

Nódulo pulmonar solitário e ¹⁸F-FDG PET/CT. Parte 2: acurácia, custo-efetividade e recomendações atuais*

Solitary pulmonary nodule and ¹⁸F-FDG PET/CT. Part 2: accuracy, cost-effectiveness, and current recommendations

Marcos Pretto Mosmann¹, Marcelle Alves Borba², Francisco Pires Negromonte de Macedo², Adriano de Araujo Lima Liguori², Arthur Villarim Neto³, Kenio Costa de Lima⁴

Mosmann MP, Borba MA, Macedo FPN, Liguori AAL, Villarim Neto A, Lima KC. Nódulo pulmonar solitário e ¹⁸F-FDG PET/CT. Parte 2: acurácia, custo-efetividade e recomendações atuais. Radiol Bras. 2016 Mar/Abr;49(2):104–111.

Resumo O nódulo pulmonar solitário corresponde a um achado radiológico comum, cuja detecção ocorre frequentemente de forma incidental. A investigação desta entidade permanece complexa, uma vez que existem sobreposições entre as características dos processos benignos e malignos no seu diagnóstico diferencial. Atualmente, muitas estratégias estão disponíveis para a avaliação do nódulo pulmonar solitário, e o objetivo principal consiste em caracterizar da melhor forma possível as alterações benignas, não expondo os pacientes aos riscos de métodos invasivos, e detectar corretamente os casos de câncer de pulmão, não retardando potencial tratamento curativo. O foco deste estudo é revisar a avaliação do nódulo pulmonar solitário, discutindo o papel atual da tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluordesoxiglicose, apresentar sua acurácia e custo-efetividade, bem como salientar as recomendações atuais do exame neste cenário.

Unitermos: Nódulo pulmonar solitário; Tomografia por emissão de pósitrons.

Abstract A solitary pulmonary nodule is a common, often incidental, radiographic finding. The investigation and differential diagnosis of solitary pulmonary nodules remain complex, because there are overlaps between the characteristics of benign and malignant processes. There are currently many strategies for evaluating solitary pulmonary nodules. The main objective is to identify benign lesions, in order to avoid exposing patients to the risks of invasive methods, and to detect cases of lung cancer accurately, in order to avoid delaying potentially curative treatment. The focus of this study was to review the evaluation of solitary pulmonary nodules, to discuss the current role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography, addressing its accuracy and cost-effectiveness, and to detail the current recommendations for the examination in this scenario.

Keywords: Solitary pulmonary nodule; Positron-emission tomography.

INTRODUÇÃO

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 18-fluordesoxiglicose (¹⁸F-FDG) tem sido extensamente avaliada em pacientes que se apresentam com nódulo pulmonar solitário indeterminado.

Nesta revisão da literatura, buscamos referências sobre a acurácia e custo-efetividade do método neste cenário a partir de bancos de dados eletrônicos Medline e SciELO, com os termos “solitary pulmonary nodule” e “nódulo pulmonar”,

respectivamente, além de inclusão de outros artigos considerados relevantes pelos autores. Na sequência, discutimos as recomendações atuais da investigação desta entidade.

ESTUDOS DE ACURÁCIA

Gould et al. publicaram, em 2001, uma metanálise de estudos de ¹⁸F-FDG PET em lesões pulmonares (nódulos pulmonares e massas pulmonares), em que 40 estudos preencheram os critérios de inclusão. A média de idade variou entre 55,5 e 70,8 anos. A mediana da prevalência de malignidade foi 72,5% (variação interquartil: 65–82,8%). Para as lesões pulmonares de quaisquer dimensões, a sensibilidade foi 96,8% (intervalo de confiança [IC] 95%: 95,0–98,0%) em um ponto em que a curva ROC (*receiver operating characteristic*) correspondia a uma média de especificidade de 77,8%. Já para os nódulos pulmonares, o valor da sensibilidade foi 94,2% (IC 95%: 89,1–97,0%) em um ponto em que a curva ROC apresentava especificidade de 83,3%. Esse estudo incluiu um total de 450 nódulos pulmonares, porém, muitos dos trabalhos selecionados apresentavam limitações metodológicas, como pequeno número de pacientes, falta de cegamento e possíveis vieses de seleção⁽¹⁾.

* Trabalho realizado na Liga Norte Riograndense Contra o Câncer e na Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Natal, RN, Brasil.

1. Mestre, Médico Nuclear da Liga Norte Riograndense Contra o Câncer, Natal, RN, Brasil.

2. Médicos Radiologistas da Liga Norte Riograndense Contra o Câncer, Natal, RN, Brasil.

3. Doutor, Médico Nuclear da Liga Norte Riograndense Contra o Câncer, Natal, RN, Brasil.

4. Pós-Doutor, Professor da Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Marcos Pretto Mosmann. Avenida Senador Salgado Filho, 1787, Lagoa Nova. Natal, RN, Brasil, 59056-000. E-mail: mosmann@gmail.com.

Recebido para publicação em 21/2/2014. Aceito, após revisão, em 14/10/2014.

Fletcher et al. realizaram estudo prospectivo com o objetivo de comparar a acurácia da PET com a tomografia computadorizada (TC) na caracterização dos nódulos pulmonares, porém, com maior rigor metodológico. O estudo incluiu 532 pacientes com nódulo identificado em radiografia de tórax. Destes, 344 foram avaliados nos resultados finais por confirmação diagnóstica. A sensibilidade e especificidade foram: para a PET, 91,7% (IC 95%: 86,6–95,0%) e 82,3% (IC 95%: 75,4–87,6%), respectivamente; e para a TC, 95,6% (IC 95%: 91,3–97,9%) e 40,6% (IC 95%: 33,0–48,7%), respectivamente. A análise pela curva ROC confirmou que a PET apresenta maior acurácia em relação à TC. Além disso, a PET classificou corretamente 58% dos nódulos benignos que foram incorretamente apontados como malignos pela TC⁽²⁾.

Grgic et al. avaliaram, em estudo retrospectivo com 140 pacientes, o risco individual de malignidade a partir da análise de interpretação visual da ¹⁸F-FDG PET e com diferentes limiares de SUVmax (*standardized uptake value*). Os valores de SUVmax foram maiores nos nódulos malignos em relação aos benignos (SUVmax: $9,7 \pm 5,5$ vs. $2,6 \pm 2,5$; $p < 0,01$). Mais de 90% dos nódulos pulmonares com SUVmax $< 2,0$ revelaram-se benignos (sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo (VPN) de 96,0%, 55,0% e 92%, respectivamente). A maior acurácia diagnóstica foi obtida com limiar de SUVmax = 4 (sensibilidade, especificidade e acurácia de 85,0%). Os valores de interpretação visual corresponderam a 94% de sensibilidade, 70% de especificidade e 84% de acurácia. Além destes resultados, os valores de SUVmax $\geq 9,5$ mostraram-se preditores de menor sobrevivência⁽³⁾.

Com o objetivo de avaliar a acurácia da PET em nódulos pulmonares com SUVmax $< 2,5$, um desafio diagnóstico diante da sobreposição de processos benignos e malignos, Hashimoto et al. analisaram, retrospectivamente, 43 pacientes. A captação do ¹⁸F-FDG foi graduada pelo método visual (ausente, tênue, moderado ou intenso) e pelo método semi-quantitativo. Utilizando como ponto de corte nódulos considerados como tênue captação, todos os nódulos malignos foram identificados (sensibilidade de 100%, especificidade de 63%, valor preditivo positivo (VPP) de 62% e VPN de 100%). Com limiar de SUVmax = 1,59, os resultados demonstraram sensibilidade de 81%, especificidade de 85%, VPP de 77% e VPN de 89%⁽⁴⁾.

Vários fatores influenciam a resolução espacial dos equipamentos de PET, que atualmente se encontra em torno de 5–7 mm⁽⁵⁾. O contraste da lesão diminui em processos com diâmetro menor que o dobro da resolução espacial do sistema utilizado⁽⁵⁾. Herder et al. abordaram esta questão em estudo retrospectivo de 36 nódulos pulmonares com diâmetro ≤ 1 cm. Os resultados obtidos foram: sensibilidade de 93%, especificidade de 77%, VPP de 72% e VPN de 94%. É importante salientar que apenas 8 dos 36 nódulos tinham diâmetro $\leq 0,8$ cm, sugerindo que novos estudos nesta linha são necessários para comprovar o impacto da PET neste cenário⁽⁵⁾.

Além das dimensões do nódulo pulmonar solitário, outra variável que deve ser considerada para o desempenho

diagnóstico da PET é o grau do comportamento metabólico de diferentes neoplasias, uma vez que algumas podem conferir resultado falso-negativo. Yap et al. demonstraram que a PET apresentou sensibilidade de apenas 33% para os pacientes com carcinoma bronquioloalveolar puro sem componente invasivo⁽⁶⁾.

Outros pesquisadores apresentaram resultados em relação a diferentes subgrupos de pacientes. Evangelista et al. avaliaram a utilização da PET/CT na investigação de nódulos pulmonares em 29 pacientes com diagnóstico de câncer de mama. Para os nódulos $\geq 0,8$ cm, o método apresentou valores de sensibilidade de 77%, especificidade de 85%, VPP de 85%, VPN de 69% e acurácia de 80%⁽⁷⁾. Cistaro et al. estudaram 18 pacientes pediátricos com diagnóstico de sarcomas ósseos. O método de análise visual do exame PET/CT apresentou sensibilidade de 90,3%, especificidade de 87,5%, VPP de 87,5%, VPN de 90,3% e acurácia de 88,9%⁽⁸⁾. Kagna et al. estudaram pacientes definidos como de alto risco para câncer de pulmão quanto à investigação de nódulo pulmonar com ¹⁸F-FDG PET/CT e obtiveram os seguintes resultados para a análise visual: sensibilidade de 94%, especificidade de 70%, VPP de 66%, VPN de 95% e acurácia de 80%⁽⁹⁾.

Uma técnica que vem sendo avaliada em nódulos pulmonares é a obtenção de imagens complementares tardias, com comparação dos SUVs na primeira etapa (aproximadamente 60 minutos após a injeção do ¹⁸F-FDG) e em um segundo momento (aproximadamente 120 minutos após a injeção). Matthies et al. avaliaram 36 pacientes com esta modalidade. Os SUVs dos nódulos malignos foram $3,66 \pm 1,95$ (scan 1) e $4,43 \pm 2,43$ (scan 2), ao passo que em nódulos benignos foram $1,14 \pm 0,64$ e $1,11 \pm 0,7$, respectivamente. Houve aumento significativo de $20,5\% \pm 8,1\%$ nos nódulos malignos ($p < 0,01$). Com um limiar de SUV de 2,5 na primeira etapa, obteve-se sensibilidade de 80% e especificidade de 94%. Adicionando-se um valor de aumento de SUV de 10% entre as duas aquisições, a sensibilidade passou para 100% e a especificidade diminuiu para 89%⁽¹⁰⁾.

Esses resultados não se confirmaram em estudos subsequentes em áreas endêmicas para tuberculose. Chen et al. incluíram 31 nódulos pulmonares com SUV $< 2,5$ para avaliar a acurácia da PET em duas fases. Um aumento de mais de 10% no SUV foi observado em 60% dos nódulos benignos e em 62% dos nódulos malignos, com valores de sensibilidade de 62%, especificidade de 40% e acurácia de 52%⁽¹¹⁾. Um estudo realizado em população sul-africana avaliou 30 pacientes por ¹⁸F-FDG PET/CT em duas fases e obteve resultados sugerindo que este método não permite distinguir nódulo pulmonar maligno de tuberculoma. As medianas do SUVmax para lesões malignas, tuberculomas e outras condições benignas foram, respectivamente, 6,7 (percentil 25–75: 3,2–13,1%), 7,6 (percentil 25–75: 5,9–12,7%) e 1,4 (percentil 25–75: 0,9–1,8%), sendo os valores de SUVmax dos tuberculomas significativamente maiores do que as outras lesões benignas ($p < 0,05$). As medianas de variação entre os SUVmax nas duas etapas para lesões malignas, tuberculomas

e outros processos benignos foram 19,5% (percentil 25–75: 12,9–41,5%), 13% (percentil 25–75: 5,9–22,7%) e –11,3% (percentil 25–75: –25,3–10,1%), ou seja, sem diferença significativa entre tuberculose e doença maligna. Utilizando como ponto de corte um SUVmax = 2,5, os valores obtidos de sensibilidade e especificidade foram 85,7% e 25%, respectivamente, ao passo que, excluindo os tuberculomas, estes valores passaram a 85,7% e 100%, mais próximos dos demais dados da literatura internacional⁽¹²⁾. Kim et al. também abordaram este assunto, incluindo 25 pacientes com tuberculoma avaliados com ¹⁸F-FDG PET/CT em duas fases. Tuberculoma pulmonar ativo foi definido com base em diagnóstico confirmado por cultura positiva no escarro, lavado broncoalveolar e/ou reação em cadeia de polimerase. Por outro lado, não houve confirmação diagnóstica no grupo tuberculoma inativo, e dessa forma outras doenças se apresentando como nódulo pulmonar podem ter sido incluídas. Tuberculomas ativos mostraram aumento significativo dos valores de SUVmax (ativo = 2,3 ± 0,75 e inativo = 0,79 ± 0,15) e, também, acréscimo na variação do SUVmax (ativo = 8,07% ± 7,77% e inativo = –3,83% ± 6,59%) em relação aos inativos⁽¹³⁾. Mais recentemente, uma metanálise incluindo oito estudos demonstrou que o exame ¹⁸F-FDG PET/CT possui acurácia semelhante utilizando-se tanto protocolo usual como protocolo em dois tempos, sendo que o último apresenta especificidade um pouco maior⁽¹⁴⁾.

Martins et al., em estudo prospectivo conduzido no Rio de Janeiro, incluíram 32 pacientes com resultados que diferiram dos demais realizados em zonas endêmicas para tuberculose. Obtiveram prevalência de malignidade de 40,6%, e utilizando um limiar de SUVmax = 2,5, os valores foram: sensibilidade de 92,9%, especificidade de 72,2%, VPP de 72,2%, VPN de 92,9% e acurácia de 81,2%⁽¹⁵⁾.

Tsushima et al. avaliaram a acurácia da ¹⁸F-FDG PET/CT em nódulos pulmonares solitários com componente não sólido em população japonesa (53 pacientes). Com um limiar de SUVmax = 1,5, o desempenho diagnóstico obtido foi: sensibilidade de 100%, especificidade de 96,4%, VPP de 96,2%, VPN de 100% e acurácia de 100%⁽¹⁶⁾.

Um trabalho coreano, com o objetivo de comparar os parâmetros diagnósticos da PET/CT, com TC apenas ou PET apenas, avaliou, retrospectivamente, 100 nódulos pulmonares, com uma prevalência de malignidade de 40%. Três radiologistas, independentemente, avaliaram os nódulos pulmonares com estas três modalidades. Os valores de sensibilidade para TC, PET e PET/CT foram 82%, 88% e 88%, respectivamente, e os valores de especificidade foram 66%, 71% e 77%, respectivamente. Os valores de acurácia foram 72%, 78% e 81%, respectivamente, os do VPP foram 61%, 67% e 72%, e os do VPN, 84%, 90% e 90%, respectivamente. A PET/CT, portanto, apresentou melhor especificidade em comparação com a PET ou a TC isoladamente ($p < 0,05$). O SUVmax nos processos malignos e benignos foi 8,2 ± 4,5 e 3,4 ± 2,9 ($p < 0,001$)⁽¹⁷⁾. Kim et al. publicaram trabalho com método semelhante, em população norte-americana,

avaliando, retrospectivamente, 42 pacientes. Os valores para TC, PET e PET/CT foram, respectivamente: sensibilidade de 93%, 69% e 97%, especificidade de 31%, 85% e 85%, VPP de 75%, 91% e 93%, VPN de 67%, 55% e 92%, e acurácia de 74%, 74% e 93%. Em resumo, a combinação da imagem anatômica e metabólica resultou em significativa melhora da acurácia na caracterização de nódulos pulmonares⁽¹⁸⁾.

Um grupo israelense, em avaliação da acurácia da PET/CT em nódulos pulmonares (56 pacientes), obteve os seguintes resultados utilizando o método qualitativo: sensibilidade de 96%, especificidade de 83%, VPP de 84%, VPN de 96% e acurácia de 89%⁽¹⁹⁾. Um trabalho retrospectivo com 209 pacientes, realizado na Turquia, também avaliou a acurácia do exame ¹⁸F-FDG PET/CT no diagnóstico diferencial de doença benigna e maligna. Nesse estudo, um SUVmax = 4 apresentou a melhor distinção entre as doenças (sensibilidade de 84,0%, especificidade de 70,0%, VPP de 81,8%, VPN de 73,0% e acurácia de 78,4%)⁽²⁰⁾.

A respiração do paciente, durante o período de aquisição das imagens da PET, é um fator que pode determinar artefatos, geralmente cursando com um aumento do volume da lesão e também uma redução na sua captação⁽²¹⁾. Werner et al. abordaram essa questão em um estudo com 18 pacientes, avaliando o tamanho e a captação das lesões utilizando protocolo padrão e protocolo com inclusão de sincronização respiratória. Esses autores demonstraram que com a incorporação da técnica proposta houve redução da área da lesão de 15,5% ($p = 0,014$), da dimensão axial de 10,3% ($p = 0,007$) e do volume de 44,5% ($p = 0,025$). Também ocorreu um incremento no SUVmax de 22,4% ($p < 0,001$). Apesar desses resultados, são necessários mais estudos que avaliem se esse método modificará a acurácia do exame, compensando os custos e as dificuldades operacionais da sincronização respiratória⁽²¹⁾.

Outra modalidade de imagem que merece menção é a TC dinâmica com contraste. Swensen et al.⁽²²⁾ avaliaram, em um estudo prospectivo, 550 nódulos pulmonares indeterminados. Destes, 356 foram incluídos por preencherem os critérios de inclusão e terem seguimento adequado para definição diagnóstica. Com um limiar de realce tardio de 15 unidades Hounsfield (UH), os autores obtiveram os seguintes valores diagnósticos: sensibilidade de 98%, especificidade de 58%, acurácia de 77%, VPP de 68% e VPN de 96%, ou seja, um acréscimo ≤ 15 UH apresentou ser forte preditor de benignidade nesta população. É importante salientar que, embora o estudo seja multicêntrico, discute-se a generalização dos resultados obtidos para áreas endêmicas de tuberculose, diante da pequena inclusão destes pacientes no estudo. Além disso, o método apresenta algumas limitações, como, por exemplo, não poder ser realizado em pessoas alérgicas ao agente de contraste, nas com insuficiência renal, bem como problemas técnicos de injeção e de falha de registro pela respiração. Christensen et al.⁽²³⁾ compararam a avaliação de nódulo pulmonar solitário com TC dinâmica com realce tardio e ¹⁸F-FDG PET. Foram incluídos 42

nódulos, com frequência de malignidade de 60%. Para a TC dinâmica, os valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram, respectivamente, 100%, 29%, 68% e 100%, e para a avaliação qualitativa da PET foram, respectivamente, 96%, 76%, 86% e 93%. Outro estudo⁽²⁴⁾ comparou a acurácia diagnóstica da TC dinâmica com a ¹⁸F-FDG PET/CT. Utilizando um limiar de acréscimo ≥ 25 UH sugerindo lesão maligna, os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP e VPN foram 81%, 93%, 85%, 96% e 71%, e para a PET/CT foram 96%, 88%, 93%, 94% e 92%, respectivamente.

A ressonância magnética (RM) também tem sido avaliada quanto à investigação de nódulos pulmonares. Stolzmann et al., em um estudo prospectivo com 40 pacientes, compararam a taxa de detecção, a localização e o tamanho de nódulos pulmonares utilizando três modalidades: TC de baixa dose, PET e RM⁽²⁵⁾. As taxas de detecção foram similares ($p > 0,05$), tendo a TC demonstrado 66 nódulos em 34 pacientes (85%) e a RM detectado 58 nódulos em 33 pacientes (83%). Além disso, o tamanho dos nódulos foi significativamente menor na RM. Com o desenvolvimento de equipamentos híbridos PET/RM, talvez haja a possibilidade da investigação de nódulos com essa modalidade, entretanto, estudos mais robustos são necessários para comparação entre PET/CT e PET/RM nesse cenário.

ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE

Os sistemas de saúde, com recursos financeiros limitados em sua maioria, enfrentam a difícil tarefa de ter de decidir onde alocar seus investimentos, muitas vezes em detrimento de gastos em outras áreas. Estudos de custo-efetividade têm sido amplamente aceitos e utilizados com o objetivo de responder, com a melhor evidência disponível, questões desta natureza⁽²⁶⁾.

Gambhir et al.⁽²⁷⁾ criaram um modelo de análise de decisão comparando diferentes estratégias: *wait and watch*, na qual todos os pacientes eram avaliados por radiografia ou TC de tórax seriadas para determinar se o nódulo apresentava taxa de crescimento maligno, selecionando, assim, os pacientes para biópsia ou cirurgia; cirurgia, em que todos os pacientes eram submetidos a toracotomia para remover o nódulo, se ressecável; TC de tórax, em que os pacientes realizavam TC de alta resolução antes da decisão de biópsia ou cirurgia; TC e PET, em que ambas as modalidades eram realizadas antes da decisão de biópsia e cirurgia. O caso base para a análise inicial foi um homem branco de 64 anos, tabagista (1,5 carteira/dia), com um nódulo de 2,5 cm e expectativa de vida de 14,8 anos (probabilidade pré-teste de 0,83). Foram incluídos os custos de acordo com reembolso do Medicare, e a efetividade conforme a expectativa de vida média. O valor incremental de custo-efetividade (*incremental cost-effectiveness ratio* – ICER) foi calculado para comparar cada estratégia em relação à estratégia menos invasiva (*wait and watch*). Analisando os ICERs calculados com um limiar de 50.000 dólares como o custo aceitável por ano de vida salva, obtiveram-se os seguintes resultados: a estratégia

wait and watch foi a que apresentou melhor relação custo-efetividade em pacientes com probabilidade pré-teste baixa de malignidade (até 0,12); em pacientes com probabilidade intermediária de malignidade (de 0,12 a 0,69), a melhor estratégia foi TC e PET; nos pacientes com probabilidade entre 0,69 e 0,90, sobressaiu a estratégia com TC de tórax; e nos pacientes com probabilidade acima de 0,90, a estratégia mais custo-efetiva foi a cirurgia. Análise de sensibilidade reduzindo em 15% os parâmetros diagnósticos da PET ainda manteve a estratégia TC e PET como custo-efetiva em uma faixa de probabilidades pré-teste entre 0,17 e 0,45.

Dietlein et al.⁽²⁸⁾ publicaram, em 2000, um modelo sob a perspectiva do sistema de saúde alemão e utilizaram uma árvore de decisão diferente da proposta por Gambhir et al. Nessa análise, a avaliação inicial do nódulo pulmonar solitário já incluía radiografia e a TC de tórax. As diferentes estratégias avaliadas foram: *wait and watch*, com TCs seriadas em 3, 6, 12, 18 e 24 meses; biópsia, assumindo-se biópsia transtorácica guiada por TC; cirurgia; e PET. Outra característica peculiar no trabalho de Dietlein et al. foi incluir, na estratégia PET, não apenas os valores diagnósticos do nódulo pulmonar, mas também decisões a partir do estadiamento mediastinal. Os custos foram obtidos de acordo com o reembolso do sistema de saúde nacional, ao passo que, para efetividade, foram buscados dados secundários na literatura de acordo com a expectativa de vida conforme o diagnóstico e comorbidades associadas. Para comparação entre as estratégias foi calculado o ICER. Aplicando um limiar proposto de 50.000 euros por ano de vida salva e variando a probabilidade de malignidade do nódulo, obtiveram-se os seguintes resultados: comparando-se com a estratégia *wait and watch*, a estratégia PET apresentou melhor ICER em uma faixa de probabilidades variando entre 0,10 e 0,70; nos pacientes com probabilidade de 0,5, a estratégia *wait and watch* apresentou-se como mais custo-efetiva; nos pacientes com alta probabilidade de câncer (entre 0,75 e 0,95), a estratégia cirúrgica apresentou o melhor ICER.

Em 2003, Gould et al.⁽²⁹⁾ apresentaram um modelo de decisão com importantes diferenças em relação aos anteriores. O trabalho avaliou 40 combinações plausíveis de 5 intervenções diagnósticas: TC, FDG-PET, biópsia, cirurgia e *watchful waiting*. A população alvo incluiu pacientes adultos com nódulo não calcificado na radiografia de tórax. Pela primeira vez foi utilizado modelo de Markov para estimar os desfechos de longo prazo, bem como os custos para os pacientes com nódulos pulmonares malignos e benignos. O estudo foi conduzido sob a perspectiva da sociedade em população norte-americana. Os valores de efetividade usados passaram a ser anos de vida ajustado por qualidade (*quality adjusted life years* – QALYs). Os principais resultados demonstrados foram: 1) a efetividade e a custo-efetividade das diferentes estratégias de manejo do nódulo pulmonar solitário dependem da probabilidade pré-teste de malignidade e, em menor extensão, do risco de complicações cirúrgicas; 2) TC de tórax é recomendada como teste inicial em praticamente

todas as circunstâncias, exceto quando a probabilidade pré-teste é muito alta; 3) o uso não seletivo da FDG PET é altamente efetivo para auxiliar no diagnóstico do nódulo pulmonar, porém, esta modalidade se mostra mais custo-efetiva ao ser usada quando os valores pré-teste são discordantes da TC de tórax, ou seja, em probabilidades pós-teste intermediárias; 4) o uso agressivo de biópsia e cirurgia é altamente efetivo e custo-efetivo após a obtenção dos resultados de imagem. A análise de sensibilidade demonstrou que diferentes probabilidades pós-teste (após TC de tórax) alteram a estratégia, com melhor relação custo-efetividade. Em probabilidades pós-teste muito baixas (< 2%), a estratégia *watchful waiting* foi a mais adequada; em probabilidades pós-teste entre 2% e 20%, a estratégia com biópsia; em probabilidades pós-teste entre 20% e 69%, a estratégia com FDG PET; e em probabilidades pós-teste acima de 70%, a estratégia cirúrgica mostrou melhor relação custo-efetividade. Cirurgia também foi o método preferido, sem inclusão de outras modalidades, quando a probabilidade pré-teste era acima de 90%. Além disso, nos pacientes com alto risco cirúrgico, a estratégia com FDG PET apresentou um custo abaixo de 100.000 dólares por QALY ganho em uma faixa de probabilidades pós-teste entre 35% e 84%.

Lejeune et al.⁽³⁰⁾ desenvolveram um modelo de análise de decisão para comparar a custo-efetividade da FDG PET com outras modalidades no manejo do nódulo pulmonar solitário na perspectiva do sistema de saúde francês. Três opções foram avaliadas: *wait and watch*, PET e TC+PET. O caso base para análise foi um homem de 65 anos, tabagista (1,5 carteira/dia), com nódulo pulmonar não calcificado de 2 cm (risco de malignidade de 43%). Comparou-se o ICER das diferentes estratégias em relação à estratégia *wait and watch*. A estratégia TC+PET demonstrou menor relação custo-efetividade, com um valor obtido de 3.022 euros por ano de vida ganho (*life years gained* – LYG). Análise de sensibilidade demonstrou que para pacientes com probabilidade de malignidade baixa (entre 0,3% e 5%), a melhor estratégia foi a *wait and watch*. Nos com probabilidades entre 5,7% e 87%, a estratégia mais apropriada foi a TC+PET, com ICER variando entre 1.159 e 48.350 euros por LYG.

Comber et al.⁽³¹⁾ avaliaram o impacto da inclusão da TC com contraste no manejo do nódulo pulmonar. Sob a perspectiva do sistema de saúde australiano, os autores criaram quatro estratégias diagnósticas avaliadas por modelo de análise de decisão: 1) TC convencional; 2) TC convencional seguida de TC dinâmica; 3) TC convencional seguida de PET; 4) TC convencional seguida de TC dinâmica e PET. Para a comparação entre as estratégias, foi calculado o custo por paciente. Além disso, foi usada para efetividade uma medida de desfecho intermediária chamada de acurácia de manejo, em que a média do valor desse desfecho corresponde à proporção de pacientes adequadamente manejados. Dessa forma, a medida de custo-efetividade nesse trabalho foi apresentada como razão incremental de custo acurácia. Os resultados obtidos demonstraram que na análise do caso base, ou seja, em

uma prevalência de malignidade de 54%, a estratégia com menor relação custo-efetividade foi a TC dinâmica, seguida da PET (12.059,18 dólares por paciente). A análise de sensibilidade confirmou que essa estratégia foi a mais custo-efetiva, com valores de probabilidade de malignidade abaixo de 54%. Em prevalências acima de 60%, a estratégia que se sobressaiu foi a com TC dinâmica, e para níveis de alta prevalência de doença (> 90%) a estratégia de TC convencional se aproximou da estratégia com TC dinâmica. Outros estudos utilizando modelos de análise de decisão, desenvolvidos na Itália e Austrália^(32,33), também demonstraram resultados se aproximando dos previamente descritos.

RECOMENDAÇÕES ATUAIS DA ¹⁸F-FDG PET/CT NA INVESTIGAÇÃO DO NÓDULO PULMONAR SOLITÁRIO

Muitas diretrizes internacionais apresentam recomendações para o manejo do nódulo pulmonar solitário. A Tabela 1 demonstra as recomendações atuais do American College of Chest Physicians⁽³⁴⁾.

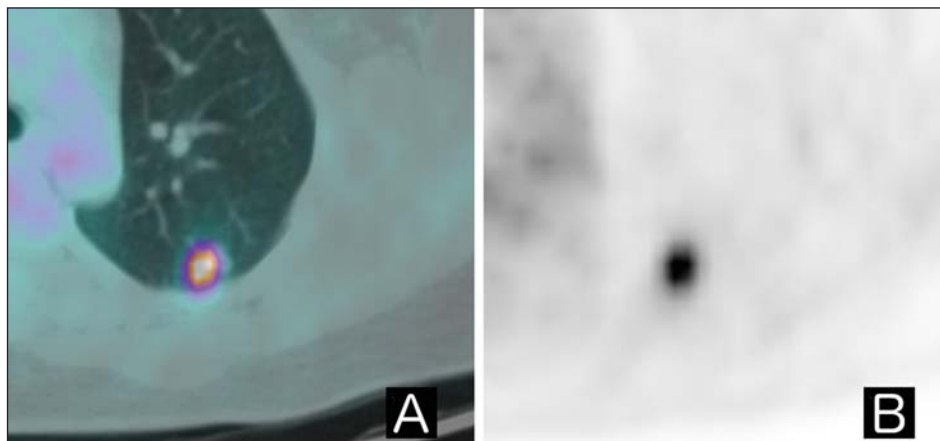
No Brasil, a ¹⁸F-FDG PET ainda não consta na lista de procedimentos do Sistema Único de Saúde para a investigação do nódulo pulmonar solitário e discute-se sobre a incorporação desta técnica no futuro. Com base na literatura, a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular publicaram uma lista de recomendações do exame PET/CT com ¹⁸F-FDG em oncologia⁽³⁵⁾. Nesse trabalho, os autores salientaram de forma ampla que a PET está indicada para a avaliação de nódulo pulmonar solitário com dimensões ≥ 1,0 cm (classe IA, ou seja, com adequada evidência clínica na literatura médica) (Figuras 1 e 2). Embora existam muitos trabalhos demonstrando os potenciais benefícios da incorporação dessa modalidade em países desenvolvidos, deve ser enfatizado que a generalização dos resultados de estudos de custo-efetividade para outros sistemas de saúde pode ser problemática, particularmente em países com áreas endêmicas de doenças infecciosas granulomatosas (Figura 3) e com maiores restrições de investimento em saúde. Diante do exposto, consideramos que estudos de custo-efetividade na perspectiva do sistema de saúde brasileiro possam trazer informações complementares importantes na tomada de decisão para a incorporação ou não dessa nova técnica, bem como auxiliar em que subgrupo de pacientes esta modalidade pode ser mais bem empregada.

O Ministério da Saúde, em abril de 2014, publicou três Portarias que incorporam o exame PET/CT à rede pública. A recomendação foi feita pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias e abrange o exame nas seguintes indicações: 1) estadiamento clínico do câncer de pulmão de não pequenas células potencialmente ressecável⁽³⁶⁾; 2) detecção de metástase de câncer colorretal, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável⁽³⁷⁾; 3) estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento do linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin⁽³⁸⁾.

Tabela 1—Sumário das recomendações para o manejo do paciente com nódulo pulmonar solitário indeterminado. Adaptado do American College of Chest Physicians⁽³⁴⁾.

<p>Paciente com nódulo pulmonar indeterminado sólido > 0,8 cm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugerida imagem funcional, preferencialmente PET, para caracterização do nódulo, em indivíduo com probabilidade pré-teste baixa a moderada (5% a 65%). • PET pode ser indicada para estadiamento pré-tratamento e não para a caracterização do nódulo, em indivíduo com probabilidade pré-teste alta (> 65%). • Sugerido seguimento com TC (3 a 6 meses, 9 a 12 meses e 18 a 24 meses, usando técnica de baixa dose e sem contraste) nas seguintes circunstâncias: <ul style="list-style-type: none"> – quando a probabilidade clínica de malignidade for muito baixa (< 5%); – quando a probabilidade clínica for baixa (< 30% a 40%) e os resultados dos testes de imagem funcional são negativos, resultando em uma probabilidade pós-teste muito baixa para malignidade; – quando a biópsia não é conclusiva e a lesão não é hipermetabólica na PET; – quando o paciente preferir uma abordagem não cirúrgica. • Sugerida biópsia e/ou ressecção cirúrgica em indivíduos com evidência de crescimento maligno nas imagens seriadas (a menos que tenham contraindicações específicas). • Sugerida biópsia nas seguintes circunstâncias: <ul style="list-style-type: none"> – quando a probabilidade clínica pré-teste e achados de imagem são discordantes; – quando a probabilidade de malignidade é baixa a moderada (10% a 60%); – quando há suspeição de lesão benigna que necessite de tratamento médico específico; – quando o paciente desejar prova de diagnóstico maligno antes da cirurgia, especialmente se o risco de complicações cirúrgicas for alto. • Sugerida cirurgia nas seguintes circunstâncias: <ul style="list-style-type: none"> – quando a probabilidade clínica de malignidade é alta (> 65%); – quando o nódulo é intensamente hipermetabólico na PET ou positivo em outro teste de imagem funcional; – quando a biópsia é suspeita para doença maligna; – quando o paciente preferir ser submetido a um procedimento diagnóstico definitivo.
<p>Paciente com nódulo pulmonar indeterminado sólido ≤ 0,8 cm, sem fatores de risco para câncer de pulmão</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos ≤ 0,4 cm não precisam ser acompanhados, porém o paciente deve ser informado dos potenciais riscos e benefícios. • Nódulos > 0,4 cm e ≤ 0,6 cm devem ser reavaliados em 12 meses, sem a necessidade de seguimento se permanecerem inalterados. • Nódulos > 0,6 cm e ≤ 0,8 cm devem ser reavaliados entre 6 e 12 meses e, após, entre 18 e 24 meses se inalterados.
<p>Paciente com nódulo pulmonar indeterminado sólido ≤ 0,8 cm, com um ou mais fatores de risco para câncer de pulmão</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos ≤ 0,4 cm devem ser reavaliados em 12 meses, sem a necessidade de seguimento se permanecerem inalterados. • Nódulos > 0,4 cm e ≤ 0,6 cm devem ser reavaliados entre 6 e 12 meses e, após, entre 18 e 24 meses se inalterados. • Nódulos > 0,6 cm e ≤ 0,8 cm devem ser reavaliados entre 3 e 6 meses, após entre 9 e 12 meses e novamente aos 24 meses, se inalterados.
<p>Paciente com nódulo pulmonar indeterminado não sólido (vidro-fosco)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos ≤ 0,5 cm: sugere-se não realizar acompanhamento. • Nódulos > 0,5 cm: sugere-se acompanhamento anual por pelo menos três anos.
<p>Paciente com nódulo pulmonar indeterminado parcialmente sólido (> 50% vidro-fosco)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos ≤ 0,8 cm: sugere-se realizar acompanhamento em aproximadamente 3, 12 e 24 meses, seguido de TC anual por mais 1 a 3 anos. • Nódulos > 0,8 cm: sugere-se repetir a TC de tórax em 3 meses, seguido de avaliação por PET, biópsia e/ou ressecção cirúrgica para os nódulos que permanecerem. • Nódulos > 1,5 cm: devem ser submetidos diretamente à avaliação por PET, biópsia e/ou ressecção cirúrgica.

Figura 1. A: Imagem axial de fusão de ¹⁸F-FDG PET/CT. **B:** Imagem axial PET. Paciente com história de carcinoma epidermoide de colo uterino, encaminhada para investigação de nódulo pulmonar indeterminado. No exame de ¹⁸F-FDG PET/CT o nódulo apresentava aumento do metabolismo glicolítico (SUVmax = 5,6). A paciente foi submetida a cirurgia, que confirmou a hipótese de acometimento pela doença de base.



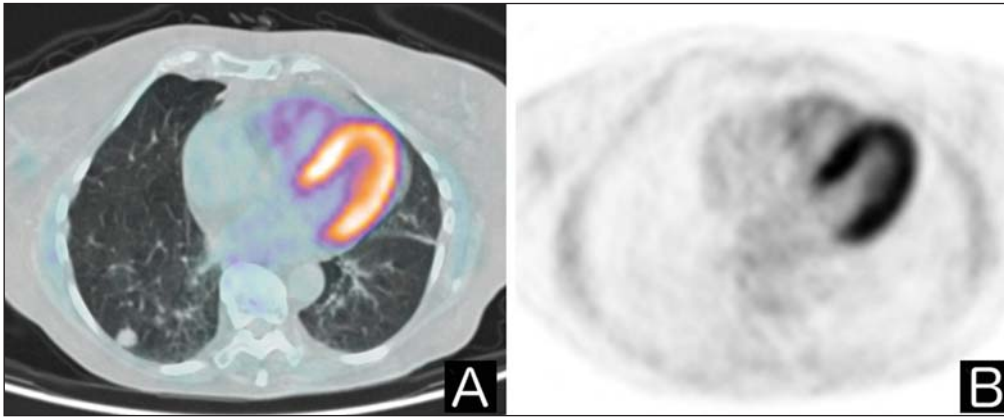


Figura 2. A: Imagem axial de fusão de ¹⁸F-FDG PET/CT. **B:** Imagem axial PET. Paciente sem história de câncer, encaminhada para investigação de nódulo pulmonar indeterminado. No exame de ¹⁸F-FDG PET/CT o nódulo pulmonar não apresentou acúmulo anômalo do traçador.

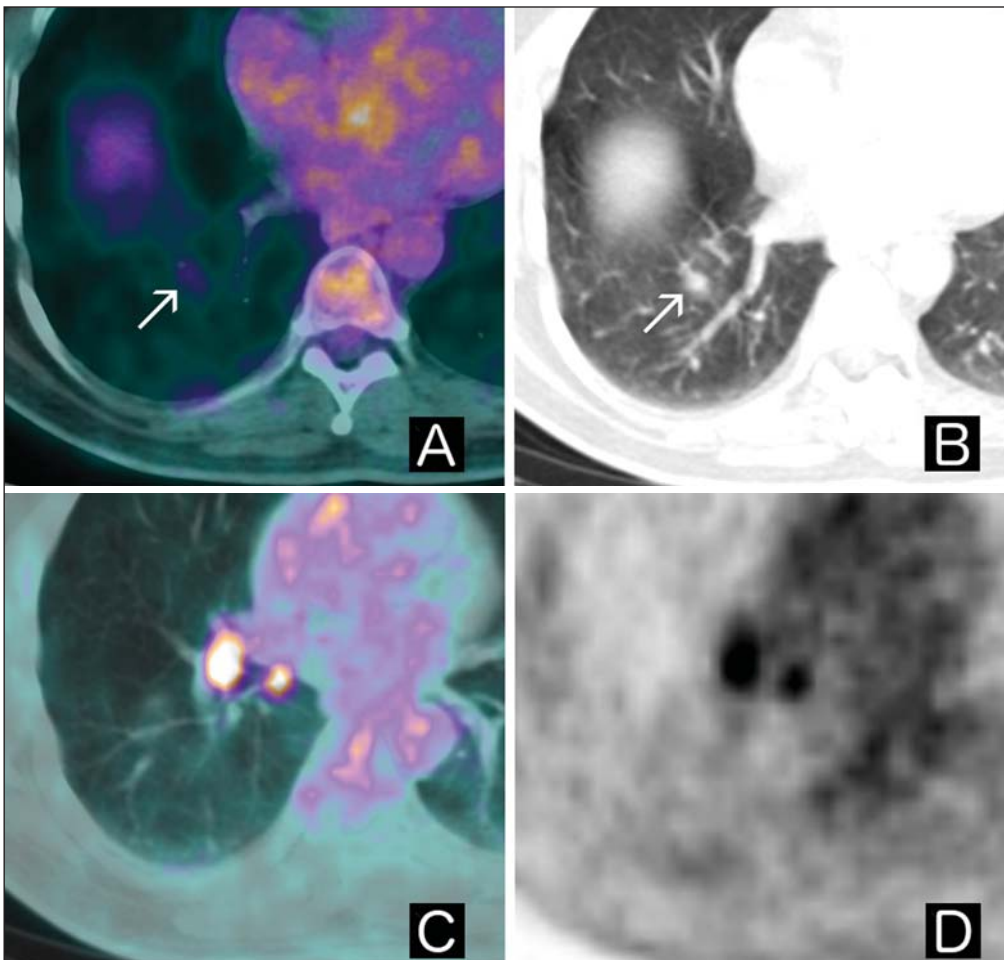


Figura 3. A,C: Imagens axiais de fusão de ¹⁸F-FDG PET/CT. **B:** Imagem axial de TC do tórax. **D:** Imagem axial PET. Paciente com história de tumor gastrointestinal estromal, apresentando nódulo pulmonar indeterminado no lobo inferior direito em estudo tomográfico prévio. No exame de ¹⁸F-FDG PET/CT, o nódulo apresentava discreto aumento do metabolismo glicolítico quando comparado ao parênquima pulmonar normal (setas em **A** e **B**), associado a linfonodos hilares ipsilaterais hipermetabólicos (**C,D**). O paciente foi submetido a cirurgia, com diagnóstico posterior de tuberculose.

CONCLUSÃO

Atualmente, o nódulo pulmonar solitário indeterminado é um achado frequente e muitas estratégias estão disponíveis para o manejo destes pacientes. O desenvolvimento de métodos não invasivos com maior acurácia e menor custo poderá auxiliar na melhor caracterização destes nódulos, possibilitando, assim, um uso mais adequado dos recursos de saúde, bem como uma escolha individualizada que determine maior benefício e menor exposição a potenciais riscos. A avaliação do nódulo pulmonar solitário por ¹⁸F-FDG

PET/CT parece ser mais adequada em pacientes com probabilidade intermediária para malignidade, entretanto, estudos de custo-efetividade e de impacto orçamentário nacionais podem trazer informações que auxiliem na melhor utilização desse exame.

REFERÊNCIAS

1. 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;285:914–24.
2. Fletcher JW, Kymes SM, Gould MK, et al. A comparison of the

- diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med.* 2008;49:179–85.
3. Grgic A, Yüksel Y, Gröschel A, et al. Risk stratification of solitary pulmonary nodules by means of PET using (18)F-fluorodeoxyglucose and SUV quantification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:1087–94.
 4. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med.* 2006;47:426–31.
 5. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, et al. The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1231–6.
 6. Yap CS, Schiepers C, Fishbein MC, et al. FDG-PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioloalveolar carcinoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:1166–73.
 7. Evangelista L, Panunzio A, Cervino AR, et al. Indeterminate pulmonary nodules on CT images in breast cancer patient: the additional value of 18F-FDG PET/CT. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012;56:417–24.
 8. Cistaro A, Lopci E, Gastaldo L, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in the metabolic characterization of lung nodules in pediatric patients with bone sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:1206–10.
 9. Kagna O, Solomonov A, Keidar Z, et al. The value of FDG-PET/CT in assessing single pulmonary nodules in patients at high risk of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:997–1004.
 10. Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, et al. Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med.* 2002;43:871–5.
 11. Chen CJ, Lee BF, Yao WJ, et al. Dual-phase 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:475–9.
 12. Sathekege MM, Maes A, Pottel H, et al. Dual time-point FDG PET/CT for differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules in a TB endemic area. *S Afr Med J.* 2010;100:598–601.
 13. Kim IJ, Lee JS, Kim SJ, et al. Double-phase 18F-FDG PET-CT for determination of pulmonary tuberculoma activity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:808–14.
 14. Zhang L, Wang Y, Lei J, et al. Dual time point 18FDG-PET/CT versus single time point 18FDG-PET/CT for the differential diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2013;54:770–7.
 15. Martins RC, Almeida SA, Siciliano AAO, et al. Valor do FDG[18F]-PET/TC como preditor de câncer em nódulo pulmonar solitário. *J Bras Pneumol.* 2008;34:473–80.
 16. Tsushima Y, Tateishi U, Uno H, et al. Diagnostic performance of PET/CT in differentiation of malignant and benign non-solid solitary pulmonary nodules. *Ann Nucl Med.* 2008;22:571–7.
 17. Jeong SY, Lee KS, Shin KM, et al. Efficacy of PET/CT in the characterization of solid and partly solid solitary pulmonary nodules. *Lung Cancer.* 2008;61:186–94.
 18. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med.* 2007;48:214–20.
 19. Bar-Shalom R, Kagna O, Israel O, et al. Noninvasive diagnosis of solitary pulmonary lesions in cancer patients based on 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose avidity on positron emission tomography/computed tomography. *Cancer.* 2008;113:3213–21.
 20. Dalli A, Selimoglu Sen H, Coskunsel M, et al. Diagnostic value of PET/CT in differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules. *J BUON.* 2013;18:935–41.
 21. Werner MK, Parker JA, Kolodny GM, et al. Respiratory gating enhances imaging of pulmonary nodules and measurement of tracer uptake in FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:1640–5.
 22. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology.* 2000;214:73–80.
 23. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, et al. Characterization of the pulmonary solitary nodule: 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:1361–7.
 24. Yi CA, Lee KS, Kim BT, et al. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47:443–50.
 25. Stolzmann P, Veit-Haibach P, Chuck N, et al. Detection rate, location, and size of pulmonary nodules in trimodality PET/CT-MR: comparison of low-dose CT and Dixon-based MR imaging. *Invest Radiol.* 2013;48:241–6.
 26. Goodman CS. Introduction to health technology assessment. January 2004. [cited 2010 Dec 12]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10101.html>.
 27. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, et al. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. *J Clin Oncol.* 1998;16:2113–25.
 28. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: a decision analysis based on cost reimbursement in Germany. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:1441–56.
 29. Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med.* 2003;138:724–35.
 30. Lejeune C, Al Zahouri K, Woronoff-Lemsi MC, et al. Use of a decision analysis model to assess the medicoeconomic implications of FDG PET imaging in diagnosing a solitary pulmonary nodule. *Eur J Health Econ.* 2005;6:203–14.
 31. Comber LA, Keith CJ, Griffiths M, et al. Solitary pulmonary nodules: impact of quantitative contrast-enhanced CT on the cost-effectiveness of FDG-PET. *Clin Radiol.* 2003;58:706–11.
 32. Gugiatti A, Grimaldi A, Rossetti C, et al. Economic analyses on the use of positron emission tomography for the work-up of solitary pulmonary nodules and for staging patients with non-small-cell-lung-cancer in Italy. *QJ Nucl Med Mol Imaging.* 2004;48:49–61.
 33. Keith CJ, Miles KA, Griffiths MR, et al. Solitary pulmonary nodules: accuracy and cost-effectiveness of sodium iodide FDG-PET using Australian data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:1016–23.
 34. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e93S–120S.
 35. Soares Junior J, Fonseca RP, Cerci JJ, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET/CT in Oncology. Consensus between the Brazilian Society of Cancerology and the Brazilian Society of Biology, Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Radiol Bras.* 2010;43:255–9.
 36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 7, de 22 de abril de 2014. *Diário Oficial da União.* 2014 abr 23; nº 7, Seção 1, p. 78.
 37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 8, de 14 de abril de 2014. *Diário Oficial da União.* 2014 abr 23; nº 7, Seção 1, p. 78.
 38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 9, de 22 de abril de 2014. *Diário Oficial da União.* 2014 abr 23; nº 7, Seção 1, p. 79.