

**Artigo****Nódulo Pulmonar Solitário – manejo na prática clínica***Rafael Klas da Rocha Leal<sup>1</sup>***Resumo**

O câncer de pulmão é um permanente desafio a todos aqueles que se dedicam ao tratamento de patologias pulmonares em função de sua alta mortalidade. O diagnóstico precoce é a peça fundamental para a mudança destas estatísticas.

Ao longo dos últimos anos muitos avanços foram percebidos em termos de tratamento, com terapias cada vez mais personalizadas, porém pouco se modificou nos métodos diagnósticos. Os programas de rastreamento, embora já sabidamente necessários, ainda não se solidificaram em torno de um modelo ideal e a ecoendoscopia (EBUS) também, infelizmente, não é uma realidade disponível para a maioria.

Entretanto os nódulos pulmonares são cada vez mais frequentes na prática diária. O reconhecimento das características clínicas e radiológicas associadas à malignidade é fundamental para o correto manejo destas lesões com identificação precoce dos casos suspeitos e menor exposição a métodos e procedimentos desnecessários.

Palavras-chave: nódulo pulmonar; câncer de pulmão; nódulo pulmonar solitário; tomografia computadorizada de tórax

**Abstract**

Lung cancer is a permanent challenge to all those dedicated to the treatment of pulmonary diseases due to the high mortality. Early diagnosis is the key to changing these statistics.

Over the last few years many advances have been perceived in terms of treatment, with increasingly personalized therapies, but little has changed in diagnostic methods. The screening programs, while already known to be necessary, have not yet solidified around an ideal model, and echoendoscopy (EBUS) is also, unfortunately, not a reality available to most.

However, pulmonary nodules are becoming more frequent in daily practice. The recognition of clinical and radiological features associated with malignancy is fundamental for the correct management of these lesions with early identification of suspected cases and less exposure to unnecessary methods and procedures.

Key points: pulmonary nodule; lung cancer; solitary pulmonary nodule; chest ct

1. Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

**Endereço para correspondência:** Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) - Boulevard 28 de setembro nº 77 – Vila Isabel - Rio de Janeiro (RJ)  
CEP: 20551-030. Tel.: (21) 2868-8248

**Email:** rkrleal@gmail.com

## Introdução

O nódulo pulmonar solitário (NPS) é definido como uma opacidade com menos de 3 centímetros no seu maior diâmetro e circundada por parênquima pulmonar. Estas opacidades não devem estar associadas a alterações pulmonares como aumento de linfonodos, atelectasias ou processos infecciosos.

Os possíveis diagnósticos diferenciais do NPS são vastos e incluem desde lesões benignas como granulomas residuais até neoplasias malignas. É exatamente este extremo da doença que devemos estar atentos para o diagnóstico precoce.

O câncer de pulmão atualmente representa a neoplasia com os maiores índices de mortalidade, mesmo não sendo o mais prevalente em nenhum dos sexos. Estudos mostram que a mortalidade geral por neoplasias de pulmão ao final de 5 anos é de 84%<sup>1</sup>.

A ocorrência de nódulos pulmonares incidentais visualizados em tomografias realizadas por diferentes razões aumentou substancialmente nos últimos anos, decorrente da melhoria das imagens e do maior acesso ao método.

O "screening" para câncer de pulmão a partir do trabalho publicado pelo "National Lung Screening Trial (NLST)"<sup>2</sup> gerou um número ainda maior de NPS, tornando fundamental o melhor entendimento destas imagens. Os dados da literatura são variados mostrando que a incidência de nódulos pulmonares em exames de rastreamento pode flutuar entre 8% a 51%. Entre estes nódulos estima-se que a prevalência de tumores malignos seja entre 1% e 12%, dependendo da metodologia e, sobretudo da população estudada<sup>3-8</sup>.

O objetivo deste trabalho é abordar as diferentes características que possam sugerir malignidade frente a um NPS, auxiliando no manejo destas imagens na prática clínica diária.

## Diagnósticos Diferenciais

Diante de uma opacidade pulmonar a primeira questão é definir se a imagem corresponde a um NPS. Lesões pleurais ou mediastinais podem simular um NPS, principalmente quando vistas na radiografia de tórax.

Os diagnósticos diferenciais do NPS são amplos e contemplam lesões inflamatórias / infecciosas, tumores benignos, malformações vasculares entre outras.

A tabela 1 lista os principais diagnósticos diferenciais que devem ser considerados na avaliação inicial de um NPS.

Diagnósticos diferenciais para os nódulos pulmonares solitários
<b>Infeccioso:</b>
Pneumonia
Granulomas (tuberculose, fungo)
Abscesso pulmonar
<b>Vascular:</b>
Malformação arteriovenosa
Infarto pulmonar
Aneurisma de artéria pulmonar
<b>Inflamatório:</b>
Nódulo reumatoide
Sarcoideose
BOOP
<b>Congênito:</b>
Atresia brônquica
Cisto bronco gênico
<b>Neoplásico:</b>
Hamartoma (benigno)
Adenocarcinoma
Carcinoma epidermóide
Tumor carcinoide
Metástase pulmonar solitária
<b>Miscelânea:</b>
Atelectasia redonda
Linfonodo intrapulmonar
Impactação mucoide

Tabela 1. Diagnóstico diferencial dos nódulos pulmonares solitários

## Avaliação Clínica Inicial

Na análise de um NPS, devem ser consideradas as características da lesão, como discutiremos mais adiante, e fatores clínicos preditores de malignidade. Dados como idade, história de tabagismo, exposição a agentes carcinogênicos, fibrose pulmonar, história de neoplasia na família e neoplasias prévias podem auxiliar na avaliação de risco inicial<sup>9</sup>.

Ao longo dos anos, diversos estudos propuseram modelos com variáveis clínicas e radiológicas com o intuito de determinar as lesões malignas. A "American College of Chest Physicians" recomenda em suas diretrizes a utilização de modelos validados<sup>10</sup>.

O consenso britânico<sup>11</sup> identificou trinta estudos, com diferentes metodologias, que avaliaram características clínicas e radiológicas relacionadas com malignidade. Foram identificados quatro critérios clínicos e cinco radiológicos, como sendo preditores de malignidade (tabela 2).

Deppen e cols publicaram um modelo denominado TREAT (*Thoracic Research Evaluation And Treatment*), incorporando variáveis como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e tomografia com emissão de pósitrons (PET-TC). Os fatores mais associados com malignidade, segundo este estudo, foram idade, tamanho da lesão, crescimento do nódulo, história prévia de câncer e atividade metabólica ao PET-TC<sup>12</sup>.

Não existem na literatura estudos que comparem os nódulos pulmonares de acordo com a maneira como eles foram encontrados (protocolos de rastreamento x achados tomográficos). Desta forma a recomendação atual é para que os NPS sejam avaliados da mesma forma<sup>11</sup>.

Características Preditoras de Malignidade	
Clinicas	Radiológicas
Idade	Diâmetro do nódulo
Tabagismo ou história de tabagismo	Bordas espiculadas
Carga tabágica	Localização nos lobos superiores
Neoplasia extra pulmonar prévia	Indentação pleural
	Tempo de dobra do volume < 400 dias*

\* discutido mais adiante no texto.

**Tabela 2.** Características preditoras de malignidade dos NPS.

## Radiografia do Tórax

A radiografia do tórax continua em muitas ocasiões, o primeiro exame de imagem a identificar um NPS. Entretanto a especificidade e a sensibilidade deste método são sabidamente inferiores quando comparada a tomografia computadorizada (TC) do tórax<sup>13-14</sup>.

Um dos motivos para o menor rendimento do método é a sobreposição de estruturas ósseas como costelas, clavículas e escápulas. As regiões hilares e próximas ao diafragma e coração também representam áreas de maior dificuldade na visualização dos nódulos.

Técnicas que utilizam programas para supressão de estruturas ósseas ou subtração de dupla energia além da detecção de nódulos auxiliada por computador são ferramentas utilizadas para aumentar a capacidade de diagnóstico de nódulos em radiografia de tórax<sup>15-16</sup>.

Quando um NPS é detectado em uma radiografia de tórax a existência de exames anteriores para análise evolutiva da lesão é de grande importância. A estabilidade de uma lesão sólida por um período superior a dois anos sugere benignidade. No entanto, a complementação do estudo com um TC de tórax (com contraste venoso, se possível) deve ser considerada em todos os casos suspeitos.

## Tomografia Computadorizada

A tomografia de tórax deve ser o exame de escolha no segmento dos pacientes com NPS. Como mencionado anteriormente não é o objetivo deste trabalho discutir os diferentes formatos de rastreamento de câncer de pulmão, porém em todos os modelos a tomografia de tórax de baixa dose é o exame utilizado. Algumas características do NPS devem ser avaliadas em uma TC de tórax e serão discutidas a seguir.

## Densidade do nódulo

Os nódulos pulmonares podem ser classificados em três categorias de acordo com sua densidade: nódulos sólidos (ou com densidade de partes moles), nódulos subsólidos (ou parcialmente sólidos) e os nódulos em vidro fosco. Esta divisão se faz necessária, pois estas lesões apresentam comportamento e risco de malignidade diferentes.

Dados da literatura mostram que uma lesão em vidro fosco apresenta uma chance muito superior de se tratar de uma lesão maligna quando comparada a um

nódulo sólido<sup>18</sup>.

Uma imagem em vidro fosco que não desaparece em tomografia de controle pode corresponder uma hiperplasia adenomatosa atípica. Esta anomalia é considerada uma lesão pré maligna, precursora do adenocarcinoma in situ.

No grupo dos nódulos em vidro fosco o surgimento de uma área mais densa de permeio ao vidro fosco é forte preditor de malignidade e impõe uma abordagem mais agressiva.

Calcificação em um NPS é classicamente associada a nódulos benignos. Existem quatro padrões de calcificação bem documentados: difusa, central, lamelar e em "pipoca". As três primeiras são associadas a infecções como tuberculose e histoplasmose, enquanto a última é mais relacionada aos hamartomas<sup>19</sup>. Embora seja raro um NPS com calcificação pode representar uma metástase de um tumor produtor de material ósseo como o osteosarcoma.

A presença de gordura no interior do NPS é ligada a tumores benignos (hamartomas), apesar de pacientes com liposarcoma ou tumores de células renais poderem apresentar metástases pulmonares isoladas com esta densidade. Outro diagnóstico diferencial em um contexto clínico compatível é a pneumonia lipóide<sup>20</sup>.

Lesões sólidas com pequenos infiltrados em vidro fosco ao redor geralmente representam alterações benignas, associadas a processos inflamatórios e/ou infecciosos. O assim chamado sinal do halo pode raramente corresponder a áreas de hemorragia de tumores hipervasculares como os melanomas<sup>21</sup>.

## Tamanho

O tamanho do NPS é uma informação importante que está diretamente relacionada com o risco de malignidade. Lesões com mais de três centímetros de diâmetro tem uma chance superior a 90% de serem malignas e não mais se enquadram na denominação de nódulo. Por outro lado imagens com menos de 5 mm ou volume inferior a 80 mm<sup>3</sup> possuem risco menor que 1% de malignidade e de acordo com a literatura não necessitam de acompanhamento radiológico<sup>22-23</sup>. Estes dados, entretanto não devem ser aplicados em pacientes com neoplasia prévia, uma vez que a incidência de malignidade nesta população torna-se mais elevada.

Atualmente a medição do volume do nódulo tem se mostrado mais fidedigna que a simples medição de seu diâmetro. Diversos programas são capazes de calcular o volume do nódulo sem aumentar o tempo ou a dose de radiação do exame. Com a facilidade na mensuração do volume dos nódulos surgiu o conceito de tempo de dobra do volume (TDV). Este valor representa o tempo (expresso em dias) que um nódulo dobra seu volume. Devemos

lembrar que para ter seu volume dobrado é necessário um aumento de apenas 25% no diâmetro.

Nódulos com um TDV muito curto (em geral menos de 20 dias) possuem uma grande chance de serem lesões inflamatórias. O mesmo raciocínio vale para TDV longos, superiores a 730 dias. Um NPS que apresente um TDV na faixa intermediária deve ser considerado suspeito. Alguns estudos demonstraram que o TDV médio dos nódulos malignos é em torno de 100 dias<sup>24-25</sup>.

O TDV como parâmetro para auxiliar na detecção dos nódulos malignos deve ser utilizada com cautela nos NPS subsólidos ou nos nódulos em vidro fosco. Primeiro por ser mais difícil determinar o volume correto da lesão, uma vez que as bordas são menos precisas. Diversos estudos demonstraram que estas lesões apresentam velocidades de crescimento diferenciadas. Kakinuma e cols publicou um estudo prospectivo onde acompanhou 795 pacientes com 1229 nódulos subsólidos. Os resultados do trabalho mostraram que estes nódulos devem ser acompanhados por no mínimo 3 anos, considerando que 26% das lesões apresentou crescimento após este período com um TDV superior a 1000 dias<sup>26</sup>.

## Cavitações

As cavitações podem estar presentes tanto em nódulos benignos como tuberculose e infecções fúngicas como em lesões malignas.

Outros possíveis diagnósticos diferenciais benignos são pequenos abscessos pulmonares, nódulos ligados a doenças autoimunes e áreas de infarto pulmonar.

Quando associado a neoplasias malignas a cavitação ocorre por necrose da região central do nódulo. O tipo histológico de câncer de pulmão que mais apresenta cavitações é o carcinoma escamoso.

A espessura da parede da cavidade também deve ser observada. Paredes finas com menos de 5 mm são sugestivas de doença benigna, por outro lado paredes mais espessas (mais de 15 mm) sugerem nódulos malignos. Estes dados, porém, tem baixo valor preditivo e devem ser analisado com cautela dentro do contexto clínico do paciente<sup>27</sup>.

## Tomografia com Emissão de Pósitrons (PET)

O PET e, sobretudo o PET associado à TC (PET-TC) são opções de imagem já bastante difundidas e estudadas na literatura mundial. O método é baseado no uso de um radiofármaco (flúor-2-deoxy-D-glicose – FDG) que depois de injetado no corpo do paciente irá se concentrar de forma mais intensa onde houver maior metabolismo celular.

A captação focal do FDG é medida de forma semiquantitativa e expressa como o valor de SUV ( "standardized uptake value"). Quanto maior o SUV de uma lesão

maior a atividade metabólica que ela apresenta.

Uma revisão de sete estudos prospectivos avaliando a acurácia do método para diagnóstico de nódulos pulmonares malignos encontrou sensibilidade de 79% a 100%, enquanto a especificidade pode variar entre 40 e 90%. Os autores sugerem que esta variação grande ocorreu essencialmente na seleção dos grupos estudados. Maior prevalência de doença granulomatosa, lesões em vidro fosco e nódulos menores que 1 cm foram elementos associados a menor acurácia<sup>28</sup>.

As doenças granulomatosas, por apresentarem um intenso processo inflamatório representam uma fonte importante de resultados falsos positivos. Dado a alta prevalência de tuberculose e outras doenças como sarcoidose e histoplasmose, a simples presença de um nódulo positivo ao PET não deve ser sinônima de doença maligna.

Por outro lado existem causas possíveis de falsos negativos. A capacidade de resolução dos aparelhos atuais limita a utilização do PET em nódulos menores que 10 mm<sup>11</sup>. Os tumores carcinoides são classicamente descritos como lesões não captantes ao PET. Nódulos subsólidos e principalmente os nódulos em vidro fosco são lesões possíveis de não serem captadas pelo PET mesmo se tratando de tumores malignos. Veronesi e cols em análise de uma coorte de 157 pacientes encontraram cinco dos seis nódulos em vidro fosco como sendo falsos negativos ao PET<sup>29</sup>.

## Conclusão

O manejo do NPS continua sendo um grande desafio na prática clínica diária. Modelos clínicos de avaliação de risco podem ajudar na avaliação inicial. A TC de tórax é o exame de maior impacto para avaliação do NPS e ultimamente o PET vem ganhando mais espaço na detecção precoce do câncer de pulmão. Estudos de farmacoeconomia sugerem que o PET é financeiramente justificável por diminuir a incidência de procedimentos desnecessários. Por fim, é necessário salientar que mesmo diante de todas as evidências, o diagnóstico de malignidade depende de patologia e que diante de um cenário de tratamentos personalizados e métodos diagnósticos menos invasivos todos os recursos disponíveis devem ser utilizados para a correta definição de um nódulo pulmonar solitário.

## Referências

- American Cancer Society. What are the key statistics about lung cancer? Available at: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-key-statistics>.
- Aberle DR, Adams AM, Beg CD, et al. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
- Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:94S-107S.
- Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004;126:114-21.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci* 2001;952:124-34.
- Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:508-13.
- Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-61.
- Truong MT, Ko JP, Rossi SE, et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics* 2014;34:1658-79.
- Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e93S-e120S.
- Callister MEJ, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70:ii1-54.
- Deppen SA, Blume JD, Aldrich MC, et al. Predicting Lung Cancer Prior to Surgical Resection in Patients with Lung Nodules. *J Thorac Oncol* 2014;9:1477-1484
- Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369:920-31.
- Doo KW, Kang EY, Yong HS, et al. Comparison of chest radiography, chest digital tomosynthesis and low dose MDCT to detect small ground-glass opacity nodules: an anthropomorphic chest phantom study. *Eur Radiol* 2014;24:3269-76.
- Schalekamp S, van Ginneken B, Koedam E, et al. Computer-aided detection improves detection of pulmonary nodules in chest radiographs beyond the support by bone-suppressed images. *Radiology* 2014;272:252-61.
- Szucs-Farkas Z, Schick A, Cullmann JL, et al. Comparison of dual-energy subtraction and electronic bone suppression combined with computer-aided detection on chest radiographs: effect on human observers' performance in nodule detection. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:1006-13.
- Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancer. *Lancet Oncol* 2014;15:1342-50.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1053-7.
- Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW Jr, et al. Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology* 1986;160:313-7.
- Muram TM, Aisen A. Fatty metastatic lesions in 2 patients with renal clear-cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:869-70.
- Shrot S, Schachter J, Shapira-Frommer R, et al. CT halo sign as an imaging marker for response to adoptive cell therapy in metastatic melanoma with pulmonary metastases. *Eur Radiol* 2014;24:1251-6.
- Foley PW, Hamaad A, El-Gendi H, et al. Incidental cardiac findings on computed tomography imaging of the thorax. *BMC research notes* 2010;3:326.
- Zhao YR, van Ooijen PM, Dorrius MD, et al. Comparison of three software systems for semi-automatic volumetry of pulmonary nodules on baseline and follow-up CT examinations. *Acta Radiol* 2014;55:691-8.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, et al. Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times. *Radiology* 2012;263:578-83.
- Revel MP, Merlin A, Peyrard S, et al. Software volumetric evaluation of doubling times for differentiating benign versus malignant pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:135-42.
- Kakinuma R, Noguchi M, Ashizawa K et al. Natural history of pulmonary subsolid nodules: A prospective multicenter study. *J Thorac Oncol* 2016;7:1012-1028
- Woodring JH, Fried AM. Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: a follow-up study. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:473-4.
- Chang CF, Rashtian A, Gould MK. The use and misuse of positron emission tomography in lung cancer evaluation. *Clin Chest Med* 2011;32:149-62
- Veronesi G, Bellomi M, Veronesi U, et al. Role of positron emission tomography scanning in the management of lung nodules detected at baseline computed tomography screening. *Ann Thorac Surg* 2007;84:959-66.



# ONCOLOGIA GRUPO COI

Cuidado integral do diagnóstico ao tratamento.

Integral porque oferecemos tudo de que o paciente precisa. Integrado porque trabalhamos juntos de verdade. Cirurgiões, oncologistas, radio-oncologistas, patologistas, todos envolvidos em cada caso e sempre em busca de uma solução. É o cuidado e a força que seu paciente precisa para vencer essa luta.

Conheça todas as unidades do COI

[grupocoi.com.br](http://grupocoi.com.br)

- Barra I
- Barra II

- Botafogo I
- Botafogo II

- Niterói
- Nova Iguaçu



Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ

