



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em  
Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Sumário das Evidências e Recomendações sobre o  
uso do PET Scan para estadiamento,  
planejamento de radioterapia e avaliação de  
recorrência no câncer de pulmão não-pequenas  
células**

**Canoas, agosto de 2010**

## **Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

### Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Michelle Lavinsky ([mlavinsky@terra.com.br](mailto:mlavinsky@terra.com.br))

Dra. Mariana Vargas Furtado,

Dr. Fernando H. Wolff, e Dr. Jonathas Stiff

### Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

### Médico Consultor – Oncologista

Dr. Jairo Lewgoy

### Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli ([pagnon@terra.com.br](mailto:pagnon@terra.com.br))

## **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

### **Junho 2010**

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

### **Julho 2010**

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

### **Agosto 2010**

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

### **Setembro 2010**

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

## MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso do PET Scan para estadiamento, avaliação de recorrência e planejamento de radioterapia no câncer de pulmão não-pequenas células elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
  - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
  - Health Technology Assessment (HTA)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

#### **Níveis de Evidência:**

A Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas.

B Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados.

C Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

## **1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA: Tomografia com emissão de Póstron (PET scan)**

O PET *scan* consiste em uma modalidade de exame de imagem usado para fornecer uma imagem tridimensional das alterações funcionais no organismo. O PET *scan* pode ser usado para rastrear a deposição de moléculas radioativas em determinados locais do corpo. O componente radiopaco mais comumente utilizado é o 2-[<sup>18</sup>F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG). FDG é um análogo de glicose que se acumula em tecidos com alta atividade metabólica, como o tecido neoplásico. A captação do FDG também está aumentada em patologias benignas incluindo locais de inflamação, trauma e infecção<sup>4</sup>.

Exames híbridos - PET/TC- permitem a aquisição de informações obtidas com uso do PET e da TC (tomografia computadorizada) simultaneamente. Combinam informação funcional da PET com informações estruturais mais precisas da TC<sup>4</sup>.

O uso do PET *scan* no contexto do câncer de pulmão vem sendo proposto em diversas situações tais como no estadiamento, no controle da resposta terapêutica e re-estadiamento, no planejamento da radioterapia e na suspeita de recorrência.

## **2. CONDIÇÃO CLÍNICA: Câncer de pulmão não-pequenas células**

O câncer de pulmão é a maior causa de mortalidade por câncer em todo o mundo em homens e mulheres, causando aproximadamente 1,2 milhões de mortes por ano. Nos Estados Unidos em 2009 foram estimados 219 mil casos novos de câncer de pulmão e 159 mil mortes. Aproximadamente 95% de todos os casos são classificados como câncer de pulmão de pequenas células ou câncer de pulmão não-pequenas células. Essa diferenciação é necessária para definição do estadiamento, tratamento e prognóstico<sup>1</sup>.

Após o diagnóstico histológico de câncer de pulmão não-pequenas células, o estadiamento é crítico para determinar o tratamento apropriado para o paciente com doença ressecável, evitando cirurgia desnecessária em doença avançada<sup>1</sup>. O estadiamento do câncer não-pequenas células utiliza o sistema TNM (tumor, nódulo, metástase, ver Anexo 1)<sup>2</sup>. De uma forma prática, o envolvimento do mediastino refletido no N, na maioria das vezes determina a possibilidade de ressecção cirúrgica. Pacientes com estágio IA, IB, IIA e IIB podem beneficiar-se de ressecção cirúrgica de intuito curativo.

O estadiamento pode ser usado para prever sobrevida e guiar o regime de tratamento ou estudo clínico. Mesmo em pacientes com estágio clínico I, doença cirurgicamente ressecável, potencialmente curável, apresentam sobrevida em 5 anos após a cirurgia de

apenas 50%. Pacientes com estagio clínico 2 (T1N1M0 ou T1N1M0) têm sobrevida em 5 anos após a cirurgia de 30%. No estágio clínico IIIA, a sobrevida em 5 anos reduz para 17% e no estágio IIIB, reduz para apenas 5%. A sobrevida em 5 anos para paciente em estágio IV é virtualmente nula<sup>3</sup>.

A radioterapia pode ser usada como tratamento definitivo para pacientes com doença em estágio III irresssecável, combinada ou não a quimioterapia. Além disso, pode ser aplicável em pacientes selecionados com recorrência torácica, ou como tratamento paliativo para aqueles indivíduos com pobre estado funcional, ou ainda naqueles com doença em estágio IV sintomático<sup>32</sup>. O tratamento com radioterapia isolada em pacientes com estágio III esteve associada com uma sobrevida mediana de cerca de dez meses e taxa de sobrevida em cinco anos de 5%<sup>32</sup>.

### **3. RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DO PET SCAN NO ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS**

**3.1 OBJETIVO:** Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício associado ao uso do PET *scan* no estadiamento do câncer de pulmão não-pequenas células.

#### **3.2. RESULTADOS**

##### **3.2.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais**

- CADTH (Canadá – Governo Federal): Foi localizada uma avaliação de tecnologia sobre uso de PET *scan* em oncologia publicada em 2010<sup>4</sup>. Em relação ao câncer de pulmão não -pequenas células os autores descrevem alta sensibilidade do método chegando a 100% (PET isolada ou associada a TC). Os autores descrevem resultados de duas metanálises que relatam valores de sensibilidade de 84% e especificidade de 89% para detecção de doença mediastinal, e de mais de 90% para detecção de metástase a distância (exceto metástase cerebral).

Os autores concluem que o uso do PET *scan* no câncer de pulmão não-pequenas células é útil na fase de diagnóstico, diferenciando lesões benignas e malignas em pacientes com nódulo pulmonar solitário. Também é útil no estadiamento ou re-estadiamento da doença, assim como na detecção de metástases ou recorrência.

- HTA (Health Technology Assessment, Inglaterra): Foi localizada uma avaliação de tecnologia <sup>12</sup> sobre a efetividade clínica do PET *scan* em oncologia publicada em 2007 que atualizou o estudo publicado pelo NICE de 2005<sup>25</sup>. Entre os resultados referentes ao estadiamento de câncer não-pequenas células, a avaliação de tecnologia relata resultados do modelo econômico escocês e inglês em que se assume que cirurgias em pacientes com doença em estágio IIIA não são úteis. Também demonstra que em pacientes com linfonodos negativos à TC, acrescentar avaliação com PET foi custo-efetivo (aproximadamente £7.500 por QALY). O modelo escocês também relata que, em pacientes com linfonodos positivos à TC, a razão de custo-efetividade incremental de realizar PET *scan* foi de £58.951, o que normalmente não é considerado custo-efetivo.
- NICE: A diretriz de 2005 <sup>25</sup> encontrou quatro estudos (n=94) abordando o uso da PET *scan* no planejamento de radioterapia. Um estudo incluiu 11 pacientes, enquanto os demais tinham 26-30 pacientes. Um estudo retrospectivo identificou a mudança do tratamento radioterápico em 31% dos casos. Outros identificaram mudança no estadiamento devido a identificação de metástases a distância (3 casos em 11pacientes e 3 em 27 pacientes), enquanto o maior estudo (n=30) indicou que a PET *scan* induziu a mudança de tratamento radical para paliativo em sete pacientes (23%) devido a detecção de metástases a distância. A diretriz sumariza as evidências indicando mudança na terapêutica com o uso da PET *scan* em 42% dos casos. Não há discussão sobre o tamanho ou a qualidade dos estudos, mas o NICE classifica o grau de evidência de maneira favorável como nível 2+. Nas conclusões, o NICE se posiciona referindo que pacientes que são potenciais candidatos para radioterapia radical se beneficiariam da realização da PET *scan* antes de iniciar o tratamento.

- Diretrizes nacionais e internacionais: A *American College of Chest Physicians* publicou em 2007<sup>3</sup> a segunda edição da diretriz sobre o estadiamento não-invasivo do câncer de pulmão não-pequenas células. Os autores consideram o estadiamento com TC tórax útil para o fornecimento de detalhes anatômicos, mas com pobre acurácia para diferenciação de linfonodos mediastinais em benignos ou malignos. O PET *scan* demonstrou melhor sensibilidade e especificidade para estadiamento de doença mediastinal e metastática a distância. Os autores recomendam que os achados anormais em qualquer um dos exames sejam confirmados com biópsia tecidual.

### 3.2.2 Resultados da busca da literatura: Síntese dos Estudos

<i>Revisões Sistemáticas e Meta-análises</i>			
<b>ESTUDO</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>DESFECHOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
Dwamena BA, 1999 <sup>5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪Meta-análise;</li> <li>▪Objetivo: comparar a detecção de metástases mediastinais com TC vs. PET scan em pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células</li> </ul>	Detecção de metástase mediastinal <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ curva ROC</li> <li>▪ Sensibilidade;</li> <li>▪ Especificidade;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PET scan (14 estudos, n = 514 pacientes);</li> <li>▪ TC (29 estudos, n = 2.226 pacientes);</li> <li>▪ PET scan apresentou maior acurácia do que a TC para demonstração de metástases linfonodais (p &lt;0,001).</li> <li>▪ Sensibilidade e especificidade:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- PET scan: 79% e 91% vs.</li> <li>- TC: 60% e 77%</li> </ul> </li> <li>OR para TC = 1,79 ( IC 95% 1,49-2,09)</li> <li>OR para PET =3,77 (IC 95% 2,77-4,77)</li> <li>p &lt; 0,001</li> </ul>
<b>OR = odds ratio. IC 95% = Intervalo de confiança de 95%.</b>			
<b>Ensaio Clínico Randomizado</b>			
Fischer B, 2009 <sup>6</sup>	<p><b>Objetivo:</b> Avaliar o efeito clínico da realização da PET-TC no estadiamento pré-operatório de carcinoma não -pequenas células.</p> <p><b>Intervenção:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estadiamento pré-operatório convencional + PET-TC;</li> </ul> <p><b>Controle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estadiamento convencional isolado;</li> </ul> <p><b>Seguimento:</b> até a morte ou mínimo de 1 ano após a randomização.</p>	<p><b>Desfecho primário:</b></p> número de toracotomias desnecessárias definidas como: <ul style="list-style-type: none"> <li>- toracotomia com achado que confirme envolvimento de linfonodo mediastinal [doença estágio IIIA (N2), estágio IIIB ou IV] ou de lesão pulmonar benigna;</li> <li>- toracotomia exploratória; ou</li> <li>- toracotomia em paciente com doença recorrente ou morte por qualquer causa em até 1 ano após a randomização.</li> </ul>	<p><b>Período de inclusão:</b> de janeiro de 2002 a fevereiro de 2007</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo PET/TC (n = 98)</li> <li>- Grupo estadiamento convencional n=91</li> <li>- Toracotomias: 60 (61,2%) no grupo da PET/TC vs. 73 (80,2%) no grupo do estadiamento convencional (p = 0,004)</li> <li>- Toracotomias desnecessárias: 21 no grupo da PET/TC e 38 no grupo do estadiamento convencional ( p = 0,05).</li> <li>- O número de toracotomias justificadas e a sobrevida foram similares em ambos os grupos.</li> </ul> <p><b>Conclusão:</b> O uso de PET/TC no estadiamento de carcinoma não-pequenas células reduziu o número total de toracotomias e de toracotomias desnecessárias (p = 0,05), sem alterar a mortalidade geral.</p>
PET-TC = Tomografia computadorizada com emissão de pósitron			



<p>Maziak DE, 2009<sup>7</sup></p>	<p><b>Objetivo:</b> avaliar se o uso da PET-TC + estudo de imagem do SNC detecta corretamente um estágio mais avançado de carcinoma não-pequenas células de pulmão (<i>upstage</i>) comparado com o estadiamento convencional + estudo de imagem encefálico.</p> <p><b>Delineamento:</b> ECR aberto.</p> <p><b>População:</b> pacientes com estágio I, II ou IIIA de carcinoma não-pequenas células com base em raio-X e TC de tórax; e com tumor considerado ressecável.</p> <p><b>Intervenção:</b> PET-TC + TC ou RNM encefálica;</p> <p><b>Controle:</b> estadiamento convencional (TC abdominal e cintilografia óssea) + TC ou RNM encefálica;</p>	<p><b>Desfecho primário:</b> detecção de estágio mais avançado de doença em que a estratégia de imagem é capaz de identificar doença metastática (estágio IV) ou localmente avançada (estágio IIIB), evitando cirurgias inapropriadas (verdadeiro-positivo).</p> <p><b>-Desfechos secundários:</b> estadiamento incorreto superestimando (resultados falso-positivos) ou subestimando o estadiamento (resultados falso-negativos).</p>	<p>- Grupo PET/TC: n=170</p> <p>- Grupo estadiamento convencional: n=167</p> <p>▪ Detecção de estágio mais avançado de doença:</p> <p>- 13,8% no grupo PET/TC vs. 6,8% no grupo do estadiamento convencional (P = 0,046);</p> <p>▪ <b>Estadiamento incorreto:</b></p> <p>- Falso-positivos (detecção incorreta de estágio mais avançado de doença):</p> <p>- 4,8% no grupo PET/TC vs. 0,6% no grupo do estadiamento convencional (P=0,037);</p> <p>▪ Falsos-negativos (estadiamento subestimado):</p> <p>- 14,9% no grupo PET/TC vs. 29,6% no grupo do estadiamento convencional (P=0,002);</p> <p>▪ Morte após 3 anos: 52 pacientes no grupo PET/TC vs. 57 no grupo do estadiamento convencional.</p> <p><b>Conclusão:</b> O estadiamento com PET/TC e imagem do SNC identificou mais pacientes com doença mediastinal e extra-torácica e do que o estadiamento convencional, poupando mais pacientes de cirurgia inapropriada. Deve-se também considerar que a estratégia apresentou maior número de falso-positivos.</p>
<p>Herder GJM, 2006<sup>8</sup></p>	<p><b>Delineamento:</b> ECR multicêntrico;</p> <p><b>Objetivo:</b> avaliar se o uso do FDG-PET pode simplificar o estadiamento e manter a acurácia, comparado com o estadiamento tradicional.</p> <p><b>População:</b> Pacientes</p>	<p><b>Desfecho Primário:</b> Número de procedimentos necessários para finalizar estadiamento;</p> <p><b>Desfecho Secundário:</b></p> <p>- Duração estadiamento;</p> <p>- Custos hospitalares;</p>	<p>Estadiamento tradicional (n=233) vs. Estadiamento com FDG-PET (n=232)</p> <p>▪ Número de procedimentos necessários para estadiamento:</p> <p>7,9 (±2,0) vs. 7,9 (±1,9), p = 0,9.</p> <p>▪ ≥ 1 teste invasivo para estadiamento:</p> <p>92(39%) vs. 52 (22%), respectivamente, p &lt; 0,0001.</p> <p>▪ Mediastinoscopia:</p>

	<p>com suspeita clínica de carcinoma de pulmão baseado na história, exame físico e raio-X de tórax, na ausência de achados clínicos evidentes de doença disseminada na primeira apresentação.</p> <p><b><u>Intervenção:</u></b> Estadiamento com FDG-PET seguido por confirmação histológica/ citológica ou por imagem;</p> <p><b><u>Controle:</u></b> Estadiamento tradicional* ;</p> <p><b><u>Seguimento:</u></b> até 1 ano.</p>		<p>79 (34%) vs. 31 (13%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toracotomia: 88 (38%) vs. 96 (41%), p = 0,43</li> <li>▪ Duração do estadiamento: 23 dias vs. 14 dias respectivamente, P &lt; 0,001;</li> <li>▪ Custo diagnóstico e terapêutico: \$11.351 vs. \$12,581 (p = 0,14); - Custo estimado do FDG-PET \$1.557.</li> </ul> <p><b><u>Conclusão:</u></b> O uso de FDG- PET não reduziu o número de testes diagnósticos, mas manteve a qualidade do estadiamento com o uso de menos cirurgia invasiva.</p>
<p>*Estadiamento tradicional = exames de imagem e procedimentos invasivos para estabelecer o diagnóstico e aferir a ressecabilidade da lesão de acordo com as diretrizes internacionais.</p>			
<p>Viney RC, 2004<sup>9</sup></p>	<p><b><u>Objetivo:</u></b> avaliar o impacto do FDG-PET no manejo clínico e nos desfechos cirúrgicos de pacientes com carcinoma não-pequenas células estágio I e II.</p> <p><b><u>Intervenção:</u></b> FDG-PET no pré-operatório;</p> <p><b><u>Controle:</u></b> estadiamento convencional sem FDG-PET.</p>	<p><b><u>Desfecho primário:</u></b> % de toracotomias evitadas pelos achados na FDG-PET;</p>	<p>- 184 pacientes , estágio I e II</p> <p>- 92% estágio I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PET (n=91) vs. sem PET (n = 92);</li> <li>▪ Ausência de diferença no número de torocotomias evitadas em entre os grupos (p = 0,2).</li> </ul>
<p>Todos os pacientes foram submetidos a estudo com Raio-X e TC de tórax, abdômen e encéfalo. Cintilografia óssea somente foi realizado nos pacientes com sinais ou sintomas de doença óssea metastática.</p>			
<p>Tinteren H, 2002</p>	<p><b><u>Delineamento:</u></b> ECR multicêntrico</p>	<p><b><u>Desfecho Primário:</u></b> toracotomias</p>	<p>Estadiamento convencional (n = 96) vs. Convencional + FDG-PET (n = 92)</p>

PLUS study <sup>10</sup>	<p><b>População:</b> pacientes com carcinoma não-pequenas células potencialmente ressecável, candidatos a cirurgia após o estadiamento convencional.</p> <p><b>Intervenção:</b> estadiamento convencional + FDG-PET;</p> <p><b>Controle:</b> estadiamento convencional;</p>	<p>desnecessárias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doença benigna</li> <li>- Exploratória</li> <li>- Estágio IIIA-N2/IIIB</li> <li>- Morte ou recorrências pós-operatória após 1 ano.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toracotomias desnecessárias: 39 (41%) vs. 19 (21%), p = 0,003).</li> </ul> <p><b>Conclusão:</b> O uso do FDG-PET associado à avaliação convencional evitou cirurgia desnecessária em 1 a cada 5 pacientes com suspeita de carcinoma não-pequenas células.</p>
Verboom P, 2003 PLUS study <sup>11</sup>	Vide quadro acima (Tinteren H, 2002)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Custos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Custo PET variou de €736 a €1.588;</li> <li>▪ Custo médio no grupo de cirurgia convencional foi €9.573 vs. € 8.284 no grupo do PET.</li> <li>▪ O maior determinante nos custos foi a duração da hospitalização na recuperação pós-operatória.</li> </ul> <p><b>Conclusão:</b> Mesmo com os custos adicionais do PET, os custos totais foram menores do grupo do PET em função de uma redução o número de cirurgias desnecessárias.</p>
<p><i>Comentário:</i> O estudo acima foi realizado na Holanda e seus resultados não podem ser extrapolados para o nosso meio.</p>			

### 3.3 Benefícios Esperados

#### ➤ **Acurácia do teste para estadiamento**

- Maior sensibilidade, especificidade e *odds ratio* para a detecção de metástase mediastinal quando comparado a TC.
    - Metanálise envolvendo 2740 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células.
  - Associado ao estudo de imagem do sistema nervoso central, a PET *scan* detectou maior taxa de pacientes com estágios avançados\* de doença (verdadeiros-positivos) do que o estadiamento convencional. Houve também um acréscimo de resultados falso-positivos.
    - Baseado em 1 ECR<sup>7</sup> publicado em 2009.
- \* estágio IV ou IIIB

#### ➤ **Redução de cirurgias desnecessárias**

- Em pacientes com doença aparentemente localizada e candidatos a ressecção cirúrgica, a realização do estadiamento com PET *scan* detectou doença inoperável reduzindo, com maior frequência do que o estadiamento convencional, a realização de cirurgias desnecessárias.
  - Baseado em 3 ECR<sup>6, 8, 10</sup>
  - 1 ECR<sup>9</sup> com potencial viés de aferição não demonstrou diferença no número de cirurgias desnecessárias evitadas.

#### ➤ **Redução de tratamento definitivo com radioterapia (combinada ou não com quimioterapia)**

- Em pacientes com doença localmente avançada, candidatos a tratamento definitivo com radioterapia, combinada ou não com quimioterapia, a realização do PET *scan* pode ser útil para a identificação de metástases a distância, evitando que pacientes com doença avançada recebam tratamento com radioterapia desnecessário.
  - Baseado em diretriz internacional<sup>25</sup>.

#### ➤ **Mortalidade**

- Ausência de redução na mortalidade de pacientes submetidos à estadiamento com PET *scan* comparado com estadiamento convencional.
  - Baseado em resultados secundários de 2 ECR<sup>6,7</sup>;

#### 4. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES : ESTADIAMENTO

1. O uso do PET *scan* no estadiamento do câncer de pulmão não-pequenas células se mostrou útil nos casos com doença aparentemente localizada e candidatos a tratamento com ressecção cirúrgica\*, pela maior sensibilidade e especificidade para detecção de metástases mediastinais, capacidade de detectar maior proporção de pacientes com estágios mais avançados de doença e com isso evitar maior número de cirurgias desnecessárias do que entre os pacientes submetidos ao estadiamento tradicional.

##### **Recomendação de Grau A**

Baseado em dados de uma meta-análise envolvendo mais de 2000 pacientes e de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica.

2. Não há evidências de benefício clínico para o estadiamento do PET *scan* em casos de doença avançada (estágio IV) .

3. Em pacientes com doença localmente avançada (estágio IIIB), candidatos a tratamento definitivo com radioterapia combinada ou não com quimioterapia, a realização do PET *scan* pode ser útil para identificação de metástases a distância, evitando que pacientes com doença avançada recebam tratamento desnecessário.

##### **Recomendação de Grau C**

Baseado em diretriz internacional<sup>25</sup>.

4. Não há evidências até o momento de que o uso do estadiamento com PET *scan* seja capaz de modificar mortalidade da doença.

##### **Recomendação de Grau B**

Baseado em dados secundários de 2 ECR<sup>6,7</sup>.

\* Pacientes com estágio IA, IB, IIA e IIB podem ter benefício de ressecção cirúrgica.<sup>3</sup>

## 5. RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DO PET SCAN NO PLANEJAMENTO DE RADIOTERAPIA NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS

5.1 **OBJETIVO:** Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício associado ao uso da PET *scan* no planejamento da radioterapia no câncer de pulmão não-pequenas células.

### 5.2. RESULTADOS

#### 5.22 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- NICE: A diretriz de 2005<sup>25</sup> encontrou quatro estudos (n=94) abordando o uso do PET *scan* no planejamento de radioterapia. Um estudo incluiu 11 pacientes, enquanto os demais tinham 26-30 pacientes. Um estudo retrospectivo identificou a mudança do tratamento radioterápico em 31% dos casos. Outros identificaram mudança no estadiamento devido a identificação de metástases a distância (3 casos em 11pacientes e 3 em 27 pacientes), enquanto o maior estudo (n=30) indicou que a PET *scan* induziu a mudança de tratamento radical para paliativo em sete pacientes (23%) devido a detecção de metástases a distância. A diretriz sumariza as evidências indicando mudança na terapêutica com o uso da PET *scan* em 42% dos casos. Não há discussão sobre o tamanho ou a qualidade dos estudos, mas o NICE classifica o grau de evidência de maneira favorável como nível 2+. Nas conclusões, o NICE se posiciona referindo que pacientes que são potenciais candidatos para radioterapia radical se beneficiariam da realização da PET *scan* antes de iniciar o tratamento.
- HTA (Health Technology Assessment, Inglaterra): A avaliação de tecnologia publicada em 2007 faz referência a revisão sistemática publicada pelo NICE em 2005<sup>25</sup>. Os autores incluíram outros quatro estudos adicionais (n=116), sumarizados a seguir, que envolviam o uso da PET *scan* no planejamento da radioterapia em câncer de pulmão não-pequenas células.
  - Bradley em 2004<sup>27</sup> comparou o uso da PET e TC visualmente fusionada *versus* TC isolada em 24 pacientes nos EUA. O volume alvo planejado foi alterado em 14 pacientes (reduzido em três

pacientes e aumentado em 11 pacientes em função do achado de doença nodal).

- Ruyscher em 2005<sup>28</sup> relatou os achados de 44 pacientes com estágio I-III de câncer de pulmão não-pequenas células. Os campos de radioterapia foram planejados usando PET *scan* e TC visualmente fusionadas. O escalonamento da dose foi possível até 64,8 Gy por 24 dias. Após uma mediana de 16 meses de seguimento, a falha terapêutica isolada em linfonodos fora da área de radiação ocorreu em apenas um paciente.
- Schmucking em 2003<sup>26</sup> relatou que em 27 pacientes na Alemanha o volume alvo planejado pelo PET *scan* e TC foi de 3 a 21% maior do que o volume alvo planejado pela TC isolada, enquanto o volume do tecido pulmonar considerado normal, foi reduzido entre 5 e 17%.
- Van Der Wel em 2005<sup>29</sup> apresentou os resultados de um estudo em 21 pacientes com N2/3 M0, comparando as imagens visualmente fusionadas do PET *scan* e TC com a TC isolada. Demonstraram que a média do volume tumoral se reduziu de 13,7 cm<sup>3</sup> no grupo da TC para 9,9 no grupo do PET *scan*. A probabilidade média do controle tumoral aumentou de 12,5% para 18,3%.
- O NICE realizou uma avaliação econômica do PET *scan* no planejamento de radioterapia na Inglaterra. Comparado com radioterapia radical diretamente, a realização de PET *scan* resultou em 32% menos cursos de radioterapia radical e 2,5% de pacientes recebendo cirurgia curativa. Os impactos negativos atribuídos ao uso do PET *scan* incluíram 5% de cursos perdidos de radioterapia e 6% de acréscimo de toracotomias desnecessárias. O custo-efetividade foi estimado em £9.500 por QALY e a análise de sensibilidade probabilística não excedeu £30.000. Sendo assim, na realidade inglesa, foi concluído que o PET *scan* é um exame custo-efetivo para pacientes considerados para radioterapia radical.

O HTA reforça que os resultados encontrados na análise econômica são aplicáveis a realidade inglesa, e que desde de sua realização

novos estudos foram realizados e não foram contemplados nessa análise.

### 5.2.3 Resultados da busca da literatura: Síntese dos estudos não incluídos nas duas revisões sistemáticas acima citadas.

<i>Séries de Casos</i>		
<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>DESFECHOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spratt DE, 2010<sup>30</sup></li> <li>▪ Série de casos retrospectiva (n=11);</li> <li>▪ Objetivo: avaliar a influência e acurácia do PET scan + TC comparado com TC isolada na definição volume alvo global para pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diferença na determinação do volume alvo global para:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- o tumor primário,</li> <li>- linfonodos patológicos,</li> <li>- metástases a distância.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ O volume alvo global:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminuiu em 36% (n=4) dos pacientes diferenciando atelectasia e pneumonia de tumor;</li> <li>- aumentou em 27% (n=3) dos pacientes detectando atividade tumoral adicional;</li> <li>- Atividade nodal aumentada foi detectada em dois pacientes (18%).</li> </ul> </li> <li>▪ Os autores concluem que apesar de o PET <i>scan</i> parecer alterar o volume alvo global em um numero significativo de pacientes, permanece desconhecido o seu impacto em desfechos clínicos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Remmonnay R, 2008<sup>31</sup></li> <li>▪ Série de casos prospectiva (n=212);</li> <li>▪ 97 pacientes com Doença de Hodgkin e 112 com Câncer de pulmão não-pequenas células.</li> <li>▪ 8 hospitais entre 2004 e 2005;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Custo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Custo do uso do PET foi de 800 euros por paciente.</li> <li>▪ A radioterapia foi modificada em 40% dos pacientes com câncer de pulmão;</li> <li>▪ O uso do PET induziu a um aumento de 425 euros nos pacientes com câncer de pulmão.</li> </ul>



### **3.3 Benefícios Esperados**

➤ **Mortalidade e sobrevida livre de doença**

- Não há evidências disponíveis de que a realização de PET *scan* em pacientes candidatos a radioterapia modifique a mortalidade e/ou sobrevida livre de doença;

➤ **Modificação no planejamento da radioterapia**

- Estudos não randomizados, com pequeno número de pacientes e com curto seguimento sugerem modificação no planejamento da radioterapia em 20 a 40% dos casos. As modificações descritas incluem desde alterações na determinação do volume alvo global pela detecção de linfonodos até a alteração da proposta de tratamento ( radioterapia radical para paliativa).

## **5. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES : PLANEJAMENTO DE RADIOTERAPIA**

- 1. O uso do PET *scan* pode alterar o planejamento da radioterapia como sugerido em estudos cuja qualidade metodológica é limitada, e o tamanho de amostra e o tempo de seguimento são pequenos.**
- 2. O impacto das potenciais mudanças determinadas pela realização do PET *scan* não foram até o momento avaliadas e, portanto, a possibilidade de prejuízo para o paciente por condutas equivocadas tomadas a partir da realização do exame não pode ser afastada. Sendo assim, a realização do PET *scan* não está indicada para uso rotineiro no planejamento de radioterapia em pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células.**

## 6. RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DO PET SCAN NA AVALIAÇÃO DE RECORRÊNCIA NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS

6.1 **OBJETIVO:** Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício associado ao uso do PET *scan* na avaliação de recorrência\* do câncer de pulmão não-pequenas células.

\* Recorrência é definida por detecção de malignidade após um período livre de doença, geralmente após uma suspeita gerada por outros exames complementares.

### 6.2 RESULTADOS

#### 6.2.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- NICE: Na diretriz sobre diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão<sup>25</sup> não há referência específica sobre o papel do PET *scan* na avaliação de recorrência da câncer de pulmão não-pequenas células.
- HTA (Health Technology Assessment, Inglaterra): A revisão da HTA de 2007<sup>12</sup> relata que não foram localizados estudos usando PET para a detecção de recorrência de doença publicados após o ano 2000. Os autores citam um estudo com PET/TC (Keidar, 2004<sup>35</sup>) que avaliou prospectivamente 42 pacientes com doença em estagio I e II em Israel. Encontraram alta sensibilidade para PET e PET/TC de 96%. A especificidade para PET foi de 53% comparada com 82% para PET/TC. A realização da PET/TC contribuiu para a mudança de conduta em 12 pacientes (29%).

## 6.2.2 Resultados da busca da literatura:

<b>Síntese dos estudos</b>		
<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>DESFECHOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hellwig D, 2006<sup>33</sup></li> <li>▪ Série de casos prospectiva</li> <li>▪ População: 62 pacientes com suspeita de recorrência pós-tratamento cirúrgico;</li> <li>▪ Os resultados do PET <i>scan</i> foram comparados com o diagnóstico final obtido por biópsia ou outro exame de imagem;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Propriedades do teste diagnóstico;</li> <li>▪ Fatores prognósticos para sobrevida;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ O PET <i>scan</i> identificou corretamente 51 das 55 recorrências;</li> <li>▪ Sensibilidade 93%;</li> <li>▪ Especificidade: 89%;</li> <li>▪ A sobrevida foi maior em pacientes com menor captação de FDG no tumor recorrente (<math>P &lt; 0,01</math>);</li> <li>▪ Em pacientes tratados subsequentemente com cirurgia, a menor captação de FDG esteve relacionada com maior sobrevida (baixa captação = 46 meses, alta captação = 3 meses);</li> </ul>
<p>Hicks RJ, 2001<sup>34</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ População: 63 pacientes com suspeita de recorrência após seis meses de tratamento definitivo;</li> <li>▪ Comparação com avaliação tradicional;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sensibilidade;</li> <li>▪ Valor preditivo negativo (VPN);</li> <li>▪ Valor prognóstico;</li> <li>▪ Mudança no manejo do paciente;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sensibilidade do PET <i>scan</i> = 98%;</li> <li>▪ VPN do PET <i>scan</i> = 93%</li> <li>▪ PET <i>scan</i> induziu mudança no manejo de 40 pacientes (63%): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Em seis pacientes a intenção curativa do tratamento se modificou para paliativa;</li> <li>- Em três pacientes passou de paliativo para curativo;</li> <li>- Em nove pacientes os achados negativos do PET <i>scan</i> evitaram tratamento;</li> </ul> </li> <li>▪ A presença e extensão dos achados no PET <i>scan</i> foram fatores prognósticos significativos para sobrevida (<math>P = 0,012</math> e <math>&lt; 0,0001</math>, respectivamente) mesmo após ajuste para o efeito do</li> </ul>

		tratamento.
--	--	-------------

### 6.3 Benefícios Esperados

#### ➤ **Mortalidade e sobrevida livre de doença**

- Não há evidências disponíveis de que a realização de PET *scan* em pacientes com suspeita de recorrência modifique a mortalidade e/ou sobrevida livre de doença;

#### ➤ **Propriedades do PET *scan* para o diagnóstico de recorrência**

- Estudos com pequeno número de pacientes sugerem alta sensibilidade (entre 93 e 98%), especificidade (89%) e valor preditivo negativo (93%) para o diagnóstico de recorrência de doença.
- A baixa captação de FDG esteve associada significativamente com maior sobrevida ( 3 vs. 46 meses, P <0,01). A presença e extensão da doença no PET *scan* foram considerados fatores prognósticos para sobrevida.
- Dois estudos com pequeno número de pacientes relataram modificação na conduta baseados nos resultados do PET *scan* variando de 29 a 40% dos casos. As modificações descritas incluíram alteração do tratamento de paliativo para curativo em alguns casos e de curativo para paliativo em outros casos.

## **7. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES : AVALIAÇÃO DE RECORRÊNCIA**

- 1. O uso do PET *scan* para diagnóstico de recorrência de câncer de pulmão não-pequenas células foi testado em poucos estudos com pequeno número de pacientes. Nesses estudos demonstrou ser um teste com alta sensibilidade e especificidade.**
- 2. O impacto das potenciais mudanças determinadas pela realização do PET *scan* não foram até o momento avaliadas e, portanto, a possibilidade de prejuízo para o paciente por condutas equivocadas tomadas a partir da realização do exame não pode ser afastada. Sendo assim, a realização do PET *scan* não está indicada para uso rotineiro na avaliação de recorrência em pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células.**



## REFERÊNCIAS

1. Midthun DE. Overview of the initial evaluation, treatment and prognosis of lung cancer. In: Uptodate on line, 2010. [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com).
2. Da Cunha, NA. Nova proposta de estadiamento para o câncer de pulmão não pequenas células, o que esperar para o ano de 2009. Rev Bras Clin Med, 2009; 7:192-194.
3. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007 Sep; 132(3 Suppl):178S-201S.
4. Mujoomdar M, Moulton K, Nkansah E. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology: Systematic Review of Clinical Effectiveness and Indications for Use. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010.
5. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Radiology. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. Radiology 1999 Nov;213(2):530-6.
6. Fischer B, Lassen U, Mortensen J et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. N Engl J Med. 2009 Jul 2;361(1):32-9.
7. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009 Aug 18;151(4):221-8, W-48. Epub 2009 Jul 6.
8. Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF et al. POORT Study Group. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. J Clin Oncol. 2006 Apr 20;24(12):1800-6. Epub 2006 Mar 27.
9. Viney RC, Boyer MJ, King MT, Kenny PM, Pollicino CA, McLean JM, McCaughan BC, Fulham MJ. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004 Jun 15;22(12):2357-62.
10. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission

tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002 Apr 20;359(9315):1388-93.

11. Verboom P, van Tinteren H, Hoekstra OS, et al; PLUS study group. Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Nov;30(11):1444-9. Epub 2003 May 29.
12. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess* 2007;11(44).
13. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM et al. Solitary Pulmonary Nodules: Meta-analytic Comparison of Cross-sectional Imaging Modalities for Diagnosis of Malignancy. *Radiology* 2008; 246:772–782.
14. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM et al. Solitary pulmonary nodules and masses: A meta-analysis of the diagnostic utility of alternative imaging tests. *EurRadiol* (2008) 18:1840–1856.
15. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG et al. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions: A Meta-analysis. *JAMA* 2001;285(7):914-924.
16. Weinberger SE. Diagnostic evaluation and initial management of the solitary pulmonary nodule. [www.upodateonline.com](http://www.upodateonline.com)
17. Matchar DB, Kulasingam SL, Havrilesky L et al. Positron emission testing for six cancers ( brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.
18. Seinfeld J, Samson Dj, Bonell CJ et al. Management of Small Cell Lung Cancer. Evidence Report/ Technology Assessment No. 143. AHRQ Publication No. 06-E016. Rockville, MD: 2006.
19. Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Dec;31(12):1614-20. Epub 2004 Jul 17.
20. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, et al. Positron emission tomography in



- limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3248-54.
- 21.** Kamel EM, Zwahlen D, Wyss MT, et al. Whole-body (18)F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2003;44(12):1911-7.
  - 22.** Schumacher T, Brink I, Mix M, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(4):483-8.
  - 23.** Shen YY, Shiau YC, Wang JJ, et al. Whole-body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in primary staging small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2002; 22(2B):1257-64.
  - 24.** Blum R, MacManus MP, Rischin D, et al. Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer: preliminary experience. *Am J Clin Oncol* 2004; 27(2):164-71.
  - 25.** National Collaborating Centre for Acute Care. *Diagnosis and treatment of lung cancer*. London: National Collaborating Centre for Acute Care; 2005. [www.rcseng.ac.uk](http://www.rcseng.ac.uk).
  - 26.** Schmucking M, Baum RP, Griesinger F et al. Molecular whole-body cancer staging using positron emission tomography: consequences for therapeutic management and metabolic radiation treatment planning. *Recent Results Cancer Res* 2003; 162: 195-202.
  - 27.** Bradley J, Thorstad WL, Mutic S et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:78-86.
  - 28.** De Ruyscher D, Wanders S, van Haren E, Hochstenbag M et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:988-94.
  - 29.** Van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M et al. Increased therapeutic ratio by FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3 M0 non-small-cell lung cancer: modeling study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:649-

55.

- 30.** Spratt DE, Diaz R, McElmurray J et al. Impact of FDG PET/CT on delineation of the gross tumor volume for radiation planning in non-small-cell lung cancer. *Clin Nucl Med.* 2010 Apr;35(4):237-43.
- 31.** Remonnay R, Morelle M, Pommier P, Giammarile F, Carrère MO. Assessing short-term effects and costs at an early stage of innovation: the use of positron emission tomography on radiotherapy treatment decision making. *Int J Technol Assess Health Care.* 2008 Spring;24(2):212-20..
- 32.** Schild SE, Ramalingam SS. Management of stage III non-small cell lung cancer. [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com).
- 33.** Hellwig D, Gröschel A, Graeter TP et al. Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006 Jan;33(1):13-21.
- 34.** Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE et al. The utility of (18)F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med.* 2001 Nov;42(11):1605-13.
- 35.** Keidar Z, Haim N, Guralnik L et al. PET/CT using F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. *J Nucl Med* 2004; 45:1640-6.

Anexo 1. Estadiamento do Câncer de Pulmão não pequenas células: Classificação TNM, 7ª edição <sup>2</sup>

T na 6ª Edição	Como Ficou
T1 - Tumor < 3 cm no maior diâmetro, circundado por pulmão e pleura visceral.	T1a: Tumor < 2 cm no maior diâmetro. T1b: Tumor > 2 cm, porém < 3 cm no maior diâmetro.
T2 - Tumor > 3 cm, ou qualquer destes achados: envolvimento do brônquio principal distando a mais de 2 cm da carina principal, invasão de pleura visceral, associação com atelectasia ou pneumonia obstrutiva sem envolvimento de todo o pulmão.	T2a: Tumor > 3 cm, porém < 5 cm no maior diâmetro; T2b: Tumor > 5 cm, porém < 7 cm no maior diâmetro.
T3 - Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica, diafragma, pleura mediastinal, pericárdio ou se houver atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão.	Tumor > 7 cm. Nódulos pulmonares no mesmo lobo do primário
T4 - Tumor de qualquer tamanho que invade uma das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, esôfago, corpos vertebrais ou carina, ou se houver derrame pleural maligno.	Derrame pleural maligno passa a ser M1. Nódulos pulmonares ipsilaterais ao tumor primário.

Nx – Linfonodo regional não pode ser avaliado;

N0 – Sem metástase em linfonodo regional;

N1 – Metástase em linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou hilar ipsilateral e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta;

N2 - Metástase em linfonodo mediastinal ipsilateral e/ou sub-carinal;

N3 - Metástase em linfonodo hilar, mediastinal contralateral; escalênico ipsilateral ou contralateral; ou supra-escalênico.

- M1a: Derrame pleural maligno ou com nódulos neoplásicos contralaterais;

- M1b: Paciente com metástase à distância (fora do tórax).

T/M Proposto	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nódulo no mesmo lobo)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extensão)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV