

PUCRS

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

LUÍS CARLOS ANFLOR JUNIOR

EMPREGO DO 18F-FDG EM PET/CT NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE COMO ALTERNATIVA
DE MÉTODO NÃO-INVASIVO PARA O ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

Porto Alegre
2021

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

LUÍS CARLOS ANFLOR JUNIOR

**EMPREGO DO 18F-FDG EM PET/CT NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE COMO
ALTERNATIVA DE MÉTODO NÃO-INVASIVO PARA O ESTADIAMENTO DO
CÂNCER DE PULMÃO**

Tese de Doutorado, originalmente, apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador: Prof. Dr. Bruno Hochegger

Porto Alegre

2021

Ficha Catalográfica

A579e Anflor Junior, Luís Carlos

Emprego do 18F-FDG EM PET/CT no sistema único de saúde como alternativa de método não-invasivo para o estadiamento do câncer de pulmão / Luís Carlos Anflor Junior. – 2021.

057p.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Hochegger.

1. PET-CT. 2. câncer de pulmão não-pequenas células. 3. mediastinoscopia. I. Hochegger, Bruno. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Clarissa Jesinska Selbach CRB-10/2051

LUÍS CARLOS ANFLOR JUNIOR

**EMPREGO DO 18F-FDG EM PET/CT NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE COMO
ALTERNATIVA DE MÉTODO NÃO-INVASIVO PARA O ESTADIAMENTO DO
CÂNCER DE PULMÃO**

Tese de Doutorado, originalmente, apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador: Prof. Dr. Bruno Hochegger

Aprovada em: __/__/____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Fernando Ferreira Gazzoni

Prof. Dr. Rubens Gabriel Feijó Andrade

Prof. Dr. Simone Gianella Valduga

Porto Alegre

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço infinitamente aos meus amados filhos Frederico Corrêa Anflor e João Pedro Corrêa Anflor por serem os responsáveis pela maior motivação e inspiração da minha vida.

Agradeço a minha esposa, Larissa Ferreira Corrêa, responsável pelo apoio incondicional, pelo amparo, nos momentos difíceis, e por compartilhar comigo sua vida.

Agradeço ao professor e colega Dr. Bruno Hochegger pela oportunidade de tê-lo como orientador, por compartilhar seus conhecimentos e sua experiência científica.

Agradeço ao Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (Inscer) e ao Hospital São Lucas da PUCRS (HSL) nos seus departamentos de Pneumologia, Cirurgia Torácica, Oncologia (LACOG), Patologia e Medicina Nuclear.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

Introdução: A avaliação da performance da Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons (PET-CT) no estadiamento do câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC) em área endêmica de doença granulomatosa é de relevância clínica.

Objetivo: Avaliar o desempenho do PET-CT no estadiamento mediastinal de pacientes com CPNPC residentes em uma área endêmica de tuberculose.

Secundariamente, avaliar o desempenho do exame considerando, também, a variação da captação da imagem obtida, na segunda hora, após uso do radiofármaco.

Metodologia: Estudo de teste diagnóstico, incluindo pacientes maiores de 18 anos, com CPNPC operável em estágio I-III e com indicação para biópsia de linfonodo mediastinal. Todos os pacientes foram submetidos a PET-CT com 18F-FDG, antes do estadiamento mediastinal invasivo, seja por mediastinoscopia ou toracotomia, considerado o padrão-ouro. Cirurgiões e patologistas foram cegados para os resultados da varredura. O desfecho primário foi avaliar a sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos do PET-CT com imagens adquiridas na 1ª hora do protocolo de exame, usando pontos de corte predefinidos de SUV máximo, por pacientes.

Resultados: No geral, 85 pacientes com CPNPC operáveis foram submetidos à PET-CT seguido do estadiamento mediastinal invasivo. A idade média foi de 65 anos, sendo que 49 pacientes eram do sexo masculino e 68 eram brancos. Um paciente apresentou tuberculose ativa e nenhum tinha infecção pelo HIV. Usando qualquer $SUV_{max} > 0$ como critério qualitativo para positividade, a sensibilidade e especificidade foram de 0,87 e 0,45, respectivamente. No entanto, quando um SUV mais alto foi usado $SUV_{max} \geq 5$, a especificidade permaneceu baixa 0,79, com um valor preditivo positivo estimado de 54%.

Conclusão: Os achados do presente estudo estão de acordo com as publicações e diretrizes mais recentes, isto é, não se recomenda o uso da PET-CT como uma ferramenta única para o estadiamento do mediastino, mesmo em uma região com alta carga de tuberculose.

Palavras-chave: PET-CT; câncer de pulmão não-pequenas células; mediastinoscopia.

ABSTRACT

Background: The evaluation of the performance of PET-CT in the staging of non-small cell lung cancer (NSCLC) in an endemic area of granulomatous disease is of clinical relevance.

Objective: To evaluate the performance of PET-CT in mediastinal staging of patients with NSCLC residing in an endemic area of tuberculosis.

Secondly, to evaluate the performance of the exam considering also the variation of the image capture obtained in the second hour after using the radiopharmaceutical.

Methods: Diagnostic test study including patients aged 18 years or older with operable stage I-III NSCLC and indication for a mediastinal lymph node biopsy. All patients underwent a 18F-FDG PET-scan before invasive mediastinal staging, either through mediastinoscopy or thoracotomy, which was considered the gold-standard. Surgeons and pathologists were blinded for scan results. Primary endpoint was to evaluate sensitivity, specificity and positive and negative predictive values of PET-CT with images acquired in the 1st hour of the exam protocol, using predefined cutoffs of maximal SUV, on per-patient basis.

Results: Overall, 85 patients with operable NSCLC underwent PET-CT scan followed by invasive mediastinal staging. Mean age was 65 years, 49 patients were male and 68 were white. One patient presented with active tuberculosis and none had HIV infection. Using any SUV_{max} > 0 as qualitative criteria for positivity, sensitivity and specificity were 0.87 and 0.45, respectively. Nevertheless, even when the highest SUV cut-off was used SUV_{max} ≥ 5, specificity remained low 0.79, with an estimated positive predictive value of 54%.

Conclusions: The findings of the present study are in line with the most recent publications and guidelines, which recommend that PET-CT must not be solely used as a tool to mediastinal staging, even in a region with high burden of tuberculosis.

Key words: PET-CT; non-small cell lung cancer; mediastinoscopy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tipos histológicos	16
Figura 2. Foto do equipamento PET-CT, InsCer.....	19
Figura 3. Síntese de ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N Radiolabels for Positron Emission Tomography	21
Figura 4. PET, TC e PET-CT	22
Figura 5. Flow chart do estudo	32
Figura 6. Fórmulas utilizadas para o cálculo do tamanho amostral.....	34

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

18F-FDG	18 Fluordesoxiglicose
18F-FDG-PET	18 Fluordesoxiglicose Tomografia por Emissão de Pósitron
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CP	Câncer de Pulmão
CPNPC	Carcinoma de Pulmão não Pequenas Células
EC	Estágio Clínico
GLUT	Proteínas Transportadoras de Glicose
INCA	Instituto Nacional do Câncer
mCi	Milicurrie
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Tomografia por Emissão de Pósitron
SUV	Standardized Uptake Values
SUV_max	Standard Uptake Value Maximum
TB	Tuberculose
TC	Tomografia Computadorizada
TNM	Tumor (T), Nodes (N), Metastasis (M)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 EPIDEMIOLOGIA	14
2.2 FATORES DE RISCO.....	14
2.3 CONCEITO.....	15
2.4 AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DO MEDIASTINO.....	17
2.4.1 Tomografia Computadorizada (TC).....	17
2.4.2 Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-CT).....	18
2.4.3 Falsos Positivos no PET-CT	23
2.5 AVALIAÇÃO INVASIVA DO MEDIASTINO	25
3 JUSTIFICATIVA	27
4 HIPÓTESE	28
5 OBJETIVOS	29
5.1 OBJETIVO GERAL.....	29
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
6 MÉTODOS	30
6.1 DELINEAMENTO	30
6.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	30
6.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	31
6.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	32
6.5 DESFECHOS	33
6.6 COLETA DOS DADOS	33
6.7 TAMANHO AMOSTRAL	34
6.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
6.9 DEFINIÇÕES GERAIS	36
6.10 AVALIAÇÃO DO TESTE E DEFINIÇÕES ESPECÍFICAS.....	36
6.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	37
7 RESULTADOS	38
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	39

9 REFERÊNCIAS.....	41
ANEXO	46
ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	47
APÊNDICE.....	49
APÊNDICE A - ARTIGO ORIGINAL.....	50

1 INTRODUÇÃO

A notificação e análise sistemática de dados sobre as causas de mortalidade humana são de grande valia e, cada vez mais, estão sendo utilizadas para direcionar e planejar políticas públicas de saúde.

Dados recentes apontam que, no mundo, o câncer geral é a segunda causa mais frequente de mortalidade entre as pessoas. Indicam, ainda, que o câncer de pulmão é a principal causa de morte e, anualmente, é responsável por 1.350.000 novos casos e 1.180.000 mortes em todo o mundo(1).

No Brasil, a incidência de câncer de pulmão também vem aumentando, cerca de 28.000 novos casos e 24.500 mortes anuais, segundo o relatório do Instituto Nacional do Câncer (INCA)(2).

Embora tenhamos avanços recentes em termos de diagnóstico precoce obtidos com a triagem por tomografia computadorizada (TC) de baixa dosagem, a maioria dos casos de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) ainda é diagnosticada em estágios clínicos tardios (EC), IIIb ou IV. No Brasil, aproximadamente 70% dos pacientes apresentam doença localmente avançada ou metastática(3).

A precisão na categorização TNM para estadiamento do CPNPC é extremamente importante a fim de predizer prognóstico e oferecer ao paciente o melhor tratamento. A extensão do envolvimento dos linfonodos mediastinais em pacientes com CPNPC é o fator prognóstico mais importante e influencia diferentes estratégias terapêuticas, nesse sentido, diagnosticar o envolvimento linfonodal positivo no mediastino é de relevância na prática clínica, principalmente, na ausência de doença sistêmica(4)(5).

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) com 18 Fluordesoxiglicose (18F FDG) tem sido recomendada desde 2003 para o estadiamento do CPNPC por ter alta sensibilidade na descoberta do câncer. Atualmente, o PET-CT é o procedimento padrão ouro para o estadiamento não invasivo de pacientes com CPNPC porque tem a capacidade de identificar metástases a distância que passariam despercebidas na tomografia computadorizada, evitando, assim, mais de 30% de toracotomias desnecessárias(6)(7)(8).

Em contrapartida, o estadiamento mediastinal invasivo com mediastinoscopia permanece como o padrão ouro na avaliação linfonodal do mediastino. A indicação do PET-CT para esse fim ainda é tema de estudo e discussão na literatura. Estudos prévios de PET-CT mostraram sensibilidade variando de 77% a 90% e especificidade de 86% na detecção de disseminação do CPNPC para os linfonodos mediastinais(9).

A maior limitação no uso do PET-CT com 18 Fluordesoxiglicose (18F-FDG PET-CT) ainda são os resultados falsos positivos, uma vez que o radiofármaco não é específico para atividade metabólica neoplásica, e condições inflamatórias, como as doenças granulomatosas infecciosas, podem aumentar a atividade de captação(10)(11).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer é um importante problema de saúde pública no mundo e se espera que seja a principal causa de óbitos e barreira para o aumento da expectativa de vida para o século XXI. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando, não só pelo envelhecimento e pelo crescimento populacional, mas também, pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico(12)

O câncer de pulmão (CP) é o segundo câncer mais comumente diagnosticado e a principal causa de morte por câncer. A incidência global para 2020 foi de 2,2 milhões de novos casos diagnosticados e 1,8 milhão de mortes, representando, aproximadamente, 1 em cada 10 (11,4%) cânceres diagnosticados e 1 em cada 5 (18,0%) óbitos. O câncer de pulmão é a principal causa de morbidade e mortalidade em homens, enquanto, em mulheres, ocupa o segundo em mortalidade, depois apenas do câncer de mama(13).

No Brasil, para o ano de 2020, a incidência estimada de casos novos, conforme a localização primária do tumor e sexo, aponta o CP como o terceiro entre homens 7,9 % (17760 casos) e o quarto entre as mulheres 5,6 % (12440 casos). Para o mesmo ano, em relação a incidência de óbitos, foi o primeiro entre homens 13,8 % (16733 óbitos) e o segundo entre as mulheres 11,4 % (12621 óbitos)(14).

2.2 FATORES DE RISCO

O tabagismo ativo é de longe o fator de risco etiológico mais importante para o desenvolvimento de CP acometendo de 80%-90% dos casos(15). Curiosamente, embora o tabagismo seja o fator de risco mais intimamente ligado ao câncer, aproximadamente 15% dos fumantes desenvolvem CP, sugerindo uma suscetibilidade genética(16).

Além disso, outros fatores de risco incluem a exposição ao asbesto que atua sinergicamente com o tabaco, estando associada a taxas mais altas de malignidade pulmonar do que qualquer fator de risco isolado. Também estão associadas, mesmo após ajuste para exposição ao tabaco, a exposição ao radônio, algumas formas de doença pulmonar intersticial, doença pulmonar obstrutiva crônica, história familiar de CP e poluição(15).

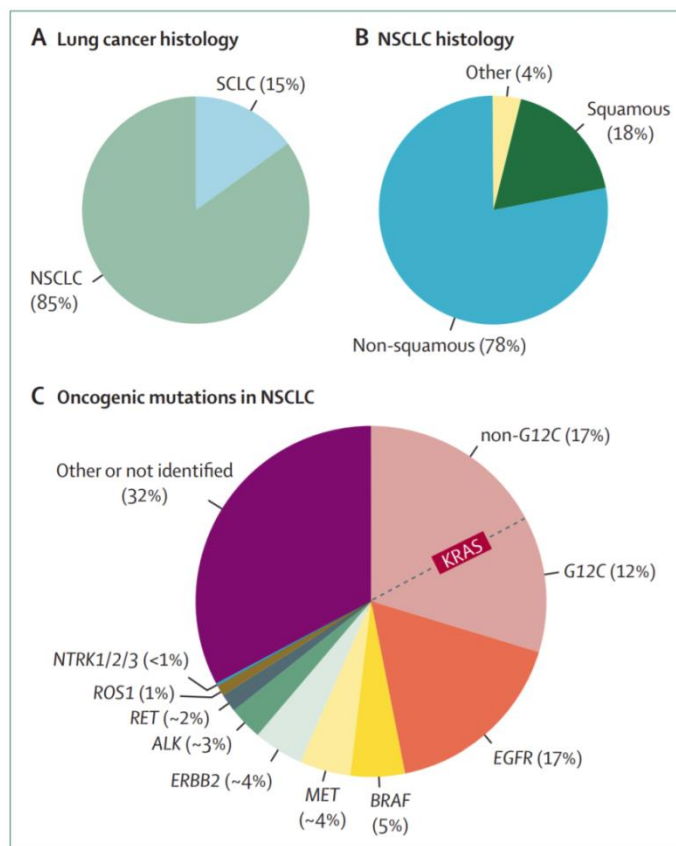
A intensidade do tabagismo (maços/ano) e o tempo de exposição aumentam o risco proporcionalmente. Quando comparado com nunca fumantes, fumantes americanos, que não pararam de fumar com sucesso, tiveram um aumento de cerca de 20 vezes no risco de desenvolver CP(15)(16)(17).

Em contrapartida, a cessação do tabagismo reduz o risco de CP. Para pacientes que não conseguem parar de fumar completamente, até mesmo reduzir o número de cigarros fumados diariamente tem algum benefício demonstrado(17).

2.3 CONCEITO

O CP é uma doença de amplo espectro clínico-patológico e classificam-se dois principais tipos histológicos: CPNPC (85% do total de diagnósticos) ou CPPC (15% do total de diagnósticos), todos eles associados ao tabagismo. Dentro da classificação CPNPC, os adenocarcinomas são o subtipo mais comum, seguido pelo carcinoma de células escamosas. A incidência de carcinoma de células escamosas tem diminuído substancialmente, em parte, devido às reduções nas taxas de tabagismo em países de alta renda, mudanças na composição do cigarro e maior profundidade da inalação(18)(19)(20).

Figura 1. Tipos histológicos



Fonte: The Lancet 2021;398(10299):535–54

Estudos de triagem com tomografia computadorizada com baixa dose evidenciam redução na taxa de morte por câncer de pulmão em até 20%-25%. O principal efeito desses programas foi uma considerável mudança de estágio de tumores de estágio IV para tumores em estágio I, assim, espera-se que os programas de rastreamento do CP evoluam nos próximos anos(21)(22)(23).

No Brasil, como nos países desenvolvidos, o CPNPC tem sido diagnosticado tardiamente. A sobrevida, em 5 anos, para pacientes com CPNPC em estágio I é de, aproximadamente, 80%, e dos pacientes com doença em estágios II ou III, em 5 anos, é de 13%-60%. Dados epidemiológicos demonstram que em torno de 70% dos diagnósticos são feitos nos estágios III e IV, sendo o estágio IV o mais frequente (41% dos homens e 44% das mulheres), nesse cenário apenas 15% dos pacientes ainda estarão vivos, em 5 anos, após o diagnóstico(5)(24)(25)

No Brasil, a taxa de sobrevida, em 5 anos, padronizada por idade para o estágio IV é de 18%, o que é consistente com as taxas globais. No período de 1979 a 2004,

a taxa de mortalidade por câncer aumentou de 10,6 para 31,1 mortes por 100.000 habitantes para homens e de 3,0 para 5,4 mortes por 100.000 habitantes para mulheres(26)(27).

O sistema de estadiamento TNM com precisão no CPNPC primário é primordial e fornece informações precisas sobre a doença local e a distância, orienta a escolha do tratamento e permite uma estimativa do prognóstico(28)(29). Após exclusão de metástase a distância, a extensão do envolvimento dos linfonodos mediastinais é o fator prognóstico mais importante e influencia diferentes estratégias terapêuticas. Logo, pacientes com doença clínica N1, N2 e N3 são grupos heterogêneos e com diferentes desfechos e sobrevida. O envolvimento maligno dos linfonodos mediastinais determina se há doença ressecável cirurgicamente. Nos estágios iniciais I e II, a cirurgia é definida como o principal tratamento curativo e, nos estágios localmente avançados como IIIA e IIIB, a doença raramente é curada por opções de tratamento local único, como cirurgia ou radioterapia(4)(30)(31).

2.4 AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DO MEDIASTINO

2.4.1 Tomografia Computadorizada (TC)

Em pacientes com CP suspeito ou conhecido, o exame clínico cuidadoso com a avaliação, incluindo história e exame físico, é necessário e a radiografia de tórax, em duas incidências, ainda é aceita como procedimento radiológico inicial. Dentre os casos suspeitos ou conhecidos para neoplasia e que são elegíveis para tratamento, a tomografia computadorizada de tórax com contraste, incluindo o abdome superior, é fortemente recomendada como o método mais importante para avaliar a extensão do tumor primário(32).

A tomografia computadorizada de tórax é a modalidade não invasiva mais amplamente disponível e mais comumente usada para avaliar o mediastino no CP. Muitos critérios de TC foram usados para definir positividade dos linfonodos mediastinais e o mais usado é considerar suspeito, quando o diâmetro for maior que 1,0 cm no eixo curto. No entanto, vários outros critérios também foram usados e com

a sensibilidade e a especificidade variando conforme o critério. A sensibilidade e especificidade da tomografia computadorizada para identificar metástases em linfonodos mediastinais foram de, aproximadamente, 55% e 81%, respectivamente, confirmando que a tomografia computadorizada tem capacidade limitada para determinar ou excluir metástases mediastinais(9)(33)(34).

2.4.2 Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-CT)

O PET é uma técnica de imagem molecular não invasiva usada para estudar e visualizar a fisiologia humana pela detecção de radiofármacos emissores de pósitrons. Uma vantagem importante do PET, como técnica de imagem, é que ele dá informações metabólicas que não podem ser geradas com técnicas que se limitam a determinar a estrutura física do órgão(35). Ao combinar informações funcionais e anatômicas, O PET-CT fornece uma vantagem sobre a imagem anatômica sozinha. Na prática clínica, o amplo uso do ¹⁸F-FDG PET-CT levou a mudanças substanciais no manejo de muitos tumores, e, conseqüentemente, aumento ou diminuição do estadiamento TNM e um melhor reconhecimento da resposta ao tratamento(36).

Figura 2. Foto do equipamento PET-CT, InsCer.

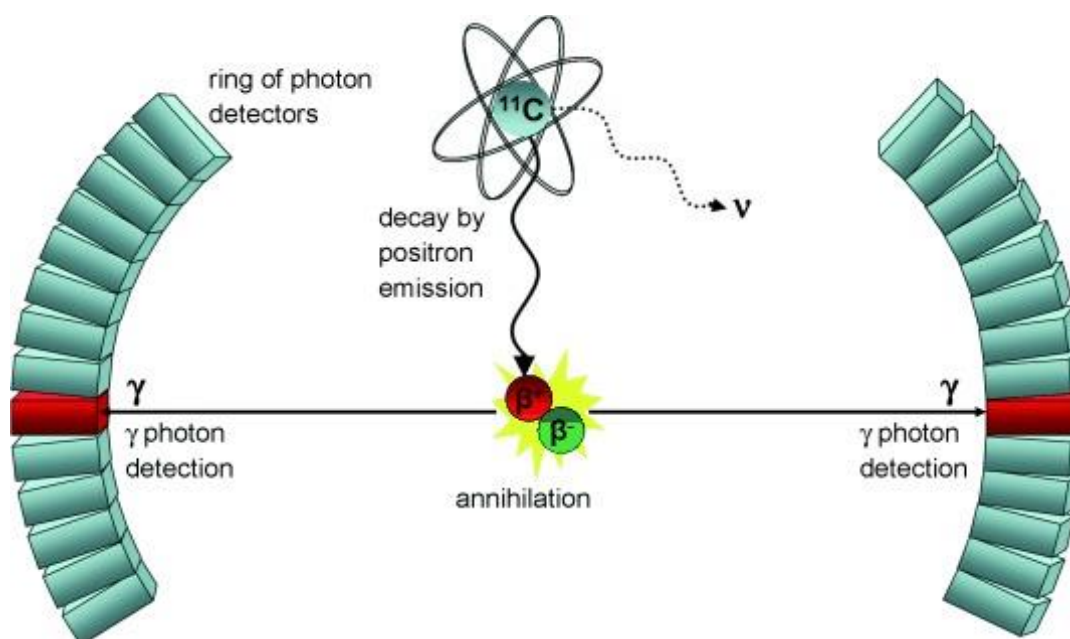


Os radiofármacos são moléculas endógenas ou exógenas com características e afinidade conhecidas, que possuem um elemento radioativo em sua composição, e podem, tanto localizar um determinado tecido no corpo quanto seguir uma certa via metabólica. O ^{18}F -FDG é o radiofármaco amplamente usado na prática oncológica e, por ser um análogo da glicose, ele avalia uma propriedade fundamental da neoplasia, o efeito Warburg(37).

No início da década de 1920, Otto Warburg et al. observou que as células cancerígenas exibem uma taxa aumentada de glicólise(38). Na maioria das células vivas, na presença de oxigênio, a fosforilação oxidativa predomina sobre a glicólise para produção de energia. Na privação de oxigênio relacionada à hipóxia tumoral, pode haver a mudança metabólica da fosforilação oxidativa para a glicólise como um meio de geração de energia (39). Contudo, conforme observado por Warburg et al., as células cancerosas usam a glicólise para a produção de energia, independentemente, da disponibilidade de oxigênio. Na verdade, nem todos os cânceres com alta glicólise são hipóxicos, ou seja, a mudança de via metabólica não necessariamente surge como consequência da hipóxia e pode fornecer vantagem de crescimento para as células cancerosas. Isso pode ocorrer porque a glicólise produz energia muito mais rápido do que a oxidativa fosforilação, embora seja menos

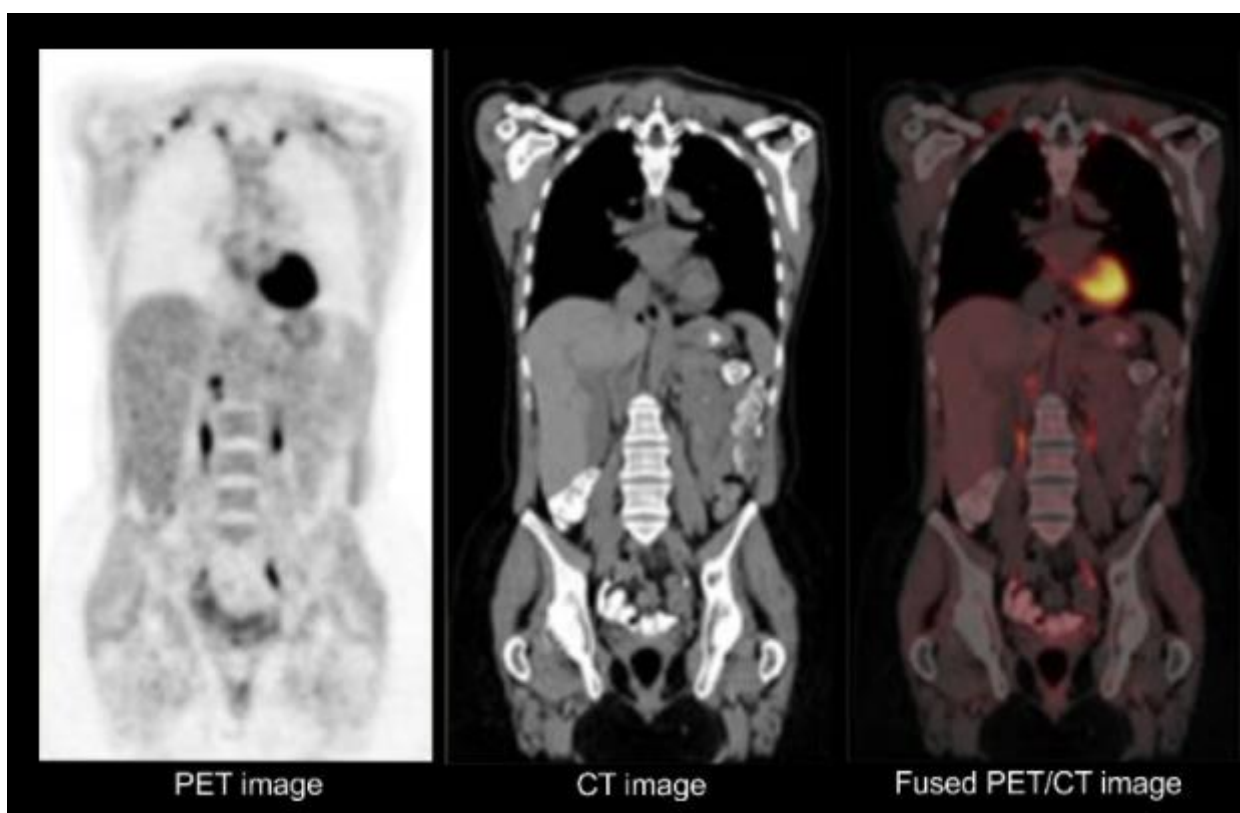
eficiente na produção de ATP. Explorando a taxa acima do rendimento, as células cancerosas podem competir de forma mais eficaz por recursos de combustível. Uma das principais alterações associadas ao alto índice glicolítico das células cancerosas é o aumento da captação de glicose celular. A absorção facilitada de hexose é mediada por transportadores de membranas denominados GLUT 1 e GLUT 5. O GLUT-1, em particular, é altamente expresso em vários tipos de câncer, incluindo CPNPC, mama, tireóide, cabeça e pescoço, cólon e esôfago(37)(38)(37).

Em função da meia-vida curta desses isótopos, é necessário que os radiofármacos sejam preparados em um local muito próximo de onde os mesmos serão utilizados. Uma vez no corpo do indivíduo, geralmente administrado via intravenosa, o isótopo emite um pósitron (β^+) e um neutrino (ν). Os neutrinos, praticamente, não interagem com a matéria e, portanto, não são detectados pelo PET. Por outro lado, o pósitron emitido interage com um elétron, sua antimatéria. Esse fenômeno resulta em um evento de aniquilação que produz dois fótons de 511 keV de energia emitidos em direções opostas (180°)(35) A imagem no PET é obtida através de uma série de detectores de cintilação dispostos em forma de anel, distribuídos em volta do local onde é posicionado o indivíduo. O equipamento utiliza o método de detecção por aniquilação coincidente para obter a projeção das imagens da distribuição do radiofármaco ou radiotraçador. Para que se possa obter uma imagem quantitativa da captação e localização do radiotraçador em vários órgãos e/ou tecidos, várias correções são necessárias como, por exemplo, atenuação e normalização. Posteriormente, as imagens são processadas, mediante fórmulas matemáticas, para se obter imagens de cortes transversais em um determinado campo de visão(35)(40).

Figura 3. Síntese de ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N Radiolabels for Positron Emission Tomography

Fonte: Angew. Chem. Int. Ed., Volume: 47, Issue: 47, 05 November 2008

Desde 2003, a capacidade de combinar dados anatômicos de TC com a análise metabólica e funcional do PET, usando como radioativo o ^{18}F -FDG, o PET-CT, emergiu como uma das modalidades de imagem mais importantes para o estadiamento de corpo inteiro de pacientes com CPNPC. Esses achados demonstram que a varredura PET-CT é mais precisa do que a tomografia computadorizada, no entanto, a biópsia de tecido, ainda, é necessária para confirmar positividade(6)(9)(41).

Figura 4. PET, TC e PET-C

O PET-CT tem sido amplamente adotado em muitas diretrizes internacionais como uma técnica não invasiva para estadiamento do CP(42). Um ensaio clínico randomizado, que comparou o estadiamento convencional e o estadiamento convencional mais PET-CT em pacientes com CP, demonstrou uma taxa mais baixa de toracotomias no grupo avaliado com PET-CT(43).

Um outro estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado, incluindo 337 pacientes, comparou o estadiamento com imagens convencionais com o PET-CT. Os autores mostraram que, no grupo avaliado com PET-CT 13,8% dos pacientes, foram corretamente re-estadiados e evitaram cirurgia inadequada, em comparação com 6,8%, no grupo com imagem convencional. Assim, existe um consenso generalizado para o uso do 18F-FDG PET-CT em todos os pacientes com CPNPC que são elegíveis para terapia com intenção curativa (7).

O PET-CT pode fornecer informações metabólicas sobre o tumor primário, sobre os linfonodos mediastinais e qualquer metástase a distância, naqueles elegíveis

para tratamento radical após tomografia com contraste. A literatura tem demonstrado sensibilidade de 58-94% e especificidade de 76-96% para a detecção de linfonodos mediastinais, e, também, grande relevância na identificação de metástases ocultas a distância. Em uma coorte que comparou o estadiamento convencional com o PET-CT, o impacto do PET-CT foi de até 42,3% no TNM, indicando uma mudança de modalidade de tratamento, geralmente, do tratamento cirúrgico para radioterapia, ou seja, uma mudança da intenção de curativa para a terapia paliativa(18)

Uma revisão sistemática incluiu 45 estudos transversais prospectivos e retrospectivos que avaliaram a precisão diagnóstica da PET-CT, a fim de diagnosticar doença N2 em pacientes com suspeita de CPNPC ressecável. Os resultados demonstraram uma variação considerável na sensibilidade e especificidade. Os valores de sensibilidade e especificidade, respectivamente, foram 77,4% e 90,1%, quando o critério de positividade do SUV foi (atividade > fundo); e de 81,3 % e 79,4 % para os estudos que empregam ($SUV_{max} \geq 2,5$) como critério para positividade do teste(44).

Uma metanálise que comparou 14 estudos de ^{18}F -FDG PET-CT com 29 estudos de TC concluiu que o PET é superior para o estadiamento linfonodal do mediastino no CPNPC com sensibilidade e especificidade de 79% e 91%, respectivamente, e 60 % e 77 % para a TC(45). Numa outra revisão sistemática, que elegeu 14 estudos de pesquisa com 2550 pacientes para avaliar a acurácia do PET-CT no estadiamento linfonodal do mediastino no CPNPC, a sensibilidade calculada foi de 76 % e a especificidade foi de 88 %(46).

2.4.3 Falsos Positivos no PET-CT

Atualmente, o PET-CT é amplamente usado e clinicamente revolucionou o estadiamento, reestadiamento tumoral, planejamento de tratamento e avaliação de prognóstico do câncer de pulmão e de outras neoplasias. Na prática clínica, a interpretação dos resultados do exame é dependente do metabolismo da glicose tecidual e o agente ^{18}F -FDG não é específico para malignidade e nem todas as

doenças malignas são ávidas ao agente, não é raro, portanto, ter achados falso-positivos (FP) e falso-negativos (FN)(47).

Existem vários locais de acúmulo fisiológico normal de FDG que usam glicose para o metabolismo, incluindo o cérebro, músculos, glândulas salivares, miocárdio, trato gastrointestinal, trato urinário, glândula tireóide e tecidos gonadais. Além disso, o aumento da captação de FDG no tecido adiposo marrom no pescoço foi relatado como um resultado falso positivo em até 4% dos pacientes(48).

Os falsos positivos linfonodais, no mediastino, relacionados à doença granulomatosa, como tuberculose e sarcoidose, pneumonia, pneumoconiose, fibrose induzida por radiação e doença pulmonar intersticial concomitantes à neoplasia têm sido relatados e explicados pelo aumento da atividade de neutrófilos e macrófagos ativados que captam avidamente o radiofármaco(49)(50).

A tuberculose (TB), em especial, continua sendo um importante problema de saúde pública mundial há quase duzentos anos, após sua descoberta em 1822, por Robert Koch. Segundo a estimativa global para o ano de 2019, cerca de 10 milhões de pessoas desenvolveram TB e 1,2 milhão morreram devido à doença. Em relação ao Brasil, o país continua entre os 30 países de alta carga para TB e para coinfeção TB-HIV, segundo a Organização Mundial de Saúde. Em 2020, o Brasil registrou 66.819 casos novos de TB, com um coeficiente de incidência de 31,6 casos por 100 mil habitantes e o Rio Grande do Sul registrou 4.440 novos casos, com um coeficiente de incidência de 38,9 casos por 100 mil habitantes(51).

A grande maioria da literatura em língua inglesa referente ao rendimento do 18F-FDG PET-CT, no estadiamento do CPNPC, foi realizada em áreas não endêmicas de tuberculose. Existem poucos trabalhos com amostragem de áreas endêmicas e os resultados apresentados são ainda conflitantes. Em regiões endêmicas de doença granulomatosa por TB, o 18F-FDG PET-CT pode ter sua acurácia substancialmente reduzida, sobretudo, porque os exames mostram captação falsamente aumentada em linfonodos inflamatórios. A presença de linfonodos benignos hipermetabólicos coexistentes com neoplasia pode ser um problema crítico para o manejo desses pacientes(52)(53).

Na maioria dos estudos de 18F-FDG PET-CT, a imagem é realizada 60 min após a injeção do radiofármaco. No entanto, espera-se que a captação de 18F-FDG

em doenças malignas aumente em 1,5–5 h. Em teoria, as imagens obtidas entre 2–3 h, após a injeção de 18F-FDG, podem mostrar melhor diferenciação do contraste entre o tumor e os tecidos normais ou processos benignos, porque a captação é aumentada no tumor e diminuída no fundo normal. Na tentativa de superar esse desafio, alguns trabalhos com o PET-CT vêm propondo adicionar à varredura padrão de 60 minutos uma segunda aquisição após 120 minutos da infusão, e demonstraram, ao longo de várias horas, aumento da captação do FDG em tumores malignos, enquanto diminuem em doenças benignas(54)(55).

2.5 AVALIAÇÃO INVASIVA DO MEDIASTINO

Embora o PET-CT tenha maior precisão no estadiamento do mediastino, a mediastinoscopia ainda é considerada o padrão ouro para o estadiamento mediastino(56).

A mediastinoscopia é recomendada como o procedimento inicial para estadiamento mediastinal nos pacientes com suspeita ou comprovação de CP com linfonodos mediastinais e/ou hilares anormais na tomografia computadorizada TC e /ou no PET-CT(57).

A mediastinoscopia demonstrou ter uma precisão adequada no estadiamento mediastinal, no entanto, também está associada à morbidade e custos significativos. O procedimento é realizado em sala de cirurgia, geralmente, sob anestesia geral e, na maioria dos centros, os pacientes recebem alta hospitalar no mesmo dia. A técnica envolve uma incisão logo acima da fúrcula esternal, inserção de um mediastinoscópio ao lado da traqueia e biópsia dos linfonodos mediastinais. As taxas de morbidade são de 2% e a mortalidade, como resultado do procedimento, é de 0,08%. Os linfonodos paratraqueais direitos e esquerdos altos e baixos (estações 2R, 2L, 4R e 4L), pré-traqueais (estações 1 e 3), e subcarinais anteriores (estação 7) são acessíveis por meio dessa abordagem. Os grupos que não podem ser biopsiados com essa técnica incluem os linfonodos subcarinais posteriores (estação 7), do mediastino inferior (estações 8 e 9), da janela aortopulmonar (estação 5) e do mediastino anterior (estação 6). A sensibilidade média da mediastinoscopia para detectar o envolvimento

de linfonodo positivo é de, aproximadamente, 80%, e a média de falso negativo é de, aproximadamente, 10%, sendo que a taxa de FN é provavelmente afetada pela amostragem. A especificidade e os FP da mediastinoscopia são relatadas em 100% e 0%, respectivamente(57)(58).

3 JUSTIFICATIVA

O correto estadiamento do mediastino é primordial. Fornece informações a respeito da escolha do tratamento e permite uma estimativa do prognóstico dos pacientes com CPNPC. Na prática clínica, o atual procedimento de escolha é a realização da amostragem mediastinal por método invasivo (mediastinoscopia ou cirurgia) para avaliação anatomopatológica. Contudo, apesar de este ser o padrão-ouro, esses procedimentos não são livres de morbidade, de mortalidade e de custo relevante.

O presente estudo teve por objetivo avaliar o desempenho do PET-CT como exame potencialmente substitutivo da avaliação anatomopatológica no estadiamento dos linfonodos mediastinais em pacientes com CPNPC.

Os resultados falso-positivos do PET-CT, entretanto, representam importante problema clínico, especialmente em áreas endêmicas de tuberculose. Nesse contexto, a avaliação do desempenho do exame PET-CT no estadiamento dos linfonodos mediastinais de pacientes com CPNPC faz-se mandatória em nosso país.

Além da avaliação do exame de PET-CT adquirido a partir da técnica padrão (captação na primeira hora), também foi avaliado o desempenho do exame, considerando-se a captação na segunda hora. A avaliação da captação da imagem do PET-CT em dois tempos poderia ajudar a distinguir os linfonodos metastáticos daqueles não metastáticos.

4 HIPÓTESE

O PET-CT pode ser uma alternativa diagnóstica não invasiva à biópsia no estadiamento mediastinal do CPNPC.

A aquisição das imagens na segunda hora pode ajudar a diferenciar linfonodo metastático de condições benignas.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o desempenho do PET-CT (adquirido a partir do protocolo usual – captação na primeira hora) em comparação com o padrão-ouro (avaliação anatomopatológica do mediastino) como exame de estadiamento para os linfonodos mediastinais de pacientes com CPNPC. Para esse fim, serão considerados:

- sensibilidade
- especificidade
- valor preditivo positivo (VPP)
- valor preditivo negativo (VPN)

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o desempenho do exame considerando, também, a variação da captação da imagem obtida na segunda hora (120 minutos após infusão do radiofármaco).

Avaliar o desempenho do PET-CT na primeira hora (60 minutos) do protocolo de exame por estação linfonodal (2R, 2 L, 4R, 4 L e 7).

6 MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO

O presente trabalho é um estudo de teste diagnóstico projetado para avaliar o desempenho do PET-CT no diagnóstico de linfonodos mediastinais metastáticos em comparação com o estadiamento invasivo com biópsia (padrão ouro).

Participantes:

Pacientes com diagnóstico recente de CPNPC, com idade maior que 18 anos, em acompanhamento no departamento de Cirurgia Torácica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul atendidos pelo Sistema Único de Saúde.

De agosto de 2014 a agosto de 2016, 108 pacientes foram incluídos no estudo. Oito pacientes não realizaram o PET-CT. Dos 100 pacientes restantes, 85 foram submetidos à biópsia de amostra mediastinal (por mediastinoscopia ou cirurgia), após o PET-CT, e foram considerados para análise primária (Fig 5).

6.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico histológico ou alta suspeita de CPNPC.

Pacientes que realizaram, previamente, estadiamento da doença com tomografia computadorizada (tórax e abdômen).

Estágios clínicos I-III, segundo critérios da AJCC 7^o edição.

Pacientes com indicação de mediastinoscopia e biópsia linfonodal para complementar o estadiamento inicial.

Os pacientes devem entrar no estudo antes de iniciarem tratamento definitivo para o câncer de pulmão (ex. cirurgia, quimio e radioterapia ou quimioterapia isolada).

Pacientes com função hematológica e bioquímica normais ou com alterações compatíveis com a realização do PET-CT e da mediastinoscopia.

Mulheres em idade fértil devem estar em uso de métodos contraceptivos e teste de gravidez negativo.

Pacientes maiores de 18 anos.

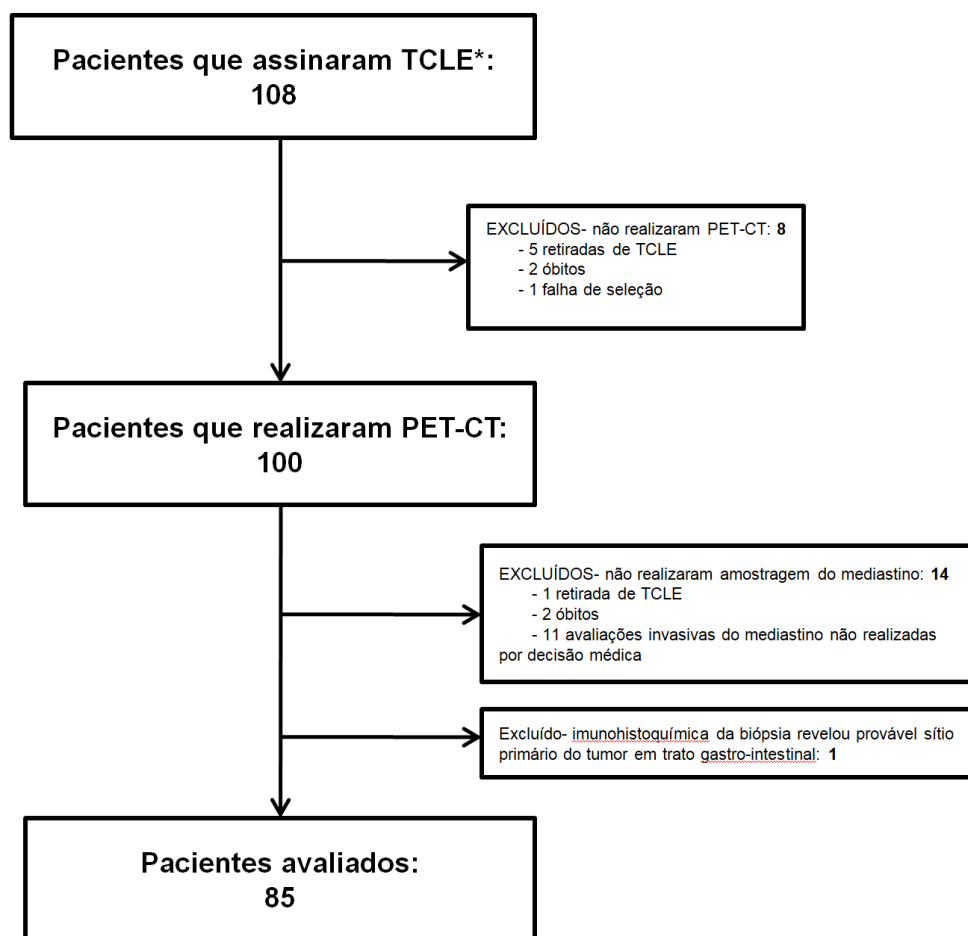
Ambos os gêneros.

6.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Mulheres grávidas.

Pacientes com tumor primário de outra localização

Figura 5. Flowchart do estudo



* TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

6.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram coletados dados sociodemográficos (idade, sexo e raça) e clínicos (história de tabagismo, comorbidades, história de tuberculose e imunossupressão) dos prontuários dos pacientes. O desempenho do PET-CT (exame em estudo) foi avaliado contra o exame anatomopatológico dos linfonodos mediastinais (padrão ouro) utilizando-se diferentes pontos de corte de SUV_Máx.

6.5 DESFECHOS

Desfecho primário: Avaliar o desempenho do PET-CT em comparação com o padrão-ouro (avaliação anatomopatológica do mediastino) como exame de estadiamento para os linfonodos mediastinais de pacientes com CPNPC.

Desfecho secundário: Avaliar o desempenho do PET-CT na segunda hora (120 minutos) após infusão do radiofármaco.

6.6 COLETA DOS DADOS

Os pacientes incluídos no estudo foram, primeiramente, submetidos ao exame de PET-CT, usando Sistema PET – CT (GE Discovery 600) da seguinte forma: após 6 horas de jejum, o 18F-FDG foi administrado por via intravenosa com atividade de 10 a 15 mCi. As imagens foram adquiridas 1 e 2 h após a administração de 18F-FDG.

Os pacientes foram examinados da cabeça à parte superior da coxa. Uma tomografia computadorizada foi obtida com o uso de um protocolo padrão (80 a 100 mA, 120 kV, um tempo de rotação do tubo de 0,5 s por rotação, com pitch de 6, e uma espessura de corte de 5 mm, com 70 ml de meio de contraste intravenoso contendo 300 mg de iodo por mililitro [Ultravist, Bayer Schering], administrado a uma taxa de 2,5 ml por segundo), precedeu a varredura do PET (uma varredura de emissão de 5 min por posição da mesa e 25 min total).

O PET scan foi reconstruído por filtros de retroprojeção e maximização da expectativa de subconjunto ordenado (OS-EM), com dados da tomografia computadorizada usada para correção de atenuação. Os resultados foram avaliados por um radiologista e um especialista em medicina nuclear.

O valor máximo de captação padronizada (SUV_{max}) do tumor primário foi medido e calculado pelo software de acordo com fórmulas padrão. As estações de linfonodos mediastinais foram consideradas positivas para disseminação metastática se exibissem captação de FDG focalmente aumentada maior do que a atividade normal de fundo (atividade > fundo), conforme determinado por análise qualitativa.

Após a PET-CT, foi realizado o estadiamento mediastinal invasivo. A mediastinoscopia ou toracotomia foram consideradas os procedimentos invasivos válidos e foram escolhidos de acordo com o critério do cirurgião. A equipe cirúrgica não tinha conhecimento dos resultados do PET-CT.

6.7 TAMANHO AMOSTRAL

Utilizando as fórmulas apresentadas, na fig. 6, para o cálculo de amostra em estudos de validação a fim de obter uma sensibilidade e especificidade mínima de 90%, considerando 5% como limiar de significância e, tendo em vista que, a prevalência esperada de metástases será em torno de 40%, foram estimados 89 pacientes como “n” amostral(59).

Para que se permitissem eventuais perdas e recusas, foram adicionados 10% à estimativa inicial, chegando-se ao número de 100 pacientes necessários para o presente estudo.

Figura 6. Fórmulas utilizadas para o cálculo do tamanho amostral

Sensibilidade	Especificidade
$TP + FN = z^2 \times \frac{(SN(1 - SN))}{W^2}$	$FP + TN = z^2 \times \frac{(SP(1 - SP))}{W^2}$
$N(sN) = \frac{TP + FN}{P}$	$N(sp) = \frac{FP + TN}{(1 - P)}$

6.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram expressas a partir de suas frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas foram descritas como média (desvio padrão) e mediana, amplitude (mínimo e máximo) e 1º e 3º quartil. Sensibilidades, especificidades e os valores preditivos foram calculados usando pontos de corte predefinidos de SUV máximo, conforme descritos abaixo:

- PONTO DE CORTE 1: considera como positivo todo linfonodo mediastinal identificado no PET-CT com SUV_Max > 0.0

- PONTO DE CORTE 2: considera como positivo todo linfonodo mediastinal identificado no PET-CT com SUV_Max > 2.5

- PONTO DE CORTE 3: considera como positivo todo linfonodo mediastinal identificado no PET-CT com SUV_Max > 3.0

- PONTO DE CORTE 4: considera como positivo todo linfonodo mediastinal identificado no PET-CT com SUV_Max > 5.0

- PONTO DE CORTE 5: considera como positivo todo linfonodo mediastinal identificado no PET-CT com SUV_Max maior do que o SUV do lobo esquerdo do parênquima hepático

6.9 DEFINIÇÕES GERAIS

- SUV-Max: a captação mais intensa identificada em um linfonodo mediastinal ou tecido.

- Exame positivo: o PET-CT de um paciente era considerado positivo para fins de análise sempre que houvesse, pelo menos, um linfonodo designado como positivo de acordo com o ponto de corte de SUV_Máx utilizado.

Os intervalos de confiança de 95% foram calculados para sensibilidade, especificidade e valores preditivos. Foi avaliada a acurácia dos exames comparando as leituras realizadas na 1^a e na 2^a hora na curva ROC (Receiver Operator Characteristic).

Com o propósito de obter uma sensibilidade e especificidade mínimas de 90%, enquanto se espera uma taxa de 40% de linfonodos positivos, foram estimados que 89 pacientes seriam necessários para aceitar um erro bilateral tipo I de 5%. Supondo uma inelegibilidade de 10%, o tamanho total da amostra foi de 100 pacientes. A análise estatística foi realizada com o uso do software SPSS, versão 18, e do software SAS, versão 9.4.

6.10 AVALIAÇÃO DO TESTE E DEFINIÇÕES ESPECÍFICAS

O desempenho do PET-CT (exame em estudo), realizado antes do procedimento cirúrgico, foi comparado com os dados provenientes do relatório anatomopatológico dos linfonodos mediastinais ressecados em procedimento invasivo (padrão-ouro), mediastinoscopia ou toracotomia. Para tal, foram aplicadas as seguintes definições:

- Sensibilidade: proporção de indivíduos com exames positivos segundo o padrão ouro que foram corretamente identificados como tal pelo 18F-FDG.

- Especificidade: proporção de indivíduos com exames negativos conforme o padrão ouro que foram corretamente identificados como tal pelo 18F-FDG.

- Valor preditivo positivo: proporção de verdadeiros positivos dentre todos os que tiveram 18F-FDG positivo para câncer.
- Valor preditivo negativo: proporção de verdadeiros negativos dentre todos os que tiveram 18F-FDG negativo para câncer.

6.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Sistema de Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (SIPESQ), pela Comissão Científica da Escola de Medicina e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, sob o número CAAE: 30315114.5.0000.5336

As informações obtidas são confidenciais e utilizadas apenas para fins de pesquisa. Todos os pesquisadores envolvidos assinaram o Termo de Compromisso para Utilização de Dados.

7 RESULTADOS

Artigo publicado (apêndice 1), BMC (fator de impacto = 4.43).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer, no mundo, é um importante problema de saúde pública e se estima que seja a principal causa de óbitos e a principal barreira para o aumento da expectativa de vida no século XXI. Nesse cenário, o câncer de pulmão representa o segundo câncer mais comumente diagnosticado e a principal causa de morte por câncer.

Nos pacientes com CPNPC, a avaliação precisa do mediastino é primordial para planejar as opções terapêuticas e estabelecer prognóstico. Nesse sentido, o PET-CT, quando comparado com a mediastinoscopia, tem a vantagem de ser um método não invasivo de estadiamento e que está se tornando, cada vez mais, disponível, além de possuir dados sólidos sobre sua precisão. Os principais estudos, no entanto, foram realizados em áreas não endêmicas de tuberculose e de outras doenças infecciosas granulomatosas.

Um fator importante, nos países com alta carga de doença infecciosa granulomatosa, é a redução de confiabilidade do PET-CT. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o Brasil como um dos 30 principais países em termos de incidência de tuberculose. Particularmente, Porto Alegre, cidade onde este estudo foi realizado, tem uma taxa de incidência de 99,3 casos por 100.000 habitantes.

No presente estudo, nenhum grande impacto foi visto na sensibilidade em área endêmica para tuberculose e os dados foram semelhantes à literatura. Por outro lado, a especificidade foi claramente afetada, mesmo quando foi usado um ponto de corte máximo de SUV_{max}. Na análise por paciente, para um SUV_{max} > 0 a especificidade estimada e o valor preditivo positivo foram iguais a 0,45 e 0,37, respectivamente. Quando um corte mais alto foi usado SUV_{max} ≥ 5, a especificidade e o preditivo positivo aumentaram para 0,79 e 0,54; respectivamente.

O estudo demonstrou que, para o mesmo ponto de corte de SUV_{max} ≥ 5 na análise por estação linfonodal, a especificidade da estação foi ligeiramente maior do que a análise por paciente (0,91 vs 0,79, respectivamente). Esse achado é consistente com relatórios anteriores, mostrando uma diminuição da especificidade do PET-CT ao considerar apenas o critério qualitativo do 18F-FDG como um exame positivo.

Embora alguns estudos relataram que a varredura do PET-CT na segunda hora pode ser útil na diferenciação de processos benignos e malignos, o presente estudo encontrou uma maior positividade do PET-CT para os mesmos pontos de corte do SUV. Porém, a comparação das áreas sob a curva ROC estabelecida pelas duas leituras não apresentou diferença.

Este estudo teve algumas limitações. Primeiramente, o PET-CT foi sempre comparado com o estadiamento invasivo e não com o relatório final patológico após a cirurgia e nem todos os pacientes com N2 positivo realizaram cirurgia. Em segundo lugar, a sensibilidade encontrada nesse relatório foi maior do que o relatado na metanálise Cochrane(44), isso pode ser explicado pelo número de pacientes incluídos.

Levando-se em consideração esses aspectos os resultados estão em concordância com as publicações e diretrizes mais recentes. Essas não recomendam que o PET-CT seja usado exclusivamente como uma ferramenta para o estadiamento do mediastino, mesmo em região com alta carga de tuberculose.

9 REFERÊNCIAS

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study Global Burden . *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524–48.
 2. Santos M de O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2018;64(1):119–20.
 3. Algranti E, Menezes AMB, Achutti AC. Lung cancer in Brazil. *Semin Oncol.* 2001;28(2):143–52.
 4. Stamatis G. Staging of lung cancer: The role of noninvasive, minimally invasive and invasive techniques. *Eur Respir J.* 2015;46(2):521–31.
 5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39–51.
 6. De leyn P, Doms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ests guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2014;45(5):787–98.
 7. Trial AR. Annals of Internal Medicine Article Positron Emission Tomography in Staging Early Lung Cancer. *Ann Intern Med.* 2009;151:221-228.
 8. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Van Den Bergh JHAM, Schreurs AJM, Stallaert RALM, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: The PLUS multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9315):1388–92.
 9. Silvestri GA, Gonzalez A V., Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 SUPPL):e211S-e250S.
 10. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, Von Schulthess GK. Brown adipose tissue: A factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med.* 2002;29(10):1393–8.
 11. Abouziied MM, Crawford ES, Nabi HA. 18F-FDG imaging: Pitfalls and artifacts. *J Nucl Med Technol.* 2005;33(3):145–55.
 12. Wilmoth JR. The Cancer Transition in Japan since 1951 Omer Gersten. 2002;7.
-

13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
 14. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
 15. Alberg AJ, Brock M V., Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 SUPPL):e1S-e29S.
 16. Spitz MR, Wei Q, Dong Q, Amos CI, Wu X. Genetic susceptibility to lung cancer: The role of DNA damage and repair. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(8):689–98.
 17. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *J Am Med Assoc.* 2005;294(12):1505–10.
 18. Thai AA, Solomon BJ, Sequist L V., Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet.* 2021;398(10299):535–54.
 19. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640–9.
 20. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>.
 21. Zhao YR, Xie X, De Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging.* 2011;11(SPEC. ISS. A):79–84.
 22. Albert Schweitzer Hospital, Lambarene, Gabon, and Institute of Tropical Medicine, University of Tübingen, Tübingen G. 需要引用的霍奇金第二肿瘤new England Journal. *N Engl J Med.* 2011;365:687–96.
 23. Ng C, Pircher A, Augustin F, Kocher F. Evidence-based follow-up in lung cancer?: Focusing on the risk group of recently operated patients. *Memo - Mag Eur Med Oncol.* 2020;13(1):73–7.
 24. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo - FOSP. Sobrevida de pacientes com câncer no estado de São Paulo: seis anos de seguimento pelo registro hospitalar de câncer. 2009;168. Available from: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br:443/epidemiologia/docs/sobevida.pdf>.
 25. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program . Câncer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Bethesda: National Cancer Institute; <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> [Google Scholar].
-

26. Cetin K, Ettinger DS, Hei Y jiang, O'Malley CD. Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and end results program. *Clin Epidemiol*. 2011;3(1):139–48.
 27. Ferreira CG, Abadi MD, de Mendonça Batista P, Serra FB, Peixoto RB, Okumura LM, et al. Demographic and Clinical Outcomes of Brazilian Patients With Stage III or IV Non–Small-Cell Lung Cancer: Real-World Evidence Study on the Basis of Deterministic Linkage Approach. *JCO Glob Oncol*. 2021;(7):1454–61.
 28. Van Rens MTM, Brutel de la Rivière A, Elbers HRJ, Van den Bosch JMM. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. Vol. 117, *Chest*. 2000. p. 374–9.
 29. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(1):44–51.
 30. Stamatis G, Eberhardt W, Stüben G, Bildat S, Dahler O, Hillejan L. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small cell lung cancer IIIB subgroups: Long-term results. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(4):1144–9.
 31. Marra A, Hillejan L, Zaboura G, Fujimoto T, Greschuchna D, Stamatis G. Pathologic N1 non-small cell lung cancer: Correlation between pattern of lymphatic spread and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(3):543–53.
 32. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: Interdisciplinary guideline of the German respiratory society and the German cancer society abridged version. *Pneumologie*. 2011;65(8):39–59.
 33. Bollen ECM, Goei R, Hof-Grootenboer BE v. t., Versteeg CWM, Engelshove HA, Lamers RJS. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1994;58(1):158–62.
 34. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(5 I):1096–101.
 35. Miller PW, Long NJ, Vilar R, Gee AD. Synthesis of ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O, and ¹³N radiolabels for positron emission tomography. *Angew Chemie - Int Ed*. 2008;47(47):8998–9033.
 36. Fonti R, Conson M, Del Vecchio S. PET/CT in radiation oncology. *Semin Oncol*. 2019;46(3):202–9.
 37. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel BA, Cheng EY, et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res*. 2005;11(8):2785–808.
-

38. Shirlaw JT. The metabolism of tumours. *Br Med J*. 1931;1(3653):74.
 39. Coleman CN, Mitchell JB, Camphausen K. Tumor hypoxia: Chicken, egg, or a piece of the farm? *J Clin Oncol*. 2002;20(3):610–5.
 40. Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of 18FDG. *Semin Nucl Med*. 2002;32(1):6–12.
 41. &NA; Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer with Integrated Positron-Emission Tomography and Computed Tomography. *J Bronchol*. 2003;10(3):238–9.
 42. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, Attia A, Bassetti M, Bumber Y, et al. NCCN guidelines® insights: Small cell lung cancer, version 2.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(10):1171–82.
 43. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative Staging of Lung Cancer with Combined PET–CT. *N Engl J Med*. 2009;361(1):32–9.
 44. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roquéi Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11).
 45. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: Mediastinal staging in the 1990s - Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999;213(2):530–6.
 46. Lv YL, Yuan DM, Wang K, Miao XH, Qian Q, Wei SZ, et al. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: A bivariate systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2011;6(8):1350–8.
 47. Cheng G. Non–Small-Cell Lung Cancer PET Imaging Beyond F18 Fluorodeoxyglucose. *PET Clin [Internet]*. 2018;13(1):73–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2017.09.006>.
 48. Chang JM, Lee HJ, Lee H, Lee JJ. False Positive and False Negative FDG-PET Scans in Various Thoracic Diseases. 2006;7(March):57–69.
 49. Lee J, Kim YK, Seo YY, Choi EK, Lee DS, Kim YS, et al. Clinical characteristics of false-positive lymph node on chest CT or PET-CT confirmed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in lung cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(4):339–46.
 50. Birim Ö, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJJC. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(1):375–82.
-

51. Boletim Epidemiológico [Internet]. 2021. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/26/boletim_tuberculose_2021_24_03.pdf.
 52. Kim YK, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Kim H, Kwon OJ, et al. Mediastinal nodal staging of nonsmall cell lung cancer using integrated 18F-FDG PET/CT in a tuberculosis-endemic country: Diagnostic efficacy in 674 patients. *Cancer*. 2007;109(6):1068–77.
 53. Lee JW, Kim BS, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Kim S, et al. 18F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: Consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(11):1794–802.
 54. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, et al. Dual Time Point 18F-FDG PET Imaging for.pdf. 2001;42(9):1412–7.
 55. Uesaka D, Demura Y, Ishizaki T, Ameshima S, Miyamori I, Sasaki M, et al. Evaluation of dual-time-point 18F-FDG PET for staging in patients with lung cancer. *J Nucl Med*. 2008;49(10):1606–12.
 56. Kramer H, Groen HJM. Current Concepts in the Mediastinal Lymph Node Staging of Nonsmall Cell Lung Cancer. *Ann Surg*. 2003;238(2):180–8.
 57. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European respiratory society (ERS) and the European society of tho. *Eur Respir J*. 2015;46(1):40–60.
 58. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 SUPPL.):202S-220S.
 59. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J*. 2003;20(5):453–8.
-

ANEXO

ANEXO A- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Emprego do [18F]FDG em PET/CT no Sistema Único de Saúde como alternativa de método não-invasivo para diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão.

Pesquisador: Carlos Cezar Fritscher

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30315114.5.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 641.287

Data da Relatoria: 07/05/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto visa demonstrar a utilidade do (18F)FDG em PET/CT para o estadiamento do câncer de pulmão não de pequenas células com a finalidade de sua utilização no SUS para menor risco na investigação dos pacientes. Retorno por pendências.

Objetivo da Pesquisa:

Validar o uso de (18F)FDG - PET/CT como método não invasivo de estadiamento do câncer de pulmão em pacientes do SUS (câncer de pulmão não de pequenas células)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Critérios de inclusão e exclusão definidos e referidos os riscos do PET/CT de corpo inteiro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Importante face a possibilidade do paciente não necessitar procedimento cirúrgico para o estadiamento da neoplasia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Pendências resolvidas.

Endereço: Av. Ipiranga, 6690, prédio 60, sala 314

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 641.287

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências resolvidas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer.

PORTO ALEGRE, 08 de Maio de 2014

Assinador por:

João Feliz Duarte de Moraes
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6690, prédio 60, sala 314
Bairro: Partenon **CEP:** 90.610-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

APÊNDICE

APÊNDICE A - ARTIGO ORIGINAL

Werutsky et al. *BMC Cancer* (2019) 19:5
<https://doi.org/10.1186/s12885-018-5233-5>

BMC Cancer

RESEARCH ARTICLE

Open Access



PET-CT has low specificity for mediastinal staging of non-small-cell lung cancer in an endemic area for tuberculosis: a diagnostic test study (LACOG 0114)

Gustavo Werutsky^{1*}, Bruno Hochegger², José Antônio Lopes de Figueiredo Pinto², Jeovany Martínez-Mesa³, Mara Lise Zanini⁴, Eduardo Herz Berdichevski⁴, Eduardo Vilas⁴, Vinícius Duval da Silva², Maria Teresa Ruiz Tsukazan⁵, Arthur Vieira⁵, Leandro Genehr Fritscher², Louise Hartmann⁴, Marcos Alba⁴, Guilherme Sartori¹, Cristina Matushita⁴, Vanessa Bortolotto¹, Rayssa Ruszkowski do Amaral¹, Luís Carlos Anflor Junior⁵, Facundo Zaffaroni¹, Carlos H. Barrios¹, Márcio Debiasi¹ and Carlos Cezar Frietscher²

Abstract

Background: The present study aims to assess the performance of 18F-FDG PET-CT on mediastinal staging of non-small cell lung cancer (NSCLC) in a location with endemic granulomatous infectious disease.

Methods: Diagnostic test study including patients aged 18 years or older with operable stage I-III NSCLC and indication for a mediastinal lymph node biopsy. All patients underwent a 18F-FDG PET-scan before invasive mediastinal staging, either through mediastinoscopy or thoracotomy, which was considered the gold-standard. Surgeons and pathologists were blinded for scan results. Primary endpoint was to evaluate sensitivity, specificity and positive and negative predictive values of PET-CT with images acquired in the 1st hour of the exam protocol, using predefined cutoffs of maximal SUV, on per-patient basis.

Results: Overall, 85 patients with operable NSCLC underwent PET-CT scan followed by invasive mediastinal staging. Mean age was 65 years, 49 patients were male and 68 were white. One patient presented with active tuberculosis and none had HIV infection. Using any SUV_{max} > 0 as qualitative criteria for positivity, sensitivity and specificity were 0.87 and 0.45, respectively. Nevertheless, even when the highest SUV cut-off was used (SUV_{max} ≥ 5), specificity remained low (0.79), with an estimated positive predictive value of 54%.

Conclusions: Our findings are in line with the most recent publications and guidelines, which recommend that PET-CT must not be solely used as a tool to mediastinal staging, even in a region with high burden of tuberculosis.

Trial registration: The LACOG 0114 study was registered at ClinicalTrials.gov, before study initiation, under identifier NCT02664792.

Keywords: Non-small cell lung cancer, PET-CT, Mediastinal staging, Granulomatous infectious diseases

* Correspondence: gustavo.werutsky@lacog.org.br

¹Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Ipiranga Avenue 6681, 99A, Room 806, Porto Alegre, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death in the world. It is responsible for 1,350,000 new cases and 1,180,000 deaths annually worldwide [1]. In Brazil, the incidence of lung cancer is also rising, accounting for approximately 28,000 new cases and 24,500 deaths yearly, according to the most recent report from INCA, the Brazilian National Institute of Cancer [2].

Despite recent advances in terms of early diagnosis achieved with low-dose Computed Tomography (CT) screening, most cases of lung cancer are still diagnosed at late clinical stages (CS), IIIb or IV. In Brazil, approximately 70% of patients present with locally advanced or metastatic disease [3]. Accurate staging of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) is critical for defining the best treatment modality and predicting prognosis [4]. In the absence of distant metastasis, the status of mediastinal lymph nodes plays a critical role for treatment decisions. In this clinical scenario, the identification of positive mediastinal nodes changes the treatment option from surgery to multimodality treatment approach [5].

Since 2003, PET scan (Positron Emission Tomography) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) is recommended for NSCLC staging due to its high sensitivity to detect cancer [6, 7]. Currently, PET-CT is the gold-standard procedure for the non-invasive staging of NSCLC patients because it has the capability of identifying distant metastasis that would pass unnoticed in CT, preventing over 30% of unnecessary thoracotomies [8].

Invasive staging of the mediastinal nodes with mediastinoscopy is still the standard of care and the value of PET-CT for this indication is debatable. Previous studies showed sensitivity ranging from 77 to 90% and specificity of 86% for PET-CT in detecting the spread of NSCLC to the mediastinal lymph nodes [9]. One of the most important problems with the use of PET-CT in this situation are the false positive findings. It occurs because 18F-FDG is not a tumor specific agent and other conditions such as granulomatous diseases might present with a high 18F-FDG uptake [10–12].

The aim of this study is to validate PET-CT performance on mediastinal staging of patients with NSCLC living in an endemic area of tuberculosis.

Methods

Trial design

The present study is a diagnostic test study designed to evaluate PET-CT performance on the diagnosis of metastatic mediastinal lymph nodes compared with the gold-standard invasive staging with biopsy in patients with non-small cell lung carcinoma.

Patients

Patients were recruited from the department of Thoracic Surgery at Hospital São Lucas, a tertiary hospital supported by the Public Health System in southern Brazil. Patients aged 18 years or older were eligible if they had newly diagnosed or highly suspected NSCLC and indication for mediastinal lymph node biopsy based on current practice guidelines for staging. All patients were considered to have operable stage I-III disease after initial evaluation (medical history, physical examination and contrast-enhanced CT scan of the chest and upper abdomen). Exclusion criteria were any prior treatment for NSCLC (surgery, chemotherapy or radiotherapy), confirmed distant metastases, pregnancy (women in child-bearing age had to agree to taking contraceptive measures and present a negative pregnancy test), altered hematologic and biochemical function.

Procedures

Patients included in the study were first subjected to a PET-CT scan, which were obtained using integrated PET-CT system (GE Discovery 600) as follows: after a 6-h fast, 18F-FDG was given intravenously with activity of 10 to 15 mCi. Images were acquired 1 and 2 h after the administration of 18F-FDG. Patients were scanned from the head to the upper thigh. A diagnostic CT scan, obtained with the use of a standard protocol (80 to 100 mA, 120 kV, a tube-rotation time of 0.5 s per rotation, a pitch of 6, and a slice thickness of 5 mm, with 70 ml of intravenous contrast medium containing 300 mg of iodine per milliliter [Ultravist, Bayer Schering], administered at a rate of 2.5 ml per second), preceded the PET scan (a 5-min emission scan per table position and 25 min total). The PET scan was reconstructed by filtered back-projection and ordered-subset expectation-maximization (OS-EM), with data from the CT scan used for attenuation correction. Results were evaluated by a radiologist and a nuclear medicine specialist. The maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of the primary tumor was measured and calculated by the software according to standard formulas. Mediastinal lymph node stations were considered positive for metastatic spread if they exhibited focally increased FDG uptake higher than the normal background activity (activity > background), as determined by qualitative analysis. After the PET-CT scan, invasive mediastinal staging was performed. Mediastinoscopy or thoracotomy were considered valid invasive mediastinal staging procedures and were chosen according to surgeon's discretion. The surgical team was blinded to PET-CT's results.

Statistical analysis

The finding of mediastinal lymph nodes with increased 18F-FDG uptake on PET/CT was compared with pathological examination of lymph nodes obtained in the

invasive staging procedure. The study primary endpoint was to evaluate PET-CT's performance with images acquired in the 1st hour of the exam protocol in a per-patient basis. The secondary endpoints were determining PET-CT performance in the 2nd hour of the exam protocol, and evaluate PET-CT's performance in the 1st hour of the exam protocol evaluated per-nodal station basis (2R, 2L, 4R, 4L and 7). Categorical variables were described as their count and percentage. Numerical variables were described as their median, minimum and maximum. Sensitivities, specificities and predictive values were calculated using predefined cut-offs of maximal SUV. The 95% confidence intervals were calculated for sensitivity, specificity and predictive values. A receiver-operating-characteristic (ROC) analysis was performed on the PET-CT per-patient results. In order to obtain a minimal sensitivity and specificity of 90%, while expecting a 40% rate of positive lymph nodes, we estimated that 89 patients would be needed accepting a two-sided type I error of 5%. Assuming a 10% ineligibility rate, the total sample size was 100 patients. Statistical

analysis was performed with the use of SPSS software, version 18, and SAS software, version 9.4.

Results

Baseline characteristics

From August 2014 to August 2016, 108 patients were enrolled in the study. Eight patients did not perform the PET-CT scan. Of the remaining 100 patients, 85 underwent mediastinal sampling biopsy (by mediastinoscopy or surgery) after PETCT and they were considered for primary analysis. The STARD flow diagram is shown in Fig. 1.

Table 1 shows baseline characteristics of eligible patients who performed mediastinal sampling. Median age was 65 years, 57.6% patients were male and 80.0% were white. Current or former smokers accounted for 94.1% of the sample, with a high tobacco exposure (median of 45 pack-years). Although the relatively high incidence of tuberculosis in Brazil, only one patient had known TB infection and no patient had an HIV infection.

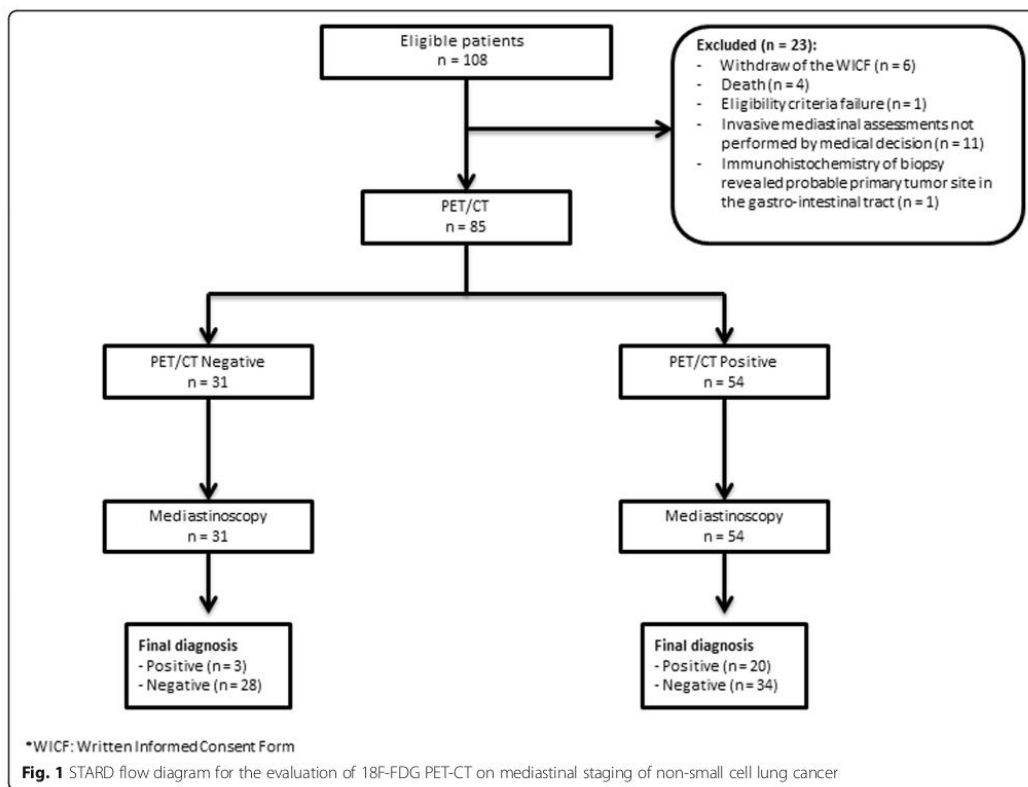


Table 1 Patient's characteristics at baseline

Characteristic	N (%) or median (min-max) (n = 85)
Age (years)	65.0 (47.0–80.0)
Sex	
Male	49 (57.6%)
Female	36 (42.4%)
Race	
White	68 (80.0%)
Black	7 (8.2%)
Other	10 (11.8%)
Smoking status	
Current	35 (41.2%)
Former	45 (52.9%)
Never	5 (5.9%)
Tobacco Exposure (Pack-year) ^a	45.0 (8.1–120.0)
Comorbidities	
Hypertension	40 (47.1%)
Diabetes	11 (12.9%)
COPD	30 (35.3%)
Asthma	9 (10.6%)
Active Tuberculosis	1 (1.2%)
HIV positive	0 (0.0%)

Data is presented here as mean (minimum-maximum) or absolute (relative) frequencies. ^aThis analysis takes into account only the 79 patients that were smokers or former smokers

Comparison of PET-CT and mediastinal invasive staging

From 85 patients, only 23 patients (27.1%) had pathological mediastinal involvement. Of these, PET-CT correctly identified 20 patients (86.9%) that showed an increased uptake of 18F-FDG. Conversely, PET-CT showed increased uptake in the mediastinum of 34 patients that were later on not confirmed to have pathological mediastinal involvement (false-positive rate of 54.8%). 28 out of 62 patients who did not have lymph node involvement on histological analysis did not have increased uptake on PET CT (true-negative rate of 45.2%). When a higher cut-off was used (SUV max ≥ 5), the false-positive rate reduced to 21.0% and the true-negative rate increased to 79.0%. For the same SUV cut-offs, we found an increased FDG uptake in hour 2, although this difference may not be clinically relevant. When evaluated the 212 available nodal stations, 38 of them had pathological mediastinal involvement (17.9%). Of those 38, PET-CT correctly identified 25 of them (65.8%). 128 out of 174 lymph nodes who did not have involvement on histological analysis did not have increased uptake on PET CT (true-negative rate of 73.6%). Considering SUV max ≥ 5 , the true-positive rate decreased to 47.4% and the true-negative rate increased to 91.4% (Tables 2 and 3).

As showed in Table 3, the highest sensitivity (87%) was observed for the SUV_max > 0 cut-off. The negative predictive value (NPV) using this cut-off was 90%, which wasn't changed for the images acquired in hour 2. By contrast, in the scenario with the highest specificity, when only uptake with SUV ≥ 5 was considered positive, we found a positive predictive value of only 54%. When

Table 2 PET-CT findings and pathological evaluation of mediastinal lymph nodes after surgical staging (per-patient and per-nodal-station)

PET-CT SUV cut-off	Pathological evaluation of mediastinal lymph nodes	PER-PATIENT (n = 85)				PER-NODAL-STATION (n = 212)	
		PET-CT		PET-CT		PET-CT	
		HOURL 1	HOURL 2	HOURL 1	HOURL 2	HOURL 1	HOURL 2
SUV_Max ^a > 0	Positive	20	3	20	3	25	13
	Negative	34	28	35	27	46	128
SUV_Max ^a ≥ 2.5	Positive	18	5	19	4	23	15
	Negative	30	32	30	32	40	134
SUV_Max ^a ≥ 3	Positive	16	7	18	5	21	17
	Negative	24	38	26	36	32	142
SUV_Max ^a ≥ 5	Positive	15	8	16	7	18	20
	Negative	13	49	18	44	15	159
SUV_Max ^a \geq SUV Liver	Positive	18	5	18	4	–	–
	Negative	23	37	25	34	–	–

^aSUV_Max: Maximum value of SUV uptake between 2R, 2L, 4R, 4L, 7 and aortopulmonary when evaluating per-patient, and 2R, 2L, 2R, 4L and 7 when evaluating per-nodal-station

Table 3 Sensitivity and specificity of PET-CT using different maximum SUV cutoffs for the staging of the mediastinal lymph nodes (per-patient and per-nodal-station)

Cut-off	Measure	Hour 1 (Per-Patient)	Hour 2 (Per-Patient)	Hour 1 (Per-Nodal-Station)
SUV_Max ^a > 0	Sensitivity	0.87 (0.66–0.97)	0.87 (0.66–0.97)	0.66 (0.49–0.80)
	Specificity	0.45 (0.33–0.58)	0.44 (0.31–0.57)	0.74 (0.66–0.80)
	Positive Predictive Value	0.37 (0.31–0.44)	0.36 (0.30–0.43)	0.35 (0.28–0.43)
	Negative Predictive Value	0.90 (0.76–0.97)	0.90 (0.75–0.96)	0.91 (0.86–0.94)
SUV_Max ^a ≥ 2.5	Sensitivity	0.78 (0.56–0.93)	0.83 (0.61–0.95)	0.61 (0.43–0.76)
	Specificity	0.52 (0.39–0.65)	0.52 (0.39–0.65)	0.77 (0.70–0.83)
	Positive Predictive Value	0.38 (0.30–0.46)	0.39 (0.32–0.47)	0.37 (0.28–0.46)
	Negative Predictive Value	0.87 (0.74–0.94)	0.89 (0.76–0.95)	0.90 (0.86–0.93)
SUV_Max ^a ≥ 3	Sensitivity	0.70 (0.47–0.87)	0.78 (0.56–0.93)	0.55 (0.38–0.71)
	Specificity	0.61 (0.48–0.73)	0.58 (0.45–0.71)	0.82 (0.75–0.87)
	Positive Predictive Value	0.40 (0.31–0.50)	0.41 (0.33–0.50)	0.40 (0.30–0.50)
	Negative Predictive Value	0.84 (0.74–0.91)	0.88 (0.76–0.94)	0.89 (0.85–0.92)
SUV_Max ^a ≥ 5	Sensitivity	0.65 (0.43–0.84)	0.70 (0.47–0.87)	0.47 (0.31–0.64)
	Specificity	0.79 (0.67–0.88)	0.71 (0.58–0.82)	0.91 (0.86–0.95)
	Positive Predictive Value	0.54 (0.40–0.67)	0.47 (0.36–0.59)	0.55 (0.40–0.68)
	Negative Predictive Value	0.86 (0.78–0.92)	0.86 (0.77–0.92)	0.89 (0.85–0.92)
SUV_Max ^a ≥ SUV Liver	Sensitivity	0.78 (0.56–0.93)	0.82 (0.60–0.95)	–
	Specificity	0.62 (0.48–0.74)	0.58 (0.44–0.70)	–
	Positive Predictive Value	0.44 (0.35–0.54)	0.42 (0.34–0.51)	–
	Negative Predictive Value	0.88 (0.77–0.94)	0.90 (0.77–0.96)	–

^aSUV_Max: Maximum value of SUV uptake between 2R, 2L, 4R, 4L, 7 and aortopulmonary when evaluating per-patient, and 2R, 2L, 2R, 4L and 7 when evaluating per-nodal-station

using the liver FDG uptake as cut-off for SUV positivity, the sensitivity and specificity was not improved

The image acquisition in hour 2 of the protocol did not change the accuracy of the test using ROC (Receiver Operator Characteristic) curve (Fig. 2).

Among 31 patients with no uptake in mediastinum (SUV = 0), 3 (9.6%) had metastatic lymph node involvement after mediastinal invasive staging (Fig. 3).

Discussion

Therapeutic options for patients with non-metastatic potentially resectable NSCLC are mainly determined by the presence or absence of mediastinal lymph node metastases (N2). While patients with resectable disease and no evidence of mediastinal lymph node involvement have surgery as the primary treatment, patients with N2 disease usually undergo a multimodality approach in order to maximize treatment outcomes.

Compared with cervical mediastinoscopy, PET-CT has the advantage of being a non-invasive staging method that is becoming increasingly available and has solid data regarding its accuracy. Nevertheless, the pivotal studies were undertaken in areas without endemic cases of tuberculosis and other infectious granulomatous disease [13, 14].

The role of PET-CT in mediastinal staging has been reviewed in a Cochrane meta-analysis [15], which included 18 studies that used 18F-FDG uptake higher than the background activity as qualitative criteria for PET-CT positivity. Sensitivity and specificity estimates were 77.4% (95% CI 65.3 to 86.1) and 90.1% (95% CI 85.3 to 93.5), respectively.

However, some clinicopathological factors have been associated with incorrect PET/CT staging. On multivariate analysis, Al Sarraf [16] showed that rheumatoid arthritis, non-insulin dependent diabetes, history of tuberculosis, presence of atypical adenomatous hyperplasia and pneumonia were independent factors causing inaccurate staging of mediastinal lymph nodes.

An important factor in countries with high burden of granulomatous infectious disease is the reduction of PET-CT reliability in this scenario [17, 18]. According to the World Health Organization (WHO), Brazil ranks as one of the top 20 countries in terms of tuberculosis incidence [19]. Particularly, Porto Alegre, the city where this study has taken place, has an incidence rate of 99,3 cases per 100,000 population [20].

Our report shows that no major impact in sensitivity is seen in an area endemic for tuberculosis and is similar to the literature [15]. On the other hand, specificity is

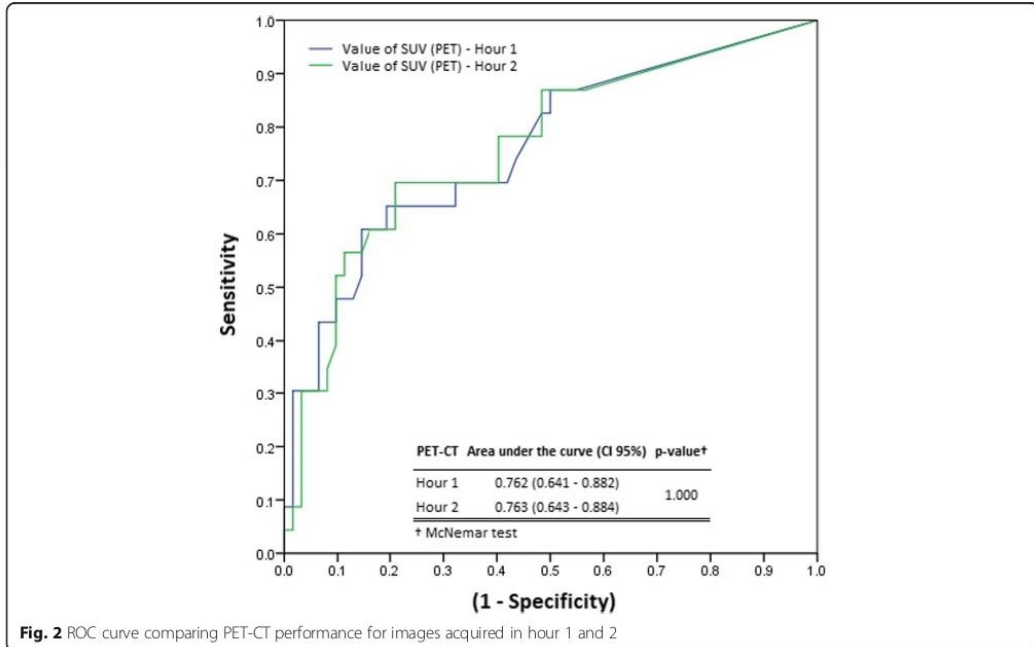


Fig. 2 ROC curve comparing PET-CT performance for images acquired in hour 1 and 2

clearly affected, even when higher SUV_{max} cut off was used. On the per-patient analysis, for SUV_{max} > 0 we estimated specificity and positive predictive value equal to 0,45 and 0,37, respectively. When a higher cut off was used (SUV_{max} ≥ 5), specificity and positive predictive value increased to 0,79 and 0,54; respectively. We also

found that for the same SUV cut off (≥ 5), the per-nodal station specificity was slightly higher than per-patient evaluation (0.91 vs 0.79, respectively). This finding is consistent with previous reports showing a decrease in PET-CT specificity when considering only 18F-FDG uptake as qualitative criteria for a positive exam [21–23].

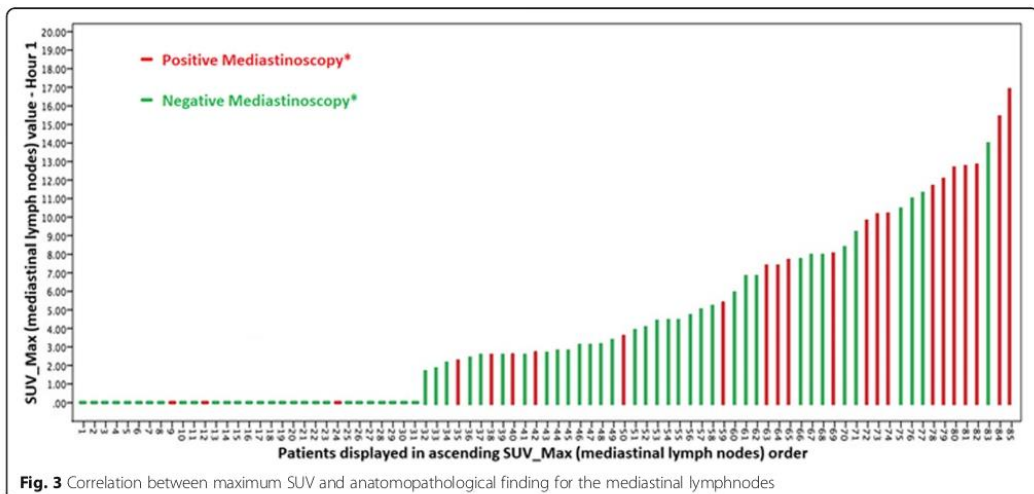


Fig. 3 Correlation between maximum SUV and anatomopathological finding for the mediastinal lymphnodes

Kim [23] and Lee [21] have reported two cohorts from South Korea, an endemic country for tuberculosis, with specificity of 0,84 and 0,73, respectively. Nonetheless, both studies performed a secondary analysis that only considered positive mediastinal lymph nodes with 18F-FDG uptake without associated calcification or high attenuation. This secondary analysis showed improved specificity of 0,96 and 0,89; respectively.

Additionally, dual time point PET-CT scanning for mediastinal node staging in NSCLC is still controversial. Although some studies have reported that it may be helpful in differentiating malignancy from benign processes, most studies have demonstrated significant overlap of FGD uptake patterns between benign and malignant lesions on delayed time point images [24–26]. We found a higher PET-CT's positivity for the same SUV cut-offs, although not clinically relevant, which is consistent with previous reports [27].

Our study has some limitations. First, PET-CT has been compared against invasive staging and not the final pathologic report after surgery for all patients. Since surgery was not performed in some of the patients diagnosed with N2 disease, we did not have the pathological specimen after surgery of all patients. Second, the sensitivity found in this report is higher than the reported in the Cochrane meta-analysis, this could be explained by the number of patients included. Schmidt-Hansen [15] found a significantly higher sensitivity in studies with < 100 participants compared with studies with 100 to 199 participants.

Conclusions

In conclusion, our findings are in line with the most recent publications and guidelines, which recommend that PET-CT must not be solely used as a tool to mediastinal staging, even in a region with high burden of tuberculosis.

Abbreviations

18F-FDG PET-CT: Positron emission tomography with 2-deoxy-2-fluoro-18]fluoro- D-glucose integrated with computed tomography; CNPq: National Council for Scientific and Technological Development; CS: Clinical stage; CT: Computed tomography; HIV: Human immunodeficiency virus; INCA: Brazilian National Institute of Cancer; kV: Kilovolt; LACOG: Latin American Cooperative Oncology Group; mA: Milliampere; mCi: Millicurie; mg: Milligram; ml: Milliliter; NSCLC: Non-small cell lung cancer; OS-EM: Ordered-subset expectation-maximization; ROC: Receiver operator characteristic; STARD: Essential items for reporting diagnostic accuracy studies; SUV: Standardized uptake value; SUV_{max}: Maximum standardized uptake value; TB: Tuberculosis; WHO: World Health Organization

Acknowledgements

We would like to acknowledge SAS Institute Inc. for providing support to our study by providing access to SAS® statistical products.

Funding

This study was funded by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), a public agency related to Brazilian Science and Technology Ministry. Its role was exclusively financial support, without any participation in the design and conduct of the research,

collection, analysis and interpretation of data and preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

GW, BH, JMM, LGF, CHB, MD and CCZ were responsible for designing and conducting the study as well as interpreting study data; JALFP, MTRZ and AV performed thoracic procedures; MLZ, EHB, EV, LH, MA, CM and LCAJ were responsible for performing and interpreting PET-CT scans; VDS performed the histological examination of mediastinal lymph nodes and lung tumors; VB, RRA, GS and FZ performed data monitoring and statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The study was conducted in compliance with all national and international ethical standards for research with humans and for research using radiopharmaceuticals. All study procedures were approved by the Pontifical Universidade Católica do Rio Grande do Sul Institutional Ethics Committee (approval number 641.287) and patients gave written informed consent before being enrolled.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Ipiranga Avenue 6681, 99A, Room 806, Porto Alegre, Brazil. ²Medical School, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. ³IMED, School of Medicine, Passo Fundo, Brazil. ⁴Brain Institute of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. ⁵Hospital São Lucas, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Received: 5 May 2018 Accepted: 19 December 2018

Published online: 03 January 2019

References

- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, regional, and National Cancer Incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 Cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017;3:524.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes. Estimativa. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018. <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>.
- Araujo LH, Baldotto C, de CJG, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44:55–64.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung Cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2016;11:39–51.
- Stamatis G. Staging of lung cancer: the role of noninvasive, minimally invasive and invasive techniques. *Eur Respir J.* 2015;46:521–31.
- De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardiniois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):787–98.
- National Comprehensive Cancer Network, editor. Non-small cell lung cancer: version 3.2018. 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed 26 Mar 2018.

8. Vallabhajosula S. *Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. www.springer.com/la/book/9783540767350. Accessed 14 Mar 2018
9. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer. *Chest*. 2013;143:e211S–50S.
10. Cohade C, Osman M, Pannu HK, Wahl RL. Uptake in supraclavicular area fat ("USA-fat"): description on 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2003;44:170–6.
11. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:1393–1398.
12. Abouzied MM, Crawford ES, Nabi HA. 18F-FDG imaging: pitfalls and artifacts. *J Nucl Med Technol*. 2005;33:145–55 quiz 162–3.
13. Terán MD, Brock MV. Staging lymph node metastases from lung cancer in the mediastinum. *J Thorac Dis*. 2014;6:230–6.
14. Birim Ö, Kappetein AP, Stijnen T, Rogers AJC. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:375–82.
15. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué i Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009519.pub2>.
16. Al-Sarraf N, Aziz R, Doddakula K, Gately K, Wilson L, McGovern E, et al. Factors causing inaccurate staging of mediastinal nodal involvement in non-small cell lung cancer patients staged by positron emission tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6:350–3.
17. Chang JM, Lee HJ, Goo JM, Lee H-Y, Lee JJ, Chung J-K, et al. False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases. *Korean J Radiol*. 2006;7:57–69.
18. Harkirat S, Anana S, Indrajit L, Dash A. Pictorial essay: PET/CT in tuberculosis. *Indian J Radiol Imaging*. 2008;18:141–7.
19. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>. Accessed 14 Mar 2018.
20. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 9th edition. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2015. <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/25/Boletim-tuberculose-2015.pdf>
21. Lee JW, Kim BS, Lee DS, Chung J-K, Lee MC, Kim S, et al. 18F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1794–802.
22. Liao C-Y, Chen J-H, Liang J-A, Yeh J-J, Kao C-H. Meta-analysis study of lymph node staging by 18 F-FDG PET/CT scan in non-small cell lung cancer: comparison of TB and non-TB endemic regions. *Eur J Radiol*. 2012;81:3518–23.
23. Kim YK, Lee KS, Kim B-T, Choi JY, Kim H, Kwon OJ, et al. Mediastinal nodal staging of nonsmall cell lung cancer using integrated 18F-FDG PET/CT in a tuberculosis-endemic country: diagnostic efficacy in 674 patients. *Cancer*. 2007;109:1068–77.
24. Shinozaki T, Utano K, Fujii H, Utano Y, Sasaki T, Kijima S, et al. Routine use of dual time 18F-FDG PET for staging of preoperative lung cancer: does it affect clinical management? *Jpn J Radiol*. 2014;32:476–81.
25. Cheng G, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:779–87.
26. Zhao M, Ma Y, Yang B, Wang Y. A meta-analysis to evaluate the diagnostic value of dual-time-point F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of pulmonary nodules. *J Cancer Res Ther*. 2016;12:304.
27. Li X, Zhang H, Xing L, Ma H, Xie P, Zhang L, et al. Mediastinal lymph nodes staging by 18F-FDG PET/CT for early stage non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Radiother Oncol*. 2012;102:246–50.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

