

AVALIAÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES SUBCENTIMÉTRICOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PELA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

ANDRÉ QUEIROZ DE MORAIS

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre
em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

**Orientador: Dr. Marcos Duarte Guimarães
Co-Orientador (s): Dr. Jefferson Luiz Gross
Dra. Paula Nicole Vieira Pinto Barbosa**

**São Paulo
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Morais, André Queiroz

Avaliação de nódulos pulmonares subcentimétricos em pacientes oncológicos pela tomografia computadorizada / André Queiroz de Moraes - São Paulo, 2017.

44p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Marcos Duarte Guimarães

Descritores: 1. Tomografia Computadorizada por Raios X/ Tomography, X-Ray Computed. 2. Nódulos Pulmonares Múltiplos /Multiple Pulmonary Nodules. 3. Neoplasias Pulmonares/Lung Neoplasms.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a toda minha família, especialmente aos meus pais por toda a dedicação e empenho que tiveram durante toda minha vida, e à minha esposa por toda a paciência, compreensão e incentivos durante todo esse projeto.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter me capacitado, me guiado e me dado forças para completar mais essa etapa de minha vida.

Aos meus pais Gilberto Soares de Moraes e Maria do Socorro Queiroz de Moraes por sempre me apoiarem e me incentivarem durante toda minha carreira profissional, especialmente neste projeto. À minha esposa Raissa Gonzaga de Moraes por toda a compreensão, dedicação e ajuda nesses anos de Mestrado.

Agradeço especialmente ao Dr. Marcos Duarte Guimarães, meu orientador, pela paciência e apoio ao longo desses anos e pela disponibilidade em colaborar, me fazendo enxergar novas perspectivas para que este trabalho fosse concluído com sucesso.

Aos meus co-orientadores Dr. Jefferson Luiz Gross e Dra. Paula Nicole Vieira Pinto Barbosa pela ajuda prestada com excelentes contribuições que foram determinantes para o direcionamento do estudo desde as suas fases mais iniciais.

Aos funcionários da Pós Graduação da Fundação Antônio Prudente e da Biblioteca do A.C.Camargo Cancer Center, sempre prestativos e atenciosos, desde os e-mails com lembretes de eventos até a prontidão com que se dispuseram para com minhas solicitações.

A vocês os meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

Morais AQ. **Avaliação de nódulos pulmonares subcentimétricos em pacientes oncológicos pela tomografia computadorizada.** São Paulo; 2017. [Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente].

Introdução: O câncer tornou-se uma das mais importantes causas de morte na população mundial, e sabe-se que o diagnóstico precoce é uma das formas mais efetivas de se obter a cura. Os nódulos pulmonares são um problema clínico bastante frequente e geralmente são identificados em pacientes que se submetem à exames de Raio-X ou Tomografia Computadorizada de Tórax. O fator mais importante que se segue à detecção de nódulos pulmonares é a diferenciação entre os de origem benigna e maligna. Levando em consideração que as técnicas de Tomografia Computadorizada vêm avançando ao longo do tempo, a detecção de pequenos nódulos pulmonares tornou-se fato muito comum, seja em pacientes com histórico oncológico ou não. **Objetivo Principal:** Este trabalho se propôs a avaliar o comportamento e características clínicas e radiológicas de pequenos nódulos pulmonares sólidos em pacientes oncológicos submetidos a exames de tomografia computadorizada seriada. **Materiais e Métodos:** Foram estudados 100 pacientes com histórico oncológico confirmado, portadores de nódulos pulmonares indeterminados, que realizaram estudos seriados de tomografia computadorizada do tórax entre 2015 e 2017. **Resultados:** 28 (28%) dos pacientes apresentaram algum sinal de suspeição para metástase pulmonar, seja crescimento nodular maior que 50%, crescimento seguido de redução em vigência de quimioterapia ou simplesmente redução em vigência de quimioterapia. A maioria (56%) dos nódulos pulmonares com evidências de crescimento dimensional apresentaram o evento entre 3 e 6 meses do seguimento tomográfico. Uma maior taxa de crescimento foi evidenciada para nódulos com margens irregulares, lobuladas ou espiculadas em relação aos nódulos

com margens regulares. **Conclusões:** Os achados deste estudo reforçam a necessidade de um seguimento tomográfico diferenciado para pacientes com histórico oncológico, devendo-se realizar estudo tomográfico precoce, adequando-se os intervalos entre os exames a depender da neoplasia de base.

SUMMARY

Morais AQ. **[Subcentimetric pulmonary nodules evaluation on oncologic patients by computed tomography]**. São Paulo; 2017. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Cancer has become one of the most important causes of death in the global population and it is well known that the early diagnosis is the most effective way to reach cure. Pulmonary nodules are a major clinical problem and are usually detected on patients submitted to X-Ray or Thoracic CT scans. The most important factor that follows the detection of pulmonary nodules is the differentiation between those of benign and malignant etiology. Taking into account that CT techniques have improved over time, the detection of small pulmonary nodules has become a common fact considering patients with or without oncologic history. **Main Objective:** This study intended to evaluate the behavior and the clinical/radiological characteristics of subcentimetric pulmonary nodules in oncologic patients submitted to consecutive CT scans. **Materials and Methods:** The study sample consisted of 100 patients with confirmed oncologic history with indeterminate pulmonary nodules detected on consecutive thoracic CT scans from 2015 to 2017. **Results:** Among the 100 patients of the sample 28 (28%) showed at least one sign of suspicion for pulmonary metastasis, including nodule growth greater than 50%, nodule growth followed by reduction in size in patients undergoing chemotherapy or just reduction on the nodule size in chemotherapy patients. The majority (56%) of the pulmonary nodules grew within 3 to 6 months of CT scans follow-up. A higher growth rate was evidenced for nodules with irregular, lobed or spiculated margins in relation to nodules with regular margins. **Conclusions:** The findings of this study reinforce the necessity of an individualized CT follow-up for patients with oncologic history, as well as the importance of performing an early tomographic study, adjusting the intervals of CT scans depending on the base neoplasia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Histograma com distribuição etária da amostra.....	16
Figura 2	Tomografia Computadorizada corte axial, janela de pulmão, altura do lobo superior direito.....	19
Figura 3	Tomografia Computadorizada corte axial, janela de pulmão, altura do lobo superior esquerdo.....	20
Figura 4	Tomografia Computadorizada corte axial, janela de pulmão, altura do lobo inferior esquerdo.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição da frequência do sexo dos pacientes estudados...	14
Tabela 2	Distribuição da frequência dos pacientes estudados de acordo com o tipo de tumor primário.....	15
Tabela 3	Número de exames e de nódulos estudados por pacientes.....	16
Tabela 4	Tamanho dos nódulos pulmonares estudados.....	17
Tabela 5	Distribuição da frequência dos nódulos pulmonares de acordo com as suas dimensões.....	17
Tabela 6	Distribuição da frequência de subgrupos dos nódulos pulmonares em seguimento.....	18
Tabela 7	Distribuição da frequência dos nódulos de acordo com as alterações de suas dimensões e seus respectivos percentuais em relação ao número total de nódulos estudados.....	19
Tabela 8	Distribuição da frequência dos nódulos em crescimento estratificando os pacientes sem/com quimioterapia em curso no período do seguimento tomográfico, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.....	20
Tabela 9	Distribuição da frequência dos nódulos com redução de suas dimensões estratificando os pacientes sem/com quimioterapia em curso no período do seguimento tomográfico, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.....	21

Tabela 10	Distribuição da frequência dos nódulos em crescimento estratificando os pacientes de acordo com o estadiamento inicial, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.....	21
Tabela 11	Distribuição da frequência dos nódulos em crescimento estratificando os pacientes de acordo com o estadiamento inicial, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.....	21
Tabela 12	Distribuição da frequência dos nódulos pulmonares com crescimento de acordo com o tempo, excluindo-se os nódulos com crescimento seguido de redução por quimioterapia, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para frequências.....	22
Tabela 13	Distribuição da frequência dos nódulos com biópsia/cirurgia positiva para malignidade, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para frequências.....	23
Tabela 14	Histologia dos nódulos submetidos à biópsia.....	24
Tabela 15	Tamanho inicial dos nódulos submetidos à biópsia/procedimento cirúrgico.....	24
Tabela 16	Distribuição da frequência dos nódulos com redução de suas dimensões, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para frequências.....	26
Tabela 17	Distribuição da frequência dos nódulos pulmonares com crescimento superior a 50% de acordo com o intervalo de segmento, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para frequências.....	26

Tabela 18	Distribuição da frequência dos nódulos em crescimento / redução de acordo com o tipo do tumor primário: Câncer de Mama e Câncer Colorretal, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.....	26
Tabela 19	Distribuição da frequência do estadiamento dos pacientes da amostra, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para frequências.....	26
Tabela 20	Distribuição dos nódulos metastáticos submetidos a biópsia ou excisão cirúrgica, classificados quanto aos seus contornos.	27
Tabela 21	Distribuição dos nódulos pulmonares correlacionando-se contornos e seguimento, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.....	28
Tabela 22	Distribuição dos pacientes de acordo com sexo e seguimento tomográfico, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para independência.....	28
Tabela 23	Distribuição dos pacientes de acordo com estadiamento e seguimento tomográfico, excluindo-se os pacientes sem dados de estadiamento no prontuário eletrônico, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para independência.....	29
Tabela 24	Distribuição dos nódulos pulmonares de acordo com estadiamento e seguimento tomográfico, excluindo-se os pacientes sem dados de estadiamento no prontuário eletrônico, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.....	30
Tabela 25	Distribuição dos pacientes com nódulos pulmonares em crescimento subdivididos em nódulo único ou nódulos múltiplos.....	30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CT	Computed Tomography
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
PACS	Picture Archiving and Communication System
TC	Tomografia Computadorizada
WHO	World Health Organization

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	8
3	MATERIAIS E MÉTODOS	9
3.1	Desenho do Estudo	9
3.2	População do Estudo	9
3.3	Metodologia	9
3.4	Elegibilidade	11
3.4.1	CrITÉRIOS de Inclusão	11
3.4.2	CrITÉRIOSde exclusão	12
3.5	Aspectos Éticos	12
3.6	Análise Estatística	12
4	RESULTADOS	14
5	DISCUSSÃO	31
6	CONCLUSÃO	37
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	38

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

APÊNDICE

Apêndice 1 Ficha de Coleta de Dados

1 INTRODUÇÃO

O câncer tornou-se uma das mais importantes causas de morte na população mundial. As estatísticas apontam que no ano de 2012, aproximadamente 14 milhões de novos casos de câncer foram diagnosticados e que 8,8 milhões de pessoas morreram por câncer em todo o mundo em 2015 (World Health Organization-WHO 2017). Sabe-se também que o diagnóstico precoce é uma das formas mais efetivas de se curar o câncer (FERLAY et al. 2012). No Brasil, de acordo com as estimativas divulgadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o ano de 2016, ocorreram cerca de 596.070 casos novos de neoplasias malignas distribuídos em 295.200 pacientes do sexo masculino e 300.870 pacientes do sexo feminino. No sexo masculino as neoplasias mais frequentes são de próstata, pulmão e colorretal e no sexo feminino as neoplasias mais frequentes são de mama, colorretal e colo uterino (Ministério da Saúde 2016).

Um nódulo pulmonar é radiologicamente definido como uma opacidade arredondada, com margens definidas e que não ultrapassam 3 cm em seu maior diâmetro. Nódulos pequenos com dimensões inferiores ou iguais a 3 mm são classificados como micronódulos (PASTORINO et al. 2003; BACH et al. 2003).

Os nódulos pulmonares solitários são um problema clínico bastante freqüente em nosso meio (LIBBY et al. 2004). Estudos de rastreamento para

câncer de pulmão que envolveram indivíduos com alto risco demonstraram que a prevalência de nódulos pulmonares solitários variou de 8 a 51%. (SANOFF et al. 2008). Os nódulos geralmente são identificados em pacientes que se submetem à exames de Raio-X ou Tomografia Computadorizada (TC) do Tórax (OST et al. 2003). O fator mais importante que se segue à detecção de nódulos pulmonares é a diferenciação entre os de origem benigna e maligna. Pacientes com histórico de doenças malignas que apresentam nódulos maiores que 5 mm têm uma chance aumentada de serem portadores de nódulos malignos (TAKASHIMA et al. 2003; AHN et al. 2010). Os nódulos pulmonares múltiplos também podem ter origem benigna ou maligna, sendo que em pacientes sem história de doença maligna, existem alguns critérios que ajudam nesta diferenciação. Nestes pacientes, os nódulos múltiplos superiores a 1 cm de diâmetro ou detectados em exames de Raio-X têm uma maior probabilidade de serem metastáticos. Entretanto, os nódulos pulmonares inferiores a 5 mm de diâmetro, justapostos à pleura visceral e fissuras interlobares, geralmente são de origem benigna (cicatrizes, granulomas ou linfonodos intraparenquimatosos).

A tomografia computadorizada, ao longo dos anos, vem passando por um processo de rápida evolução, desde sua criação em 1971, por Godfrey Hounsfield. Atualmente, dispomos de aparelhos capazes de realizar exames em um menor período de tempo, e com uma maior riqueza de detalhes; além da possibilidade de obtermos imagens com cortes extremamente finos, possibilitando a detecção de alterações sutis nos pacientes. Desde a introdução da tomografia computadorizada helicoidal, em meados da década

de 90, e das tomografias de sexta geração, com a tecnologia multi-corte, a detecção de micronódulos pulmonares com até 1-2 mm de diâmetro tem se tornado algo corriqueiro. Em pacientes sem histórico oncológico, em algumas casuísticas mais de 99% de todos os nódulos pulmonares menores ou iguais à 4 mm são benignos (HOREWEG et al. 2014). Na ausência de fatores de risco como o tabagismo, habitualmente não é necessário um acompanhamento destes nódulos (MACMAHON et al. 2005, 2017).

O manejo dos nódulos pulmonares não deve se limitar à avaliação do tamanho da opacidade apenas. Algumas características como contornos lisos, a presença de alguns tipos de calcificações (difusa, central, laminada ou em pipoca), de componentes de gordura nos nódulos e tempo de duplicação inferior a 30 dias ou superior a 720 dias reduzem a probabilidade de diagnóstico de malignidade, enquanto opacidades de aparência sólida e contornos espiculados, e com tempo de duplicação entre 30 e 720 dias, favorecem o diagnóstico de malignidade.

Os nódulos pulmonares podem se apresentar como múltiplos ou solitários, e podem ter origem benigna, maligna primária ou maligna metastática. Os nódulos metastáticos são originados mais comumente dos cânceres primários de mama, cabeça e pescoço, melanoma, cólon, rim, sarcoma e células germinativas (SEO et al. 2001; OST e FEIN 2004).

Metástases pulmonares provenientes de malignidades extrapulmonares geralmente são uma manifestação da disseminação hematogênica da doença. Entretanto, alguns pacientes não apresentam qualquer evidência da doença primária (KIM et al. 2013).

Uma extensa experiência com a ressecção cirúrgica de metástases pulmonares em diferentes tipos de neoplasias malignas confirmou que essa medida pode prolongar substancialmente a taxa de sobrevida e de cura em determinados pacientes (YOUNES et al. 2012). Baseado nesses achados, a ressecção dos nódulos pulmonares metastáticos isolados tornou-se um tratamento amplamente aceito para alguns pacientes (PASTORINO et al. 1997).

Hoje, já existem estudos relacionando o achado de nódulos pulmonares em pacientes oncológicos com sua efetividade cirúrgica. O sarcoma de partes moles, quando em estágio avançado, usualmente cursa com metástase para pulmões, e a cirurgia para ressecção de tais lesões é um procedimento potencialmente curativo. A ressecção dessas metástases mostrou-se factível em 30% dos pacientes com lesão pulmonar isolada (BILLINGSLEY et al. 1999). Em relação ao sarcoma na população pediátrica, evidenciou-se que apenas dois parâmetros foram úteis na predição de malignidade de nódulos pulmonares, tamanho maior ou igual a 5 mm e a presença de calcificação (BRADER et al 2011; MURRELL et al. 2011).

No câncer colorretal, nos últimos 10 anos foi visto um grande impacto no aumento da sobrevida em pacientes com doença metastática devido ao advento de novas drogas. Entretanto, a taxa de sobrevida em cinco anos com o uso do mais recente esquema quimioterápico é de apenas 10% (SANOFF et al. 2008). Resultados positivos com a cirurgia levaram à grande aceitação da ressecção agressiva das lesões metastáticas pulmonares,

apresentando uma taxa de sobrevida em 5 anos que varia de 35 a 56% (MCCORMACK et al. 1992; OKUMURA et al. 1996; SAITO et al. 2002; YEDIBELA et al. 2006; RAMA et al. 2009; LIN et al. 2009; KANZAKI et al. 2011). No entanto, uma das dificuldades atuais é a falta de consenso na classificação de nódulos pulmonares indeterminados pois geralmente têm dimensões muito pequenas para serem avaliados os parâmetros como densidade e forma (GRIFFITHS et al. 2012). Pacientes com câncer colorretal, portadores de quatro ou mais nódulos pulmonares detectados no estadiamento pré-operatório apresentam alta probabilidade de metástases pulmonares, mesmo na ausência de metástases em outros sítios (QUYN et al. 2012). No caso do carcinoma de células renais, a ressecção de metástases pulmonares pode oferecer uma taxa de sobrevida em 5 anos de 20% a 50% (MURTHY et al. 2005; HOFMANN et al. 2005). Em tumores ginecológicos, a ressecção de metástases pulmonares apresentou resultados positivos (ANRAKU et al. 2004). No melanoma, as metástases pulmonares estão associadas à uma baixa taxa de sobrevida devido ao comportamento agressivo deste tumor e a probabilidade de apresentar disseminação para outros sítios além do pulmão. Apesar do prognóstico ruim nesses pacientes, a ressecção da metástase mostrou-se útil para alívio dos sintomas e pode até curar alguns pacientes (LEO et al. 2000; PETERSEN et al. 2007). No câncer esofágico foi demonstrado que a ressecção combinada do tumor primário esofágico e dos nódulos pulmonares não aumentou o risco peri-operatório ou taxa de mortalidade em relação aos pacientes submetidos a ressecção isolada do tumor primário.

(MADANI et al 2014). No câncer gástrico foi provado aumento da sobrevida em alguns pacientes selecionados submetidos à ressecção de lesões pulmonares secundárias (KEMP et al. 2010). Uma parcela significativa das lesões metastáticas pulmonares de pacientes portadores de sarcoma de partes moles e de câncer colorretal é passível de ressecção, com impacto positivo na sobrevida destes pacientes.

A presença de câncer pode aumentar fortemente a probabilidade de um pequeno nódulo pulmonar ser maligno baseado também na natureza e no estadiamento da neoplasia primária (QUINT et al. 2000). Pacientes com câncer de estadio avançado devido a doença linfonodal apresentam risco aumentado de nódulos pulmonares de natureza maligna (NORDHOLM-CARSTENSEN et al. 2013). Por esse motivo, o acompanhamento de nódulos pulmonares inferiores a 1 cm e até inferiores a 5 mm pode ser efetivo no melhor controle oncológico com impacto na sobrevida destes pacientes. Entretanto, devemos ter em mente que mesmo em pacientes oncológicos a maioria dos nódulos pulmonares inferiores a 10 mm e localizados a menos de 10 mm da pleura será benigna (HANAMIYA et al 2012).

A tomografia computadorizada de tórax costuma ser indicada frequentemente no estadiamento e no acompanhamento pós-terapêutico em vários casos de pacientes oncológicos, podendo levar à identificação de micronódulos (MUNDEN et al. 2010). Atualmente, existem protocolos bem estabelecidos no seguimento tomográfico desses pacientes, sendo o estágio

e o tipo do câncer os principais fatores utilizados para o estabelecimento do intervalo entre os exames (BAXI e KORENSTEIN 2015).

Não são infrequentes os achados de seguimento que geram outros exames de imagem e fluxos de investigações, causando ao paciente uma maior exposição à radiação. Exames tomográficos no seguimento de alguns pacientes com histórico oncológico exacerbam os sintomas de ansiedade e o medo de recorrência. Dessa forma, torna-se necessário o estabelecimento de estratégias para otimizar o seguimento com exames de imagem e melhorar a comunicação médico-paciente (THOMPSON et al. 2010; MUNDEN et al. 2010; WIENER et al. 2013; BURKE et al. 2014).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar o comportamento e características de pequenos nódulos pulmonares sólidos em pacientes oncológicos submetidos a exames de tomografia computadorizada.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Determinar se existem fatores clínicos e radiológicos capazes de prever quais pequenos nódulos devem ser acompanhados e quais devem ser biopsiados

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, unicêntrico.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes oncológicos, regularmente matriculados e acompanhados ambulatoriamente no A.C.Camargo Cancer Center, e que tenham realizado exames de Tomografia Computadorizada de Tórax nesta instituição com finalidades de estadiamento e seguimento.

3.3 METODOLOGIA

Foram analisadas Tomografias Computadorizadas de Tórax consecutivas realizadas em pacientes oncológicos em acompanhamento no A.C.Camargo Cancer Center, entre os anos de 2015 e 2017. Foram avaliados pacientes portadores de nódulos pulmonares subcentimétricos que tiveram seguimento tomográfico mínimo de 1 ano (análises: 0 a 3 meses, 3 a 6 meses e 6 meses a 1 ano), segundo os critérios de inclusão e exclusão, sendo feito um levantamento estatístico sobre variação das dimensões de tais nódulos no período em questão.

A aquisição de imagens foi feita utilizando-se aparelho de tomografia computadorizada de 16 canais (Brilliance CT Big Bore, Philips Medical Systems (Cleveland), Inc., EUA), utilizando técnica com colimação de 16x0.75, pitch de 0.938, tempo de rotação de 0.5 segundos, espessura de corte de 1 mm, incremento de 1 mm, Kv de 120 e mA de 200/corte.

Os pacientes estudados foram estratificados de acordo com critérios epidemiológicos, anatomo-clínicos e radiológicos. Dentre os critérios epidemiológicos foram avaliados: sexo, idade, cor, naturalidade, procedência e história de tabagismo. Dentre os critérios anátomo-clínicos foram avaliados: diagnóstico clínico, estadiamento, tipo histológico (sarcoma, melanoma, câncer de mama e de cólon), grau de diferenciação, status do paciente (em tratamento/seguimento). Dentre os critérios radiológicos foram avaliados: tamanho (≤ 4 mm, 4,1-6 mm, 6,1-9 mm), taxa de crescimento (em valores absolutos e percentuais, superior ou inferior a 50%), regularidade das margens (regular/espiculado) e localização (lobo / lateralidade / central / periférico). Os dados foram registrados em uma ficha de coleta de dados, conforme anexo I.

Foram utilizadas apenas imagens tomográficas com 1 mm de espessura de corte, analisadas em janela pulmonar, utilizando calipers eletrônicos (régua digital), sempre no mesmo computador e mesmo tomógrafo. As medições foram realizadas sempre se utilizando o maior diâmetro transversal.

Os critérios definidores de malignidade utilizados no presente estudo foram o diagnóstico histológico obtido através de biópsia ou ressecção

cirúrgica. Os critérios utilizados para prever necessidade de seguimento com maior suspeição para malignidade foram o crescimento das dimensões dos nódulos em mais de 50% no maior diâmetro transversal, crescimento seguido de redução em vigência de quimioterapia, e aparecimento de múltiplos nódulos com aspecto tomográfico secundário. Os nódulos foram estratificados em: nódulos que cresceram, nódulos estáveis e nódulos que reduziram de tamanho, em vigência de quimioterapia ou não.

Todos os exames foram revisados por nova análise das imagens armazenadas no servidor *Picture Archiving and Communication System* (PACS) por dois médicos especialistas em Radiologia e Diagnóstico por Imagem, um com 5 anos de experiência e outro com mais de 10 anos de experiência em radiologia torácica, utilizando-se calipers eletrônicos de alta precisão para medição, sempre com o mesmo computador e mesmo software. Os casos duvidosos foram resolvidos por consenso.

3.4 ELEGIBILIDADE

3.4.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes com diagnóstico oncológico confirmado histologicamente.
- Nódulos pulmonares com densidade de partes moles.
- Nódulos pulmonares inferiores a 10 mm.
- Pacientes que tenham realizado pelo menos três exames de tomografia computadorizada, em um período igual ou inferior a um ano.

3.4.2 Critérios de Exclusão

- Nódulos pulmonares com calcificações tipicamente benignas ou com componente de gordura
- Nódulos não rodeados por parênquima pulmonar
- Presença de artefatos que prejudiquem a interpretação dos achados
- Exames realizados com sedação
- Exames realizados fora do ACCCC
- Neoplasia primária de pulmão

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – Hospital A. C. Camargo, conforme carta e protocolo em anexo, com registro CEP nº 1.291.437 (Anexo 1). Os procedimentos e materiais citados neste projeto estão de acordo com protocolos e estudos controlados publicados na literatura.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise dos dados foram aplicadas, além da análise exploratória dos dados como frequência absoluta e relativa, o teste Qui-quadrado e exato de Fisher para independência entre variáveis e o teste de Qui-quadrado para frequências.

O teste de Qui-quadrado para independência de variáveis foi utilizado na associação entre variáveis cujos cruzamentos contém pelo menos 5 observações, em casos de ocorrência de pelo menos um cruzamento com menos de 5 observações o teste utilizado foi o teste de exato de Fisher para independência. Na comparação entre as frequências de categorias de uma mesma variável o teste utilizado foi o teste de Qui-quadrado para frequências.

Todos os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados para análise estatística através do o programa SPSS versão 20.0.0. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados que tiverem probabilidade de erro tipo I menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$).

4 RESULTADOS

Foram avaliados 100 pacientes, sendo 53 (53%) do sexo feminino e 47 (47%) do sexo masculino. Os tumores mais frequentemente encontrados na amostra estudada foram: 18 (18%) neoplasias colorretais 17 (17%) neoplasias de mama 17 (17%) neoplasias de cabeça e pescoço e 10 (10%) sarcomas. Os dados estão demonstrados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1 - Distribuição da frequência do sexo dos pacientes estudados.

	(n)	%
Feminino	53	53,0
Masculino	47	47,0
Total	100	100,0

Tabela 2 - Distribuição da frequência dos pacientes estudados de acordo com o tipo de tumor primário.

	(n)	%
Colorretal	18	18,0
Mama	17	17,0
Cabeça e Pescoço	17	17,0
Sarcoma	10	10,0
Gástrico	7	7,0
Pâncreas	5	5,0
Ovário	4	4,0
Urotelial	4	4,0
Linfoma	3	3,0
Melanoma	2	2,0
Testículo	2	2,0
Colo Uterino	2	2,0
Vulva	1	1,0
Próstata	1	1,0
Desmóide	1	1,0
Melanoma Coróide	1	1,0
Esôfago	1	1,0
Tireóide	1	1,0
Pele Não Melanoma	1	1,0
Endométrio	1	1,0
Pênis	1	1,0
Total	100	100,0

A idade média dos pacientes incluídos no presente estudo é de 57,81 anos, conforme demonstrado no histograma presente na Figura 1. A mediana da amostra é de 59 anos.

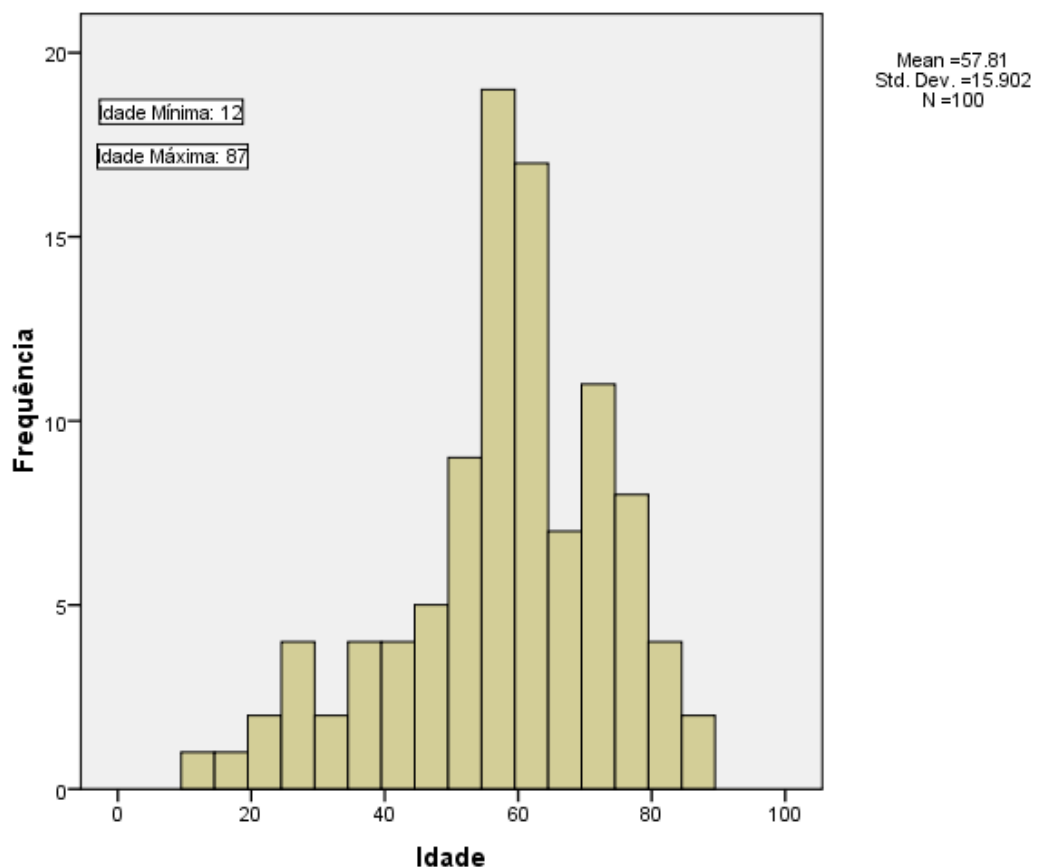


Figura 1 - Histograma com distribuição etária dos pacientes da amostra.

No total foram avaliados 251 nódulos em 332 exames tomográficos, e o tamanho médio dos nódulos foi de 4,767 mm, conforme exposto nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3 - Número de exames e de nódulos estudados por pacientes.

	Total	Média por Paciente
Número de Nódulos	251	2,51
Número de Exames	332	3,32

Tabela 4 - Tamanho dos nódulos pulmonares estudados.

	Nódulos (n)	Mínimo (mm)	Máximo (mm)	Média (mm)	Mediana (mm)	Desvio Padrão (mm)
Tamanho	251	2,0	9,0	4,767	4,000	1,8608

Dos nódulos estudados, 175 (69,7%) se mantiveram estáveis, sem crescimento detectado, 50 (19,9%) apresentaram crescimento, 20 (8%) apresentaram redução de suas dimensões, dos quais 14 (5,6%) estavam em vigência de quimioterapia, e 6 (2,4%) apresentaram crescimento seguido de redução por quimioterapia. Em um dos pacientes com nódulos estáveis, em algum momento do seguimento, houve surgimento de múltiplos nódulos de aspecto secundário a doença de base. Nas tabelas 5 e 6 os nódulos foram classificados em subgrupos baseados em suas dimensões e critérios de estabilidade/crescimento, respectivamente.

Tabela 5 - Distribuição da frequência dos nódulos pulmonares de acordo com as suas dimensões.

Dimensões	(n)	%
<= 4 mm	131	52,2
4,1 – 6 mm	75	29,9
6,1 – 9 mm	45	17,9
Total	251	100,0

Tabela 6 - Distribuição da frequência de subgrupos dos nódulos pulmonares em seguimento.

	(n)	%
Nódulos Estáveis	175	69,7
Nódulos em Crescimento	50	19,9
Nódulos em Redução	20	8,0
Crescimento + Redução em Vigência de Quimioterapia	6	2,4
Total	251	100,0

Dos nódulos que apresentaram crescimento - 50 (100%), 44 (88%) tiveram aumento de suas dimensões em mais de 50%, e apenas 6 (12%) apresentaram crescimento inferior a 50%.

Tabela 7 - Distribuição da frequência dos nódulos com alteração de dimensões e seus respectivos percentuais em relação ao número total de nódulos estudados.

	(n)	%
Crescimento > 50%	44	62,8
Crescimento < 50%	06	8,6
Redução > 50%	17	24,3
Redução < 50%	03	4,3
Total	70	100

Na Tabela 8 observa-se que há associação entre o crescimento e o uso da quimioterapia (p-valor 0.0020), sendo que a presença de quimioterapia está associada ao maior crescimento do tumor. A grande maioria dos nódulos em crescimento, pertencentes a pacientes em vigência de quimioterapia (97%), apresentaram crescimento > 50%, enquanto este percentual foi de apenas 58% para os nódulos sem quimioterapia.

Tabela 8 - Distribuição da frequência dos nódulos em crescimento estratificando os pacientes sem/com quimioterapia em curso no período do seguimento tomográfico, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.

		Quimioterapia		Total	p-valor
		Não	Sim		
Crescimento	Crescimento < 50%	5 (41,7%)	1 (3%)	6 (12%)	
	Crescimento > 50%	7 (58,3%)	37 (97%)	44 (88%)	
Total		12 (100%)	38 (100%)	50 (100%)	0,0020

Na Figura 2 é ilustrado um exemplo de nódulo pulmonar subcentimétrico que apresentou crescimento de suas dimensões em paciente portador de adenocarcinoma de reto.

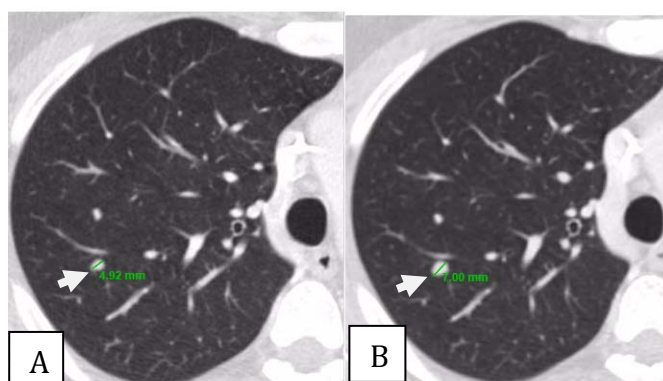


Figura 2 - Tomografia Computadorizada corte axial, janela de pulmão, altura do lobo superior direito. Paciente de 28 anos, diagnosticado com adenocarcinoma de reto, demonstrando nódulo pulmonar neste lobo. Em (A) baseline com 4,9 mm (Cabeça de seta branca) e em (B) após intervalo de 4 meses com 7,0 mm (Cabeça de seta branca) denotando crescimento dimensional.

Quanto aos nódulo que apresentaram redução de suas dimensões, não se observou nenhuma significância estatística uma vez que o p-valor foi superior a 0.05 (p-valor 1.000).

Tabela 9 - Distribuição da frequência dos nódulos com redução de suas dimensões estratificando os pacientes sem/com quimioterapia em curso no período do seguimento tomográfico, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.

		Quimioterapia		Total	p-valor
		Não	Sim		
Porcentagem	Redução < 50 %	0 (0%)	3 (18%)	3 (15%)	
	Redução > 50 %	3 (100%)	14 (82%)	17 (85%)	
Total		3 (100%)	17 (100%)	20 (100%)	1,000

Na Figura 3 é ilustrado um exemplo de exame de tomografia computadorizada de tórax evidenciando nódulo pulmonar com redução dimensional em paciente diagnosticado com tumor de pâncreas.

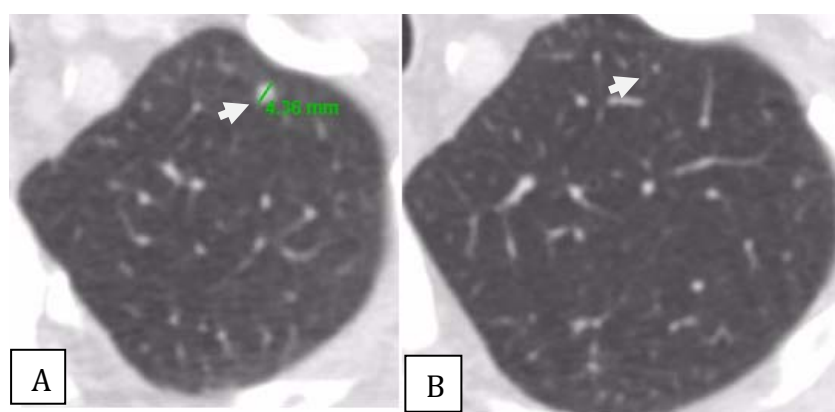


Figura 3 - Tomografia Computadorizada corte axial, janela de pulmão, altura do lobo superior esquerdo. Paciente de 72 anos, diagnosticado com adenocarcinoma de pâncreas, demonstrando nódulo neste lobo. Em (A) baseline com 4,4 mm (Cabeça de seta branca) e em (B) após intervalo de 6 meses apresentando redução de suas dimensões ao ponto de não mais ser detectado ao método, após intervalo de 6 meses.

Para a associação entre crescimento nodular e estadiamento dos pacientes também não houve significância uma vez que o p-valor foi superior a 0.05, conforme visto nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 10 - Distribuição da frequência dos nódulos em crescimento estratificando os pacientes de acordo com o estadiamento inicial, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.

Estadiamento Inicial dos Pacientes						
		I	II	III	IV	Total p-valor
Porcentagem	Crescimento < 50%	0 (0%)	1 (16,7%)	3 (50%)	2 (33,3%)	6 (100%)
	Crescimento > 50%	5 (11,4%)	3 (6,8%)	20 (45,4%)	16 (36,4%)	44 (100%)
Total		5 (10%)	4 (8%)	23 (46%)	18 (36%)	50 (100%) 0,7385

Tabela 11 - Distribuição da frequência dos nódulos em crescimento estratificando os pacientes de acordo com o estadiamento inicial, agrupados em estadiamentos inicial e avançado, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.

Estadiamento Inicial dos Pacientes						
		Inicial	Avançado	Não	Total	p-valor
Porcentagem	Crescimento < 50 %	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0 (0%)	6 (100%)	
	Crescimento > 50 %	6 (13,6%)	35 (79,5%)	3 (6,8%)	44 (100%)	
Total		7 (14,0%)	40 (80,0%)	3 (6,0%)	50 (100%)	1,000

Foi observado que a maioria dos nódulos estudados apresentaram crescimento de suas dimensões principalmente no intervalo entre 3 e 6 meses de seguimento, e esse resultado apresentou-se estatisticamente significativo (p-valor < 0,0001).

Tabela 12 - Distribuição da frequência dos nódulos pulmonares com crescimento de acordo com o tempo, excluindo-se os nódulos com crescimento seguido de redução por quimioterapia, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para frequências.

Momento do Crescimento	Até 3 Meses	3 - 6 Meses	Após 6 Meses	Total	p-valor
(n)	3 (6%)	28 (56%)	19 (38%)	50 (100%)	< 0,0001

Onze (91,7%) dos doze (100%) nódulos que foram submetidos a procedimento de biópsia ou intervenção cirúrgica resultaram positivo para malignidade (metástases) e, dentre eles 10 (90,9%) estavam em crescimento, e 1 (9,1%) era nódulo estável, destacando-se que essas diferenças foram estatisticamente significativas (p-valor 0,0067). Tais dados são representados nas Tabelas 13 a 15.

Tabela 13 - Distribuição da frequência dos nódulos com biópsia/cirurgia positiva para malignidade, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para frequências.

Nódulos com Biópsia/Cirurgia	Nódulo em Crescimento	Nódulo Estável	Total	p-valor
(n)	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11 (100%)	< 0,0067

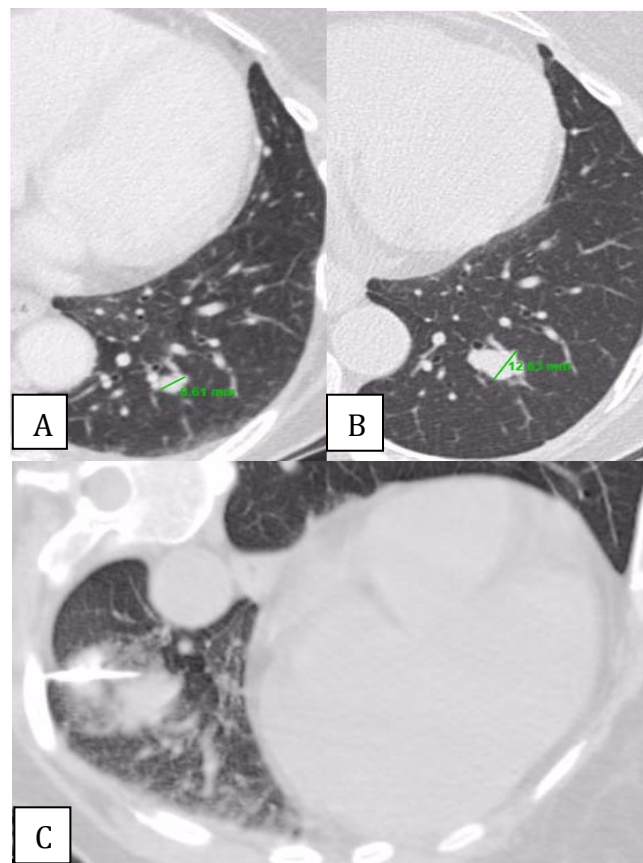
Tabela 14 - Histologia dos nódulos submetidos à biópsia.

Biópsia / Cirurgia					
		Negativo	Positivo c/ Crescimento	Positivo s/ Crescimento	Total
Metástase	Sarcoma	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (8,3%)
	Adenocarcinoma de Reto	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (8,3%)
	Adenocarcinoma de Cólon	0 (0%)	5 (50%)	0 (0%)	5 (41,7%)
	Adenocarcinoma Renal	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (8,3%)
	CEC Mucosa Jugal	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)
	CEC Seio Piriforme	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (8,3%)
	Endométrio	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	2 (16,7%)
Total		1 (100%)	10 (100%)	1 (100%)	12 (100%)

Tabela 15 - Tamanho inicial dos nódulos submetidos à biópsia/procedimento cirúrgico.

Biópsia / Cirurgia				
	Negativo	Positivo c/ Crescimento	Positivo s/ Crescimento	Total
Tamanho (mm) 3,0	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	2 (16,7%)
4,0	1 (100%)	2 (20%)	0 (0%)	3 (25%)
6,0	0 (0%)	4 (40%)	0 (0%)	4 (33,3%)
7,0	0 (0%)	1 (10%)	1 (100%)	2 (16,7%)
9,0	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (8,33%)
Total	1 (100%)	10 (100%)	1 (100%)	12 (100%)

Na Figura 4 é ilustrado um exemplo de nódulo pulmonar subcentimétrico que apresentou crescimento de suas dimensões, sendo realizado procedimento de biópsia percutânea guiado por TC em paciente com tumor de reto, sendo diagnosticado metástase de adenocarcinoma.



Figuras 4 - Tomografia Computadorizada corte axial, janela de pulmão, altura do lobo inferior esquerdo. Paciente de 18 anos, diagnosticado com adenocarcinoma de cólon, demonstrando nódulo neste lobo. Em (A) baseline com 8,6 mm (Cabeça de seta branca), e em (B) após intervalo de 3 meses com 12,6 mm (Cabeça de seta branca), denotando crescimento dimensional. Em (C) procedimento de biópsia percutânea guiada por Tomografia Computadorizada, com posterior diagnóstico de metástase.

Dos 20 nódulos que apresentaram redução de suas dimensões, 17 (85%) estavam em vigência de quimioterapia, conforme Tabela 16.

Tabela 16 - Distribuição da frequência dos nódulos com redução de suas dimensões, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para frequências.

Nódulos em Redução	Com QT	Sem QT	Total	p-valor
(n)	17 (85%)	3 (15%)	20 (100%)	0,0017

Os nódulos pulmonares que apresentaram crescimento superior a 50% de acordo com o intervalo de seguimento estão demonstrados na Tabela 17.

Tabela 17 - Distribuição da frequência dos nódulos pulmonares com crescimento superior a 50% de acordo com o intervalo de seguimento, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para frequências.

Momento do Crescimento	Até 3 Meses	3 - 6 Meses	Após 6 Meses	Total	p-valor
(n)	2 (4,5%)	27 (61,4%)	15 (34,1%)	44 (100%)	< 0,0001

Na presente casuística, os tumores primários mais prevalentes foram o câncer de mama e colorretal. Observou-se que há associação estatisticamente significativa (p-valor <0.0001) entre crescimento/redução e tipo de tumor primário, sendo que os nódulos pulmonares de pacientes com tumores colorretais apresentaram maior tendência de crescimento maior que 50%, e os nódulos pulmonares pertencentes a pacientes com tumores de mama apresentaram maior tendência a redução > 50% e estabilidade de suas dimensões, conforme demonstrado na Tabela 18.

Tabela 18 - Distribuição da frequência dos nódulos em crescimento / redução de acordo com o tipo do tumor primário: Câncer de Mama e Câncer Colorretal, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.

	Câncer Colorretal	Câncer de Mama	p-valor
Crescimento > 50%	16 (35,6%)	0 (0%)	< 0,0001
Crescimento < 50%	1 (2,22%)	0 (0%)	1,000
Redução > 50%	0 (0%)	8 (20%)	0,0016
Redução < 50%	2 (4,44%)	0 (0%)	0,4958
Estáveis	26 (57,8%)	32 (80%)	0,0364
Total	45 (100%)	40 (100%)	< 0,0001

A maioria dos pacientes estão classificados nos estadiamentos III e IV, porém existe uma certa inconsistência nas informações do prontuário eletrônico em cerca de 14 (14%) pacientes. Tais dados estão demonstrados na Tabela 19.

Tabela 19 - Distribuição da frequência do estadiamento dos pacientes da amostra, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para frequências.

Estadiamento	I	II	III	IV	Sem Informação	Total	p-valor
(n)	14 (14%)	19 (19%)	25 (25%)	28 (28%)	14 (14%)	100 (100%)	0,0880

Os nódulos submetidos a procedimento de biópsia ou excisão cirúrgica foram organizados de acordo com o tipo histológico e contornos, conforme demonstrado na Tabela 20.

Tabela 20 - Distribuição dos nódulos metastáticos submetidos a biópsia ou excisão cirúrgica, classificados quanto às suas margens.

		Margens				
		Regulares	Irregulares	Espiculadas	Lobuladas	Total
Metástase	Sarcoma (%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)
	Adenocarcinoma de Reto (%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)
	Adenocarcinoma de Cólon (%)	3 (75%)	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (45,4%)
	Adenocarcinoma Renal (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (9,1%)
	CEC Seio Piriforme (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (9,1%)
	Endométrio (%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	1 (50%)	2 (18,2%)
Total		4 (100%)	4 (100%)	1 (100%)	2 (100%)	11 (100%)

Cada nódulo foi classificado de acordo com suas variáveis radiológicas e seguimentos tomográficos. No cruzamento entre seguimento e margens, observou-se significância estatística para a associação (p-valor 0.0010), sendo que há uma tendência das margens regulares terem mais chances de seguimento estável do que os demais, já as margens irregulares, espiculadas e lobuladas apresentaram maior chance de crescimento. Tais dados são demonstrados na Tabela 21.

Tabela 21 - Distribuição dos nódulos pulmonares correlacionando-se margens e seguimento, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.

		Margens					
		Regulares	Irregulares	Espiculadas	Lobuladas	Total	p-valor
	Estáveis	156 (75%)	11 (36,7%)	3 (60%)	5 (62,5%)	175 (69,7%)	<0,0001
Seguimento	Crescimento	32 (15,4%)	13 (43,3%)	2 (40%)	3 (37,5%)	50 (19,9%)	0,0011
	Redução	17 (8,2%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (8%)	0,9091
	Crescimento + Redução em Vigência de QT	3 (1,4%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (2,4%)	0,0826
Total		208 (100%)	30 (100%)	5 (100%)	8 (100%)	251 (100%)	0,0010

Os pacientes/nódulos foram classificados de acordo com suas variáveis clínicas correlacionando-se o seguimento tomográfico, conforme Tabelas 22 a 25.

Observou-se que o sexo feminino apresentou maior ocorrência de estabilidade dos nódulos do que o sexo masculino, notando-se que 87% dos pacientes do sexo feminino apresentaram nódulos com estabilidade enquanto apenas 70% dos pacientes do sexo masculino apresentaram esta característica, conforme Tabela 22.

Tabela 22 - Distribuição dos pacientes de acordo com sexo e seguimento tomográfico, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para independência.

		Seguimento Nódulos			p-valor
		Estável	Crescimento	Total	
Sexo	Feminino	46 (58,2%)	7 (33,3%)	53 (53%)	0,0422
	Masculino	33 (41,8%)	14 (66,7%)	47 (47%)	
Total		79 (100%)	21 (100%)	100 (100%)	

No cruzamento entre estadiamento e seguimento dos pacientes, excluindo-se os sem dados de estadiamento, não foi observado diferença estatisticamente significativa conforme demonstrado na Tabela 23.

Tabela 23 - Distribuição dos pacientes de acordo com estadiamento e seguimento tomográfico, excluindo-se os pacientes sem dados de estadiamento no prontuário eletrônico, seguido do p-valor do teste de Qui-quadrado para independência.

		Seguimento Nódulos			p-valor
		Estável	Crescimento	Total	
Estadiamento	Inicial	28 (41,8%)	5 (26,3%)	33 (38,4%)	
	Avançado	39 (58,2%)	14 (73,7%)	53 (61,2%)	
Total		67 (100%)	19 (100%)	86 (100%)	0,2208

Inicial: Estadiamento I e II

Avançado: Estadiamento III e IV

Para o cruzamento entre estadiamento e seguimento dos nódulos individualmente, incluindo-se os pertencentes a pacientes sem estadiamento informado, observou-se significância estatística (p-valor <0.0001), sendo que os nódulos pertencentes a pacientes em estadiamento avançado apresentaram maiores chances de crescimento do que os nódulos pertencentes a pacientes em estágio inicial ou não informado. Estes por sua vez apresentam maiores chances de estabilidade e redução, conforme demonstrando na Tabela 24.

Tabela 24 - Distribuição dos nódulos pulmonares de acordo com estadiamento e seguimento tomográfico, excluindo-se os pacientes sem dados de estadiamento no prontuário eletrônico, seguido do p-valor do teste exato de Fisher.

Seguimento						
		Estáveis	Crescimento	Redução	Crescimento + Redução em Vigência de QT	Total
Estadiamento	Inicial	55 (31,4%)	7 (14%)	11 (55%)	4 (66,7%)	77 (30,7%)
	Avançado	87 (49,7%)	40 (80%)	3 (15%)	2 (33,3%)	132 (52,6%)
	Não Informado	33 (18,9%)	3 (6%)	6 (30%)	0 (0%)	42 (16,7%)
Total		175 (100%)	50 (100%)	20 (100%)	6 (100%)	251 (100%)
		< 0,001				

Tabela 25 - Distribuição dos pacientes com nódulos pulmonares em crescimento subdivididos em nódulo único ou nódulos múltiplos.

Crescimento				
		Estável	Crescimento	Total
Quantidade de Nódulos	Único	31 (39,2%)	2 (9,5%)	33 (33%)
	Múltiplos	48 (60,8%)	19 (90,5%)	67 (67%)
Total		79 (100%)	21 (100%)	100 (100%)
		0,0087		

5 DISCUSSÃO

O achado incidental de pequenos nódulos pulmonares (<1 cm) em estudos de tomografia computadorizada do tórax realizados no manejo de pacientes com doença oncológica vem se mostrando cada dia mais frequente. Habitualmente, os nódulos pulmonares são seguidos através de novos exames de forma sequencial, gerando excessiva ansiedade por parte dos pacientes (MUNDEN et al. 2010).

WOOD et al. (2012) relataram em detalhes as recomendações para avaliação e seguimento de pacientes com nódulos indeterminados detectados em estudos tomográficos, sendo considerada alta a probabilidade de benignidade os nódulos que apresentem estabilidade de suas dimensões.

MACMAHON et al. (2017) relataram que na população geral, em pacientes sem histórico oncológico, o seguimento demonstrou baixa incidência de malignidade, inferior a 1% para nódulos de dimensões inferiores a 5 mm, não justificando assim um seguimento tomográfico para pacientes de baixo risco, e seguimento tomográfico em 12 meses para pacientes de alto risco.

HANAMIYA et al. (2012) referiram que há evidências de que a incidência de nódulos subcentimétricos de etiologia maligna é maior em pacientes com diagnóstico oncológico prévio que na população geral de baixo risco.

MANHIRE et al. (2003) relataram como critérios de indicação de

biópsia pulmonar percutânea o aparecimento de novos nódulos, crescimento dos nódulos pré-existentes e o surgimento de novos múltiplos nódulos. Dessa forma, nódulos subcentimétricos com estabilidade de suas dimensões não atendem a tais critérios, e os pacientes oncológicos na maioria das vezes não podem esperar 1-2 anos para definirem a etiologia de um nódulo.

O presente estudo avaliou 100 pacientes, totalizando um número de 251 nódulos pulmonares, que foram subdivididos de acordo com o tipo histológico da neoplasia, o estadiamento e a vigência ou não de quimioterapia. Foi decidido incluir também pacientes em vigência de tratamento quimioterápico devido às evidências de nódulos pulmonares malignos com aumento ou redução de suas dimensões nesse cenário. Os resultados demonstraram que dentre os 251 nódulos estudados, 44 (17,5%) apresentaram crescimento superior a 50%, sendo que destes, 37 (84,1%) eram referentes a pacientes em vigência de quimioterapia. Para evitar o viés de seleção, os pacientes foram subdivididos de acordo com a presença de nódulos em crescimento, e foi visto que a maioria dos nódulos foi classificada nos estadiamentos III (n = 20) e IV (n = 16). Foram realizadas biópsias de doze nódulos pulmonares, resultando 1 negativo e 11 positivos, sendo que dos nódulos metastáticos, apenas 1 não havia apresentado crescimento.

GOULD et al. (2007) demonstraram em suas publicações que a probabilidade de malignidade para nódulos menores que 3 mm é de 0,2% e para nódulos entre 4 mm e 7 mm é de 0,9%. Porém esse estudo toma como base pacientes de baixo risco, sem histórico oncológico prévio. O estudo atual envolve pacientes com histórico oncológico, com amostra composta de

131 nódulos menores ou iguais a 4 mm e 75 nódulos medindo entre 4,1 mm e 6 mm, havendo crescimento de suas dimensões em 13% e 22,7% respectivamente, demonstrando a diferença de comportamento entre pacientes de baixo risco e pacientes oncológicos.

HOREWEG et al. (2014) realizaram estudo com pacientes tabagistas de alto risco submetidos a *screening* por tomografia computadorizada de baixa dose e demonstram em seus resultados que nódulos pulmonares menores que 5 mm e medindo entre 5 mm e 10 mm possuíam taxa de malignidade de 0,4% e 1,3% respectivamente. Entretanto no estudo atual, foi evidenciado um percentual maior, considerando-se o aumento dimensional dos nódulos, atingindo até 35,6% para nódulos pulmonares medindo entre 6,1 mm e 9 mm.

NORDHOLM-CARSTENSEN et al. (2013) avaliaram nódulos pulmonares indeterminados em pacientes portadores de câncer colorretal em sua revisão sistemática. Relataram que a presença de metástase linfonodal e múltiplos nódulos pulmonares indeterminados predizem malignidade, e que calcificação dos nódulos indicam lesões benignas. Os autores reportam que 1% dos pacientes do estudo que foram submetidos a estudo tomográfico apresentaram achado de malignidade em nódulo pulmonar. Essa revisão inclui trabalhos com nódulos de diversos tamanhos, não se tratando de nódulos subcentrímetros apenas. No presente estudo foi decidido por não se incluir pacientes portadores de apenas nódulos pulmonares com calcificações tipicamente benignas. Na amostra, dos 21 pacientes portadores de nódulos pulmonares em crescimento 19 (90,5%) apresentavam 2 ou mais nódulos, e apenas 2 (9,5%) apresentavam nódulo

único.

MUNDEN et al. (2010) realizaram um estudo com amostra de 102 pacientes, subdivididos em dois grupos: o primeiro grupo com seguimento tomográfico de até 365 dias, com 47 pacientes, e o segundo grupo com seguimento tomográfico de mais de 365 dias, com 55 pacientes. Somando-se os casos, de forma combinada, é reportado que 29 (28%) dos pacientes com nódulos medindo até 4 mm apresentaram crescimento de suas dimensões, sugerindo malignidade. O presente estudo avaliou 100 pacientes oncológicos portadores de nódulos medindo até 9 mm de diâmetro, excluindo-se pacientes portadores de neoplasia pulmonar primária. Foram encontrados 18 (18%) pacientes portadores de nódulos pulmonares subcentimétricos (2 – 9 mm) com taxas de crescimento superior a 50%. Para nódulos pulmonares medindo até 4 mm, de 4,1 mm à 6 mm, e de 6,1 mm à 9 mm, obteve-se uma taxa de crescimento superior a 50% em 16 (12,2% de 131) 13 (17,3% de 75) e 15 (33,3% de 45) nódulos, respectivamente. Dos nódulos pulmonares com crescimento superior a 50%, 37 (84,1% de 44) se referiam a pacientes em vigência de quimioterapia. Considerando que o presente estudo se limitou à análise por um período de tempo de 01 ano, inferior ao tempo de estudo aqui citado, a taxa de crescimento dos nódulos atingiu valores inferiores, entretanto, proporcionalmente semelhante, reforçando a necessidade de seguimento tomográfico nos pacientes oncológicos. Estes autores avaliaram também que o período em que ocorreu o crescimento dos nódulos foi de 90% entre 63-355 dias 25% nos primeiros 203 dias, e 14% em menos de 14 dias. Dos pacientes com o seguimento maior que 365 dias, apenas 3 (5%) apresentaram nódulos pulmonares em

crescimento. No presente estudo os nódulos pulmonares também foram classificados de acordo com o momento do crescimento. A maioria dos nódulos 28 (56%), apresentou aumento de suas dimensões entre 3 e 6 meses do início do seguimento, em concordância com o estudo supracitado.

Na casuística atual foram avaliados também pacientes em vigência de quimioterapia. Foi evidenciado que a maioria dos nódulos que apresentou redução 17 (85%) estava em vigência de quimioterapia, inferindo-se uma provável etiologia maligna dos mesmos.

BROTHERS et al. (2016) realizaram estudo retrospectivo avaliando estudos de TC de Tórax em pacientes com diagnóstico de câncer de mama em estágio II e III. Esse estudo revela achados indeterminados, e a maioria desses achados não estão associados com recorrência da doença. Afirmam também em sua publicação que a associação entre nódulos pulmonares e recorrência da doença requer validação com estudo de coorte independente. NORDHOLM-CARSTENSEN et al. (2016) realizaram revisão sistemática de estudos com pacientes diagnosticados com câncer colorretal que realizaram TC de tórax na ocasião do estadiamento e reporta que do total de nódulos pulmonares indeterminados encontrados 10,8% mostraram ser de origem metastática. No presente estudo houve um maior número de casos de tumores de mama e tumores colorretais. Observou-se uma maior incidência de pacientes com nódulos pulmonares em crescimento e nódulos malignos metastáticos nos tumores colorretais em relação aos tumores de mama, demonstrando diferença estatisticamente significativa. Neste último observou-se apenas um paciente com redução significativa das dimensões do nódulo em vigência de quimioterapia e um paciente que apresentou

surgimento de múltiplos nódulos de aspecto suspeito.

Atualmente, é frequente o questionamento sobre a real incidência de metástase pulmonar no seguimento dos pacientes oncológicos portadores de nódulos pulmonares subcentimétricos indeterminados. EVANGELISTA et al. (2014) realizaram um estudo com Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT). Os autores concluíram que este método melhora a estratificação dos pacientes oncológicos com nódulos pulmonares indeterminados. Nosso estudo confirma a necessidade de uma avaliação diferenciada destes pacientes em relação ao seguimento destes nódulos pulmonares comparando-se com a população geral de baixo risco.

Uma das limitações do presente estudo está no fato de o mesmo ser retrospectivo, não havendo uma padronização nos intervalos dos exames realizados, além de informações incompletas referentes ao estadiamento de alguns pacientes da amostra. Uma outra limitação foi o pequeno número de biópsias pulmonares realizadas, provavelmente relacionado às pequenas dimensões dos nódulos estudados, o que dificulta o procedimento e aumenta a chance de insucesso na coleta de material adequado. Sendo assim, a maioria dos pacientes foi seguida apenas com estudos tomográficos seriados, inferindo-se malignidade dos nódulos com crescimento significativo ou mediante surgimento de múltiplos nódulos de aspecto suspeito. Como limitação podemos apontar também a utilização de calipers eletrônicos (régua digital) para nódulos de dimensões milimétricas, onde facilmente pode haver discreta super ou subestimação dimensional.

6 CONCLUSÕES

- 1 Cerca de um terço dos pacientes da amostra apresentaram algum sinal de suspeição para metástase pulmonar, seja crescimento nodular maior que 50%, crescimento seguido de redução em vigência de quimioterapia ou simplesmente redução em vigência de quimioterapia.
- 2 A maioria dos nódulos pulmonares com evidências de crescimento dimensional apresentaram o evento entre 3 e 6 meses do seguimento tomográfico, alertando a necessidade de seguimento tomográfico precoce no primeiro ano.
- 3 Quase todos os nódulos pulmonares em crescimento pertencentes a pacientes em vigência de quimioterapia apresentaram crescimento superior a 50%, sugerindo maior probabilidade de nódulos metastáticos em pacientes com doença em tratamento em outros sítios.
- 4 Foi evidenciada maior taxa de crescimento para nódulos com margens irregulares, lobuladas ou espiculadas em relação aos nódulos com margens regulares.
- 5 Os resultados deste estudo reforçam a necessidade de um seguimento diferenciado para pacientes com histórico oncológico, devendo-se realizar estudo tomográfico precoce, adequando-se os intervalos entre os exames a depender a neoplasia de base.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahn MI, Gleeson TG, Chan IH, et al. Perifissural nodules seen at CT screening for lung cancer. **Radiology** 2010; 254:949-56.

Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2004; 127:1107-12.

Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. **J Natl Cancer Inst** 2003; 95:470-8.

Baxi SS, Korenstein D. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) surveillance guidelines: characteristics of post-treatment imaging recommendations in solid tumor malignancies [abstract]. **J Clin Oncol** 2015; 33 (15_suppl):e17775. [Presented at 51st Annual Meeting 2015 ASCO Annual Meeting, 2015 Mai/Jul 29-2; Cllicago (Ill)]

Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. **Ann Surg** 1999; 229:602-10; discussion 610-2.

Brader P, Abramson SJ, Price AP, et al. Do characteristics of pulmonary nodules on computed tomography in children with known osteosarcoma help distinguish whether the nodules are malignant or benign? **J Pediatr Surg** 2011; 46:729-35.

Brothers JM, Kidwell KM, Brown RK, Henry NL. Incidental radiologic findings at breast cancer diagnosis and likelihood of disease recurrence. **Breast Cancer Res Treat** 2016; 155:395-403.

Burke LM, Bashir MR, Neville AM, Nelson RC, Jaffe TA. Current opinions on medical radiation: a survey of oncologists regarding radiation exposure and dose reduction in oncology patients. **J Am Coll Radiol** 2014; 11:490-5.

Evangelista L, Panunzio A, Polverosi R, Pomerri F, Rubello D. Indeterminate lung nodules in cancer patients: pretest probability of malignancy and the role of 18F-FDG PET/CT. **AJR Am J Roentgenol** 2014; 202:507-14.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. **GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11**. 2013. Available from: <URL:<http://globocan.iarc.fr>>. [2017 abr 29].

Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. **Chest Journal**, 2007; 132(3 suppl):108S-30S.

Griffiths SN, Shaikh I, Tam E, Wegstapel H. Characterisation of indeterminate pulmonary nodules in colorectal cancer. **Int J Surg** 2012; 10:575-7.

Hanamiya M, Aoki T, Yamashita Y, Kawanami S, Korogi Y. Frequency and significance of pulmonary nodules on thin-section CT in patients with extrapulmonary malignant neoplasms. **Eur J Radiol** 2012; 81:152-7.

Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. **Eur Urol** 2005; 48:77-82.

Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. **Lancet Oncol** 2014; 15:1332-41.

Kanzaki R, Higashiyama M, Oda K, et al. Outcome of surgical resection for recurrent pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. **Am J Surg** 2011; 202:419-26.

Kemp CD, Kitano M, Kerkar S, et al. Pulmonary resection for metastatic gastric cancer. **J Thorac Oncol** 2010; 5:1796-805.

Kim KW, Krajewski KM, Jagannathan JP, et al. Cancer of unknown primary sites: what radiologists need to know and what oncologists want to know. **AJR Am J Roentgenol** 2013; 200:484-92.

Leo F, Cagini L, Rocmans P. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? **Br J Cancer** 2000; 83:569-72.

Libby DM, Smith JP, Altorki NK, Pasmantier MW, Yankelevitz D, Henschke CI. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. **Chest** 2004; 125:1522-9.

Lin BR, Chang TC, Lee YC, et al. Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor. **Ann Surg Oncol** 2009; 16:1026-32.

MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. **Radiology** 2005; 237:395-400.

MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. **Radiology** 2017; 284:228-43.

Madani A, Spicer J, Alcindor T, et al. Clinical significance of incidental pulmonary nodules in esophageal cancer patients. **J Gastrointest Surg** 2014; 18:226-32; discussion 232-3.

Manhire A, Charig M, Clelland C, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. **Thorax** 2003; 58:920-36.

McCormack PM, Burt ME, Bains MS, et al. Lung resection for colorectal metastases 10-year results. **Arch Surg** 1992; 127:1403-6.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2016 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

Munden RF, Erasmus JJ, Wahba H, Fineberg NS. Follow-up of small (4 mm or less) incidentally detected nodules by computed tomography in oncology patients: a retrospective review. **J Thorac Oncol** 2010; 5:1958-62.

Murrell Z, Dickie B, Dasgupta R. Lung nodules in pediatric oncology patients: a prediction rule for when to biopsy. **J Pediatr Surg** 2011; 46:833-7.

Murthy SC, Kim K, Rice TW, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? **Ann Thorac Surg** 2005; 79:996-1003.

Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jørgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:4022-30.

Nordholm-Carstensen A. Pulmonary nodules and metastases in colorectal cancer. **Dan Med J** 2016; 63:B5190.

Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1996; 112:867-74.

Ost D, Fein A. Management strategies for the solitary pulmonary nodule. **Curr Opin Pulm Med** 2004; 10:272-8.

Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. **N Engl J Med** 2009; 348:2535-42.

Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. International Registry of Lung Metastases. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1997; 113:37-49.

Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. **Lancet** 2003; 362:593-7.

Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2007; 133:104-10.

Quint LE, Park CH, Iannettoni MD. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. **Radiology** 2000; 217:257-61.

Quyn AJ, Matthews A, Daniel T, Amin AI, Yalamarthi S. The clinical significance of radiologically detected indeterminate pulmonary nodules in colorectal cancer. **Colorectal Dis** 2012; 14:828-31.

Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, Eugénio L, Antunes MJ. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. **Eur J Cardiothorac Surg** 2009; 35:444-9.

Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2002; 124:1007-13.

Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. **J Clin Oncol** 2008; 26:5721-7.

Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical pulmonary metastases: significance of pulmonary nodules on thin-section CT in patients with significance of radiologically detected indeterminate pulmonary nodules in spectrum of radiologic findings. **Radiographics** 2001; 21:403-17.

Takashima S, Sone S, Li F, et al. Small solitary pulmonary nodules ($\leq$ 1 cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: Reliable high-resolution CT features of benign lesions. **AJR Am J Roentgenol** 2003; 180:955-64.

Thompson CA, Charlson ME, Schenkein E, et al. Surveillance CT scans are a source of anxiety and fear of recurrence in long-term lymphoma survivors. **Ann Oncol** 2010; 21:2262-6.

Wiener RS, Gould MK, Woloshin S, Schwartz LM, Clark JA. What do you mean, a spot?: A qualitative analysis of patients' reactions to discussions with their physicians about pulmonary nodules. **Chest** 2013; 143:672-77.

Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, et al. Lung cancer screening. **J Natl Compr Cancer Netw** 2012; 10:240-65.

[WHO] World Health Organization. **Fact sheet February 2017**. Available from: <URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>> [2017 jan 12]

Yedibela S, Klein P, Feuchter K, et al. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. **Ann Surg Oncol** 2006; 13:1538-44.

Younes RN, Fares AL, Gross JL. Pulmonary metastasectomy: a multivariate analysis of 440 patients undergoing complete resection. **Interact Cardiovasc Thorac Surg** 2012; 14:156-61.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo
Cancer Center

Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

São Paulo, 16 de dezembro de 2015.

Ao

Dr. Marcos Duarte Guimarães

Aluno: André Queiroz de Moraes (mestrado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2123/15

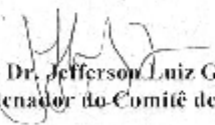
"Avaliação de pequenos nódulos pulmonares em pacientes oncológicos pela tomografia computadorizada"

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 08/12/2015, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 20/10/2015, aprovaram a realização do projeto e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Diagnóstico por Imagem;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Diagnóstico por Imagem;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross

1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Apêndice 1 - Ficha de Coleta de Dados

NOME:

SEXO:

NATURALIDADE:

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

PRONTUÁRIO:

DIAGNÓSTICO:

DATA DO DIAGNÓSTICO: ____/____/____

ANÁTOMO-PATOLÓGICO:

GRAU DE DIFERENCIAÇÃO:

SINTOMAS:

ESTADIO CLÍNICO INICIAL:

MOTIVO DA SOLICITAÇÃO DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA:

() SEGUIMENTO () ESTADIAMENTO () INVESTIGAÇÃO

SINTOMA

TABAGISMO: () ATUAL () EX-FUMANTE () NÃO

CARGA TABÁGICA: _____ maços / ano

TEMPO DE CESSAÇÃO DO TABAGISMO:

HISTÓRICO FAMILIAR DE NEOPLASIA:

RADIOTERAPIA: () SIM () NÃO () EM ANDAMENTO

DATA: ____/____/____

QUIMIOTERAPIA: () SIM () NÃO () EM ANDAMENTO

DATA: ____/____/____

OUTROS ACHADOS:

LINFONODOMEGALIA: () SIM () NAO

LESÕES NA PAREDE TORÁCICA: () SIM () NAO

NÓDULOS PULMONARES SUPRACENTIMÉTRICOS: () SIM () NAO

NÓDULOS PULMONARES SUSPEITOS () SIM () NAO

ALTERAÇÕES FIBROCICATRICIAIS () SIM () NAO

NOME:
PRONTUÁRIO:

NÓDULO 1	TAMANHO	DENSIDADE	CRESCIMENTO	MARGENS	LOCALIZAÇÃO	BIÓPSIA/CIR
DIA 1						
DIA 2						
DIA 3						
DIA 4						

NÓDULO 2	TAMANHO	DENSIDADE	CRESCIMENTO	MARGENS	LOCALIZAÇÃO	BIÓPSIA/CIR
DIA 1						
DIA 2						
DIA 3						
DIA 4						

NÓDULO 3	TAMANHO	DENSIDADE	CRESCIMENTO	MARGENS	LOCALIZAÇÃO	BIÓPSIA/CIR
DIA 1						
DIA 2						
DIA 3						
DIA 4						