

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Programa de Residência Médica em Cirurgia Torácica

PEDRO BRANDÃO DE CASTRO

Estadiamento Mediastinal Linfonodal Pré-operatório no CPNPC: Uma Análise Baseada no Guideline da ESTS e Utilizando Como Desfecho Desfavorável o Upstage Pós-operatório

Rio de Janeiro

2019

PEDRO BRANDÃO DE CASTRO

Estadiamento Mediastinal Linfonodal Pré-operatório no CPNPC: Uma Análise Baseada no Guideline da ESTS e Utilizando Como Desfecho Desfavorável o Upstage Pós-operatório

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Cirurgia Torácica.

Orientador: Dr. Gustavo Santiago Melhim Gattás

Rio de Janeiro

2019

PEDRO BRANDÃO DE CASTRO

Estadiamento Mediastinal Linfonodal Pré-operatório no CPNPC: Uma Análise Baseada no Guideline da ESTS e Utilizando Como Desfecho Desfavorável o Upstage Pós-operatório

Avaliado e Aprovado por:

Dr. Gustavo Santiago Melhim Gattás – orientador

Ass. _____

Dr. Aureliano Mota Cavalcanti de Sousa – Co-orientador

Ass. _____

Dr. Samuel Zuinglio de Biasi Cordeiro – Coordenador do Programa de Residência Médica em Cirurgia Torácica do INCA

Ass. _____

Rio de Janeiro, ____/____/____.

Rio de Janeiro

2019

RESUMO

DE CASTRO, Pedro Brandão. **Estadiamento Mediastinal Linfonodal Pré-operatório no CPNPC: Uma Análise Baseada no Guideline da ESTS e Tendo Como Desfecho Desfavorável o Upstage Pós-operatório.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2019.

O estadiamento mediastinal linfonodal é fundamental no pré-operatório do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). Quando bem realizado, fornece informações de prognóstico que auxiliam na indicação de neoadjuvância ou até mesmo contraindicam tratamento cirúrgico. O estadiamento pré-operatório pode ser invasivo ou não invasivo e para isto dispomos de diversos exames de imagem, procedimentos invasivos e cirúrgicos. A Sociedade Europeia de Cirurgias Torácicas (ESTS) elaborou um guideline, baseado em evidências, para direcionar a utilização desses exames e procedimentos de forma a minimizar falsos negativos otimizando o estadiamento pré-operatório. Foi realizada, para fins de conclusão de curso de residência médica em cirurgia torácica, uma análise retrospectiva que visa avaliar a qualidade do estadiamento pré-operatório no CPNPC em uma instituição de referência de oncologia e ensino no Rio de Janeiro, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), baseando-se no guideline da ESTS como padrão-ouro de estadiamento e utilizando como desfecho desfavorável da abordagem pré-operatória um upstage no estadiamento pós-operatório.

Palavras-chave: NEOPLASIAS PULMONARES; ESTADIAMENTO DE NEOPLASIAS; TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS; MEDIASTINOSCOPIA.

ABSTRACT

DE CASTRO, Pedro Brandão. **Preoperative Mediastinal Lymph Node Staging in NSCLC: An Analysis Based on the ESTS Guideline With Postoperative Upstage as a Negative Outcome.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2019.

The preoperative mediastinal lymph node staging is crucial for the treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC). When well done, it gives information on prognosis that helps on the indication of neoadjuvance or even excludes the possibility of surgical treatment. The preoperative staging can be invasive and non-invasive and for that there's different image exams, invasive procedures and surgeries available. The European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) made a guideline, evidence-based, to guide the use of these exams and procedures in a way that false negative results can be minimized, enhancing the preoperative staging. It was made a retrospective analysis, as final paper for the course of thoracic surgery, that aims to evaluate the quality of the preoperative staging in NSCLC in a public institution on Rio de Janeiro that is reference in oncology and medical education, thw Instituto Nacional de Câncer (INCA), using the ESTS guideline as gold-standard for staging and having the postoperative upstaging as an unwanted outcome.

Keywords: LUNG NEOPLASMS; NEOPLASM STAGING; POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY; MEDIASTINOSCOPY.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Organograma do Guideline da ESTS para estadiamento mediastinal no CPNPC	3
---	---

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos pacientes por tipo de ressecção	6
Tabela 2. Distribuição dos pacientes por estadiamento conforme guideline ou de forma alternativa e por presença ou ausência de upstage pós-operatório	7

LISTA DE ABREVIATURAS

CPNPC – Carcinoma pulmonar não-pequenas células
EBUS – Ultrassonografia endobrônquica
ESTS – Sociedade Europeia de Cirurgias Torácicas
EUS – Ultrassonografia endoscópica
PET-TC – Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
RM – Ressonância magnética
TC – Tomografia computadorizada
VPN – Valor preditivo negativo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
3 RESULTADOS	6
4 DISCUSSÃO	8
5 CONCLUSÃO	10
REFERÊNCIAS.....	11

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é o segundo maior em incidência em homens e mulheres no Brasil (excetuando o câncer de pele não melanoma) e o de maior mortalidade (INCA, 2018). Dentre os cânceres de pulmão, 80-85% são câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC) enquanto o restante representa o câncer de pequenas células cujo tratamento tem abordagem bem diferente (American Cancer Society, 2016).

O presente estudo abordará somente o CPNPC, entidade de que é melhor tratada com cirurgia quando em estágios iniciais, passando por tratamentos com cirurgia associada a neoadjuvância e/ou adjuvância em estágios intermediários e tratamento exclusivamente não-cirúrgico em estágios avançados.

Para definição do tratamento é de suma importância o estadiamento clínico que pode ser não-invasivo, feito com tomografias computadorizadas (TC) de crânio, tórax e abdome, tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC), ressonância magnética (RM) de tórax e crânio e até cintilografia óssea em alguns casos. Idealmente é utilizada a PET-TC associada à RM de crânio.

Após o estadiamento clínico não-invasivo, já com diagnóstico histológico, são selecionados os pacientes candidatos a tratamento cirúrgico com bom performance status, boa função cardiorespiratória e estágios I e II, além de pacientes selecionados estágio III.

Neste momento, no paciente em pré-operatório de NSCLC, cujo padrão ouro é a lobectomia, é que deve-se aprofundar o estadiamento linfonodal mediastinal, lançando mão de estadiamento invasivo, tendo em vista o grande impacto no prognóstico da disseminação linfática (N), maior do que o próprio tamanho do tumor (T).

O estadiamento linfonodal mediastinal é inicialmente feito da mesma forma, utilizando TC ou PET-TC que fornecerá um estadiamento clínico. Linfonodos são considerados negativos quando menores que 1cm no menor eixo na TC ou quando não captante ao PET-TC. Muitos estudos analisaram a sensibilidade e especificidade desses exames para essa função.

A TC não deve ser utilizada isoladamente para o estadiamento mediastinal se há disponibilidade de PET-TC, já que tem muito baixa sensibilidade (55%) e especificidade (81%) (Silvestri et al, 2013). Na ausência do PET-TC, a TC é utilizada, com menor eficácia, para o estadiamento e para guiar a escolha do procedimento mais apropriado para amostragem tecidual, caso necessário.

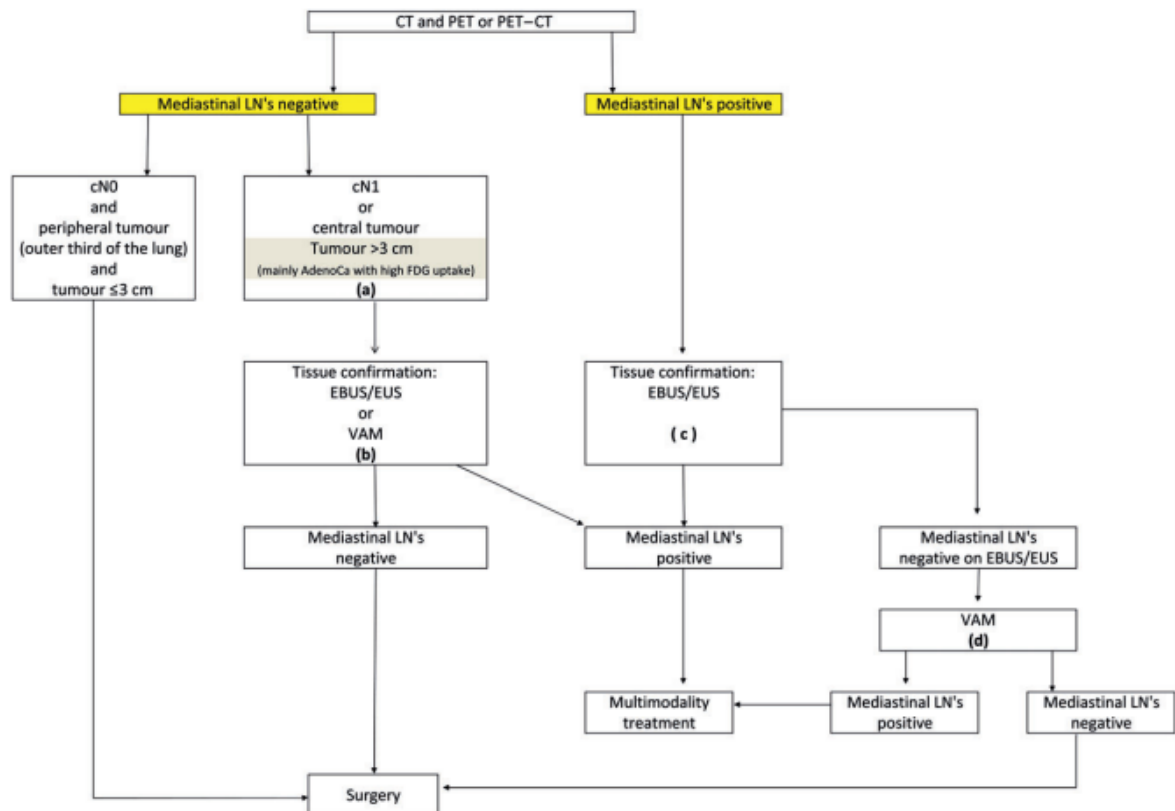
A adição do PET-TC aumenta a sensibilidade para 80-90% e especificidade para 85-95% (Silvestri et al, 2013) sendo então indicada para o estadiamento pré operatório de todos os pacientes com CPNPC candidatos à cirurgia.

O valor preditivo negativo (VPN) do PET-TC começou a ser questionado em alguns grupos de pacientes onde o PET-TC não se mostrou suficiente e as taxas de falso negativo ou upstage após estadiamento patológico estavam mais altas.

Hishida et al (2008) encontrou 30% de N2-3 patológico em pacientes com doença considerada N1 pelos exames de imagem, num estudo com 143 pacientes. Uma meta-análise de Wang et al (2012) mostrou menor VPN do PET-TC para tumores >3cm (94% x 89%). Lee et al (2007) analisou a prevalência de N2 patológico em pacientes com CPNPC estágio clínico I e mediastino negativo na TC ou PET-TC e encontrou grande diferença de acordo com a localização do tumor, tendo os periféricos (terço externo do parênquima pulmonar) apenas 2,9% de N2 patológico, enquanto os centrais tiveram 21,6%.

Baseados nesses estudos e em outros que confirmaram e fortaleceram esses achados a Sociedade Europeia de Cirurgiões Torácicos (ESTS) elaborou um guideline (Figura 1) para otimizar o estadiamento mediastinal linfonodal pré-operatório, incluindo o estadiamento invasivo, quando necessário, para reduzir os falsos negativos e, conseqüentemente, o upstage pós-operatório.

Segundo o Guideline revisado da ESTS para estadiamento linfonodal no CPNPC (2014) o PET-TC deve ser utilizado para todos os pacientes candidatos a cirurgia e deve haver confirmação patológica após um PET-TC negativo caso existam ao menos um destes: linfonodo N1 suspeito; tumor >3cm; tumor de localização central.



(a) : In tumours > 3 cm (mainly in adenocarcinoma with high FDG uptake) invasive staging should be considered

(b) : Depending on local expertise to adhere to minimal requirements for staging

(c) : Endoscopic techniques are minimally invasive and are the first choice if local expertise with EBUS/EUS needle aspiration is available

(d) : Due to its higher NPV, in case of PET positive or CT enlarged mediastinal LN's, videoassisted mediastinoscopy (VAM) with nodal dissection or biopsy remain indicated when endoscopic staging is negative. Nodal dissection has an increased accuracy over biopsy

Figura 1: Guideline revisado da ESTS para estadiamento mediastinal primário

FONTE: Paul De Leyn, Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung câncer. GUIDELINE. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2014.

Nos casos de necessidade de confirmação patológica estão indicados exames invasivos como a ultrassonografia endobrônquica (EBUS), associada ou não à ultrassonografia endoscópica (EUS), ou a videomediastinoscopia cervical. Outros exames ainda podem cumprir esse papel como a biópsia transbrônquica convencional, mediastinoscopias extendidas como VAMLA e TEMPLA e a própria cirurgia vídeo-assistida (VATS).

Na instituição do presente estudo há disponibilidade de PET-TC para todos os pacientes com diagnóstico de CPNPC e há disponibilidade de EBUS, EUS, videomediastinoscopia e VATS sempre que necessário e quando indicado pela equipe.

- 1.** O objetivo do estudo é avaliar a qualidade do estadiamento linfonodal mediastinal invasivo e não-invasivo nos pacientes submetidos à lobectomia por CPNPC no INCA tendo como padrão-ouro para comparação o guideline da ESTS e tendo como desfecho desfavorável o upstage pós-operatório.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado com pacientes submetidos à lobectomia pulmonar ou ressecções maiores por CPNPC. Ressecções sublobares e outros tipos histológicos não foram incluídos. Foram excluídos pacientes que se submeteram a tratamento neoadjuvante para que não prejudicasse à avaliação do estadiamento pré e pós-operatório.

Foram coletados dados de uma base de dados digital mantida pelo serviço de cirurgia torácica do INCA, preenchida antes do procedimento cirúrgico, e que contem todos os pacientes com cirurgia planejada na instituição. Foram selecionados inicialmente todos os pacientes que seriam submetidos à lobectomia no período entre janeiro de 2017 e abril de 2018.

Após essa seleção inicial obteve-se 47 pacientes. Destes, 9 foram excluídos por diversos motivos: 2 submetidos à neoadjuvância; 1 submetido à lobectomia por doença benigna; 3 constavam no banco de dados como planejamento cirúrgico para lobectomia porém, durante o procedimento optou-se por ressecção sublobar; 1 histologia pós-operatória diferente de CPNPC; 1 procedimento suspenso; 1 optou por ressecção em outra instituição.

Os 38 pacientes incluídos tiveram seu estadiamento pré-operatório revisados com base no PET-TC e exames invasivos sempre que estes foram realizados. O estadiamento inicial foi comparado com o estadiamento patológico pós-operatório que também foi revisado baseado nos laudos histopatológicos presentes no banco de dados digital de cada paciente no INCA. Foi utilizada a 8ª edição do TNM para o estadiamento nessa revisão feita em todos os pacientes já que alguns ainda estavam classificados com base na 7ª edição.

Foi analisado em cada caso se a abordagem pré-operatória seguiu o guideline da ESTS, bem como a presença ou não de upstage pós-operatório. Outros dados coletados foram idade, tipo histológico e lobo(s) ressecado(s). Não foi feita diferenciação entre toracotomia convencional e VATS no estudo.

3. RESULTADOS

Dos 38 pacientes submetidos à lobectomia pulmonar por CPNPC no período de janeiro de 2017 a abril de 2018 e incluídos no estudo, 11 foram submetidos à lobectomia superior direita, 2 à lobectomia média, 8 à lobectomia inferior direita, 8 à lobectomia superior esquerda e 7 à lobectomia inferior esquerda. Houve ainda 1 paciente submetido à bilobectomia inferior direita e 1 à pneumectomia esquerda (quadro 1).

Tabela 1. Distribuição dos pacientes por tipo de ressecção

<i>Tipo de ressecção</i>	Número de pacientes
<i>Lobectomia superior direita</i>	11
<i>Lobectomia média</i>	2
<i>Lobectomia inferior direita</i>	8
<i>Lobectomia superior esquerda</i>	8
<i>Lobectomia inferior esquerda</i>	7
<i>Bilobectomia inferior direita</i>	1
<i>Pneumectomia esquerda</i>	1

A idade variou entre 44 a 80 anos, com uma média de 64,7 anos. O tipo histológico mais comum foi o adenocarcinoma com 63,1% (24 pacientes), seguido pelo carcinoma escamoso com 26,3% (10 pacientes) e o tumor neuroendócrino, exceto de pequenas células, com 10,5% (4 pacientes).

Apenas 39,4% (15 pacientes) seguiram o guideline da ESTS para o estadiamento pré-operatório enquanto os outros 60,5% (23 pacientes) tiveram uma abordagem pré-operatória de avaliação mediastinal diferente da recomendada pelo guideline. Dentre estes, a grande maioria, 87% (20 pacientes), a divergência com o guideline deve-se à não realização de confirmação patológica do mediastino em tumores >3cm.

O upstage pós-operatório geral foi de 21% (8 dos 38 pacientes). Ao dividir os pacientes em um grupo onde foi seguido do guideline da ESTS e um grupo onde foi

feita uma abordagem alternativa, as taxas de upstage foram de 20% (3 de 15 pacientes) e 21,7% (5 de 23 pacientes), respectivamente. (tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos pacientes por estadiamento conforme guideline ou de forma alternativa e por presença ou ausência de upstage pós-operatório.

	Todos os pacientes	Pacientes nos quais foram seguidas as recomendações do guideline	Pacientes nos quais não foram seguidas as recomendações do guideline
Total	38 (100%)	15 (39,4%)	23 (60,5%)
Upstage pós-operatório	8 (21%)	3 (20%)	5 (21,7%)
Ausência de upstage pós-operatório	30 (79%)	12 (80%)	18 (78%)

4. DISCUSSÃO

O estadiamento linfonodal preciso é de grande importância para definir a estratégia de tratamento no CPNPC. Na ausência de doença metastática, a presença de doença linfonodal mediastinal é o fator prognóstico mais importante no paciente com diagnóstico de CPNPC (Rusch et al, 2007).

Para um estadiamento mais preciso possível, a ESTS elaborou um guideline que envolve confirmação patológica de linfonodos suspeitos em TC ou PET-TC inicial e até mesmo em linfonodos considerados normais nesses exames quando o tumor primário tem mais de 3 cm, é de localização central ou há doença N1. Com base em uma série de estudos publicados, essa medida minimiza os falsos negativos dos exames de imagem, aumentando a acurácia do estadiamento linfonodal no pré-operatório e, dessa forma, direcionando o paciente ao tratamento mais adequado.

Segundo a ESTS, pacientes com doença N1 no estadiamento clínico, tumores com mais de 3 cm ou de localização central têm mais comumente doença linfonodal mediastinal oculta que muitas vezes é diagnosticada apenas após ressecção cirúrgica. Al-Sarraf et al (2008) encontraram taxa de 16% de envolvimento linfonodal oculto. Carnochan e Walker (2009) encontraram 18,4% enquanto Melek et al (2008) publicaram uma taxa de 25%.

Em um outro estudo, realizado por Jeremiah et al (2016), com grande número de pacientes submetidos à cirurgia por neoplasia pulmonar (2830 pacientes entre 2010 e 2012) comparou-se a taxa de upstage por tipo de cirurgia. Foi encontrada uma taxa geral menor que a de estudos prévios com 8,8% porém encontrou-se uma taxa significativamente maior em cirurgia aberta quando comparada à VATS (9,9% e 4,8% respectivamente).

Esses achados mostram a grande variedade de upstage na literatura 8,8% - 25%. Essa variedade deve-se a muitos fatores como disponibilidade de exames como PET-TC, EBUS, EUS, videomediastinoscopia além de fatores intraoperatórios como disponibilidade de VATS, cirurgia robótica e experiência do cirurgião. Esses fatores podem determinar a qualidade do estadiamento pré-operatório e a qualidade da linfadenectomia no intra-operatório.

Existe uma tendência de redução nas taxas de upstage explicadas pelo acesso cada vez mais fácil aos exames de imagem e para biópsias. O guideline da ESTS contribui para uma abordagem mais homogênea, visando também a redução dessas taxas. Além disso, outros estudos como os de Scott et al (2010) e D'Amico et al (2011) contradizem os resultados de Jeremiah, mostrando eficácia equivalente entre VATS e toracotomia em termos de dissecação linfonodal.

O presente estudo foi realizado em instituição oncológica de referência em ensino e tratamento. Há disponibilidade de todos os exames citados e sugeridos pela ESTS. Todos os pacientes com diagnóstico de CPNPC e possíveis candidatos à cirurgia fazem PET-TC para estadiamento clínico inicial. Ainda assim, apenas 39,4% dos pacientes tiveram uma abordagem de estadiamento pré-operatório conforme o sugerido pelo guideline da ESTS.

Isso pode ser explicado por divergências de opiniões nas reuniões multidisciplinares realizadas semanalmente no INCA. Em muitos casos, quando se julga baixa probabilidade de doença N2 e visando abreviar o tempo entre o diagnóstico e o tratamento, a equipe opta pela realização da cirurgia apenas com estadiamento não invasivo.

Em 60,6% dos casos houve algum tipo de falha no estadiamento pré-operatório se usarmos o guideline da ESTS como padrão-ouro. Destes, 87% tinham tumor maior que 3 cm e foram operados sem amostragem tecidual de linfonodo mediastinal. Esses números nos levam à hipótese de um viés de seleção para os 39,4% de pacientes que tiveram abordagem conforme o guideline da ESTS. Muito provavelmente, os pacientes que foram submetidos ao estadiamento invasivo eram os julgados pela equipe como com maior probabilidade de doença N2 oculta.

Isso talvez explique as taxas de upstage semelhantes nos pacientes com abordagem conforme o guideline e nos pacientes com abordagem alternativa (20% e 21,7% respectivamente). Ainda assim são taxas altas, com uma taxa geral de 21%, que provavelmente poderiam ser menores se o guideline da ESTS fosse aplicado para todos os pacientes.

No presente estudo não foi analisada a taxa de upstage por tipo de abordagem cirúrgica como em outros estudos citados. Por se tratar de uma instituição de ensino, com residentes em treinamento, seria interessante avaliar se a VATS tem upstage menor quando comparada à toracotomia por uma possível linfadenectomia de qualidade inferior como sugerido em vários estudos.

5. CONCLUSÃO

O estadiamento linfonodal mediastinal adequado é fundamental para definir a estratégia de tratamento e o prognóstico no CPNPC. O guideline da ESTS é uma ferramenta importante para guiar a abordagem visando um estadiamento mais preciso.

As taxas de doença linfonodal inesperada diagnosticada após cirurgia variam muito na literatura com valores entre 8,8% e 25% nos estudos citados. No presente estudos a taxa encontrada está dentro dessa variação, próxima do limite superior, com um percentual de 21%.

Mesmo com todo recurso disponível para aplicação do guideline da ESTS, a abordagem conforme sugerida foi realizada apenas em 39,4% dos pacientes submetidos à cirurgia por CPNPC no Instituto Nacional de Câncer no período do estudo.

Mesmo com um número pequeno de pacientes, o presente estudo serve como um alerta para maior aplicação do guideline da ESTS no estadiamento pré-operatório de pacientes com CPNPC. Uma continuidade do estudo com inclusão de mais pacientes e inclusão da variável VATS x toracotomia pode fornecer ainda mais dados que podem ser usados para entender e melhorar cada vez mais o tratamento do paciente com CPNPC na instituição.

REFERÊNCIAS

AL-SARRAF, N. et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. **Eur J Cardiothorac Surg** 2008;33:104-9. 10.1016/j.ejcts.2007.09.026

CARNOCHAN, FM; WALKER, WS. Positron emission tomography may underestimate the extent of thoracic disease in lung cancer patients. **Eur J Cardiothorac Surg** 2009;35:781-4. 10.1016/j.ejcts.2009.01.031

D' AMICO, TA. et al. Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy. **Ann Thorac Surg** 2011;92:226-31. 10.1016/j.athoracsur.2011.03.134

DE LEYN, P. et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. **Eur J Cardiothorac Surg** 2007;32:1-8.

DE LEYN, P. et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. **Eur J Cardiothorac Surg** 2014 1-12
doi:10.1093/ejcts/ezu028.

GÓMEZ-CARO, A. et al. False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cI stage non-small cell lung cancer. **Eur J Cardiothorac Surg** 2012;42:93-100.

HISHIDA, T. et al. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer. **Thorax** 2008;63:526-31.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCER. Cancer de pulmão. Disponível em:
<<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao>> Acesso em: 20 de março de 2019.

JEREMIAH, T. et al. Nodal upstaging during lung cancer resection is associated with surgical approach. **Ann Thorac Surg** 2016;101:238-45.

LEE, PC. et al. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. **Ann Thorac Surg** 2007;84:177-81.

MELEK, H. et al. Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. **Eur J Cardiothorac Surg** 2008;33:294-9. 10.1016/j.ejcts.2007.11.019

MOUNTAIN, CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. **Chest** 1997;111:1710-7. 10.1378/chest.111.6.1710

RUSCH, VW. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. **J Thorac Oncol** 2007;2:603-12.

SCOTT, WJ. Et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2010;139:976-81. 10.1016/j.jtcvs.2009.11.059

SILVESTRI, GA. 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(Suppl):e211s-50s.

WANG, J. et al. Negative predictive value of positron emission tomography for stage T1-2N0 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. **Clin Lung Cancer** 2012;13:81-9.

THE AMERICAN CANCER SOCIETY MEDICAL AND EDITORIAL CONTENT TEAM. What is non-small-cell lung cancer? Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html#written_by> Acesso em: 20 de março de 2019.