hochhegger B, Benveniste MF, et al. Improving ct-guided transthoracic biopsy of mediastinal lesions by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. **Clinics** 2014; 69:787-91.

Herder GJ, Van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. **Chest** 2005; 128:2490-6.

Hiraki T, Mimura H, Gobara H, et al. CT fluoroscopy-guided biopsy of 1,000 pulmonary lesions performed with 20-gauge coaxial cutting needles: Diagnostic yield and risk factors for diagnostic failure. **Chest** 2009; 136:1612-7.

Isasi CR, Lu P, Blafox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. **Cancer** 2005; 104:1066-74.

Jackson EL, Willis N, Mercer K, et al. Analysis of lung tumor initiation and progression using conditional expression of oncogenic K-ras. **Genes Dev** 2001; 15:3243-8.

Kleppe M, Levine RL. Tumor heterogeneity confounds and illuminates: assessing the implications. **Nat Med** 2014; 20:342-44.

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

Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. NIH Public access to select targeted drugs. 2014; 311:1998-2006.

Laurent F, Latrabe V, Vergier B, Michel P. Percutaneous CT-guided biopsy of the lung: Comparison between aspiration and automated cutting needles using a coaxial technique. **Cardiovasc Intervent Radiol** 2000; 23:266-72.

Long BW. Image-guided percutaneous needle biopsy: an overview. **Radiol Technol** 2000; 71:335-59-3.

Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. **N Engl J Med** 2004; 350:2129-2139.

Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? **Nat Rev Cancer** 2012; 12:323-34.

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.

Montaudon M, Latrabe V, Pariente A, Corneloup O, Begueret H, Laurent F. Factors influencing accuracy of CT-guided percutaneous biopsies of pulmonary lesions. **Eur Radiol** 2004; 14:1234-40.

Moreira BL, Guimaraes MD, De Oliveira AD, et al. Value of ultrasound in the imaging-guided transthoracic biopsy of lung lesions. **Ann Thorac Surg** 2014; 97:1795-7.

Paesmans M, Berghmans T. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung. **Thorac Oncol** 2010; 9:834-42.

Politi K, Zakowski MF, Fan P-D, Schonfeld EA, Pao W, Varmus HE. Lung adenocarcinomas induced in mice by mutant EGF receptors found in human lung cancers respond to a tyrosine kinase inhibitor or to down-regulation of the receptors. **Genes Dev** 2006; 20:1496-510.

Schütze C, Bergmann R, Yaromina A, et al. Effect of increase of radiation dose on local control relates to pre-treatment FDG uptake in FaDu tumours in nude mice. **Radiother Oncol** 2007; 83:311-5.

Sconfienza LM, Mauri G, Grossi F, et al. Pleural and peripheral lung lesions: comparison of US- and CT-guided biopsy. **Radiology** 2013; 266:930-5.

Sieren J. Recent Technological and application developments in computed tomography and magnetic resonance imaging for improved pulmonary nodule detection and lung cancer staging. **J Magn Reson Imaging** 2010; 32:1353-1369.

Tondo F, Saponaro A, Stecco A, Lombardi M, Casadio C, Carriero A. Ruolo della risonanza magnetica con sequenze pesate in diffusione nella diagnosi differenziale di lesioni benigne e maligne del distretto toracomediatinico. **Radiol Medica** 2011; 116:720-33.

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.

Weber G. Enzymology of cancer cells (first of two parts). **N Engl J Med** 1977; 296:486-92.

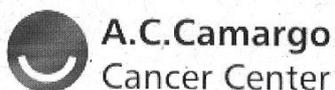
Weiss CR, Nour SG, Lewin JS. MR-guided biopsy: a review of current techniques and applications. **J Magn Reson Imaging** 2008; 27:311-25.

Yeow KM, See LC, Lui KW, et al. Risk factors for pneumothorax and bleeding after CT-guided percutaneous coaxial cutting needle biopsy of lung lesions. **J Vasc Interv Radiol** 2001; 12:1305-12.

Yeow KM, Tsay PK, Cheung YC, Lui KW, Pan KT, Shau-Bin Chou A. Factors affecting diagnostic accuracy of CT-guided coaxial cutting needle lung biopsy: Retrospective analysis of 631 procedures. **J Vasc Interv Radiol** 2003; 14:581-8.

Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. **Haematologica** 2006; 91:522-9.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

São Paulo, 25 de maio de 2016.

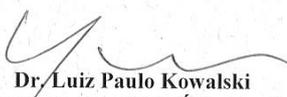
Ao
Dr. Marcos Duarte Guimarães

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1761/13
"Avaliação da Imagem Funcional Através do PET/CT e Difusão por Ressonância Magnética nas Biópsias Transtorácicas Guiadas por Tomografia Computadorizada."

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **24/05/2016**, **tomaram conhecimento** do seguinte documento:

- Solicitação de mudança de nível de Departamental para projeto de Doutorado e inclusão do aluno Charles Edouard Zurstrassen.

Atenciosamente,



Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

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

Avaliação da Imagem Funcional através do PET/CT e DW-MRI nas Biópsias Transtorácicas Guiadas por Tomografia Computadorizada.

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

O Sr(a). foi convidado a participar deste estudo por necessitar de uma biópsia guiada por tomografia computadorizada para confirmação do diagnóstico de lesão tumoral torácica a esclarecer.

O exame adicional proposto neste estudo é o exame de Ressonância Magnética do Tórax ou o PET/CT que será realizado antes da sua biópsia para auxiliar no planejamento do procedimento. Neste estudo serão avaliadas algumas sequências como T1, T2 e Difusão antes e após o uso de contraste endovenoso. Após a realização do exame poderemos analisar os níveis de sensibilidade, especificidade e acurácia e verificar e se eles contribuíram em melhorar a performance da biópsia

guiada por tomografia. A inclusão deste exame não altera o padrão habitual de como é realizada biópsia do paciente com lesão torácica suspeita de malignidade.

PROCEDIMENTOS

Após a assinatura deste termo de consentimento (autorizando sua participação no estudo) será agendada a realização do exame de RM ou PET/CT pré biópsia.

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 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 ou de PET/CT. O tempo médio previsto para a realização do exame pré-biópsia é de 30 minutos. Porém, caso ocorra alguma eventualidade técnica com o equipamento ou haja a necessidade de alguma aquisição extra relacionado a doença, este horário poderá ser estendido.

BENEFÍCIOS

As imagens obtidas rotineiramente com os exames radiológicos convencionais, como por exemplo Tomografia Computadorizada, são úteis no planejamento de biópsia de pacientes portadores de lesões torácicas suspeitas de malignidade. No entanto, ainda estes exames se baseiam apenas em critérios morfológicos o que pode não ser suficiente para uma avaliação precisa de sua lesão. Ainda não podemos garantir que o acréscimo do exame de PET/CT ou Ressonância Magnética do Tórax no planejamento da biópsia melhorem a performance deste procedimento, e por este motivo a inclusão destes métodos estão 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 no seu tratamento.

RISCOS

Os exames de Ressonância Magnética e PET/CT são considerados não invasivos. Eles serão realizados em um ambiente fechado, podendo levar pacientes susceptíveis a certo desconforto ou sensação de medo. Um evento raro que pode acontecer é a possibilidade de algum efeito adverso provocado pelo uso do contraste endovenoso. O contraste endovenoso utilizado rotineiramente para exame de Ressonância Magnética no Hospital AC Camargo é o Gadolínio. É sabido que a possibilidade de reação alérgica ao uso deste contraste é muito rara, menos frequente por exemplo do que o risco de reação alérgica quando do uso de contraste iodado utilizado no exame de tomografia computadorizada. Quando presentes as reações são classificadas em:

- 1 leves como por exemplo náuseas, placas vermelhas em poucas partes do corpo ou coceira leve (a grande maioria das reações se enquadram nesta classificação);
- 2 moderadas como por exemplo vômitos, placas vermelhas em várias partes do corpo, inchaço labial e palpebral, hipotensão, coceira intensa e difusa, irritação na garganta;
- 3 acentuadas como por exemplo: edema facial difuso, intensa falta de ar, desmaio, arritmia cardíaca, parada cardíaca e parada respiratória.

Como o paciente será monitorado continuamente por profissionais especializados com este método, se qualquer evento adverso (leve, moderado ou grave) ocorrer, o exame de Ressonância Magnética será interrompido imediatamente e todos os mecanismos necessários serão utilizados para o tratamento do efeito adverso e recuperação do paciente.

CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade das suas informações será mantida. Apenas as pessoas envolvidas diretamente nesse estudo poderão verificar as informações fornecidas. 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 o Dr Charles Zurstrassen, Dr Marcos Duarte Guimarães ou Dr Rubens Chojniak, 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 deste estudo, que tenho liberdade em retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento. Também fui esclarecido que não haverá remuneração financeira para este estudo. Estou ciente que minha identidade será preservada, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial, e, portanto, concordo em participar deste estudo.

São Paulo, ____ de _____ de ____.

Assinatura do paciente ou responsável/representante local

Assinatura do pesquisador ou representante