

Artigo original

Nódulo pulmonar solitário.

Solitary pulmonary nodule.

Rodolfo Acatauassú Nunes¹, Aristófanes Corrêa e Silva², Cláudio Higa³, Eduardo Haruo Saito⁴.

RESUMO

O tema do nódulo solitário de pulmão vem sendo tratado progressivamente, com mais profundidade, graças a importantes avanços nas áreas da imagem, ciências da computação e terapia cirúrgica mini-invasiva. Importantes resultados destas conquistas são o diagnóstico mais precoce do câncer de pulmão, a menor exposição a operações desnecessárias e a diminuição do trauma cirúrgico. Todos estes efeitos convergem para uma mais longa e melhor qualidade de vida, objetivos básicos da Medicina.

Descritores: nódulo pulmonar solitário, câncer de pulmão, diagnóstico assistido por computador.

ABSTRACT

Solitary pulmonary nodule's issue has been progressively studied by the use of new resources obtained from image methods, computer sciences and minimal invasive surgery. Important results are earlier lung cancer diagnosis, decrease of unnecessary surgeries and less operative trauma. All these modern effects are vigorously linked to a longer and better life quality, basic objectives of Medicine.

Keywords: solitary pulmonary nodule, cancer of the lung, computer assisted diagnosis.

INTRODUÇÃO

O nódulo pulmonar solitário, definido como uma imagem esférica de até 3 cm de diâmetro, sem estar acompanhada de lesões sugestivas de metástases ou invasão de estruturas vizinhas, é tradicionalmente estudado nos padrões de anormalidade da radiografia simples pulmonar. No entanto, o tema vem se revestindo de especial importância, nas últimas décadas, principalmente com o advento da tomografia computadorizada helicoidal e, mais modernamente, de múltiplos detectores (*multi-slice*), equipamentos que têm permitido, cada vez mais, o diagnóstico de nódulos antes invisíveis ao Raio X simples. Naturalmente, os dados clínicos, como por exemplo história de tabagismo ou de tuberculose, permanecem fundamentais.

De modo geral, os diagnósticos mais frequentes, que respondem por mais de 80% dos casos, mas que podem variar com as características da população estudada, são os granulomas tuberculosos ou fúngicos, o câncer de pulmão primário ou metastático, o

1. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Professor do Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas. Professor do Curso de Pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Ciências Médicas. Mestre e Doutor em Cirurgia Geral (setor torácico) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Livre-Docente em Cirurgia Torácica pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Responsável pelo Ambulatório de Nódulos Pulmonares do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Diretor Geral do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2. Professor Adjunto do Departamento de Engenharia Elétrica da Universidade Federal do Maranhão. Mestre em Engenharia da Eletricidade da Universidade Federal do Maranhão. Doutor em Informática pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Chefe do Laboratório LABPAI do Departamento de Engenharia Elétrica da Universidade Federal do Maranhão.

3. Professor Assistente do Departamento de Cirurgia Geral da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Mestre em Cirurgia Geral (setor torácico) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Chefe da Unidade Docente Assistencial de Cirurgia Torácica do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Médico do Hospital dos Servidores do Estado.

4. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Professor do Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas. Professor do Curso de Pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Ciências Médicas. Coordenador da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Ciências Médicas. Mestre e Doutor em Cirurgia Geral (setor torácico) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Médico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Rodolfo Acatauassú Nunes. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Secretaria do Serviço de Cirurgia Geral, Avenida Vinte e Oito de Setembro, 77, Vila Isabel, CEP 20511-030, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

hamartoma e o tumor carcinóide. Mais de cinquenta outras afecções respondem pelo restante dos casos. Entretanto, a par de todas essas variedades diagnósticas, o principal problema do nódulo pulmonar é a possibilidade de que seja um câncer em fase inicial.

RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO PELA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC)

A despeito de não haver ainda uma prova definitiva de que o *screening* pela TC diminua a mortalidade global do câncer de pulmão, vários achados tendem a servir como indício que esta meta poderá ser alcançada, talvez com a associação de mais um método avançado de *screening*, como a imunocitologia de escarro ou DNA circulante. Os estudos sobre o *screening* de câncer de pulmão, utilizando a tomografia computadorizada helicoidal de baixa dose, em grupos de risco para o câncer pulmonar, têm avançado nos Estados Unidos, Canadá, Europa e Japão.¹ Apesar de algumas críticas quanto à custo-efetividade do método, os trabalhos têm-se multiplicado e já deixam clara a perspectiva de alcançar um padrão de eficácia para conseguir reduzir a mortalidade por câncer de pulmão.

Os sistemas de auxílio computadorizado à detecção (*CAD Systems*) podem, através de algoritmos bem estabelecidos, realizar o rastreamento automático de imagens com perfil nodular, mas ainda encontram dificuldades na segmentação de nódulos

próximos a vasos e à parede torácica, que exigem técnicas especiais. Uma especial vantagem em sua utilização seria a diminuição dos erros por fadiga do radiologista, já que, com os aparelhos modernos, o número de imagens a serem analisadas cresceu muito. No entanto, tem sido observado um número de falso-positivos elevado, e isto reforça o fato de que será sempre imprescindível a interpretação médica. O percentual de encontro de nódulos por paciente tem sido bastante variável na literatura, podendo atingir até mesmo 50%, em função de afecções pulmonares endêmicas. Entretanto, a maior parte desses nódulos é constituída por nódulos benignos, em cerca de 90% dos casos, e por isso a necessidade de acompanhamento vem crescendo. Paralelamente, novos programas computadorizados de auxílio diagnóstico (*CADx systems*) vêm sendo incorporados, sempre com a meta de permitir um aumento na sensibilidade, especificidade e acurácia para facilitar o julgamento final, que será sempre da responsabilidade do médico.² A figura 1 evidencia, através de imagens de TC tratadas por algoritmos computacionais, as etapas de um programa de detecção automática de nódulo pulmonar em desenvolvimento, através de uma cooperação entre as Universidades Federal do Maranhão e do Estado do Rio de Janeiro, visando a detecção automática do nódulo pulmonar a partir dos dados digitais (*DICOM*) de cortes tomográficos.

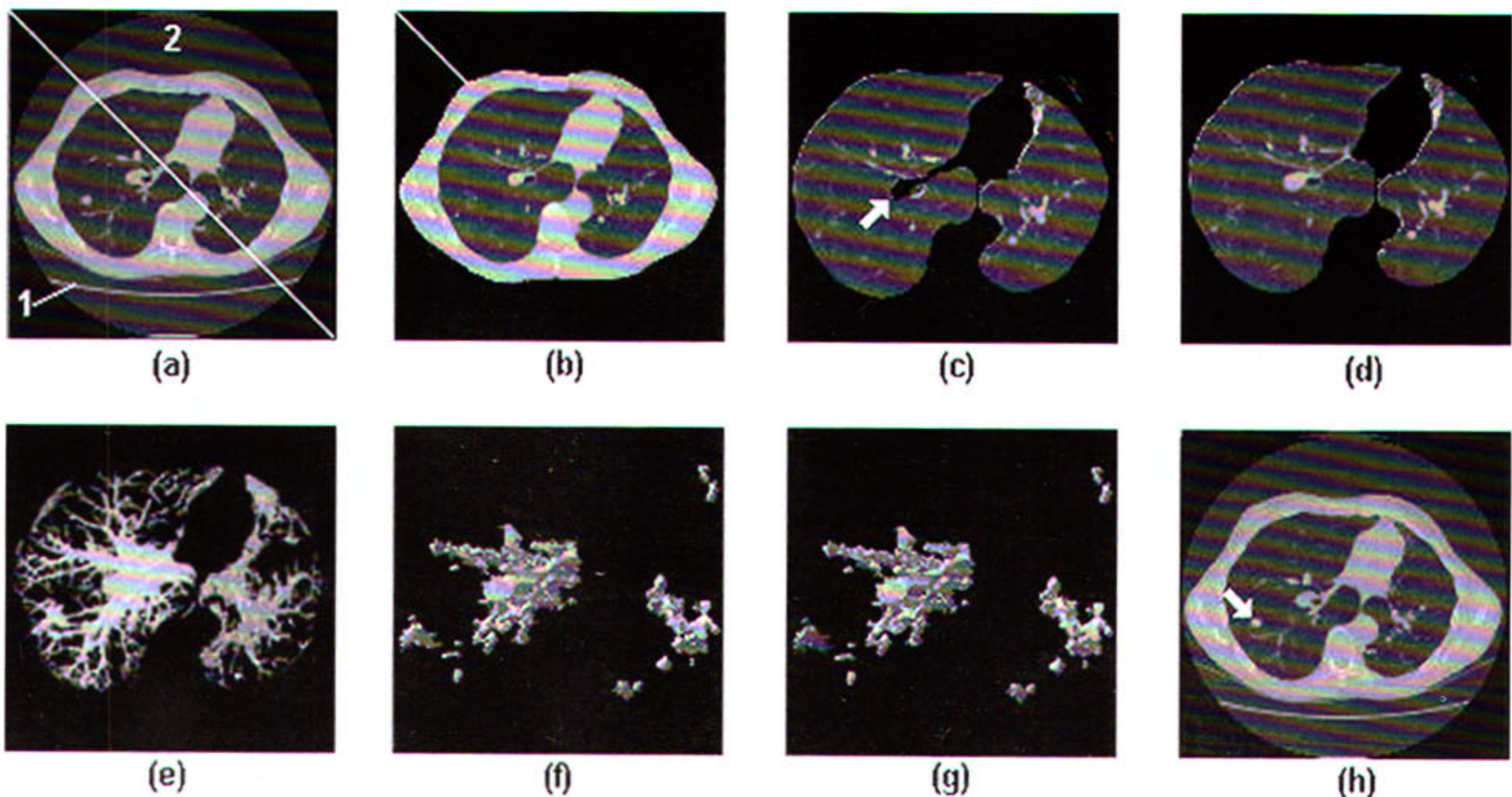


Figura 1 - Sequência da detecção automática de nódulo pulmonar. (a) Eliminação de todos os artefatos externos ao corpo do paciente, identificação como números 1 e 2 da figura. (b) Remoção do tórax, restando somente o parênquima (c) Exemplo em que a região hilar do pulmão foi eliminada erroneamente. (d) Reconstrução do parênquima com o algoritmo. (e) Visualização 3D das estruturas que restaram após aplicação do limiar. Cores diferentes identificam as estruturas do pulmão. (f) Visualização das estruturas do pulmão depois da eliminação das estruturas em forma de cilindro. (g) Identificação da região do nódulo na cor vermelha. (h) Apresentação do nódulo identificado na imagem de tomografia original.

VOLUMETRIA DO NÓDULO PULMONAR NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A volumetria do nódulo pulmonar tem sido considerada como um atributo importante para o acompanhamento de nódulos indeterminados, principalmente na existência de um programa de *screening*. Por avaliar tridimensionalmente o nódulo, ela estabelece, de forma mais precisa, se houve crescimento, involução ou estabilização, conclusões que têm sido, na prática clínica usual, provenientes da análise dos diâmetros (eixos xy) de um corte tomográfico central, cuja limitação é não detectar variações em outros cortes e, principalmente, ao longo do eixo z, que define a estrutura tridimensional.³ Dada à sensibilidade da TC, torna-se possível fazer uma segunda aferição em curto período, na faixa de 30 a 60 dias, e surpreender nódulos no espectro de crescimento das afecções neoplásicas, em função do chamado tempo de dobra (*doubling time*), indicando assim a sua retirada. O tempo de dobra é função exponencial definida pela fórmula:

$$VDT = t \times \frac{\log 2}{\log(Vt/ V_0)}$$

VDT – Tempo de dobra volumétrico
 Vt – Volume no momento presente
 V0 – Volume inicial

A figura 2 demonstra imagens de TC de um mesmo nódulo pulmonar, com intervalo de aproximadamente oito meses, tratadas pelo *software* BEBÚI, programa em desenvolvimento através de uma parceria entre instituições universitárias brasileiras.

TEXTURA DO NÓDULO PULMONAR À TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Com o advento dos tomógrafos de detectores múltiplos, tem sido cada vez mais freqüente o achado de nódulos que, além de pequenos, apresentam-se com diferentes texturas. Os programas de *screening* têm surpreendido nódulos inteiramente sólidos, não sólidos (textura em vidro fosco) e mistos, que podem ter diferentes comportamentos biológicos. Assim, por exemplo, os nódulos sólidos estão compreendidos em todo o espectro entre o carcinoma pequenas células e não - pequenas células, enquanto os não sólidos são geralmente representados por adenocarcinomas do subtipo bronquioalveolar, de comportamento biológico diferente, normalmente mais indolente.

O sistema visual humano não consegue observar mínimas diferenças de tons de cinza, que, em verdade, são a expressão de um dado coeficiente de atenuação ao Raio X. No entanto, os programas de computador podem fazer esta separação, analisando a textura dos nódulos pulmonares através das estatísticas dos *voxels* que os compõem, cada qual com o seu valor ou intensidade. Apesar de promissores, estes programas permanecem sendo testados contra uma base de dados de nódulos pulmonares com diagnóstico histopatológico, citológico ou microbiológico conhecidos. São exemplos o índice de Moran, o Coeficiente de Geary e o Índice de Ripley. Estes parâmetros correspondentes a funções geo-estatísticas, que analisam a distribuição e correlação espacial de elementos minerais, podem ser transpostos aos estudos dos tons de cinza dos *voxels*.^{4,5} A figura 3 demonstra o tratamento de dados digitais - obtidos por uma TC, sem injeção de contraste, de nódulos pulmonares segmentados semi-automaticamente pelo *software* BEBÚI - de modo a determinar o Índice de Moran e o Coeficiente de Geary, em função de distâncias em *voxels* no interior do nódulo, percor-

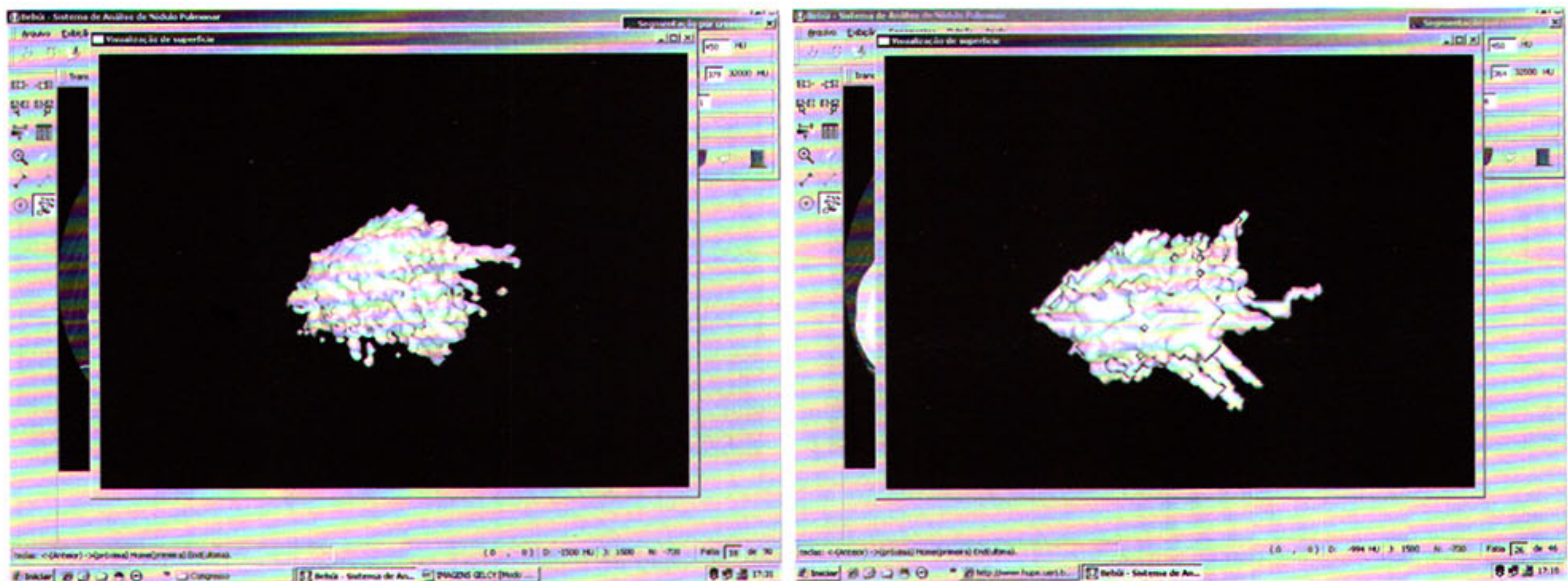


Figura 2 - Visões tridimensionais de um nódulo pulmonar após segmentação pelo software BEBÚI (UFMA, UERJ, PUC-Rio e IMPA) com intervalo de 250 dias. 3A - TC reavaliada retrospectivamente – volume 5,23 mL. 3B - TC realizada na admissão do Ambulatório de Nódulos Pulmonares (HUPE/UERJ).- volume 7,47 mL. Tempo de dobra 486 dias. Histopatológico da peça cirúrgica: fibrose densa, bronquíolos distorcidos com hiperplasia epitelial com focos de metaplasia escamosa e displasia.

ridas segundo direções padronizadas de sua estrutura tridimensional.⁴

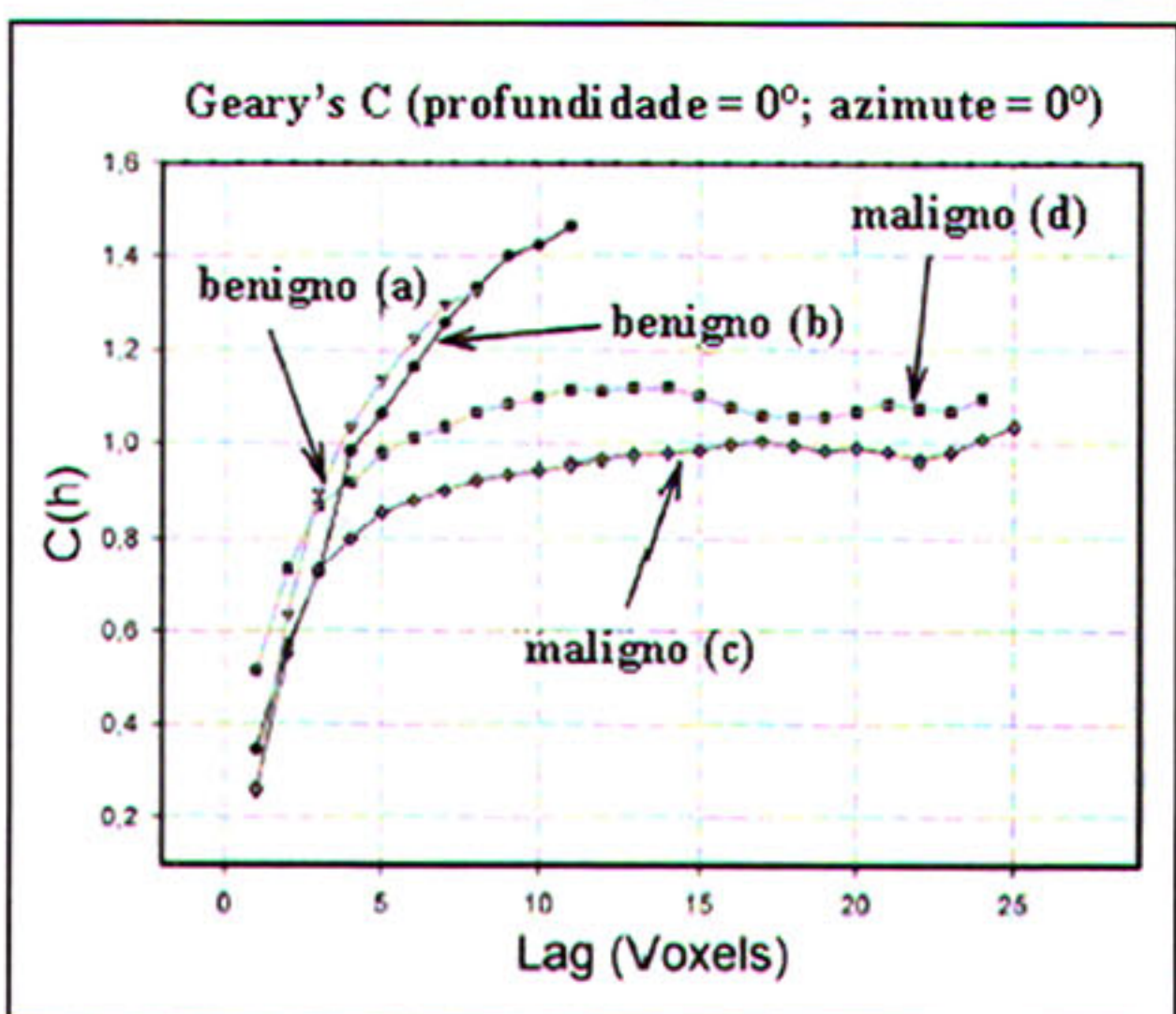
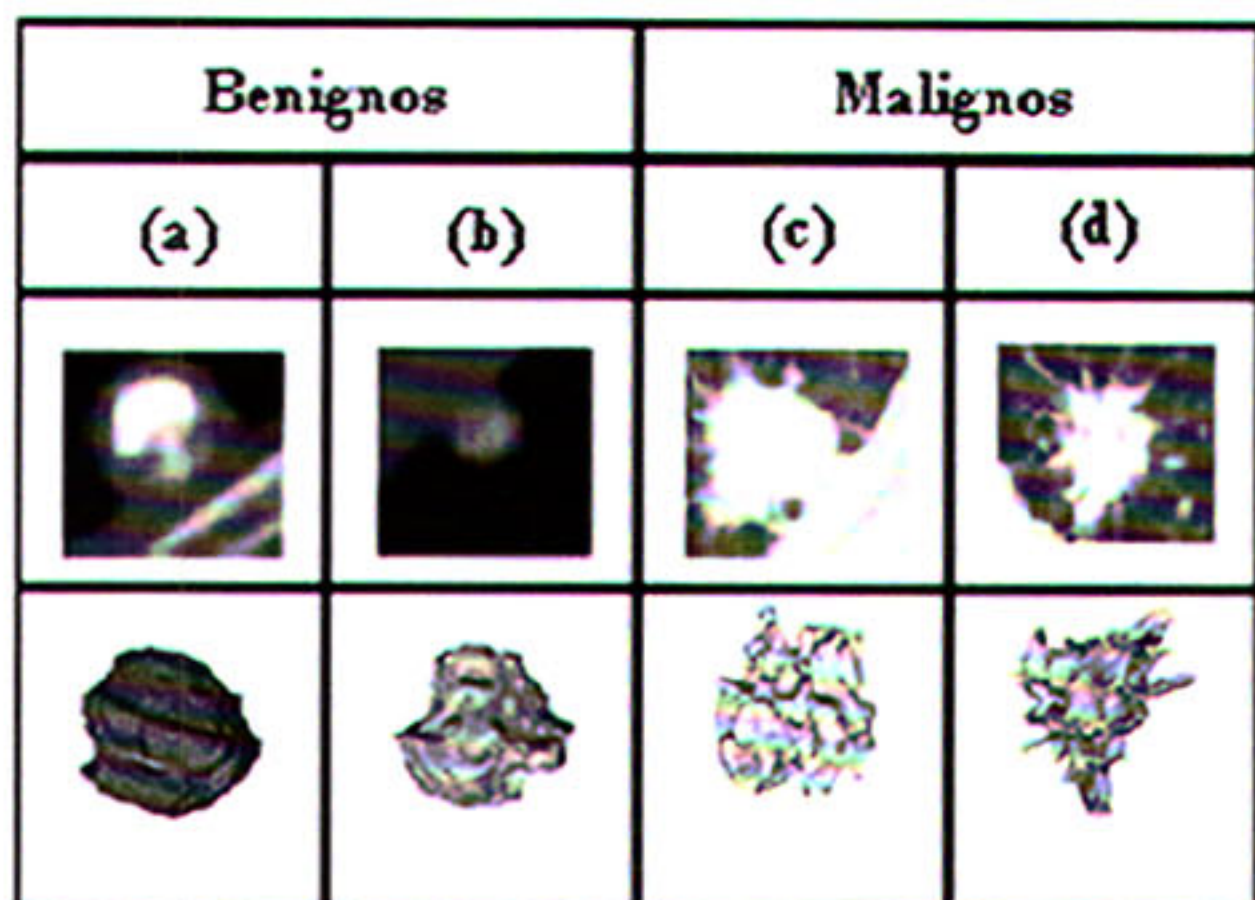
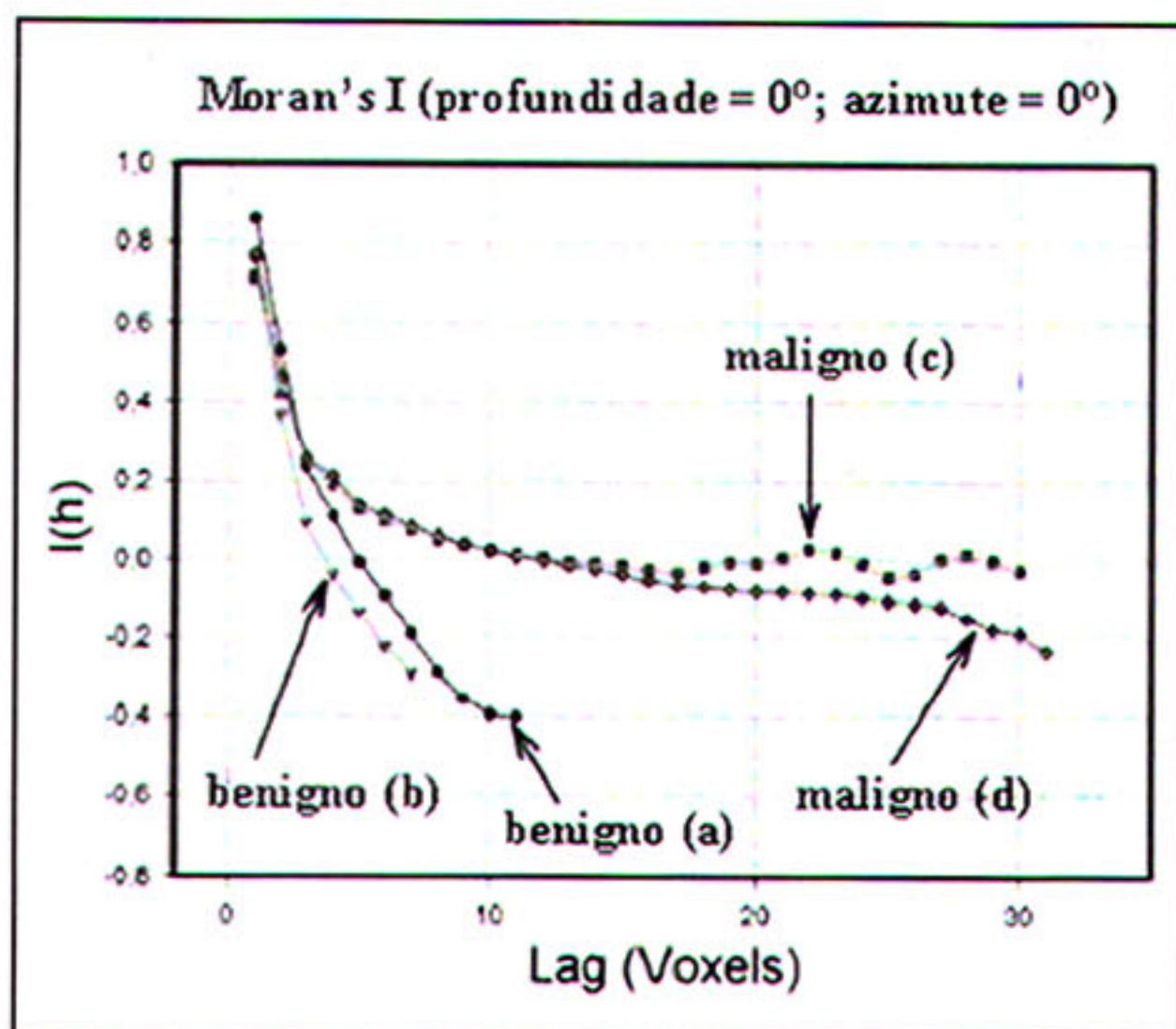


Figura 3 – 3A e 3C – Gráficos mostrando o Índice de Moran e Coeficiente de Geary aplicados a nódulos pulmonares. Em ambos os casos, a análise gráfica mostra que os voxels dos nódulos malignos tendem a ser descorrelacionados, enquanto que os benignos tendem a apresentar certa autocorrelação espacial; mais forte entre os voxels mais próximos e menos intensa entre os mais distantes. 3B – Imagens bi e tri-dimensionais dos dois nódulos benignos e malignos analisados graficamente.

AVALIAÇÃO DINÂMICA PELA INJEÇÃO DE CONTRASTE NA TC

A tomografia computadorizada com injeção de contraste baseia-se no fato de que a vascularização do nódulo maligno é bem mais pronunciada que a do benigno, principalmente em sua porção central, ocorrência demonstrada em técnica imunohistoquímica, com a utilização de anticorpos antifator VIII. Feito sob padronização, o método divulgado por Swensen e colaboradores, em 1996, mostrou, com um ponto de corte de 20 Unidades Hounsfield, uma sensibilidade de 98%, uma especificidade de 73% e uma acurácia de 85%.⁶ Atualmente, considera-se, de modo geral, que um aumento de mais do que 15 a 25 unidades Hounsfield (HU), após uma injeção padrão de contraste, sugere malignidade, mas algumas condições inflamatórias, como o granuloma tuberculoso e a pneumonia criptogênica, podem também aumentar a densidade radiológica. Na prática, o valor preditivo negativo é a mais útil característica do aumento de densidade após a injeção de contraste, pois diminui muito a possibilidade de malignidade. Estes conceitos encontram limitações em nódulos menores do que 1 cm.

AVALIAÇÃO DINÂMICA PELA RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

A ressonância nuclear magnética (RNM), inicialmente considerada pouco adequada para o estudo do nódulo pulmonar, até mesmo pelos artefatos de movimento, vem se tornando um adjunto progressivamente mais valioso, principalmente com o uso de modernos aparelhos e novas metodologias. Os chamados perfis de impregnação e perda de impregnação (*wash-in* e *wash-out*) têm sido, recentemente, correlacionados com a angiogênese tumoral, em trabalhos com imagens de Ressonância Nuclear Magnética, sendo esperado que possam melhorar as classificações dos nódulos.⁷ Trabalhos recentes com a RNM dinâmica têm mostrado vantagem em relação à avaliação dinâmica com Tomógrafo *multislice* e, até mesmo, com a tomografia com emissão de pósitrons integrada à TC.⁸ Também a RNM na modalidade difusão pesada (*Difusion-Weighted* ou *DW - MRI*), que mensura a difusão da água, tem-se mostrado mais vantajosa do que o PET-CT, por reduzir o percentual dos falsos-positivos para o nódulo maligno, ocorrência comum em zonas endêmicas.⁹

AVALIAÇÃO PELA TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET)

Tem sido demonstrado que a associação PET-CT (PET integrado à TC) é mais adequada do que os exames em separado, para o diagnóstico da natureza do nódulo pulmonar. Assim como nos outros métodos, vem sendo valorizada, no PET, a quantificação obtida para o diagnóstico, através do chamado SUV max (*Standardized Uptake Value*), que mede a intensidade máxima de consumo do

agente marcado na região de interesse. No caso da glicose, utiliza-se o 2-Fluorino-18-Fluoro-2-Deoxi-D glicose (FDG), admitindo-se, geralmente, como ponto de corte, o valor 2,5. No entanto, apesar da alta sensibilidade, acima de 90%, a especificidade, em nosso meio, fica entre 70 a 80%,¹⁰ encerrando ainda uma razoável possibilidade de falsos positivos, representados principalmente pelo granuloma tuberculoso. Vem sendo pesquisada, na literatura, a troca da glicose, o substrato energético mais comum, por um amino-ácido a ser incorporado ao DNA celular, como, por exemplo, a metionina (11-C- Metionina), obtendo-se um menor índice de falsos positivos, sem perda da sensibilidade.¹¹ A singularidade do PET seria a sua contribuição, no caso do nódulo maligno, para o estadiamento simultâneo que o método proporciona, já que possui a capacidade de evidenciar metástases em locais onde outros métodos de imagem não as revelam.

DIAGNÓSTICO POR PUNÇÃO DO NÓDULO PULMONAR

Para o diagnóstico de nódulos malignos, a punção aspirativa de agulha fina (PAAF) tem sensibilidade de 74 a 97%, uma especificidade – com citologista experiente – próxima a 100% e uma acurácia que varia de 76 a 99%.¹² Embora haja centros que referem resultados superiores à média para a detecção de nódulos benignos, a sensibilidade, para este tipo de nódulo, tem variação ampla, na faixa entre 5 e 89%, e a especificidade varia de 10 a 20%.¹³ Influenciam o resultado, a precisão com que é realizada a punção, com coleta do material documentada em diversos sítios, além da disponibilidade de métodos microbiológicos comuns e especiais, incluindo técnicas de processamento de DNA. Para o nódulo com alta probabilidade de malignidade, em paciente com risco cirúrgico aceitável, já com a ressecção estabelecida, a conduta mais aceita é a de não puncionar. Nesta circunstância, a toracotomia ou a ressecção por cirurgia torácica vídeo-assistida (CTVA) é mais custo-efetiva. Têm sido empregados, recentemente, dispositivos automáticos cortantes, para obter amostras teciduais, guiadas por TC em tempo real, com índice de pneumotórax de 34,5% e de hemoptise de 6,4%. Foi conseguida uma especificidade de 100% e 95% de sensibilidade.¹⁴ Alguns centros têm prosseguido no uso da biópsia cortante, quando a punção com agulha fina é inconclusiva, diminuindo a faixa de falsos negativos e aumentando a acurácia.

BIÓPSIA EXCISIONAL DE NÓDULOS PULMONARES

A ressecção por CTVA tem se difundido, pela mais ampla disponibilidade da aparelhagem de vídeo-toracoscopia e popularidade dos métodos

mini-invasivos. Um problema particular do nódulo pulmonar é a sua identificação no per-operatório, tanto mais difícil quanto menor é a lesão. Tentar trazer o nódulo pela incisão para digitalmente palpá-lo, colocar a mão na cavidade pleural, por acesso suxi-foidiano, para realizar a palpação bilateral por ocasião de cirurgia das metástases ou localizá-lo no pré-operatório imediato, através de agulhas de biópsia mamária, ganchos, *coils*, ultrasonografia per-operatória, injeção de corante ou material radioativo, são métodos empregados para guiar a ressecção. Mais modernamente, aproveitando as técnicas de navegação e realidade virtual, foi proposta a marcação do nódulo no pré-operatório imediato, introduzindo a agulha na sala cirúrgica, a partir de um ponto da superfície cutânea, dirigindo-a, segundo uma projeção interna em imagem tomográfica previamente adquirida e com exibição em tempo real. Um *software* integra as imagens da TC com um sistema de localização externa, composto por um dispositivo eletromagnético referenciado por reparos anatômicos e tomográficos fixos.¹⁵

Usualmente, caso o exame de congelação demonstre o diagnóstico de benignidade, a cirurgia é encerrada, com a ressecção parenquimatosa limitada a uma pequena margem do nódulo. Por outro lado, no nódulo maligno primário, a ressecção por CTVA tem-se mostrado cada vez mais atraente, pela comprovada diminuição do trauma cirúrgico, menor impacto na função respiratória e co-morbidades, diminuição da liberação de mediadores inflamatórios e menor comprometimento da depressão imunológica celular (células NK e CD4) do que a toracotomia. Para tumores primários menores do que 1 cm, sem metástases, alguns autores têm proposto ressecções sublobares pulmonares, obtendo-se, aparentemente, resultados semelhantes à lobectomia. Apesar dessas possíveis vantagens da CTVA, com resultados finais ainda a determinar, a toracotomia, em nosso meio, ainda permanece a forma mais comum para realizar a biópsia excisional e a preferencial para a ressecção pulmonar. Por sua vez, os avanços obtidos com o diagnóstico mais precoce do câncer pulmonar proporcionam a possibilidade de obter melhores resultados com a ressecção que, em várias séries, mostram uma sobrevida superior a 80%, em tumores menores que 2 cm de diâmetro. O diagnóstico do câncer pulmonar nessas menores dimensões faz parte do contexto da revisão e da nova estratificação do sistema TNM de estadiamento ora vigente, de modo a atender uma outra realidade que vem se descortinando.

REFERÊNCIAS

1. Henschke CI, Yankelevitz DF. CT screening for lung cancer. *Radiol. Clin. North Am.* 2000;38(3):487-95.
2. Girvin F, Ko JP. Pulmonary nodules: detection assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(4):1057-69.
3. Nunes RA. Estudo Volumétrico de Nódulos Pulmonares. 2004. Tese de Livre-Docência. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.
4. Silva EC, Silva AC, Paiva AC, Nunes RA. Diagnosis of lung nodule

- using Moran's index and Geary's coefficient in computerized tomography images. *Pattern Analysis and Applications* 2008; v. 2. p.89-99.
5. Silva EC, Silva AC, de Paiva AC, Nunes RA, Gattass M. Diagnosis of solitary lung nodules using the local form of Ripley's K function applied to three-dimensional CT data. *Comput Methods Programs Biomed* 2008;90(3):230-9.
 6. Swensen SJ. et al. Lung nodules enhancement at CT: Prospective findings. *Radiology* 1996;201:447.
 7. Schaefer JF, Schneider V, Volmer J, Wehrmann M, Aebert H, Friedel G, Vonthein R, Schick F, Claussen CD. Solitary pulmonary nodules: association between signal characteristics in dynamic contrast enhanced MRI and tumor angiogenesis. *Lung Cancer* 2006;53(1):39-49.
 8. Ohno Y, Koyama H, Takenaka D, Nogami M, Maniwa Y, Nishimura Y, Obayashi C, Sugimura K. Dynamic MRI, dynamic multidetector-row computed tomography (MDCT), and coregistered 2-(fluorine-18)-fluoro-2 deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET)/CT: comparative study of capability for management of pulmonary nodules. *J Magn Reson Imaging* 2008;27(6):1284-95.
 9. Mori T, Nomori H, Ikeda K, Kawanaka K, Shiraishi S, Katahira K, Yamashita Y. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/masses: comparison with positron emission tomography. *J Thorac Oncol* 2008;3(4):358-64.
 10. Martins RC, Almeida SA, Siciliano AA, Landesmann MC, Silva FB, Franco CA, Fonseca LM. Value of (18F)-FDG-PET/CT as a predictor of câncer in solitary pulmonary nodule. *J Bras Pneumol* 2008;34(7):473-80.
 11. Hsieh HJ, Lin SH, Lin KH, Lee CY, Chang CP, Wang SJ. The feasibility of 11c-methionine-PET in diagnosis of solitary lung nodules/masses when compared with 18-FDG-PET. *Ann Nucl Med* 2008;22(6):533-8.
 12. Geschwind JFH. Interventional radiology. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg AS (ed.). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 6 ed. p.690-707.
 13. Yankelevitz DF, Vazquez M, Henschke CI. Special techniques in transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules. *Radiol Clin North Am* 2000;38(2):267-279.
 14. Yamagami T, Iida S, Kato T, Tanaka O, Toda S, Kato D, Nishimura T. Usefulness of new automated cutting needle for tissue-care biopsy of lung nodules under CT fluoroscopic guidance. *Chest* 2003;124(1):147-54.
 15. Chen W, Chen L, Yang S, Chen Z, Oian G, Zhang S, Jing J. A novel technique for localization of small pulmonary nodules. *Chest* 2007;131(5):1526-31.