

Interpretação dos achados de PET/CT em pacientes com câncer de pulmão avançado submetidos à pleurodese.

Marcus Paulo Fernandes Amarante¹; Riad Naim Younes²; Letícia Rigo³; Marcelo Rocha de Sousa Cruz⁴.

1 Médico residente de Oncologia Clínica do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes, da Beneficência Portuguesa de São Paulo

2 Coordenador Cirúrgico do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes da Beneficência Portuguesa de São Paulo

3 Coordenadora do Departamento de Medicina Nuclear da Medimagem da Beneficência Portuguesa de São Paulo

4 Médico Titular do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes do Hospital São José da Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Correspondência para: Marcelo Rocha de Souza Cruz. E-mail: marcelo.cruz.md@gmail.com

Resumo:

O momento ideal para a pleurodese em pacientes com derrame pleural maligno ainda não é consenso entre a maioria dos centros, especialmente aqueles não especializados no tratamento oncológico. O PET/CT, utilizado no estadiamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) e pequenas células (CPPC) tem papel controverso na avaliação da resposta terapêutica e detecção de recorrência em pacientes submetidos à pleurodese. Por não distinguir entre processos inflamatórios e neoplásicos, suspeitas de envolvimento pleural podem resultar na indicação de investigação diagnóstica invasiva ou na troca inadequada da terapia. Desse modo, a hipótese de processo inflamatório deve ser sempre incluída no diagnóstico diferencial de achados positivos no PET/CT de pacientes com CPNPC submetidos à pleurodese, independentemente do tempo decorrido do procedimento. Para ilustrar estas situações, foram apresentados os relatos de dois casos de pacientes com CPNPC e

pleurodese realizada no momento do diagnóstico, fora de centro de referência oncológico.

Palavras Chave: PET/CT, Câncer de Pulmão, Pleurodese.

1. Introdução:

A pleurodese é considerada uma forma eficaz e segura de tratamento em pacientes com derrames pleurais (DP), comumente observados em portadores de neoplasias malignas torácicas ^{1,2,3}. O momento ideal para a realização deste procedimento, ainda não é um consenso entre a maioria dos centros, especialmente aqueles não especializados no tratamento oncológico.

O prognóstico de pacientes com câncer de pulmão está relacionado ao estadiamento da doença ao diagnóstico. O PET/CT, fusão das imagens de tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸F fluorodeoxiglicose (FDG-PET) e tomografia computadorizada (TC), está indicado no estadiamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) e pequenas células (CPPC) ^{4,5,6}. No entanto, seu papel na avaliação da resposta terapêutica e detecção da recorrência em pacientes com histórico de pleurodese permanecem controversos.

O PET/CT pode ser incapaz de distinguir entre processos inflamatórios resultantes de pleurodese prévia e processos neoplásicos. Deste modo, as suspeitas de envolvimento pleural ou progressão de doença na pleura podem resultar na indicação de investigação diagnóstica invasiva ou mesmo na troca inadequada da terapia ⁷.

Para ilustrar estas situações, apresentamos a seguir o relato de dois casos de pacientes com diagnóstico de CPNPC e pleurodese realizada no momento do diagnóstico, fora de centro de referência no tratamento do câncer.

2. Apresentação de Casos:

2.1. Paciente 01:

Homem de 38 anos, não tabagista, com história de dor em hemitórax esquerdo. Procurou o pronto-socorro de hospital geral devido dor torácica súbita. Radiografia evidenciou derrame pleural à esquerda, comprometendo um terço do hemitórax. Foi submetido à toracocentese com pleuroscopia que evidenciou comprometimento pleural difuso. O paciente foi submetido à pleurodese por cateter nessa ocasião, porém sem avaliação por equipe multidisciplinar especializada em oncologia.

O estudo anatomopatológico evidenciou adenocarcinoma de pulmão metastático em fragmento de pleura. O PET/CT realizado pós-pleurodese revelou formação nodular no segmento superior do lobo inferior do pulmão esquerdo e linfonodos proeminentes no hilo pulmonar ipsilateral, mediastino (cadeias paratraqueais superior e inferior direitas, pré-vascular e subcarinal) e abdômen (tronco celíaco e cadeia para-aórtica esquerda), todos exibindo hipermetabolismo glicolítico. Observou-se também espessamento pleural difuso e irregular do hemitórax esquerdo, predominando na base, revelando captação pelo radiofármaco, com SUV (do inglês Standardized Uptake Value) 12,7. Não havia evidência de metástases em outros órgãos (Fig. 01 a).

Avaliação do EGFR (do inglês Epidermal Growth Factor Receptor) mostrou deleção no exon 19 e o paciente recebeu terapia de primeira linha com o inibidor de tirosina quinase do EGFR erlotinibe. O paciente apresentou rash cutâneo grau 2 três dias após o início do tratamento, o qual se manteve durante todo o tempo de uso do medicamento.

Após quatro meses de tratamento, o paciente se apresentava clinicamente bem, sem novas queixas. Realizamos novo PET/CT que identificou permanência do espessamento pleural difuso e nodulariforme, predominando na base, porém exibindo aumento na captação pelo radiofármaco (SUV 17,7) (Fig. 01 b).

2.2. Paciente 02:

Mulher de 65 anos, não tabagista, com história de cansaço e dispnéia há 20 dias. Procurou o pronto-socorro de hospital geral onde foi realizada investigação com evidência de derrame pleural à esquerda, sendo submetida à toracocentese que também

mostrou sinais de comprometimento pleural difuso e, em seguida, a paciente foi submetida à pleurodese pela técnica de VATS (do inglês Video Assisted Thoracoscopic Surgery). A biópsia de pleura evidenciou adenocarcinoma pouco diferenciado de pulmão.

O PET/CT inicial, realizado após a pleurodese, demonstrou múltiplas imagens nodulares em ambos os campos pulmonares, medindo até 0,6 cm, sem captação significativa pelo FDG, presumivelmente por suas pequenas dimensões. Observou-se também linfonodomegalias mediastinais, algumas demonstrando captação pelo radiotraçador, linfonodomegalia retropeitoral à esquerda exibindo moderada avidéz pela glicose, bem como espessamento pleural difuso à esquerda, com componentes nodulariformes e acentuado metabolismo glicolítico (SUV 11,2). Adicionalmente foram evidenciadas metástases ósseas em região lombar e íliaca esquerda.

A avaliação do EGFR mostrou deleção no exon 19 e a paciente recebeu terapia com erlotinibe. Reavaliação clínica foi realizada a cada 20-30 dias, com TC de tórax a cada 2 meses, evidenciando resposta objetiva ao tratamento. Após nove meses, devido queixa de dor torácica à esquerda optamos pela realização de novo PET/CT. Apesar dos achados que comprovaram progressão de doença, com surgimento de novos nódulos pulmonares, houve moderada redução do espessamento pleural difuso à esquerda, porém com aumento da captação de FDG (SUV 13,3) (Fig. 02 a).

Foi suspenso o uso de erlotinibe e iniciamos quimioterapia com o esquema carboplatina, paclitaxel e bevacizumabe. Após seis ciclos desse esquema terapêutico, apesar de resposta parcial pelo RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), o PET/CT demonstrava persistência de sinais de pleurodese na base do hemitórax esquerdo, mantendo a captação pelo radiofármaco (SUV 13,1) (Fig. 02 b).

3. Discussão:

No câncer de pulmão a incidência de derrame pleural maligno ao diagnóstico é de 150 a 175000 casos por ano nos Estados Unidos. Derrames malignos ocorrem em 7% a 15% de todos os pacientes com câncer de pulmão ⁸. A nova classificação da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) classifica derrame pleural maligno como estadio IV ⁹.

A recomendação no manejo do derrame pleural maligno (DPM) é, ao diagnóstico, proceder com toracocentese para confirmação patológica de malignidade. A pleurodese está indicada em pacientes com DP recorrente, dispneia e que não respondem ao tratamento da neoplasia de base ^{10,11}.

O talco é o material mais utilizado para este procedimento. Trata-se de silicato de magnésio hidratado e provoca uma resposta inflamatória intrapleural capaz de causar aderências ¹². Os depósitos pleurais de talco são frequentemente descritos na tomografia computadorizada como áreas de aumento da atenuação, mais comumente observados nas regiões basais e posteriores do espaço pleural ¹³.

As principais vias de acesso para a realização da pleurodese são a cirurgia videoassistida (VATS) e a drenagem torácica com cateter de fino calibre por punção torácica. A primeira é pelo menos tão eficaz e, em alguns estudos, significativamente mais eficaz do que a última ¹⁴.

Desde a descrição inicial de Murray et al., vários autores descreveram o aspecto do FDG-PET após pleurodese ^{15,16}. Durante o seguimento, embora as mudanças na tomografia computadorizada quanto ao espessamento pleural tendem a estabilizar em cinco meses após a pleurodese, os valores de SUV pareceram persistir ou aumentar ainda mais durante vários anos ¹⁷. Na literatura, o aumento da captação pleural pelo FDG-PET é descrito por mais de dez anos ¹⁸ até 48 anos após o procedimento ¹⁹.

Nos casos relatados o momento da realização da pleurodese parece ter sido inadequado e poderia ter gerado um fator de confusão na avaliação objetiva de resposta ao tratamento, por se tratarem de casos com predomínio de metástases pleurais. Entretanto, vale ressaltar que há outros parâmetros que poderiam ser utilizados nesses casos para avaliar a resposta tais como o tamanho dos nódulos pulmonares e, especialmente, o tamanho e o SUV dos linfonodos mediastinais.

O RECIST, em sua última edição de 2009 (RECIST 1.1), não considera doença pleural nessa avaliação, que também nestes casos sofreu interferência do processo inflamatório e espessamento causado pela pleurodese ²⁰. Por outro lado, vale ressaltar que a maioria das metástases pleurais são menores que 1 cm cada, o que não é bem avaliado pelo PET-CT ²¹. Um estadiamento falso-positivo pode prejudicar o manejo adequado do paciente.

4. Conclusão:

A estreita correlação clínica dos achados de PET/CT e TC do tórax desde o início da investigação diagnóstica em CPNPC é fundamental para o sucesso terapêutico do paciente. A pleurodese não está indicada ao diagnóstico, mas somente na recorrência do DPM ou naqueles pacientes que não respondem ao tratamento de base. Uma vez realizada pleurodese, a hipótese de processo inflamatório deve ser sempre incluída no diagnóstico diferencial de achados positivos no PET/CT de pacientes com CPNPC, independentemente do tempo decorrido do procedimento. Além disso, mesmo em pacientes que se apresentavam ao diagnóstico com doença predominantemente pleural, o SUV na pleura não deve ser utilizado como parâmetro de avaliação da resposta ao tratamento.

5. Referências Bibliográficas:

1. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Mayo Clin Proc.* 2008 Feb; 83(2):235-50. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2009 Sep; 84(9):847.
2. Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, Traveria A, Light RW. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest*, vol. 119, no. 6, pp. 1901–1905, 2001.
3. Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoroscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest.* 2005 Sep; 128(3):1431-5.
4. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC. 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 May; 143(5 Suppl):e211S-50S. doi: 10.1378/chest.12-2355.
5. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, Fidler V, Pruijm J, Groen HJ. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med.* 2000 Jul 27; 343(4):254-61.
6. Manente P, Vicario G, Piazza F, Vultaggio G, Bortolin M, Sgarbossa G, Sartor L, Scelzi E, Chierichetti F, Fiore V, Bissoli S. Does PET/CT modify the therapeutic approach in medical oncology? *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* May 2008 vol. 26 no. 15_suppl 17525.
7. Al-Sarraf N, Doddakula K, Wedde T, Young V. Positron emission tomography staging of pleural deposits following Monaldi's procedure: an accurate reflection or a false staging? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007 Apr; 6(2):260-1. Epub 2006 Dec 13.
8. Antunes G, Neville E, Duffy J, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58 (Suppl 2):II29–II38.
9. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh)

- edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):686–693
10. Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, Toloza EM, D'Amico TA, Sutherland S, Wang X, Archer L, Veit LJ, Kohman L. Cancer and Leukemia Group B. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 Aug; 10(8):975-82.
 11. Uzbeck MH, Almeida FA, Sarkiss MG, Morice RC, Jimenez CA, Eapen GA, Kennedy MP. Management of malignant pleural effusions. *Adv Ther*. 2010 Jun; 27(6):334-47. Epub 2010 Jun 10.
 12. Genofre EH, Marchi E, Vargas FS. Inflammation and clinical repercussions of pleurodesis induced by intrapleural talc administration. *Clinics*, vol. 62, no. 5, pp. 627–634, 2007.
 13. Murray JG, Patz Jr EF, Erasmus JJ, Gilkeson RC. CT appearance of the pleural space after talc pleurodesis. *AJR* 1997; 169:89–91.
 14. Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, Kernstine KH, Demmy T, Jablons DM, Kohman L, Daniel TM, Haasler GB, Sugarbaker DJ, Cooperative Groups Cancer and Leukemia Group B, Eastern Cooperative Oncology Group, North Central Cooperative Oncology Group, Radiation Therapy Oncology Group. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2005;127(3):909.
 15. Murray JG, Erasmus JJ, Bahtiarian EA, Goodman PC. Talc pleurodesis simulating pleural metastases on 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography. *American Journal of Roentgenology*, vol. 168, no. 2, pp. 359–360, 1997.
 16. De Weerd S, Noppen M, Everaert H, Vincken W. Positron emission tomography scintigraphy after thoracoscopic talcage. *Respiration*. 2004 May-Jun; 71(3):284.
 17. Bethune N. Pleural poudrage: new technique for the deliberate production of pleural adhesion as preliminary to lobectomy. *Journal of Thoracic Surgery*, vol. 4, p. 251, 1935.
 18. Peek H, Van der Bruggen W, Limonard G. Pleural FDG Uptake More Than a Decade after Talc Pleurodesis. *Case Rep Med*. 2009:650864, 2009.

19. Fanggiday JC, Rouse RW, Collard SM, de Haas MJ, de Klerk JM. Persistent Inflammation in Pulmonary Granuloma 48 Years after Talcage Pleurodesis, Detected by FDG-PET/CT. *Case Rep Med.* 2012:686153, 2012.
20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaert J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45 (2009) 228–247.
21. Nguyen NC, Tran I, Hueser CN, Oliver D, Farghaly HR, Osman MM. F-18 FDG PET/CT characterization of talc pleurodesis-induced pleural changes over time: a retrospective study. *Clinical Nuclear Medicine*, vol. 34, no. 12, pp. 886–890, 2009.