

Impacto do ^{18}F -FDG PET/CT no estadiamento de pacientes com câncer de pulmão: chave para melhorar o tratamento

The impact of ^{18}F -FDG PET/CT in staging of non-small cell lung cancer patients: the key to improve patient treatment strategy

Gustavo Oliveira Bretas¹, Juliana Barroso Guedes², Fernanda Monteiro Castro Carvalho³, Marcelo Viana¹, Nilson Amaral⁴, Marcelo Mamede Lewer⁵

RESUMO

O câncer de pulmão lidera a causa de mortes relacionadas ao câncer em homens e mulheres em todo o mundo. O mais comum é o câncer do pulmão de células não pequenas (NSCLC), sendo essencial o seu estadiamento preciso para a escolha do tratamento. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com ^{18}F -fluorodeoxiglicose (^{18}F -FDG) pode fornecer informações molecular e metabólica que, quando adquiridas simultaneamente com tomografia computadorizada (TC), constituem-se instrumento muito útil no diagnóstico e no estadiamento do câncer. O estadiamento do câncer de pulmão é importante para evitar cirurgias desnecessárias, e reduzir a morbidade e os custos do tratamento. Este estudo objetivou analisar o impacto da ^{18}F -FDG PET/TC na avaliação de pacientes com NSCLC na realidade brasileira. Foram incluídos 26 pacientes com diagnóstico histopatológico de NSCLC que foram submetidos a estadiamento em dois momentos com: 1. Imagens morfológicas (raios-x e TC); 2. ^{18}F -FDG PET/CT. A ^{18}F -FDG PET/CT mudou 30% o estadiamento linfonodal classificado como operável com alta sensibilidade e valor preditivo negativo. Em relação ao estágio de metástase, a ^{18}F -FDG PET/CT aumentou em 11,5% a detecção de metástases não detectadas. A ^{18}F -FDG PET/CT reduziu significativamente o número de pacientes classificados como operáveis, evitando a realização de toracotomia desnecessária em 19,2% dos casos. A informação metabólica obtida pela ^{18}F -FDG PET/CT demonstrou melhor precisão quando comparada com métodos anatômicos na detecção de linfonodos e metástases à distância. Assim, demonstra impacto importante na estratégia e nos custos relacionados com o tratamento.

Palavras-chave: Neoplasias pulmonares/diagnóstico; Estadiamento de neoplasias; Carcinoma pulmonar de células não pequenas; Tomografia por emissão de pósitrons.

¹ Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, Posto de Saúde. Belo Horizonte, MG - Brasil.

² Elcordis Centro de Diagnósticos Ltda. Contagem, MG - Brasil.

³ Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais-FHEMIG. Belo Horizonte, MG - Brasil.

⁴ Hospital Julia Kubistchek, Cirurgia Torácica. Belo Horizonte, MG - Brasil.

⁵ Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Faculdade de Medicina, Departamento de Anatomia e Imagem. Belo Horizonte, MG - Brasil.

Instituição:

Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Faculdade de Medicina, Departamento de Anatomia e Imagem. Belo Horizonte, MG - Brasil.

* Autor Correspondente:

Gustavo Oliveira Bretas
E-mail: golbretas@gmail.com

Recebido em: 23/10/2015.

Aprovado em: 08/03/2016.

Suporte Financeiro: CNPq, FAPEMIG.

ABSTRACT

Lung cancer leads the cause of cancer-related deaths in men and women around the world. The most common is non-small cell lung cancer (NSCLC). Fast and accurate staging is essential for choosing treatment for NSCLC. The positron emission tomography (PET) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) can provide molecular and metabolic information, which acquired simultaneously with computed tomography (CT), has proved to be a very useful tool in the cancer diagnosis and staging. Identifying the stage of lung cancer is important to avoid unnecessary surgeries, reducing morbidity and treatment costs. This study aims to examine the impact of ^{18}F -FDG PET/CT in the initial evaluation of patients with NSCLC in the Brazilian reality. Twenty-six patients with histopathologic diagnosis of NSCLC were included. They underwent staging in two separated moments: first with morphological images (x-ray and computed tomography scan) and after with ^{18}F -FDG PET/CT. The performance of ^{18}F -FDG PET/CT changed lymph node staging in around 30% of the patients initially classified as potentially operable, with high sensitivity and negative predictive values. Regarding the stage of metastasis, ^{18}F -FDG PET/CT increased by 11.5% the detection of metastasis not previously detected. About the clinical staging, using the ^{18}F -FDG PET/CT significantly reduced the number of patients classified as potentially operable in the early stages, avoiding the use of unnecessary thoracotomies in 19.2% of patients. The metabolic information obtained by ^{18}F -FDG PET/CT demonstrated better accuracy when compared to anatomic methods in the detection of lymph node and distant metastases. Thus, having important impact on therapeutic strategy and treatment cost related.

Keywords: Lung neoplasms/diagnosis; Neoplasm staging; Carcinoma, Non-small-cell lung; Positron-emission tomography.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão (CP) lidera a causa de mortes por câncer em homens e mulheres em todo o mundo.¹ O carcinoma do pulmão não pequenas células (NSCLC) é o câncer de pulmão mais comum e representa cerca de 85% de casos.² Este tipo histológico exibe crescimento rápido, invasão locorregional extensa e grande capacidade de metástase (principalmente para ossos e cérebro). A maioria dos pacientes têm doença avançada no momento do diagnóstico devido ao início tardio dos sintomas (menos de 25% são diagnosticados em estágio inicial).³ O estadiamento é primordial para a estratégia no tratamento do NSCLC e tem grande impacto na evolução dos pacientes.

A estratégia de tratamento para pacientes com NSCLC é determinada, predominantemente, pelo seu estágio inicial, de acordo com as seguintes ordens: 1. I e II: cirurgia curativa, seguida de quimioterapia adjuvante para a fase II; 2. IIIA: recebem, em geral, quimioterapia/radioterapia antes da ressecção cirúrgica; 3. IIIB e IV: são considerados incuráveis

e os tratamentos paliativos são indicados (quimioterapia, radioterapia ou abordagens combinadas).

A precisão da avaliação diagnóstica, portanto, é fundamental para o planejamento terapêutico adequado, evitando terapias desnecessárias, para casos avançados, ou mudanças nas escolhas terapêuticas mais agressivas para pacientes com *downstaging* do NSCLC.⁴⁻⁷ O fluxo padrão do diagnóstico é baseado em imagens com tomografia computadorizada (TC). Apesar de todos os avanços na tecnologia da TC, a informação morfológica fornecida tem limitações na distinção entre tumor e estruturas adjacentes, sensibilidade limitada para detectar a doença microscópica e é frequentemente incapaz de discriminar se há acometimento neoplásico de linfonodos.⁸

A capacidade de medir a absorção de F-Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG), um análogo da glicose⁹ e marcador proliferativo celular,¹⁰ e avaliar a atividade metabólica do tumor¹¹ surgiu, nas últimas duas décadas, com a tomografia por emissão de pósitrons (PET). O estadiamento do CP foi das primeiras indicações que levaram à aprovação do uso

de PET em todo o mundo, que foi substituído por PET e TC (PET/TC) integrado que fornecem informações anatômicas e metabólicas.¹² O sistema de PET/CT fornece o detalhamento anatômico necessário para avaliar e distinguir entre tumores benignos e malignos com acurácia de 82%.¹³ Por conseguinte, o estudo de ^{18}F -FDG PET/CT, largamente utilizado na avaliação de NSCLC, tem papel importante no estadiamento e provou ser custo-efetivo.⁵⁻⁷

Desde a sua introdução no Brasil, o ^{18}F -FDG PET/CT tem sido utilizado para avaliar pacientes com NSCLC, no entanto, não é reembolsável pelo Sistema Único de Saúde (SUS); restringindo o acesso à maioria da população brasileira. Recentemente, o governo brasileiro aprovou o uso desta tecnologia para o estadiamento NSCLC no SUS,¹⁴ o que possibilita melhorar o tratamento para quem utilizando o sistema público de saúde. Assim, este estudo tem por objetivo analisar o impacto desta tecnologia (^{18}F -FDG PET/CT) na avaliação inicial de pacientes com NSCLC referenciados a partir de um ambulatório público de cirurgia torácica.

MÉTODO

Foram avaliados 40 pacientes com câncer de pulmão com ^{18}F -FDG PET/TC no serviço de imagiologia molecular, provenientes de um ambulatório público de cirurgia torácica. Havia 21 homens e 19 mulheres, com idade entre 35 a 85 anos e média de 64 anos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética local e os critérios de exclusão foram: não diagnosticada como NSCLC, submissão à lobectomia anterior ou quimio e/ou radioterapia prévias.

Foi realizado o ^{18}F -FDG PET/CT de acordo com o protocolo de pesquisa para pacientes oncológicos usando um PET/CT Discovery 690 (GE, Milwaukee, WI, EUA). Os pacientes foram submetidos a jejum durante pelo menos 6 horas antes da administração intravenosa de 3,7 MBq/kg de ^{18}F -FDG. O nível de glicemia foi verificado antes da administração do traçador e foram excluídos aqueles com mais de 190 mg/dL.

A TC foi realizada a partir do topo da cabeça até meio da coxa, aproximadamente, 60 minutos após a injeção intravenosa de ^{18}F -FDG usando o protocolo de baixa dose para o mapa de atenuação sem finalidade diagnóstica, sem meios de contraste oral ou intravenoso. Em seguida, as imagens de PET foram adquiridas para a mesma região. Todas as imagens foram reconstruídas usando o algoritmo de reconstrução OSEM.

As imagens de ^{18}F -FDG PET/CT foram avaliadas de forma independente por dois médicos nucleares certificados. A interpretação foi definida em duas categorias: 1. PET negativo: ausência de qualquer zona de concentração patológica do traçador e; 2. PET positivo: presença de captação do radiofármaco anormal, não atribuída à biodistribuição fisiológica do ^{18}F -FDG. Em caso de discrepância, a interpretação foi feita por consenso entre os investigadores. Em pacientes com PET positivo, a concentração de traçador radioativo foi analisada pelo método semiquantitativo através do valor de captação máximo padronizado (SUVmax) no plano transaxial corrigida pela massa corporal magra do paciente.

Todos os pacientes foram classificados como linfonodo positivo (LN +), presença de concentração anormal de radiomarcador no hilo pulmonar, mediastino e/ou à

distância, independentemente do tamanho dos nódulos linfáticos, e identificados os locais prováveis de metástase à distante, metástase positiva (METS +).

Todos os pacientes com NSCLC foram estadiados de acordo com a 7ª edição do *American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM system*¹⁵ e o estágio clínico foi feito em dois momentos: 1. Antes do exame com ^{18}F -FDG PET/CT, de acordo com informações obtidas por métodos de imagem morfológicos (TC e raio X do tórax), e 2. Após o estudo metabólico. As análises comparativas do estadiamento clínico e TNM foram realizadas para verificar se houve qualquer mudança no estadiamento inicial desses pacientes antes da abordagem terapêutica.

Nos casos em que o ^{18}F -FDG PET/CT sugeria comprometimento metastático de linfonodos, a confirmação histopatológica por biópsia ou cirurgia foi realizada em todos os casos, sem metástases à distância, para analisar a concordância dos achados metabólicos com o envolvimento real dos linfonodos.

RESULTADOS

Foram excluídos quatro pacientes da amostra inicial devido à lobectomia anterior para o CP (n = 2) ou ao óbito antes da análise dos dados (n = 2). Após análise retrospectiva clínica, 26 pacientes foram classificados como NSCLC, um como câncer de pulmão pequenas células (SCLC) ou alto grau PNET, um paciente com hemangiopericitoma pulmonar ou tumor fibroso solitário extrapleural e o restante (n = 8) não foi submetido ao estudo anatomopatológico das lesões tumorais até o final do período de levantamento dos dados. A Tabela 1 descreve o perfil dos pacientes NSCLC avaliados para o presente estudo (n = 26).

O estadiamento dos linfonodos, antes dos estudos moleculares com ^{18}F -FDG PET/CT (Tabela 2), não mostrou nenhum comprometimento dos linfonodos, classificados como N0, em 12/26 (46,2%) pacientes com NSCLC. Os demais tiveram linfonodos positivos como N1 em 2/14 (7,7%), em N2 9/14 (34,6%) e N3 em 3/14 (11,5%). No entanto, após o estudo com ^{18}F -FDG PET/CT, apenas seis dos 26 pacientes com NSCLC (23,1%) foram negativos nos linfonodos (LN -).

Foi realizada a biópsia do LN mediastinal em cinco pacientes, confirmando a ausência de metástases em quatro (80%) casos e metástases linfonodal em apenas um (20%). O único caso em que não foi feita a biópsia teve METS +. O ^{18}F -FDG PET/CT revelou nódulos linfáticos anormais (LN +) em 20/26 (76,9%) dos pacientes com NSCLC, a maioria sendo classificado como avançado N3, 11/20 (55%). O restante foi classificado como N2, 6/20 (30%) e N1, 3/20 (15%) (Tabela 2).

Quando os critérios de estadiamento TNM para nódulos linfáticos foram analisados nos pacientes antes e depois do estudo ^{18}F -FDG PET/CT, o estadiamento linfonodal (N) manteve-se inalterado em 13/26 (50%) casos, *upstaging* foi apresentado em 11/26 (42,3%) casos e *downstaging* em 2/26 (7,7%). Em 13 pacientes, não houve mudança no estadiamento linfonodal, enquanto a confirmação patológica por biópsia de linfonodos ocorreu em oito pacientes (61,5%).

Os critérios para estadiamento M por métodos morfológicos realizados antes do estudo com ^{18}F -FDG PET/CT detectou metástases em 8/26 (30,8%) pacientes, 25% (2/8) dos mesmos em local distante (M1a). O

Tabela 1. O perfil dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Subtipo Histopatológico	SUVmax
#1	F	61	SCC	16,9
#2	M	87	ADC	6,8
#3	M	77	ADC	6,5
#4	F	56	ADC	14,3
#5	M	73	SCC	11,4
#6	M	55	SCC	13,5
#7	F	50	ADC	13,9
#8	M	80	SCC	7,5
#9	M	78	METS	15,3
#10	F	62	ADC	9,8
#11	M	80	ADC	7,4
#12	F	63	ADC	10,8
#13	M	66	METS	11,5
#14	M	47	ADC	17,0
#15	F	55	ADC	38,2
#16	F	59	ADC	5,3
#17	F	62	SCC	22,6
#18	M	65	SCC	10,1
#19	M	79	SCC	26,9
#20	F	52	ADC	5,5
#21	M	61	ADC	4,9
#22	M	65	ADC	30,0
#23	M	61	SCC	20,9
#24	M	69	ADC	9,1
#25	M	66	ADC	15,1
#26	F	63	ADC	15,2
Média		65,1		14,1
SD		10,3		8,1

Tabela 2. Estadiamento linfonodal em pacientes com NSCLC antes e após a realização do estudo com ¹⁸F-FDG PET/CT.

TNM	Pré-PET/CT		Pós-PET/CT	
	N	%	N	%
N0	12	46,2	6	23,1
N1	2	7,7	3	11,5
N2	9	34,6	6	23,1
N3	3	11,5	11	42,3
Total	26	100,0	26	100,0

método metabólico detectou metástases em 11/26 (42,3%) pacientes, 81,8% (9/11) destes em locais distantes (fígado, osso, cérebro e supra-renais), classificadas como M1a (Tabela 3).

Após o estudo ¹⁸F-FDG PET/CT, novos sítios metastáticos foram observados, não evidenciados previamente por outros métodos diagnósticos, levando a um *upstaging* em 7/26 (26,9%), *downstaging* em apenas 2/26 (7,7%) e modificações de classificação em 17/26 (65,4%). O *upstaging* foi considerado em ambos os pacientes que mudaram de classificação de M0 para M1b (5/7) e de M1a para M1b (2/7) (Tabela 4).

Tabela 3. Estadiamento de metástases em pacientes com NSCLC antes e após a realização do estudo com ¹⁸F-FDG PET/CT.

TNM	Pré-PET/CT		Pós-PET/CT	
	N	%	N	%
M0	18	69,2	15	57,7
M1a	6	23,1	2	7,7
M1b	2	7,7	9	34,6
Total	26	100,0	26	100,0

Tabela 4. Estadiamento clínico de pacientes com NSCLC antes e após a realização do estudo com ¹⁸F-FDG PET/CT.

Estadiamento Clínico	Pré-PET/CT		Pós-PET/CT	
	N	%	N	%
IA	0	0,0	0	0,0
IB	6	23,1	4	15,4
IIA	1	3,8	1	3,8
IIB	3	11,5	1	3,8
IIIA	6	23,1	5	19,3
IIIB	2	7,7	4	15,4
IV	8	30,8	11	42,3
Total	26	100,0	26	100,0

Foi realizada, além dos critérios isolados de TNM, a análise comparativa entre os estádios clínicos de pacientes com NSCLC antes e depois do estudo de ¹⁸F-FDG PET/CT. Após o estudo com ¹⁸F-FDG PET/CT e confirmação anatomopatológica dos gânglios linfáticos, houve *upstaging* no estágio clínico em 8/26 (30,8%) casos, *downstaging* em 6/26 (23,1%) e estágio clínico inalterado em 12/26 (46,1%).

O estadiamento realizado pelo PET/CT aumentou o percentual de pacientes classificados como estágio clínico avançado (III-B e IV) de 10/26 (38,5%) para 15/26 (57,7%) e reduziu a porcentagem de pacientes classificados como estádios iniciais da doença (IA, IB, IIA e IIB) de 10/26 (38,5%) para 6/26 (23,1%). O *upstaging* ocorreu em 08/05 (62,5%) porque foram detectados novos sítios metastáticos reclassificados de M0 para M1b. A redução do estágio clínico, *downstaging*, ocorreu devido a mudanças em um dos três parâmetros de classificação T, N e M (na proporção de 33,3% cada) (Tabela 5).

Tabela 5. Vantagens do ¹⁸F-FDG PET/CT em pacientes com NSCLC.

Estadiamento Clínico	Pós-PET/CT	
	N	%
<i>Upstaging</i>	8	30,8
<i>Downstaging</i>	6	23,1
Não modificado	12	46,1
Total	26	100,0

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que, após o diagnóstico de NSCLC e antes do estudo metabólico, estimou-se que 53,9% dos casos tinham a doença localizada (N0 e N1) passíveis de ressecção, 34,6% tinham linfonodos mediastinais acometidos e 30,8% apresentavam metástases à distância. No entanto,

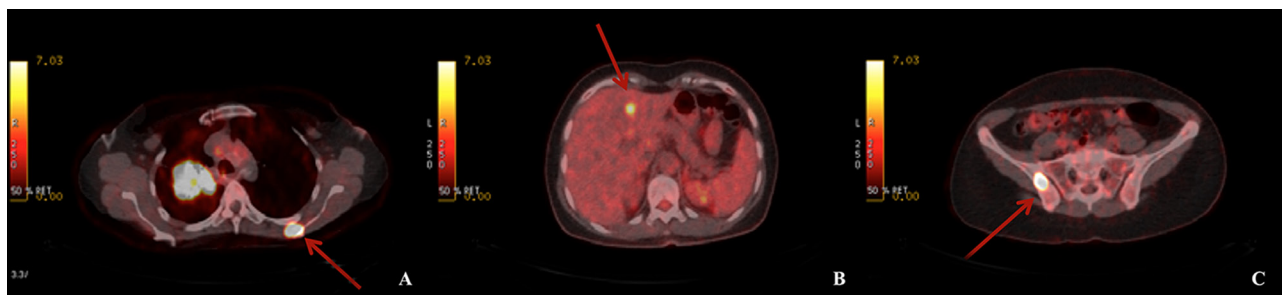


Figura 1: Caso típico de *upstaging* do NSCLC usando ^{18}F -FDG PET/CT. Nota: A) lesão primária no pulmão direito e lesão metastática na escápula, B) lesão metastática no fígado e C) lesão metastática no íliaco direito (articulação sacro-iliaca).

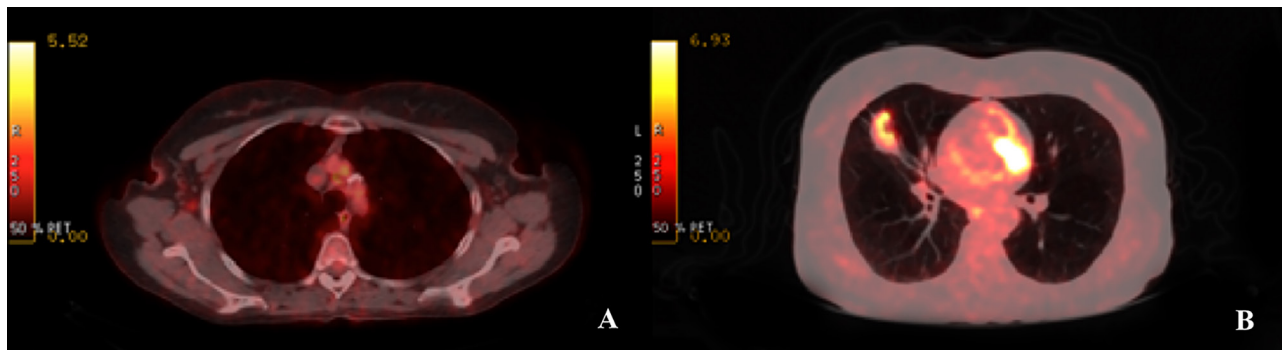


Figura 2: Caso típico de *downstaging* NSCLC usando ^{18}F -FDG PET/CT. Nota: A) gânglio linfático aumentado no mediastino e PET negativo confirmado por histopatologia e B) lesão primária no pulmão direito.

alterações significativas no estadiamento foram observadas após as varreduras com ^{18}F -FDG PET/CT e caracterizadas por: redução significativa em pacientes com estágio inicial de 34,6% (23,1% mudança), aumento do envolvimento de nódulos linfáticos mediastinais para 23,1% e a detecção de metástases para 42,3%. Estes resultados vieram corroborar a implementação de ^{18}F -FDG PET/CT como importante instrumento diagnóstico para o estadiamento inicial em paciente com NSCLC na realidade brasileira.

Estudos anteriores¹⁶⁻¹⁸ estimaram que, no momento do diagnóstico do NSCLC, apenas 20% dos pacientes têm doença localizada, 25% dos pacientes têm a extensão do tumor para os gânglios linfáticos no mediastino e, a maioria (55%), já apresentam metástases à distância. Com esses dados, significativas alterações nas estratégias de tratamento seriam implementadas e a relação custo-efetiva positiva com a inclusão do ^{18}F -FDG PET/CT no estadiamento de pacientes com NSCLC é inquestionável.⁵⁻⁷

O estudo com ^{18}F -FDG PET/CT, seguido de confirmação anatomopatológica do comprometimento dos linfonodos, mostrou redução de aproximadamente 30% dos pacientes inicialmente classificados como potencialmente operáveis (estádio N0, N1 e N2), com aumento proporcional de casos não cirúrgicos (estádio N3), que promoveu a adequação do manejo terapêutico, evitando cirurgias desnecessárias.¹⁹ A avaliação patológica dos linfonodos é necessária para confirmação do comprometimento metastático, porque aos métodos não invasivos apresentam baixa especificidade.²⁰

A biópsia do linfonodo foi realizada em 15/26 pacientes (57,7%) e não foi realizada em 11/26 pacientes (42,3%), porque eles já tinham metástases à distância. O valor preditivo negativo do método metabólico no estadiamento linfonodal foi de 80%, de acordo com a literatura.^{19,20} Este é o melhor indicador de desempenho do ^{18}F -FDG PET/

CT, sendo capaz de identificar LN não comprometidos com boa precisão, evitando outros procedimentos diagnósticos invasivos desnecessários.^{19,20} Nesta amostra, o único caso falso negativo pôde ser explicado pelo longo intervalo entre o exame e a biópsia (realizada apenas três meses mais tarde), o que poderia ter permitido disseminação de células malignas neste período.

Os achados do ^{18}F -FDG PET/CT levaram ao *upstaging* em 26/08 (30,8%) dos pacientes com NSCLC e *downstaging* em 6/26 casos (23,1%), consistente com a literatura²¹, que provoca mudanças significativas no manejo desses pacientes. Baseando-se na redução do número de pacientes classificados como estágios iniciais potencialmente operáveis, PET/CT evitou a realização de toracotomia desnecessária em 19,2%, assim como outros estudos sugeriram, redução de 50%.²²

PET/CT é método preciso e não invasivo no estadiamento do NSCLC, mas podem existir alguns erros. Várias lesões benignas que apresentam aumento do metabolismo da glicose podem acumular ^{18}F -FDG e, conseqüentemente, ser mal interpretadas como malignas, tais como a infecção, inflamação e infarto.^{16,20-22} Além disso, as causas iatrogênicas de captação focal ou difusa do ^{18}F -FDG incluem tecido de granulação, feridas, drenos torácicos e tubos de gastrostomia, agulha de biópsia percutânea e mediastinoscopia.²³

Apesar do amplo uso de TC de tórax no estadiamento do câncer de pulmão, esta tecnologia não foi suficientemente precisa para alterar os resultados de pacientes com NSCLC. A introdução de ^{18}F -FDG PET/CT vem mudar a forma de avaliar esses tumores. As informações bioquímicas e metabólicas obtidas demonstram melhor precisão do que os métodos anatômicos para localizar metástase. O presente estudo confirma que a inclusão do ^{18}F -FDG PET/CT na avaliação pré-operatória de NSCLC melhorou a precisão do estadiamento clínico.

Em conclusão, a informação destacada com estudos de imagem molecular por ¹⁸F-FDG PET/CT, confirmada por estudos patológicos, alterou o tratamento de pacientes com NSCLC. Ao alterar a fase do câncer, tem impacto direto na estratégia terapêutica. Além disso, ao incluir o exame de ¹⁸F-FDG PET/CT no rol de procedimentos para o estadiamento de pacientes com CP, houve melhora na sensibilidade em estágio pré-operatório, evitando toracotomias desnecessárias, com potencial redução dos custos em doentes com NSCLC. Os resultados apresentados no presente estudo vêm corroborar a inclusão desta tecnologia no SUS para pacientes com NSCLC.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o INCT Medicina Molecular, CNPq e FAPEMIG pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, *et al.* Globocan 2012: cancer incidence and mortality. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. [cited 2015 Out 14]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Goldstraw P, Ball D, Jett JR, Le Chevalier T, Lim E, Nicholson AG, *et al.* Non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 2011;378(9804):1727-40.
3. Robinson CG, Bradley JD. The treatment of early-stage disease. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(3):178-85.
4. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, *et al.* Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2000;343(4):254-61.
5. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, Moka D, Theissen P, Lauterbach KW, *et al.* Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. *Eur J Nucl Med*. 2000;27(11):1598-609.
6. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, *et al.* Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9315):1388-93.
7. Schreyögg J, Weller J, Stargardt T, Herrmann K, Bluemel C, Dechow T, *et al.* Cost-effectiveness of hybrid PET/CT for staging of non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2010;51(11):1668-75.
8. Maziak DE, Darling GE, Incullet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, *et al.* Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):221-8.
9. Ido T, Wan CN, Casella V, Fowler JS, Wolf AP, Reivich M, *et al.* Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. ¹⁸F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ¹⁴C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Label Compd Radiopharm*. 1978;14(2):175-83.
10. van Waarde A, Cobben DC, Suurmeijer AJ, Maas B, Vaalburg W, de Vries EF, *et al.* Selectivity of ¹⁸F-FLT and ¹⁸F-FDG for differentiating tumor from inflammation in a rodent model. *J Nucl Med*. 2004;45(4):695-700.
11. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, *et al.* Recommendations on the use of ¹⁸F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008;49(3):480-508.
12. De Wever W, Ceyskens S, Mortelmans L, Stroobants S, Marchal G, Bogaert J, *et al.* Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol*. 2007;17(1):23-32.
13. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J*. 2009;33(1):201-12.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 7, de 22 de Abril de 2014. Torna pública a decisão de incorporar o PET-CT no estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não-pequenas potencialmente ressecável no Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
15. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. New York: Springer; 2010. 649 p.
16. Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Resp Med*. 2010;104(12):1767-74.
17. Carr LL, Finigan JH, Kern JA. Evaluation and treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Med Clin North Am*. 2011;95(6):1041-54.
18. Seregni E, Botti A, Bogni E, Bombardieri E. Tumour marker evaluation in patients with lung cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1995;221:67-71.
19. Kelly RF, Tran T, Holmstrom A, Murar J, Segurola RJ Jr. Accuracy and cost-effectiveness of [¹⁸F]-2-fluoro-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scan in potentially resectable non-small cell lung cancer. *Chest*. 2004;125(4):1413-23.
20. Kim ES, Bosquée L. The importance of accurate lymph node staging in early and locally advanced non-small cell lung cancer: an update on available techniques. *J Thorac Oncol*. 2007;2Suppl 2:S59-67.
21. Changlai SP, Tsai SC, Chou MC, Ho YJ, Kao CH. Whole body ¹⁸F-2-deoxyglucose positron emission tomography to restage non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2001;8(2):337-9.
22. Quint LE. Staging non-small cell lung cancer. *Cancer Imaging*. 2007;7:148-59.
23. Hany TF, Heuberger J, Schulthess GK. Iatrogenic FDG foci in the lungs: a pitfall of PET image interpretation. *Eur Radiol*. 2003;13(9):2122-7.
24. Tanner SM, Millerr DW, Alongi C. Anabolic steroid use by adolescents: prevalence motives, and knowledge of risks. *Clin J Sport Med*. 1995;5(2):108-15.

25. Iriart JAB, Andrade TM. Musculação, uso de esteróides anabolizantes e percepção de risco entre jovens fisiculturistas de um bairro popular de Salvador, Bahia, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2002;18(5):1379-87.
26. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(4):644-51.
27. Lessard-Hérbert M, Goyette G, Boutin G. *Investigação qualitativa: fundamentos e prática*. 2a ed. Lisboa: Instituto Piaget; 1990.
28. Patton MQ. *Qualitative Research & Evaluation Methods*. 2nd ed. Thousand Oaks: Sage; 1990.
29. Garcia RP. A convergência e cruzamento de saberes no desporto. In: Pereira AL, Costa A, Garcia RP, orgs. *O desporto entre lugares: o lugar das ciências humanas para a compreensão do desporto*. Porto: Faculdade de Desporto da Universidade do Porto; 2006. p. 15-33.
30. Yesalis CE. *Anabolic Steroids in Sports and Exercise*. Champaign: Human Kinetics; 2000.
31. Bahrke MS, Yesalis CE. *Performance Enhancing Substances in Sport and Exercise*. Champaign: Human Kinetics; 2002.
32. Durkheim E. *As Formas Elementares da Vida Religiosa*. 3a ed. São Paulo: Martins Fontes; 2003.
33. Moscovici S. *A Representação Social da Psicanálise*. Rio de Janeiro: Zahar; 1978.
34. Campbell CA. *A Ética Romântica e o Espírito do Consumismo Moderno*. Rio de Janeiro: Rocco; 2001.
35. Pignarre P. *O Que é o Medicamento? Um Objeto Estranho entre Ciência, Mercado e Sociedade*. São Paulo: Editora 34; 1999.