

Utilidade do PET/CT na caracterização do nódulo solitário pulmonar

Ana Graça¹, Lucía García Bernardo², José Rafael Infante², Juan Rayo Madrid², Lina Vieira³

1. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, anagrace_4@netcabo.pt

2. Serviço de Medicina Nuclear, Hospital Infanta Cristina, Badajoz.

3. Área Científica de Medicina Nuclear, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa.

RESUMO: **Introdução** – O cancro de pulmão/traqueia e brônquios é a principal causa de morte por neoplasia na União Europeia. A técnica de duas aquisições de imagem em tempos diferentes no *Positron Emission Tomography/Computed Tomography* (PET/CT) tem sido referenciada em alguns artigos como uma mais-valia no diagnóstico do cancro do pulmão. O objectivo deste estudo consiste em avaliar a eficiência diagnóstica do PET/CT com a aquisição das duas imagens em tempos diferentes na caracterização do nódulo solitário pulmonar (NSP), tendo em conta a histologia e o tamanho do nódulo. **Metodologia** – Foram analisados 115 NSP, num total de 110 pacientes, dos quais 65 nódulos eram malignos. Adquiriram-se duas imagens, a primeira a um tempo médio de 52 minutos e a segunda a um tempo médio de 125 minutos após administração do ¹⁸F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucose (¹⁸F-FDG). Para a análise das imagens obteve-se o *standard uptake value* máximo (SUV_{max}) e a percentagem de variação dos SUV_{max} (%variação). **Resultados** – A %variação apresenta valores de eficiência diagnóstica superiores à análise dos SUV_{max} em separado. Existem também diferenças significativas na histologia e no SUV_{max,r} registando-se um aumento do SUV_{max,2} comparativamente ao SUV_{max,1} nas patologias malignas. **Conclusão** – A técnica da aquisição de duas imagens em tempos diferentes mostrou ser mais eficaz na caracterização do NSP do que a análise de apenas uma imagem.

Palavras-chave: duplo tempo, nódulo solitário pulmonar, SUV_{max}, %variação

Utility of the PET/CT in the characterization of the solitary pulmonary nodule

ABSTRACT: **Background** – The cancer of lung/trachea and bronchi is the leading cause of death from cancer in the European Union. Dual time in Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) technique has been referred in some articles as a great value in pulmonary cancer diagnosis. The aim of this study is to evaluate the PET/CT diagnostic accuracy with dual time in characterization of solitary pulmonary nodule (NSP), analyzing the nodule histology and size. **Methodology** – There were 115 NSP analyzed, a total of 110 patients, where 65 were malignant. Two images were acquired, one with an average time of 52 minutes and another one with 125 minutes after ¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) injection. The standard uptake value (SUV_{max}) and percentage of changes in SUV_{max} (%variation) were obtained to analyse those images. **Results** – The %variation shows higher values of diagnostic accuracy than when analyzing SUV_{max} separately. However there are significant differences in histology and SUV_{max,r} registering also an increase of SUV_{max,2} in malignant pathologies comparatively with SUV_{max,1}. **Conclusion** – Dual time technique showed to be more efficient in NSP characterization than when analyzing only one image.

Keywords: dual time, solitary pulmonary nodule, SUV_{max}, %variation

Introdução

O nódulo solitário pulmonar (NSP) é frequentemente um achado radiológico¹ e define-se como sendo uma lesão intraparenquimal com diâmetro inferior a 3cm e densidade

umentada na *Computed Tomography* (CT) em relação aos tecidos envolventes²⁻⁴.

O NSP pode ter um carácter benigno ou maligno⁵. Segundo estatísticas da Organização Mundial da Saúde, o número

médio de mortes por cancro de pulmão/traqueia e brônquios foi de 38 casos em 100 mil habitantes nos países da União Europeia em 2007, sendo a principal causa de morte por cancro⁶. Além disso, a sobrevida dos pacientes com tumores de primeiro grau que foram ressecados é de 80%⁷. Assim sendo, torna-se importante uma caracterização eficaz e atempada do NSP.

Existem várias técnicas para classificar esta lesão, como a broncoscopia de fibra óptica⁸, mas estão associadas a um elevado risco de morbilidade e, por vezes, existe a impossibilidade de as realizar devido à localização do nódulo².

As técnicas não invasivas como a CT ou a *Positron Emission Tomography/CT* (PET/CT) têm tido uma importância relevante. O exame PET/CT com ¹⁸F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucose (¹⁸F-FDG) está indicado no diagnóstico diferencial, seguimento, prognóstico e planeamento terapêutico de patologias malignas⁹. Uma das formas de interpretação do PET/CT é através da análise semiquantitativa: *standard uptake value* máximo (SUV_{max}). O SUV_{max} representa a quantidade de ¹⁸F-FDG captado numa determinada região, comparativamente ao que foi injectado e ao peso do paciente, mostrando assim o metabolismo de glucose nessa região. Em geral, valores de SUV_{max} superiores a 2,5 indicam malignidade^{2,5,9}. No entanto, existem nódulos benignos que apresentam valores de SUV_{max} superiores a 2,5 (e.g., tuberculoma) e nódulos malignos com SUV_{max} baixo (e.g., broncoalveolar)^{5,10-13}. Outros parâmetros que podem afectar o SUV_{max} são o índice de glicémia elevado (> 130mg/dL), que leva a uma subestimação do SUV_{max} devido à competição entre o ¹⁸F-FDG e a glucose, o período de tempo entre a aquisição e administração do radiofármaco e o tamanho do nódulo^{10,14}. Relativamente ao tamanho do nódulo, Nomori¹⁴ mostrou que pode haver uma alteração do valor do SUV_{max} devido à influência do efeito do volume parcial nos nódulos de dimensões reduzidas, especialmente para aqueles inferiores à resolução do sistema (4-8mm)¹⁴⁻¹⁷.

Vários estudos^{5,18} mostram um aumento do SUV_{max} ao longo do tempo em patologias malignas e diminuição nas benignas. Estes estudos baseiam-se na realização de exames com aquisição de imagens em dois tempos, ou seja, aquisição de imagens à 1 e 2 horas após administração do ¹⁸F-FDG. Com esta modalidade regista-se um aumento da eficiência diagnóstica do PET/CT comparado com uma única aquisição^{5,9-11,18}.

Sendo assim, o objectivo do estudo consistiu em avaliar a eficiência diagnóstica do PET/CT com a aquisição de imagens em dois tempos diferentes e na caracterização do NSP tendo em conta a histologia e o tamanho do nódulo.

Metodologia

Amostra

Num estudo retrospectivo que compreende os exames realizados no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Infanta Cristina (Badajoz), entre os anos 2006 a 2008, foram avaliados por dois especialistas de medicina nuclear 115 NSP de tamanho entre 6 a 30mm em 110 pacientes. Foram excluídos todos os nódulos malignos que não

Tabela 1: Caracterização do NSP

Total de NSP	115	
Sexo		
Homens	86	
Mulheres	29	
Idade (anos)		
Homem*	52±11,5; (32-81)	
Mulher*	58±11,1; (28-74)	
Localização do NPS		
LIE	16	
LME	3	
LSE	26	
LID	20	
LMD	9	
LSD	41	
Histologia		
NPS malignos (65)	Primários (44)	Metástases (21)
	Broncoalveolar	Endométrio
	Carcinóide	Pâncreas
	Broncogénico	Mama
	Epidermóide	Colorectal
	Escamoso	
	Células pequenas	
	Células grandes	
NPS benignos (50)	Harmatoma	
	Sarcoidose	
	Tuberculoma	
	Abcesso inflamatório	

* (média, desvio padrão e intervalo)

LIE = Lóbulo Inferior Esquerdo; LME = Lóbulo Médio Esquerdo; LSE = Lóbulo Superior Esquerdo; LID = Lóbulo Inferior Direito; LMD = Lóbulo Médio Direito; LSD = Lóbulo Superior Direito

tinham histologia e os benignos que não foram seguidos por radiologia.

Da totalidade dos NSP, 56 foram diagnosticados em pacientes com antecedentes oncológicos e 59 em pacientes sem antecedentes. O estudo foi realizado a 29 mulheres com idades compreendidas entre 28-74 anos (média=58±11,1anos) e a 86 homens com idades compreendidas entre 32-81 anos (média=52±11,5anos). Além disso, dos 115 NSP, 65 foram classificados como malignos (44 eram tumores primários e 21 metástases). Ainda se registou uma maior prevalência do NSP no lóbulo superior direito (LSD) (cf. Tabela 1). A direcção do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Infanta Cristina autorizou as consultas dos processos dos pacientes com a garantia de que seria preservado o seu anonimato.

Aquisição e interpretação da imagem PET/CT

Para a realização deste exame, os pacientes encontravam-se

Tabela 2: Comparação da eficiência diagnóstica do SUV_{max1} , SUV_{max2} , %variação

	Sensibilidade (S)	Especificidade (ES)	Valor Preditivo Positivo (VPP)	Valor Preditivo Negativo (VPN)	Exactidão (EX)
SUV_{max1}	90,3	62,3	73,7	84,6	77,4
SUV_{max2}	93,5	71,4	75,4	92,1	82,1
%variação	95,3	72,7	82,0	92,3	85,5

em jejum (mínimo de 6 horas) e com valores de glicemia inferiores a 130mg/dL. Administrou-se uma actividade de 37MBq/10kg (actividade média por paciente foi de $303,4 \pm 51,8$ MBq) de ^{18}F -FDG. Todos os pacientes realizaram duas aquisições PET/CT em tempos diferentes. A imagem inicial (incidência desde a órbita até meio da coxa) foi realizada ao fim de 45 minutos (tempo médio: 52 minutos) após a administração. A segunda imagem (incidência do tórax) adquiriu-se 120 minutos após a administração (tempo médio: 125 minutos). Para a aquisição das imagens utilizou-se um tomógrafo *General Electric* (GE) Discovery ST4 com parâmetros de CT de 80mA, 140kV, espessura de corte 3,75mm, *pitch* 1,5, avanço da mesa 15mm e 0,8s/rotação. O índice de dose de CT (CTDI) para o tronco é de 6mGy, para a cabeça é de 12,5mGy e pernas é de 0,6mGy. Em relação ao PET, utilizou-se aquisição 2D, *field of view* transaxial de 70cm, com uma média de 3 minutos por *bed* (*bed*=15,7cm). As imagens foram reconstruídas através do método de reconstrução interactiva (OSEM) com uma matrix de 128x128, utilizando 16 sub-iterações e 2 iterações. Na interpretação das imagens recorreu-se ao SUV_{max} tanto na imagem inicial (SUV_{max1}) como na tardia (SUV_{max2}) (cf. Fórmula 1).

Fórmula 1: Cálculo do SUV_{max} ¹⁰

$$SUV = \frac{\text{média actividade da ROI (MBq/g)}}{\frac{\text{actividade injectada (MBq)}}{\text{peso corporal (g)}}}$$

Foi também calculada a percentagem de variação do SUV_{max} (%variação) (cf. Fórmula 2).

Fórmula 2: Cálculo da %variação⁹

$$\%variação = \frac{SUV_{max2} - SUV_{max1}}{SUV_{max1}} \times 100$$

Assim, foram analisados separadamente o SUV_{max} e a %variação comparando o contributo de cada um no diagnóstico. Os nódulos foram considerados malignos quando $SUV_{max} > 2,5$ e %variação $\geq 10\%$. Optou-se por este limite de %variação pois vários estudos publicados mostram que é o valor com maior eficiência diagnóstica quando comparado com outros valores⁹⁻¹¹.

Estatística descritiva

Os dados foram analisados com recurso ao *software* estatístico SPSS (PASW Statistics 17). Todas as variáveis foram

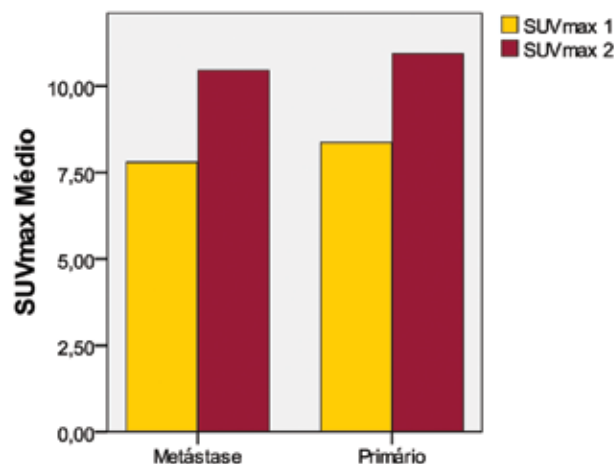


Figura 1: Relação do SUV_{max} médio com a origem tumoral.

consideradas como distribuição normal segundo o coeficiente de correlação de *Pearson*, optando-se por utilizar o método estatístico ANOVA²².

Resultados

Os resultados mostram que a %variação apresenta valores de eficiência diagnóstica (S=95,3; ES=72,7; EX=85,5; VPP=82; VPN=92,3) superiores aos do SUV_{max1} (S=90,3; ES=62,3; EX=77,4; VPP=73,7; VPN=84,6) e SUV_{max2} (S=93,5; ES=71,4; EX=82,1; VPP=75,4; VPN=92,1), sendo SUV_{max1} aquele que exhibe valores inferiores (cf. Tabela 2).

Os resultados mostram também que o SUV_{max} é superior nos tumores primários (SUV_{max1} =8,38 e SUV_{max2} =10,95) que nas metástases (SUV_{max1} =7,81 e SUV_{max2} =10,46) (Figura 1). Ao analisar a Figura 2 verifica-se que há grandes variações entre o tipo histológico e o SUV_{max} , sendo o carcinoma papilar da tiróide o que apresenta um SUV_{max} mais elevado. O carcinoma carcinóide e adenocarcinoma do endométrio são os únicos que apresentam valores de SUV_{max} abaixo de 2,5. O adenocarcinoma broncoalveolar, apesar de ter valores de SUV_{max} baixos, o SUV_{max2} é considerado maligno. Por fim, há ainda a registar a não variação de SUV_{max} no adenocarcinoma do endométrio e no carcinoma de células grandes.

Na Tabela 3, o SUV_{max} das patologias malignas é maior do que nas benignas, tendo as primeiras um SUV_{max1} médio de 8,25 ($p < 0,001$) e SUV_{max2} médio de 10,6 ($p < 0,001$) e as benignas com SUV_{max1} médio de 2,42 ($p < 0,001$) e SUV_{max2} médio de 2,9 ($p < 0,001$).

Por fim, analisou-se a relação existente entre o tamanho do NSP e a benignidade/malignidade deste. Segundo os

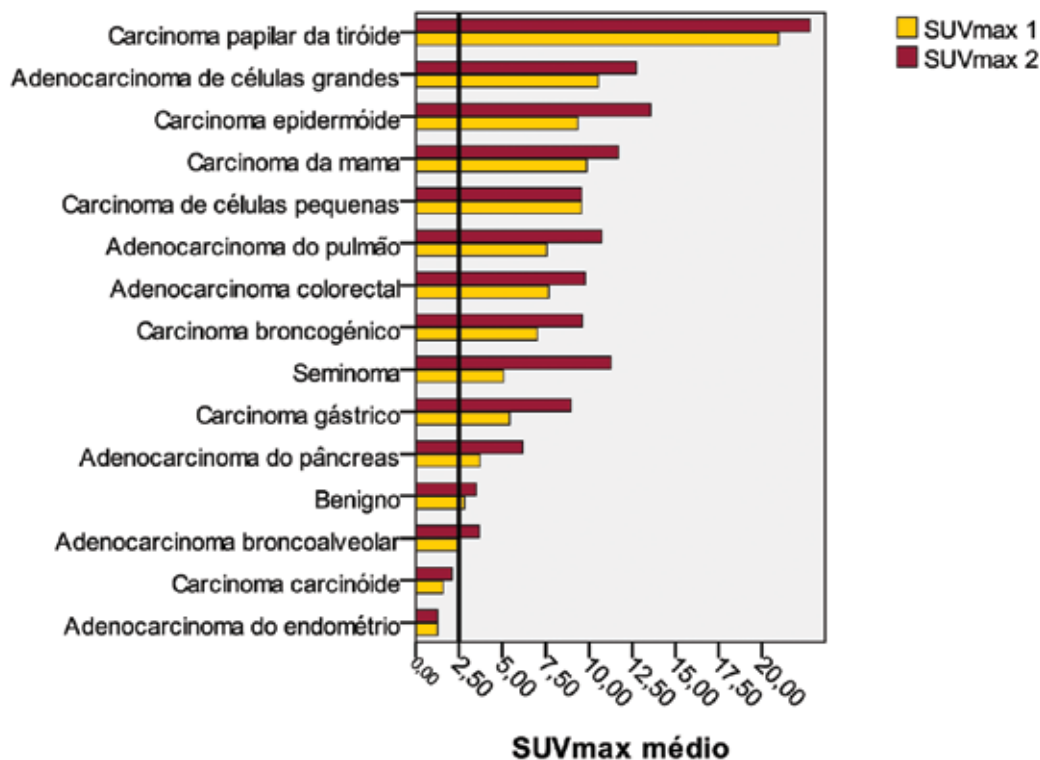


Figura 2: Relação das médias de SUV_{max} das imagens inicial e tardia com a histologia.

Tabela 3: Médias de valor de SUV e do tamanho do NPS em relação à benignidade e malignidade

	Média de SUV _{max}		Média do tamanho do NPS
	SUV _{max1}	SUV _{max2}	
Benigno	2,42	2,9	1,46
Maligno	8,25	10,6	1,8

resultados, as lesões consideradas malignas (tamanho médio=1,8) são maiores que as benignas (tamanho médio=1,46) (cf. Tabela 3). Os resultados sobre este parâmetro mostram ainda uma relação directa entre o tamanho do nódulo e SUV_{max1} e SUV_{max2} ($p < 0,05$ em ambos os casos).

Discussão

No presente estudo foi avaliada a eficiência diagnóstica do PET/CT quando se adquirem duas imagens em tempos diferentes na caracterização do NSP. Os resultados mostram a vantagem do cálculo da %variação, pois os valores relativos à eficiência diagnóstica são mais elevados que os obtidos na análise separada das imagens. Estes resultados são apoiados por Lan⁹ que estudou esta técnica na diferenciação entre lesões malignas e benignas e por Alkhaldeh⁵ que procurou a importância desta técnica nos NSP. Além disso, há ainda uma clara evidência do aumento do SUV_{max} nas lesões malignas ao longo do tempo, não sendo tão significativo nas lesões benignas. Outros autores¹⁰ chegaram às mesmas conclusões. No entanto, existe registo de patologias benignas

e malignas que não seguem este perfil. Prova disso são os falsos positivos (sarcoidose, tuberculose e abscessos inflamatórios) e falsos negativos (carcinoma broncoalveolar, carcinóide e metástases do endométrio) encontrados neste estudo. Estas patologias, como outras, já têm sido referenciadas como falsos resultados³⁻²⁰.

Hamberg²¹ mostrou que, ao iniciar a primeira imagem aos 45-60 minutos, como estipulado nas *guidelines* actuais, há uma subestimação do SUV_{max}, pois a grande parte dos tumores tende a aumentar a captação do ¹⁸F-FDG atingindo o pico de captação em algumas horas¹⁸. Este facto pode ser justificado pelo aumento de transportadores de glucose (GLUT-1) nas células cancerígenas. Sabe-se ainda que a hexocinase e a glucose-6-fosfatase mediam a fosforilação da ¹⁸F-FDG intracelular. A não ser que ¹⁸F-FDG-6-fosfato seja desfosforilada pela glucose-6-fosfatase, esta não consegue sair da célula, logo há estudos que mostram que as células tumorais mais proliferativas apresentam níveis muito baixos deste enzima, ao contrário dos tecidos normais. Baseado nesta observação, um aumento da razão hexocinase/glucose-6-fosfatase leva à acumulação gradual do ¹⁸F-FDG-6-fosfato¹⁸. Tendo por base o anteriormente escrito, foram realizados estudos *in vitro*¹⁸ onde se comprovou que nas células tumorais se verifica um aumento de ¹⁸F-FDG ao longo do tempo, enquanto que nas células mononucleares, como inflamações crónicas, o ¹⁸F-FDG diminui. No entanto, nas células malignas com a mesma histologia, onde se pressupõe que a razão de hexocinase/glucose-6-fosfatase seja igual, existem diferenças na captação do ¹⁸F-FDG. Zhuang¹⁸ apresentou justificação para tal, afirmando haver outros

factores que podem alterar a captação do ^{18}F -FDG, como a densidade dos diferentes vasos sanguíneos, a actividade das células inflamatórias, a fisiologia do indivíduo, o *status* imunológico, a necrose, a hipoxia e o grau de angiogénese.

Foi também analisada a relação do tamanho do nódulo com o SUV_{max} onde os resultados mostram uma relação positiva, facto apoiado por estudos¹⁷ na determinação da sensibilidade do carcinoma broncoalveolar.

Ao analisar a captação do FDG pelas metástases e tumores primários verificaram-se valores de SUV_{max} superiores nos tumores primários relativamente às metástases, facto que pode ser justificado pelos tipos histológicos de ambos os grupos.

Uma das limitações deste estudo está relacionada com a impossibilidade de todos os exames serem analisados pelos mesmos médicos, podendo existir subjectividade interobservador. Outra limitação é o pequeno número de nódulos existentes em cada subtipo histológico, não permitindo uma avaliação rigorosa da captação do ^{18}F -FDG por cada um.

Conclusões

Os resultados obtidos neste estudo mostram que a técnica da aquisição de duas imagens em diferentes tempos na caracterização do NSP com ^{18}F -FDG no PET/CT tem uma eficiência diagnóstica elevada, sendo importante no esclarecimento de possíveis falsos resultados e reduzindo, assim, cirurgias e outros tratamentos desnecessários. Além disso, existem vários trabalhos publicados que mostram a importância desta técnica.

Por fim, é aconselhável realizar outros estudos que visem uma comparação mais aprofundada entre a eficiência diagnóstica para cada tipo histológico com recurso a esta técnica.

Referências Bibliográficas

- Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics*. 2000;20(1):43-58.
- Kernstine KH, Grannis FW Jr, Rotter AJ. Is there a role for PET in the evaluation of subcentimeter pulmonary nodules? *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;17(2):110-4.
- Márquez Rodas I, de Miguel Díez J, Alvarez-Sala JL. Positron emission tomography for the study of solitary pulmonary nodules. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(9):493-8.
- Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlborn M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med*. 2007;48(2):214-20.
- Alkhalwaldech K, Bural G, Kumar R, Alavi A. Impact of dual-time-point ^{18}F -FDG PET imaging and partial volume correction in the assessment of solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(2):246-52.
- World Health Organization. European health for all database (HFA-DB). WHO; 2009 [cited 2009 May 10]. Available from: http://data.euro.who.int/hfad/tables/tableA.php?id=tbla_6612660001243116432&ind=1540.
- Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet*. 2003;362(9384):593-7.
- Jeong YJ, Yi CA, Lee KS. Solitary pulmonary nodules: detection, characterization, and guidance for further diagnostic workup and treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(1):57-68.
- Lan XL, Zhang YX, Wu ZJ, Jia Q, Wei H, Gao ZR. The value of dual time point ^{18}F -FDG PET imaging for the differentiation between malignant and benign lesions. *Clin Radiol*. 2008;63(7):756-64.
- Matthies A, Hickeys M, Cuchiara A, Alavi A. Dual time point ^{18}F -FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med*. 2002;43(7):871-5.
- Xiu Y, Bhutani C, Dhurairaj T, Yu JQ, Dadparvar S, Reddy S, et al. Dual-time point FDG PET imaging in the evaluation of pulmonary nodules with minimally increased metabolic activity. *Clin Nucl Med*. 2007;32(2):101-5.
- Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med*. 1998;39(6):1016-20.
- Yap CS, Schiepers C, Fishbein MC, Phelps ME, Czernin J. FDG-PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioalveolar carcinoma? *Eur J Med*. 2002;29(9):1166-73.
- Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Visual and semiquantitative analyses for F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning in pulmonary nodules 1cm to 3cm in size. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(3):984-9.
- Ohba Y, Nomori H, Shibata H, Kobayashi H, Mori T, Shiraishi S, et al. Evaluation of semiquantitative assessments of fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography scans for the diagnosis of pulmonary malignancies 1 to 3cm in size. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):886-91.
- Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer*. 2004;45(1):19-27.
- Hickeys M, Yun M, Matthies A, Zhuang H, Adam LE, Lacorte L, et al. Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(12):1639-47.
- Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, et al. Dual time point ^{18}F -FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med*. 2001;42(9):1412-7.
- Döbert N, Hamscho N, Menzel C, Neuss L, Kovács AF, Grünwald F. Limitations of dual time point FDG-PET imaging in the evaluation of focal abdominal lesions. *Nuklearmedizin*. 2004;43(5):143-9.
- Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, Niho S, Ishii G, Nishimura M, et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2005;47(2):235-42.

21. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med.* 1994;35(8):1308-12.
22. Pedrosa A, Gama S. *Introdução computacional à probabilidade e estatística.* Porto: Porto Editora; 2004. 525 p.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio prestado pela área Científica de Medicina Nuclear da ESTeSL e pelos profissionais do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Infanta Cristina (Badajoz).

Artigo recebido em 09.12.2009 e aprovado em 02.11.2010.