

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde

César Campagnolo Cavion

**PERFORMANCE DIAGNÓSTICA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA DETECÇÃO DE
NÓDULOS PULMONARES COMPARADO À TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Porto Alegre
2024

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

**Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde**

César Campagnolo Cavion

**PERFORMANCE DIAGNÓSTICA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA
DETECÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES COMPARADO À TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação a ser apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Rubens Gabriel Feijó Andrade

Co-Orientador: Prof. Dr. Bruno Hochegger

Porto Alegre

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha Catalográfica

C382p Cavion, César Campagnolo

Performance Diagnóstica Da Ressonância Magnética Para Detecção De Nódulos Pulmonares Comparado à Tomografia Computadorizada : Revisão Sistemática e Metanálise / César Campagnolo Cavion. – 2024.

62p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Rubens Gabriel Feijó Andrade.

Coorientador: Prof. Dr. Bruno Hochhegger.

1. Nódulo Pulmonar. 2. Neoplasia Pulmonar. 3. Rastreamento de Neoplasia Pulmonar. 4. Ressonância Magnética. 5. Tomografia Computadorizada. I. Andrade, Rubens Gabriel Feijó. II. Hochhegger, Bruno. III. , . IV. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Clarissa Jesinska Selbach CRB-10/2051

RESUMO

Nódulos pulmonares podem ter diversas etiologias, entre elas benignas e malignas, incluindo causas inflamatórias / infecciosas, cicatriciais, neoplasias primárias ou metástases.

Tomografia Computadorizada (TC) é, atualmente, o padrão-ouro para detecção de nódulos pulmonares. Suas limitações incluem o uso de radiação ionizante e uma capacidade limitada de determinar se um dado nódulo é benigno ou maligno. Nesse contexto, Ressonância Magnética (RM) poderia ser utilizada como alternativa para esta detecção, pois não usa radiação ionizante e possui algumas sequências com melhor capacidade de determinar malignidade ou benignidade. Mesmo que a RM possua estas vantagens, a sensibilidade do método para detecção de nódulos é incerta.

O objetivo desta revisão sistemática e metanálise é comparar a performance diagnóstica da RM para detecção de nódulos pulmonares maiores ou iguais a 4mm utilizando a TC como padrão-ouro.

Será realizada busca sistemática nos catálogos do PubMed, Embase e Scopus, em busca de artigos que avaliem a performance diagnóstica da RM para detecção de nódulos pulmonares maiores ou iguais a 4mm utilizando TC como padrão-ouro. Entre os principais critérios de exclusão estarão artigos que não façam análise estratificada por tamanho de nódulo ou nos quais não seja possível extrair tabelas de contingência.

Serão estimados a sensibilidade “por nódulo” e o false-positive rate (FPR), ambos da RM comparada ao padrão-ouro TC para a detecção de nódulos maiores ou iguais a 4mm. Também são planejadas análises por subgrupo, como por tamanho de nódulo e por ano de publicação do artigo.

Palavras-chave: 1. Nódulo Pulmonar. 2. Neoplasia Pulmonar. 3. Rastreamento de Neoplasia Pulmonar. 4. Ressonância Magnética. 5. Tomografia Computadorizada.

ABSTRACT

Computed tomography (CT) is currently the reference standard for detection of pulmonary nodules. Has as limitations the use of ionizing radiation and limited capacity to provide malignancy stratification of a significant subset of nodules. In this context, magnetic resonance imaging (MRI) could be used as alternative for this detection, as it doesn't use ionizing radiation and have some sequences able to provide malignancy stratification. Although MRI overcomes these specific limitation of CT, the sensitivity of the method for detection of lung nodules is unclear.

The objective of this Systematic Review and Meta-Analysis is to compare the diagnostic performance of MRI for the detection of pulmonary nodules ≥ 4 mm with the CT as reference standard.

PubMed, Embase, and Scopus databases will be systematically searched from January 2000 to March 2023 for relevant published studies evaluating the diagnostic performance of MRI for diagnosis of lung nodules ≥ 4 mm using CT as reference standard. Studies including micronodules without stratified analysis by size or those from which data for contingency tables could not be extracted were excluded. Primary outcomes will be the per-lesion sensitivity and the false positive rate (FPR) per patient of MRI. Subgroup analysis by size and other variables are also planned.

Keywords: Lung Nodule; Lung Cancer; Lung Cancer Screening; Magnetic Resonance Imaging; Computed Tomography.


ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 537


Aos vinte e cinco dias do mês de julho de 2024, no Curso de Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde, na área de concentração em Clínica Médica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, o(a) pós-graduando(a) **César Campagnolo Cavion** defendeu a dissertação intitulada "**PERFORMANCE DIAGNÓSTICA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA DETECÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES COMPARADO À TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA: REVISÃO**

SISTEMÁTICA E METANÁLISE" sob orientação do(a) **Prof(a). Dr(a). Rubens Gabriel Feijó Andrade**. A sessão foi aberta pelo(a) professor(a) orientador(a) que saudou os presentes e passou a presidir os trabalhos da comissão examinadora constituída pelos professores: **Dr(a). Luís Carlos Anflor Junior** e **Dr(a). Fernando Ferreira Gazzoni**. O(a) presidente da comissão examinadora informou o(a) mestrando(a) as orientações sobre o processo de defesa de dissertação, concedendo-lhe cinquenta minutos para expor o trabalho. Após a exposição, o(a) mestrando(a) foi arguido(a) pelos componentes da comissão examinadora, respondendo a cada examinador. Encerrada a arguição os examinadores consideraram o(a) candidato(a):


(X) APROVADO; () APROVADO COM LOUVOR; () REPROVADO.

Para constar, lavrou-se esta ata que deverá ser anexada à documentação exigida para posterior expedição do diploma. A presente será assinada pelos integrantes da comissão examinadora, pelo(a) professor(a) orientador(a), pelo(a) pós-graduando(a) e por mim, Éverton da Silva Rodrigues, secretário que a redigi.


Porto Alegre, 25 de julho de 2024.



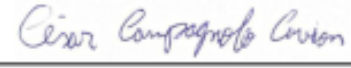
 Prof. Dr. Rubens Gabriel Feijó Andrade




 Prof. Dr. Luís Carlos Anflor Junior




 Prof. Dr. Fernando Ferreira Gazzoni



 César Campagnolo Cavion



 Prof. Dr. Alexandre Vontobel Padoin



 Éverton da Silva Rodrigues

AGRADECIMENTOS

Aos prof. Dr. Bruno Hochegger e Rubens Gabriel Feijó Andrade, pela orientação nesse novo desafio, que me forneceu embasamento para crescimento pessoal e profissional.

À minha esposa, prof. Dra. Daniela Schneid Schuh. Meu desejo de seguir a carreira acadêmica partiu, em grande parte, do exemplo que ela me dá todos os dias.

À minha filha Mariana, o motivo pelo qual busco crescimento profissional é garantir um futuro melhor para ela.

Aos demais colaboradores do artigo baseado nesse projeto, pelas contribuições que ajudaram ele a se concretizar.

À banca avaliadora, pelo aceite em participar da qualificação e da defesa dessa dissertação, e pelas valiosas contribuições.

A todos, meus sinceros agradecimentos.

DEDICATÓRIA

À minha família, com gratidão pela
compreensão e apoio durante o
período de realização do trabalho.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Desenvolvimento:

Figura 1	16
Figura 2	17

Artigo:

Figure 1	55
Figure 2	56
Figure 3	57
Figure 4	58
Figure 5	59
Supplementary Figure 1	60

LISTA DE TABELAS

Artigo:

Table 1	52
Table 2	53
Table 3	54

LISTA DE ABREVIATURAS

18F-FDG	Fludesoxiglicose-18F
DWI	Sequência de Difusão
FPP	Falso-positivos por paciente
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons com TC
PET-RM	Tomografia por emissão de pósitrons com RM
PRISMA-DTA	Preferred Reporting Items for a Systematic Reviews and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies
PROSPERO	Prospective Register of Systematic Reviews Database
QUADAS-2	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RM	Ressonância Magnética
T	Tesla
TC	Tomografia computadorizada
UTE	Ultra-short echo-time

Sumário

FICHA CATALOGRÁFICA.....	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
FOLHA DE APROVAÇÃO	Erro! Indicador não definido.
AGRADECIMENTOS	7
LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS	9
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
1 INTRODUÇÃO	12
2 DESENVOLVIMENTO	13
2.1 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1.1 NÓDULO PULMONAR: DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS	13
2.1.2 DETECÇÃO E SEGUIMENTO DE NÓDULOS PULMONARES	15
2.1.3 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DE NÓDULOS PULMONARES	18
2.1.4 ESTADIAMENTO, TRATAMENTO E SEGUIMENTO PÓS-TERAPÊUTICO DA NEOPLASIA PULMONAR PRIMÁRIA	19
2.1.5 O USO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO TÓRAX	19
2.1.6 METANÁLISES PRÉVIAS	21
2.2 OBJETIVOS.....	22
2.3 HIPÓTESE	22
2.4 MÉTODOS.....	22
3 RESULTADOS	25
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
APÊNDICES	29
APÊNDICE 1 – <i>MESH terms</i> utilizados para a busca sistemática de artigos	29
APÊNDICE 2 - APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA (SISPEQ)	31

1 INTRODUÇÃO

Nódulos pulmonares podem ter diversas etiologias, entre elas benignas e malignas (Swensen, 1997), incluindo causas inflamatórias / infecciosas, cicatriciais, metástases a distância ou neoplasias primária, sendo esta última o câncer com maior incidência e primeira causa de mortalidade por câncer no mundo (Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [06 May 2024]., [s. d.]).

Tomografia computadorizada (TC) é, atualmente, a modalidade de referência para detecção de nódulos pulmonares devido à sua disponibilidade, excelente contrastação entre tecidos, e velocidade de aquisição (ACR Appropriateness Criteria® | American College of Radiology, [s. d.]). Entretanto, este método tem duas limitações importantes. A primeira é a utilização de radiação ionizante, especialmente relevante no contexto oncológico, em que os pacientes já têm uma grande exposição à radiação advinda de exames, seguimentos ou tratamentos prévios. Extrapolando dados derivados de acidentes nucleares, um estudo estima que a TC seria responsável por 2% de todos os futuros cânceres nos Estados Unidos devido ao crescente uso de exames de imagem nas últimas 3 décadas (Brenner; Hall, 2007). A segunda é a capacidade limitada da TC em estratificar a probabilidade de malignidade de um dado nódulo, especialmente no contexto de que nódulos benignos são muito comuns em populações submetidas a rastreamento de câncer pulmonar ou em estadiamentos de neoplasias (McWilliams *et al.*, 2013). Nesse contexto, a Ressonância Magnética (RM) poderia ser usada como uma alternativa à TC para detecção de nódulos pulmonares, visto que não utiliza radiação ionizante e que possui meios de diferenciar entre nódulos benignos e malignos com acurácia semelhante ou melhor que tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) (Dias *et al.*, 2019; Machado Medeiros *et al.*, 2020). Além disso, um estudo recente demonstrou que a RM tem um custo-benefício mais favorável quando comparada à TC com baixa dose de radiação pois apresenta menos achados falso-positivos (Allen *et al.*, 2020).

Apesar da RM superar algumas limitações da TC, a sensibilidade do método para detecção de nódulos pulmonares é incerta.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 REVISÃO DA LITERATURA

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a sensibilidade da RM para detecção de nódulos pulmonares quando comparada à TC.

2.1.1 NÓDULO PULMONAR: DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS

De acordo com a “Fleischner Society of Terms for Thoracic Imaging”, nódulo é uma opacidade arredondada, bem ou mal definida, medindo até 3 cm de diâmetro (Hansell *et al.*, 2008). Já segundo o Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax (Silva *et al.*, 2010), nódulo é uma “opacidade focal arredondada, ou pelo menos parcialmente delimitada, menor que 3,0 cm de diâmetro, geralmente com densidade de partes moles ou de cálcio”.

As principais características de nódulos pulmonares que devem ser descritas em um relatório de imagem são o seu tamanho; sua localização; sua distribuição (aleatória, perilinfática, centrolobular ou pleural); suas margens (bem ou mal definidas); e sua atenuação (sólido, semissólido ou não-sólido). Nódulos sólidos são aqueles que obscurecem o parênquima completamente; não sólidos, ou de vidro fosco, são aqueles que não obscurecem os brônquios nem as estruturas vasculares; e os semissólidos (ou parcialmente sólidos) são os que obscurecem parcialmente estas estruturas, com um componente sólido envolto por um de vidro fosco (Silva *et al.*, 2010). A figura 1, extraída do consenso supracitado, demonstra os tipos de nódulo conforme a sua atenuação.

Figura 1 – Tipos de nódulo pulmonar conforme sua atenuação

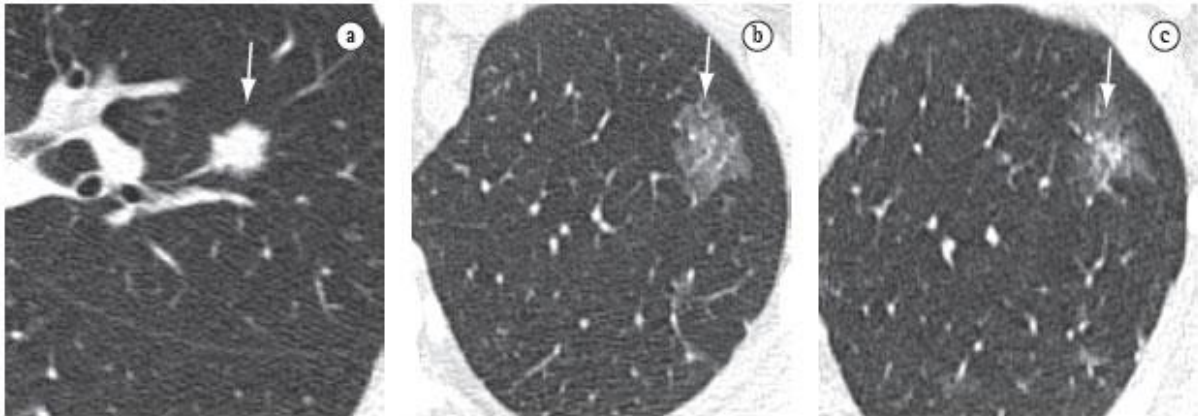


Figura 35 – Cortes axiais de TCAR do tórax em três pacientes demonstrando nódulos pulmonares (setas) com consistências diferentes: a) sólido; b) não sólido (atenuação em vidro fosco) e c) parcialmente sólido ou semissólido.

Fonte: Silva *et al.* (2010)

Nódulos podem representar diferentes etiologias, desde inflamatórias, infecciosas, residuais / cicatriciais, ou neoplasias (Swensen, 1997). Nódulos pulmonares cancerígenos podem surgir tanto de neoplasias primárias quanto de implantes secundários de outras origens, sendo a etiologia primária a segunda causa mais comum de câncer e a principal causa de morte relacionada ao câncer em nível mundial (Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [06 May 2024]., [s. d.]). Além disso, o pulmão é um dos locais mais comuns de metástases à distância.

Algumas características de nódulos à TC são descritas como sugerindo maior probabilidade de malignidade: tamanho (quanto maior, maior a probabilidade), margens (lobuladas, espiculadas ou irregulares), tipos específicos de calcificações (puntiformes ou excêntricas), densidade (mais provável em semissólidos), velocidade de crescimento (quanto maior, maior a probabilidade), e ausência de gordura (presença de gordura é indicativo de benignidade) (Tripathi; Zhen, 2015).

2.1.2 DETECÇÃO E SEGUIMENTO DE NÓDULOS PULMONARES

Em termos de conduta, os dois principais *guidelines* para manejo de nódulos pulmonares detectados por imagem são o da Fleischner Society, mais voltado para nódulos de descoberta incidental (MacMahon *et al.*, 2017), e o Lung-RADS, do colégio americano de radiologia, mais direcionado para casos de rastreamento de nódulos utilizando TC de baixa dose (American College of Radiology Committee on Lung-RADS®. Lung-RADS Assessment Categories version 1.1., [s. d.]). Eles tentam determinar quando um nódulo possui maior probabilidade de ser neoplásico (e, portanto, deve ser acompanhado ou biopsiado), e quando um nódulo é muito provavelmente benigno e não precisa ser acompanhado por imagem (no caso de achado incidental) ou não determina uma alteração nos intervalos de rastreamento.

No *guideline* da Fleischner Society, leva-se em consideração o tamanho do nódulo, o risco geral do paciente em ter uma neoplasia pulmonar (neoplasia conhecida, idade, etc.), a atenuação do nódulo, e sua multiplicidade (nódulo solitário ou múltiplos). De modo geral, só se recomenda diretamente a análise tecidual (com biópsia ou PET-CT) para nódulos sólidos, solitários e maiores que 8 mm. Nas demais possibilidades (nódulos múltiplos, nódulos semissólidos, nódulos menores) ou não se recomenda acompanhamento (nódulos menores que 6mm em pacientes de baixo risco), ou se recomenda seguimento por imagem para acompanhar possibilidade de crescimento ou mudança de características, com um intervalo mínimo inicial entre TCs de 3-6 meses e máximo de 18-24 meses a depender do tipo de nódulo e padrão evolutivo. Este guia não se aplica em algumas situações, especialmente em pacientes menores que 35 anos, ou imunossuprimidos, ou com neoplasia primária conhecida. A tabela completa, extraída do guideline, é encontrada abaixo.

Figura 2 – Guidelines para manejo de nódulos pulmonares detectados incidentalmente em adultos da Fleischner Society (2017)

A: Solid Nodules*				
Nodule Type	Size			Comments
	<6 mm (<100 mm ³)	6–8 mm (100–250 mm ³)	>8 mm (>250 mm ³)	
Single				
Low risk†	No routine follow-up	CT at 6–12 months, then consider CT at 18–24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Nodules <6 mm do not require routine follow-up in low-risk patients (recommendation 1A).
High risk‡	Optional CT at 12 months	CT at 6–12 months, then CT at 18–24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Certain patients at high risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 12-month follow-up (recommendation 1A).
Multiple				
Low risk†	No routine follow-up	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
High risk‡	Optional CT at 12 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
B: Subsolid Nodules*				
Nodule Type	Size			Comments
	<6 mm (<100 mm ³)	≥6 mm (>100 mm ³)		
Single				
Ground glass	No routine follow-up	CT at 6–12 months to confirm persistence, then CT every 2 years until 5 years		In certain suspicious nodules < 6 mm, consider follow-up at 2 and 4 years. If solid component(s) or growth develops, consider resection. (Recommendations 3A and 4A).
Part solid	No routine follow-up	CT at 3–6 months to confirm persistence. If unchanged and solid component remains <6 mm, annual CT should be performed for 5 years.		In practice, part-solid nodules cannot be defined as such until ≥6 mm, and nodules <6 mm do not usually require follow-up. Persistent part-solid nodules with solid components ≥6 mm should be considered highly suspicious (recommendations 4A–4C).
Multiple	CT at 3–6 months. If stable, consider CT at 2 and 4 years.	CT at 3–6 months. Subsequent management based on the most suspicious nodule(s).		Multiple <6 mm pure ground-glass nodules are usually benign, but consider follow-up in selected patients at high risk at 2 and 4 years (recommendation 5A).

Fonte: MacMahon *et al.* (2017)

No Lung-RADS, leva-se em consideração principalmente o tamanho do nódulo, sua atenuação, sua localização, seu crescimento e algumas características típicas de benignidade (alguns tipos de calcificação e presença de gordura). De modo geral, pacientes são considerados para análise tecidual (PET-CT ou biópsia do nódulo mais suspeito) se possuírem nódulos ≥ 8 mm (se sólidos), ou ≥ 6 mm (se semissólido), ou quando o nódulo está crescendo, com um risco estimado de pelo menos 5% de malignidade. Também de modo geral, não alteram o intervalo de *screening* nódulos menores que 6 mm (seja sólido ou semissólido), 1 cm (quando típicos para linfonodo intrapulmonar – justapleural, sólido, margens triangulares, etc.), ou 3 cm (para nódulos puramente de vidro fosco). A tabela completa, adaptada do *guideline*, é encontrada abaixo.

Figura 3 – Avaliação das categorias do Lung-RADS v2022

Lung-RADS	Category Descriptor	Findings	Management
0	Incomplete Estimated Population Prevalence: ~ 1%	Prior chest CT examination being located for comparison (see note 9)	Comparison to prior chest CT;
		Part or all of lungs cannot be evaluated	Additional lung cancer screening CT imaging needed;
		Findings suggestive of an inflammatory or infectious process (see note 10)	1-3 month LDCT
1	Negative Estimated Population Prevalence: 39%	No lung nodules OR Nodule with benign features: • Complete, central, popcorn, or concentric ring calcifications OR • Fat-containing	12-month screening LDCT
2	Benign - Based on imaging features or indolent behavior Estimated Population Prevalence: 45%	Juxtapleural nodule: • < 10 mm (524 mm ³) mean diameter at baseline or new AND • Solid; smooth margins; and oval, lentiform, or triangular shape	
		Solid nodule: • < 6 mm (< 113 mm ³) at baseline OR • New < 4 mm (< 34 mm ³)	
		Part solid nodule: • < 6 mm total mean diameter (< 113 mm ³) at baseline	
		Non solid nodule (GGN): • < 30 mm (< 14,137 mm ³) at baseline, new, or growing OR • ≥ 30 mm (≥ 14,137 mm ³) stable or slowly growing (see note 7)	
		Airway nodule, subsegmental - at baseline, new, or stable (see note 11)	
		Category 3 lesion that is stable or decreased in size at 6-month follow-up CT OR Category 4B lesion proven to be benign in etiology following appropriate diagnostic workup	
3	Probably Benign - Based on imaging features or behavior Estimated Population Prevalence: 9%	Solid nodule: • ≥ 6 to < 8 mm (≥ 113 to < 268 mm ³) at baseline OR • New 4 mm to < 6 mm (34 to < 113 mm ³) Part solid nodule: • ≥ 6 mm total mean diameter (≥ 113 mm ³) with solid component < 6 mm (< 113 mm ³) at baseline OR • New < 6 mm total mean diameter (< 113 mm ³) Non solid nodule (GGN): • ≥ 30 mm (≥ 14,137 mm ³) at baseline or new Atypical pulmonary cyst: (see note 12) • Growing cystic component (mean diameter) of a thick-walled cyst Category 4A lesion that is stable or decreased in size at 3-month follow-up CT (excluding airway nodules)	6-month LDCT
4A	Suspicious Estimated Population Prevalence: 4%	Solid nodule: • ≥ 8 to < 15 mm (≥ 268 to < 1,767 mm ³) at baseline OR • Growing < 8 mm (< 268 mm ³) OR • New 6 to < 8 mm (113 to < 268 mm ³) Part solid nodule: • ≥ 6 mm total mean diameter (≥ 113 mm ³) with solid component ≥ 6 mm to < 8 mm (≥ 113 to < 268 mm ³) at baseline OR • New or growing < 4 mm (< 34 mm ³) solid component Airway nodule, segmental or more proximal - at baseline (see note 11) Atypical pulmonary cyst: (see note 12) • Thick-walled cyst OR • Multilocular cyst at baseline OR • Thin- or thick-walled cyst that becomes multilocular	3-month LDCT; PET/CT may be considered if there is a ≥ 8 mm (≥ 268 mm ³) solid nodule or solid component
4B	Very Suspicious Estimated Population Prevalence: 2%	Airway nodule, segmental or more proximal - stable or growing (see note 11)	Referral for further clinical evaluation
		Solid nodule: • ≥ 15 mm (≥ 1767 mm ³) at baseline OR • New or growing ≥ 8 mm (≥ 268 mm ³)	Diagnostic chest CT with or without contrast;
		Part solid nodule: • Solid component ≥ 8 mm (≥ 268 mm ³) at baseline OR • New or growing ≥ 4 mm (≥ 34 mm ³) solid component Atypical pulmonary cyst: (see note 12) • Thick-walled cyst with growing wall thickness/nodularity OR • Growing multilocular cyst (mean diameter) OR • Multilocular cyst with increased loculation or new/increased opacity (nodular, ground glass, or consolidation)	PET/CT may be considered if there is a ≥ 8 mm (≥ 268 mm ³) solid nodule or solid component; tissue sampling; and/or referral for further clinical evaluation
		Slow growing solid or part solid nodule that demonstrates growth over multiple screening exams (see note 8)	Management depends on clinical evaluation, patient preference, and the probability of malignancy (see note 13)
4X	Estimated Population Prevalence: < 1%	Category 3 or 4 nodules with additional features or imaging findings that increase suspicion for lung cancer (see note 14)	
S	Significant or Potentially Significant Estimated Population Prevalence: 10%	Modifier: May add to category 0-4 for clinically significant or potentially clinically significant findings unrelated to lung cancer (see note 15)	As appropriate to the specific finding

Abbreviations: LDCT: low dose chest CT; GGN: ground glass nodule

Additional resources available at: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>

© 2022 American College of Radiology® | All rights reserved

Fonte: American College of Radiology Committee on Lung-RADS®. Lung-RADS Assessment Categories version 1.1.

2.1.3 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DE NÓDULOS PULMONARES

Em termos de avaliação histológica dos nódulos, os guias sugerem a biópsia / ressecção propriamente dita, ou o estudo utilizando 18F-FDG PET-CT.

Estudos indicam que o 18F-FDG PET-CT possui uma alta sensibilidade e especificidade (88% e 78% respectivamente) para determinar se um nódulo detectado por TC de baixa dose é maligno ou benigno. Isso se deve a esse exame reunir a capacidade de avaliação morfológica da TC à avaliação metabólica do 18F-FDG, este último baseado no fato de que nódulos malignos tendem a apresentar maior atividade metabólica e, conseqüentemente, maior captação de 18F-FDG que os benignos (Li; Shi; Hu, 2024). Entretanto, alguns autores sugerem que não seria o suficiente para substituir análise histológica (Sim *et al.*, 2013). Além disso, algumas limitações do PET-CT incluem o uso de radiação ionizante, o alto custo, a baixa disponibilidade, e a classificação errônea de alguns achados benignos como malignos e vice-versa (Nomori *et al.*, 2004).

A amostra tecidual dos nódulos normalmente é obtida através de biópsias transtorácicas por agulha fina ou por biópsias broncoscópicas, variando basicamente no local em que se insere a agulha (através da pele ou através da parede do brônquio respectivamente). Apesar de ser o padrão-ouro para diferenciação de nódulos benignos e malignos, pode apresentar complicações, mais frequentes por via transtorácica, como pneumotórax, com incidência de até 43% e necessidade de dreno torácico em até 23%; e hemorragia pulmonar, com incidência de até cerca de 25%; entre outras (Nakamura *et al.*, 2021).

Como uma possível alternativa ao 18F-FDG PET-CT vem sendo estudada a utilização da sequência de difusão (DWI) de ressonância magnética para diferenciação entre nódulos benignos e malignos. A sequência DWI permite a quantificação da restrição à difusão da água nos tecidos, o que é relevante pois a movimentação das moléculas de água entre os tecidos é mais restrita em locais de maior celularidade e menor espaço extracelular, o que de modo geral inclui alguns tipos de neoplasia (Liu *et al.*, 2010). Em metanálise recente, foi identificado que esta sequência é comparável ou, até mesmo, superior ao 18F-FDG PET-CT para diferenciação entre nódulos benignos e malignos, com sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 83% e 91% para a RM DWI, e 78% e 81% para o segundo (Dias *et al.*, 2019).

2.1.4 ESTADIAMENTO, TRATAMENTO E SEGUIMENTO PÓS-TERAPÊUTICO DA NEOPLASIA PULMONAR PRIMÁRIA

O tratamento da neoplasia pulmonar primária envolve o estadiamento local e sistêmico, e o tratamento da neoplasia propriamente dita.

O estadiamento local consiste em determinar o tamanho do tumor (com tumores maiores que 7 cm denotando maior gravidade) e o comprometimento de estruturas locais específicas (diafragma, pleura mediastinal / estruturas mediastinais, ou a carina / brônquios principais / traqueia), além dos linfonodos torácicos, mediastinais ou supraclaviculares afetados. Dependendo do consenso, isso pode ser feito com maior ou menor precisão utilizando tomografia computadorizada, ressonância magnética ou PET-CT (Boffa, 2018; Eberhardt *et al.*, 2015). O estadiamento à distância busca encontrar metástases fora do pulmão, e o método de imagem utilizado também varia de acordo com o consenso.

O tipo de tratamento depende, principalmente, do tipo histológico, estadiamento tumoral e condições clínicas do paciente. A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha, mas nem sempre pode ser possível na ocasião do diagnóstico. Também podem ser utilizados, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e ablação local a depender da situação (Eberhardt *et al.*, 2015; Instituto Nacional do Câncer, 2024).

2.1.5 O USO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO TÓRAX

Atualmente, as principais indicações de ressonância do tórax são a avaliação de doenças mediastinais, vasculares, do diafragma e musculoesquelética. Em termos de parênquima, a Fleischner Society considera que há dados adequados para utilização da RM em fibrose cística, estadiamento local de neoplasia pulmonar, caracterização de nódulos pulmonares e hipertensão pulmonar; e considera como havendo dados promissores para utilização em embolia pulmonar, detecção de nódulos pulmonares e avaliação de anormalidades do parênquima (Hatabu *et al.*, 2020), baseando-se, entre outros, no surgimento de algumas técnicas de ressonância mais recentes, como a ultra-short echo-time (UTE) e zero echo-time.

Apesar de, no nosso meio, os protocolos de ressonância de tórax comumente não incluírem sequências com técnica UTE (Hochegger *et al.*, 2015), estas possuem

grandes vantagens, principalmente por melhorar a relação sinal-ruído do parênquima pulmonar e reduzir ou facilitar a compensação dos artefatos de movimento inerentes da aquisição de imagens torácicas (Gold *et al.*, 2002). Isso é demonstrado em alguns artigos recentes e promissores (Ohno *et al.*, 2017, 2022) que utilizando esta técnica chegaram a sensibilidades de até 93%.

Uma possível vantagem da ressonância em relação à tomografia, no contexto de avaliação de nódulos pulmonares, é que ela poderia ser usada para estadiamento / pesquisa de metástases pulmonares em pacientes que já iriam ser submetidos a uma RM de abdome ou encefálica, como um estudo “one stop”. Nesse caso, entretanto, é necessário se levar em consideração que, ao contrário dos contextos de achado incidental de nódulo ou rastreamento ativo de nódulos, em que nódulos menores que 4 mm não costumam ser relevantes, a detecção de nódulos menores que este ponto de corte é relevante no contexto de pesquisa de metástases.

Além das desvantagens conhecidas e já supracitadas da ressonância, entre elas a pior relação sinal / ruído e a maior incidência de artefatos de movimentação, potencialmente mitigáveis de acordo com a sequência utilizada, outra desvantagem deste método em relação à tomografia é o maior custo. Segundo o sistema datasus, a remuneração dada a um serviço de saúde por uma tomografia computadorizada do tórax é de R\$ 136,41, e por uma ressonância magnética do tórax, de R\$ 268,75 (DATASUS, 2024). O maior valor de remuneração tem mais de uma justificativa, entre elas a menor disponibilidade do método, além de maiores custos de manutenção e aquisição do aparelho. Neste sentido, avanços na utilização de aparelhos de ressonância de baixo campo magnético e campo fechado poderiam reduzir este custo (Campbell-Washburn *et al.*, 2021). Um estudo recente utilizando um aparelho de 0,55 Tesla, a princípio com menores custos de manutenção que um aparelho normal de alto campo, demonstrou uma sensibilidade de 100% para detecção de nódulos maiores ou iguais a 6 mm quando comparado à tomografia de baixa dose (Hinsen *et al.*, 2023).

Uma potencial fonte de preocupação para a utilização da RM para pesquisa de nódulos pulmonares é a detecção de nódulos subsólidos ou não sólidos. Poucos artigos abordam o tema, com sensibilidades variando entre muito semelhante à dos nódulos sólidos (Ohno *et al.*, 2017, 2022) a consideravelmente menor (Li *et al.*, 2023). Essas diferenças provavelmente são atribuídas à técnica, com os dois primeiros utilizando sequências com UTE e o último sequências mais tradicionais com espessura de corte de 4 mm.

Ainda sobre a densidade dos nódulos, outra potencial fonte de limitações é a concordância entre TC e RM para classificação destes em sólido, semissólido ou não sólido. Também nesse caso, poucos artigos abordam o tema. Um estudo (Ohno *et al.*, 2022) demonstrou uma leve tendência da RM em superestimar o componente sólido (classificar nódulos em vidro fosco como semissólidos, e semissólidos como sólidos). Entretanto, essa tendência foi observada principalmente em nódulos menores que 6mm, o que a princípio não alteraria a classificação Lung-RADS.

2.1.6 METANÁLISES PRÉVIAS

A metanálise mais recente sobre o assunto (Liu *et al.*, 2021) foi publicada em 2021, estimando uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 76%. Entretanto, ela possui algumas limitações: em primeiro lugar, ela incluía estudos apenas até o ano de 2016 ou anterior; em segundo lugar, os autores combinaram estudos de detecção com aqueles que avaliaram a performance da RM em diferenciar nódulos benignos e malignos, o que limita a interpretação dos resultados; em terceiro lugar, foram incluídos artigos em que o intervalo de aquisição da TC e RM era muito grande (até 140 dias), o que é relevante pois nódulos infecciosos / inflamatórios poderiam resolver com o tempo, subestimando a sensibilidade da RM, ou nódulos neoplásicos poderiam crescer com o tempo, superestimando a sensibilidade da RM.

2.2 OBJETIVOS

GERAL

O objetivo desta revisão sistemática e metanálise é comparar a performance diagnóstica da RM para detecção de nódulos pulmonares maiores ou iguais a 4mm utilizando a TC como padrão-ouro.

ESPECÍFICO

- Estimar a sensibilidade “por nódulo” da RM comparada ao padrão-ouro TC para a detecção de nódulos maiores ou iguais a 4mm;
- Estimar a taxa de nódulos falso-positivo por paciente comparado ao padrão-ouro TC.

2.3 HIPÓTESE

A RM possui sensibilidade o suficiente para ser uma alternativa à TC para detecção de nódulos pulmonares ≥ 4 mm em casos selecionados.

2.4 MÉTODOS

REGISTRO E PROTOCOLO

Essa revisão sistemática e metanálise seguiu os guidelines do Preferred Reporting Items for a Systematic Reviews and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies (PRISMA-DTA) (McInnes *et al.*, 2018a) e foi registrado no Prospective Register of Systematic Reviews Database (PROSPERO), sob o número CRD42023437509.

SELEÇÃO DE ESTUDOS

A busca da literatura foi realizada nos bancos de dados da MEDLINE, EMBASE, Scopus, BVS e Cochrane no período entre janeiro de 2000 e março de 2023, utilizando os termos descritos no apêndice 1. Referências adicionais foram incluídas ao buscar referências relevantes nos artigos selecionados na busca inicial.

Foram incluídos estudos que avaliaram a performance da RM na detecção de nódulos pulmonares maiores ou iguais a 4 mm no contexto de rastreamento de câncer pulmonar, acompanhamento de achados incidentais ou diagnóstico / estadiamento de neoplasias, todos utilizando TC como padrão-ouro. Os seguintes critérios de exclusão foram utilizados: (1) Estudos em que não puderam ser extraídas tabelas de contingência “por nódulo”; (2) estudos que incluíram micronódulos (menores ou iguais a 3 mm) sem uma estratificação por tamanho que permita adquirir tabelas de contingência incluindo apenas nódulos maiores ou iguais a 4mm; (3) estudos em população pediátrica (< 18 anos); (4) estudos que não utilizaram TC ou RM (p.ex: utilizaram o componente de TC do PET-CT, ou utilizaram PET-RM); (5) estudos focados em condições infecciosas / inflamatórias; (6) estudos com um intervalo entre TC e RM maior que 30 dias; (7) estudos com menos de 10 nódulos ou pacientes; (8) artigos que não estejam em inglês ou português; (9) abstracts, séries de casos ou estudos pré-publicação.

EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois pesquisadores revisaram todos os títulos e resumos para determinar sua inclusão ou exclusão na lista de artigos completos a serem avaliados. Diferenças foram resolvidas por um terceiro pesquisador. A seleção final de artigos completos foi revisada da mesma maneira, para determinar inclusão ou exclusão na revisão sistemática. Tabelas de contingência foram extraídas em um contexto “por nódulo” e “por paciente”. Em estudos em que mais de uma sequência de RM foi investigada, a sequência com melhor sensibilidade foi utilizada nas tabelas de contingência (caso os autores não tenham elegido a melhor sequência ou não tenha sido fornecida pelos autores uma tabela com a performance diagnóstica geral / combinada). Características demográficas adicionais foram extraídas, assim como outros dados

relacionados à publicação (ano de publicação), aparelhos utilizados, protocolos de estudo utilizados, tamanho de nódulos, entre outros.

AVERIGUAÇÃO DA QUALIDADE DO ESTUDO

Dois pesquisadores fizeram a averiguação da qualidade dos estudos elegíveis para a metanálise, com um terceiro resolvendo as discrepâncias. Foi utilizado o checklist da Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2)(Whiting, 2011).

ANÁLISE DOS DADOS E ESTATÍSTICA

Os desfechos primários avaliados pelo nosso estudo foram a sensibilidade “por nódulo” da RM comparada ao padrão-ouro TC para a detecção de nódulos maiores ou iguais a 4mm; e a taxa de nódulos falso-positivos por paciente (FPP). Análise de subgrupo baseada no tamanho do nódulo, com um ponto de corte de 8-10 mm, também foi realizada. Estas análises e seus respectivos 95% de intervalo de confiança foram calculados utilizando análise de efeito aleatório.

A heterogeneidade dos artigos foi avaliada através da análise visual dos forest plots e por testes de chi-quadrado (valores de $p < 0.1$ indicando heterogeneidade). Utilizamos estatística I^2 para quantificar inconsistências entre os estudos, com um $I^2 > 50\%$ sendo indicativo de heterogeneidade importante. Metarregressão multivariada foi utilizada para análise de subgrupo, baseada em 3 covariáveis: indicação do estudo (screening vs outros), campo magnético (1,5T vs 3T), e técnica da ressonância (espessura do corte $\leq 1,25$ mm vs $> 1,25$ mm). Foi atribuído o nível de significância de 0,05 para todas as análises. O software R (versão 4.2.3, R Core Team 2023) foi usado para conduzir a metanálise.

3 RESULTADOS

O artigo original encontra-se no apêndice 3.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este estudo, a ressonância magnética de tórax prova que pode ser útil na detecção de nódulos pulmonares. Para nódulos maiores que 8-10 mm, normalmente considerados de maior risco e que possuem indicação de avaliação histológica, praticamente qualquer dos protocolos correntes mais comuns possui sensibilidade equivalente à da tomografia. Se utilizada técnicas adequadas e mais modernas, é provável que esse ponto de corte ocorra nos 6 mm, sendo este ponto de corte bastante relevante no contexto dos guidelines correntes (ACR Lung-RADS e Fleischner Society).

Embora o uso de ressonância magnética pra este fim ainda não seja rotineira, este estudo destaca que, dadas as condições adequadas, o método poderia ser um aliado na detecção de nódulos pulmonares, ainda mais levando-se em consideração algumas das suas vantagens em relação à tomografia, como a possibilidade de diferenciação entre nódulos benignos e malignos e a não utilização de radiação ionizante.

É pouco provável que a ressonância magnética substitua a tomografia computadorizada como principal modalidade de rastreamento de nódulos pulmonares no futuro próximo, especialmente devido ao seu custo mais elevado, mas avanços tecnológicos no contexto de aparelhos mais baratos e com menor manutenção, aliado a indícios de que a ressonância encontre menos achados falso positivo (e, portanto, provavelmente com menos repetições desnecessárias de exames), pode ser considerada para estudo adicionais. Além disso, a possibilidade de utilizar ressonância magnética do tórax para estadiamento pulmonar de pacientes que já se submeteriam a ressonância de outras partes do corpo para estadiamento primário também é um assunto que mereceria atenção.

Desta forma este estudo pode encorajar estudos adicionais como uma possível alternativa para rastreamento de neoplasia pulmonar e pesquisa de metástases pulmonares.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACR APPROPRIATENESS CRITERIA® | AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/ACR-Appropriateness-Criteria>. Acesso em: 17 jan. 2024.
- ALLEN, B. D. *et al.* Cost-effectiveness of lung MRI in lung cancer screening. **European Radiology**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 1738–1746, 2020.
- AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY COMMITTEE ON LUNG-RADS®. LUNG-RADS ASSESSMENT CATEGORIES VERSION 1.1. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADSAssessmentCategoriesv1-1.pdf>. Acesso em: 6 set. 2022.
- AMIS, E. S. *et al.* American College of Radiology White Paper on Radiation Dose in Medicine. **Journal of the American College of Radiology**, [s. l.], v. 4, n. 5, p. 272–284, 2007.
- BOFFA, D. J. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *In*: LUNG CANCER: A PRACTICAL APPROACH TO EVIDENCE-BASED CLINICAL EVALUATION AND MANAGEMENT. [S. l.]: Elsevier, 2018. p. 57–66.
- BRENNER, D. J.; HALL, E. J. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 357, n. 22, p. 2277–2284, 2007.
- CALLISTER, M. E. J. *et al.* British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules: accredited by NICE. **Thorax**, [s. l.], v. 70, n. Suppl 2, p. ii1–ii54, 2015.
- CAMPBELL-WASHBURN, A. E. *et al.* T2-weighted Lung Imaging Using a 0.55-T MRI System. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. e200611, 2021.
- CHOI, S. H. *et al.* Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, [s. l.], v. 47, n. 5, p. 1237–1250, 2018.
- CIESZANOWSKI, A. *et al.* MR imaging of pulmonary nodules: Detection rate and accuracy of size estimation in comparison to computed tomography. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 6, 2016.
- DATASUS. **SIGTAP**. [S. l.], 2024.
- DEWES, P. *et al.* Comparative evaluation of non-contrast CAIPIRINHA-VIBE 3T-MRI and multidetector CT for detection of pulmonary nodules: In vivo evaluation of diagnostic accuracy and image quality. **European Journal of Radiology**, [s. l.], v. 85, n. 1, p. 193–198, 2016.
- DIAS, A. B. *et al.* Fluorine 18–FDG PET/CT and Diffusion-weighted MRI for Malignant versus Benign Pulmonary Lesions: A meta-analysis. **Radiology**, [s. l.], v. 290, n. 3, p. 525–534, 2019.
- EBERHARDT, W. E. E. *et al.* 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. **Annals of Oncology**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 1573–1588, 2015.
- FERLAY J, ERVIK M, LAM F, LAVERSANNE M, COLOMBET M, MERY L, PIÑEROS M, ZNAOR A, SOERJOMATARAM I, BRAY F (2024). GLOBAL CANCER OBSERVATORY: CANCER TODAY. LYON, FRANCE: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. AVAILABLE FROM: [HTTPS://GCO.IARC.WHO.INT/TODAY](https://gco.iarc.who.int/today), ACCESSED [06 MAY 2024]. [S. l.], [s. d.].
- GOLD, G. E. *et al.* Short echo time MR spectroscopic imaging of the lung parenchyma. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 679–684, 2002.

- GOULD, M. K. *et al.* Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer?. **Chest**, [s. l.], v. 143, n. 5, p. e93S-e120S, 2013.
- HANSELL, D. M. *et al.* Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. **Radiology**, [s. l.], v. 246, n. 3, p. 697–722, 2008.
- HATABU, H. *et al.* Expanding Applications of Pulmonary MRI in the Clinical Evaluation of Lung Disorders: Fleischner Society Position Paper. **Radiology**, [s. l.], v. 297, n. 2, p. 286–301, 2020.
- HEYE, T. *et al.* Detection and size of pulmonary lesions: How accurate is MRI? A prospective comparison of CT and MRI. **Acta Radiologica**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 153–160, 2012.
- HINSEN, M. *et al.* Lung Nodule Detection With Modern Low-Field MRI (0.55 T) in Comparison to CT. **Investigative Radiology**, [s. l.], 2023.
- HOCHHEGGER, B. *et al.* Chest magnetic resonance imaging: a protocol suggestion. **Radiologia Brasileira**, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 373–380, 2015.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão**. [S. l.], 2024.
- LI, Q. *et al.* MRI Compared with Low-Dose CT for Incidental Lung Nodule Detection in COPD: A Multicenter Trial. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, [s. l.], v. 5, n. 2, 2023.
- LI, Y.; SHI, Y.-B.; HU, C.-F. 18F-FDG PET/CT based model for predicting malignancy in pulmonary nodules: a meta-analysis. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 148, 2024.
- LIU, H. *et al.* MRI versus CT for the detection of pulmonary nodules: A meta-analysis. **Medicine**, [s. l.], v. 100, n. 42, p. e27270, 2021.
- LIU, H. *et al.* Usefulness of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of pulmonary lesions. **European Radiology**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 807–815, 2010.
- MACHADO MEDEIROS, T. *et al.* 18F-FDG PET/CT and whole-body MRI diagnostic performance in M staging for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. **European Radiology**, [s. l.], v. 30, n. 7, p. 3641–3649, 2020.
- MACMAHON, H. *et al.* **Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017**. [S. l.]: Radiological Society of North America Inc., 2017.
- MARION-AUDIBERT, A.-M. *et al.* Routine MRI With DWI Sequences to Detect Liver Metastases in Patients With Potentially Resectable Pancreatic Ductal Carcinoma and Normal Liver CT: A Prospective Multicenter Study. **American Journal of Roentgenology**, [s. l.], v. 211, n. 5, p. W217–W225, 2018.
- MCINNES, M. D. F. *et al.* Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. **JAMA**, [s. l.], v. 319, n. 4, p. 388, 2018a.
- MCINNES, M. D. F. *et al.* Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. **JAMA**, [s. l.], v. 319, n. 4, p. 388, 2018b.
- MCWILLIAMS, A. *et al.* Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 369, n. 10, p. 910–919, 2013.
- MEIER-SCHROERS, M. *et al.* Lung cancer screening with MRI: results of the first screening round. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, [s. l.], v. 144, n. 1, p. 117–125, 2018.

- NAKAMURA, K. *et al.* Computed Tomography-guided Lung Biopsy: A Review of Techniques for Reducing the Incidence of Complications. **Interventional Radiology**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 2021–0012, 2021.
- NOMORI, H. *et al.* Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. **Lung Cancer**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 19–27, 2004.
- OHNO, Y. *et al.* Efficacy of Ultrashort Echo Time Pulmonary MRI for Lung Nodule Detection and Lung-RADS Classification. **Radiology**, [s. l.], v. 302, n. 3, p. 697–706, 2022.
- OHNO, Y. *et al.* Standard-, reduced-, and no-dose thin-section radiologic examinations: Comparison of capability for nodule detection and nodule type assessment in patients suspected of having pulmonary nodules. **Radiology**, [s. l.], v. 284, n. 2, p. 562–573, 2017.
- REGIER, M. *et al.* Diffusion-weighted MR-imaging for the detection of pulmonary nodules at 1.5 Tesla: Intraindividual comparison with multidetector computed tomography. **Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 266–274, 2011.
- SILVA, C. I. S. *et al.* Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 99–123, 2010.
- SIM, Y. T. *et al.* PET–CT Evaluation of Solitary Pulmonary Nodules: Correlation with Maximum Standardized Uptake Value and Pathology. **Lung**, [s. l.], v. 191, n. 6, p. 625–632, 2013.
- SWENSEN, S. J. The Probability of Malignancy in Solitary Pulmonary Nodules. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 157, n. 8, p. 849, 1997.
- TRIPATHI, S.; ZHEN, X. Differentiation of Benign and Malignant Solitary Pulmonary Nodule: Literature Review. **Advances in Lung Cancer**, [s. l.], v. 04, n. 02, p. 17–24, 2015.
- WHITING, P. F. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 155, n. 8, p. 529, 2011.
- YI, C. A. *et al.* 3-T MRI: Usefulness for evaluating primary lung cancer and small nodules in lobes not containing primary tumors. **American Journal of Roentgenology**, [s. l.], v. 189, n. 2, p. 386–392, 2007.
- YU, N. *et al.* Feasibility of pulmonary MRI for nodule detection in comparison to computed tomography. **BMC Medical Imaging**, [s. l.], v. 20, n. 1, 2020.
- YU, N. *et al.* Free-breathing radial 3D fat-suppressed T1-weighted gradient echo (r-VIBE) sequence for assessment of pulmonary lesions: a prospective comparison of CT and MRI. **Cancer Imaging**, [s. l.], v. 21, n. 1, 2021.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – *MESH terms* utilizados para a busca sistemática de artigos

("tomography, x ray computed"[MeSH Terms] OR "x ray computed tomography"[Title/Abstract] OR "tomography x ray computerized"[Title/Abstract] OR "tomography x ray computerized"[Title/Abstract] OR "computed x ray tomography"[Title/Abstract] OR "x ray computer assisted tomography"[Title/Abstract] OR "x ray computer assisted tomography"[Title/Abstract] OR ("tomographie"[All Fields] OR "Tomography"[MeSH Terms] OR "Tomography"[All Fields] OR "tomographies"[All Fields] OR "tomography s"[All Fields] OR "tomography, x ray computed"[MeSH Terms] OR ("Tomography"[All Fields] AND "X-Ray"[All Fields] AND "Computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR "tomographys"[All Fields]) AND "x ray computer assisted"[Title/Abstract]) OR ("tomographie"[All Fields] OR "Tomography"[MeSH Terms] OR "Tomography"[All Fields] OR "tomographies"[All Fields] OR "tomography s"[All Fields] OR "tomography, x ray computed"[MeSH Terms] OR ("Tomography"[All Fields] AND "X-Ray"[All Fields] AND "Computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR "tomographys"[All Fields]) AND "x ray computer assisted"[Title/Abstract]) OR "computerized tomography x ray"[Title/Abstract] OR "computerized tomography x ray"[Title/Abstract] OR "x ray computerized tomography"[Title/Abstract] OR "ct x ray"[Title/Abstract] OR "ct x rays"[Title/Abstract] OR "x ray ct"[Title/Abstract] OR "x rays ct"[Title/Abstract] OR "Tomodensitometry"[Title/Abstract] OR "tomography x ray computed"[Title/Abstract] OR "x ray tomography computed"[Title/Abstract] OR "x ray tomography computed"[Title/Abstract] OR "computed x ray tomography"[Title/Abstract] OR ("tomographie"[All Fields] OR "Tomography"[MeSH Terms] OR "Tomography"[All Fields] OR "tomographies"[All Fields] OR "tomography s"[All Fields] OR "tomography, x ray computed"[MeSH Terms] OR ("Tomography"[All Fields] AND "X-Ray"[All Fields] AND "Computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR "tomographys"[All Fields]) AND "computed x ray"[Title/Abstract]) OR "tomography computed x ray"[Title/Abstract] OR ("tomographie"[All Fields] OR "Tomography"[MeSH Terms] OR "Tomography"[All Fields] OR "tomographies"[All Fields] OR "tomography s"[All Fields] OR "tomography, x ray computed"[MeSH Terms] OR ("Tomography"[All Fields] AND "X-Ray"[All Fields] AND "Computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR "tomographys"[All Fields]) AND "xray computed"[Title/Abstract]) OR "computed tomography xray"[Title/Abstract] OR "xray computed tomography"[Title/Abstract] OR "cat scan x ray"[Title/Abstract] OR "cat scan x ray"[Title/Abstract] OR ("CAT"[All Fields] AND "scans x ray"[Title/Abstract]) OR ("radionuclide imaging"[MeSH Terms] OR ("radionuclide"[All Fields] AND "Imaging"[All Fields]) OR "radionuclide imaging"[All Fields] OR "Scan"[All Fields]) AND "x ray cat"[Title/Abstract]) OR ("radionuclide imaging"[MeSH Terms] OR ("radionuclide"[All Fields] AND "Imaging"[All Fields]) OR "radionuclide imaging"[All Fields] OR "scanning"[All Fields] OR "scan s"[All Fields] OR "scanned"[All Fields] OR "scannings"[All Fields] OR "Scans"[All Fields]) AND "x ray cat"[Title/Abstract]) OR "x ray cat scan"[Title/Abstract] OR ("diagnostic imaging"[MeSH Subheading] OR ("diagnostic"[All Fields] AND

"Imaging"[All Fields] OR "diagnostic imaging"[All Fields] OR "X-Ray"[All Fields] OR "x rays"[MeSH Terms] OR "x rays"[All Fields] AND "cat scans"[Title/Abstract] OR ("tomographie"[All Fields] OR "Tomography"[MeSH Terms] OR "Tomography"[All Fields] OR "tomographies"[All Fields] OR "tomography s"[All Fields] OR "tomography, x ray computed"[MeSH Terms] OR ("Tomography"[All Fields] AND "X-Ray"[All Fields] AND "Computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR "tomographys"[All Fields] AND "transmission computed"[Title/Abstract] OR "computed tomography transmission"[Title/Abstract] OR "transmission computed tomography"[Title/Abstract] OR "ct scan x ray"[Title/Abstract] OR "ct scan x ray"[Title/Abstract] OR "ct scans x ray"[Title/Abstract] OR "scan x ray ct"[Title/Abstract] OR ("radionuclide imaging"[MeSH Terms] OR ("radionuclide"[All Fields] AND "Imaging"[All Fields]) OR "radionuclide imaging"[All Fields] OR "scanning"[All Fields] OR "scan s"[All Fields] OR "scanned"[All Fields] OR "scannings"[All Fields] OR "Scans"[All Fields]) AND "x ray ct"[Title/Abstract] OR "x ray ct scan"[Title/Abstract] OR "x ray ct scans"[Title/Abstract] OR "computed tomography x ray"[Title/Abstract] OR "computed tomography x ray"[Title/Abstract] OR "x ray computerized tomography"[Title/Abstract] OR "tomography x ray computerized axial"[Title/Abstract] OR "tomography x ray computerized axial"[Title/Abstract] OR "x ray computerized axial tomography"[Title/Abstract] OR "x ray computerized axial tomography"[Title/Abstract]) AND ("magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] OR "imaging magnetic resonance"[Title/Abstract] OR "nmr imaging"[Title/Abstract] OR "imaging nmr"[Title/Abstract] OR "tomography nmr"[Title/Abstract] OR "tomography mr"[Title/Abstract] OR "mr tomography"[Title/Abstract] OR "nmr tomography"[Title/Abstract] OR "steady state free precession mri"[Title/Abstract] OR "steady state free precession mri"[Title/Abstract] OR "magnetic resonance image"[Title/Abstract] OR "image magnetic resonance"[Title/Abstract] OR "magnetic resonance images"[Title/Abstract] OR "resonance image magnetic"[Title/Abstract] OR "magnetization transfer contrast imaging"[Title/Abstract] OR "mri scans"[Title/Abstract] OR "mri scan"[Title/Abstract] OR "scan mri"[Title/Abstract] OR "scans mri"[Title/Abstract] OR "mri functional"[Title/Abstract] OR "functional mri"[Title/Abstract] OR "functional mris"[Title/Abstract] OR ("MRIs"[All Fields] AND "Functional"[Title/Abstract]) OR "functional magnetic resonance imaging"[Title/Abstract] OR "magnetic resonance imaging functional"[Title/Abstract]) AND ("multiple pulmonary nodules"[MeSH Terms] OR "pulmonary nodule"[Title/Abstract])

APÊNDICE 2 - APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA (SISPEQ)



SIPESQ

Sistema de Pesquisas da PUCRS

Código SIPESQ: 11414

Porto Alegre, 30 de maio de 2023.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "PERFORMANCE DIAGNÓSTICA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PARA DETECÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES COMPARADO À TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE".

Atenciosamente,

Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA

APÊNDICE 3 – ARTIGO ORIGINAL

Artigo publicado na **Radiology: Cardiothoracic Imaging, Vol. 6, No. 2**

Fator de Impacto: 7.0

Data da publicação: 18/04/2024.

<https://doi.org/10.1148/ryct.230241>

Radiology: Cardiothoracic Imaging

ORIGINAL RESEARCH



Diagnostic Performance of MRI for the Detection of Pulmonary Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis

César Campagnolo Cavion, MD • Stephan Altmayer, MD, PhD • Gabriele Carra Forte, PhD • Rubens Gabriel Feijó Andrade, PhD • Daniela Quinto dos Reis Hochbegger, MD • Martina Zaguini Francisco, MD • Capitulino Camargo Junior • Pratik Patel, MD • Bruno Hochbegger, MD, PhD

From the Department of Radiology, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Av Ipiranga, 6681 – Partenon, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 90619-900 (C.C.C., G.C.F., R.G.F.A.); Department of Radiology, Stanford University, Stanford, Calif (S.A.); Department of Radiology, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, Fla (D.Q.d.R.H., P.P., B.H.); and Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil (M.Z.F., C.C.J.). Received August 27, 2023; revision requested October 24; final revision received February 18, 2024; accepted March 7. **Address correspondence to** C.C.C. (email: cesar.cavion@gmail.com).

Authors declared no funding for this work.

Conflicts of interest are listed at the end of this article.

Radiology: Cardiothoracic Imaging 2024; 6(2):e230241 • <https://doi.org/10.1148/ryct.230241> • Content codes:  

Abbreviated title page**Diagnostic Performance of MRI for the Detection of Pulmonary Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis****Manuscript Type:**

Meta-analysis

Summary Statement:

MRI had good sensitivity for detecting pulmonary nodules ≥ 4 mm and almost equivalent sensitivity to CT for detecting nodules $> 8-10$ mm.

KEY POINTS

- In a meta-analysis of 10 studies, including 1354 patients and 2062 CT-detected pulmonary nodules, MRI had a sensitivity of 87.7% in detecting nodules ≥ 4 mm.
- The sensitivity of MRI for nodules $\geq 8-10$ mm was 98.5%.
- Patients with negative MRI were reliably classified as free of pulmonary nodules compared with CT, with a rate of false positive nodules per patient of 12%.

ABSTRACT

Purpose: To perform a meta-analysis of the diagnostic performance of MRI for the detection of pulmonary nodules using CT as the reference standard.

Materials and Methods: PubMed, Embase, and Scopus databases were systematically searched from January 2000 to March 2023 for studies evaluating the performance of MRI for diagnosis of lung nodules ≥ 4 mm using CT as reference. Studies including micronodules, nodules without size stratification, or those from which data for contingency tables could not be extracted were excluded. Primary outcomes were the per-lesion sensitivity of MRI and the rate of false positive nodules per patient (FPP). Subgroup analysis by size and meta-regression with other covariates were performed. The study protocol was registered at PROSPERO (no. CRD42023437509).

Results: Ten studies met inclusion criteria, (1354 patients, 2062 CT detected nodules). Overall per-lesion sensitivity of MRI for nodules ≥ 4 mm was 87.7% (95%CI:81.1–92.2), while the FPP was 12.4% (95%CI 7.0 – 21.1). Subgroup analyses demonstrated that MRI sensitivity was 98.5% (95%CI:90.4–99.8) for nodules ≥ 8 -10 mm and 80.5% (95%CI:71.5–87.1) for nodules < 8 mm.

Conclusion: MRI demonstrated a good overall performance for detection of pulmonary nodules ≥ 4 mm and almost equal performance to CT for nodules ≥ 8 -10mm, with a low rate of FPP.

Keywords: lung nodule; lung cancer; lung cancer screening; MRI; CT

Abbreviations and acronyms:

DWI – Diffusion-Weighted Imaging

FPP – False positive nodules per patient

LDCT – Low-dose CT

INTRODUCTION

Malignant nodules may arise from either primary lung cancer or distant metastasis from other primary sites. Primary lung cancer is the second most common malignancy and the first cause of cancer-related death worldwide (Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [06 May 2024], [s. d.]). The lung is also one of the most common sites for distant metastasis from other primary neoplasia. Therefore, the detection of lung nodules on imaging is essential for lung cancer screening and metastatic staging of other malignancies.

CT is currently the reference standard modality for detection of pulmonary nodules given its availability, excellent contrast resolution in the lung, and speed of acquisition (ACR Appropriateness Criteria® | American College of Radiology, [s. d.]); however, CT has two major limitations. First is the use of ionizing radiation, especially in oncologic patients who often already have a high radiation burden from prior testing or follow-up. Extrapolating from data derived from nuclear accidents, one study estimates that CT may be responsible for up to 2% of all future cancer cases in the US given the rising rates of imaging over the last three decades (Brenner; Hall, 2007). Second is that CT has limited capacity to predict the likelihood of malignancy of a subset of nodules, given that benign nodules are particularly common in populations undergoing lung cancer screening or cancer staging (McWilliams *et al.*, 2013). In this context, MRI serves as an alternative to CT for detection of pulmonary nodules given the lack of ionizing radiation and its ability to differentiate malignant and benign nodules with similar or better accuracy than PET/CT (Dias *et al.*, 2019; Machado Medeiros

et al., 2020). Moreover, a recent study showed that MRI has a favorable cost-effectiveness compared with low-dose CT (LDCT) driven by fewer false-positive screens (Allen *et al.*, 2020).

Although MRI overcomes some limitations of CT, the sensitivity of the method for detection of lung nodules is unclear. The aim of this systematic review and meta-analysis was to evaluate the diagnostic performance of MRI for the detection of lung nodules ≥ 4 mm using CT as the reference standard.

MATERIALS AND METHODS

This systematic review followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Studies (PRISMA-DTA) guidelines (McInnes *et al.*, 2018b) and was registered in the Prospective Register of Systematic Reviews Database (PROSPERO; registration no. CRD42023437509).

Study selection

Available literature was searched in the MEDLINE, EMBASE, Scopus, BVS, and Cochrane databases from January 2000 to March 2023 using the comprehensive terms included in Supplementary Material 1. Additional references were searched by crosschecking bibliographies of relevant eligible studies.

We included studies that evaluated the performance of MRI for the detection of pulmonary nodules ≥ 4 mm in the context of lung cancer screening, incidental nodule follow-up, or cancer diagnosis/staging using CT as the reference standard. The following exclusion criteria were used: (1) studies from which contingency tables could not be extracted; (2) studies including micronodules (≤ 3 mm) without stratified

analysis by size to allow extraction of a separate contingency tables for nodules ≥ 4 mm; (3) studies performed in patients < 18 years; (4) studies that evaluated integrated PET with MRI; (5) studies focused on nodules in infectious/inflammatory conditions; (6) studies with an interval between CT and MRI of more than 30 days; (7) studies with less than 10 nodules or patients; (8) studies not published in English; (9) conference abstracts, case series, or pre-prints.

Data extraction

Two authors (CCC, SA) reviewed all selected abstracts and titles for inclusion criteria, with any discrepancies resolved by a third author (BH). The final selection of full texts was then reviewed in the same manner to confirm eligibility. Contingency tables for both per-lesion and per-patient diagnostic performance were collected. In studies with more than one sequence being investigated, the sequence with the highest diagnostic performance was used for the contingency tables in case an overall reference performance using all available sequences was not provided by the authors. Additional demographics and characteristics of each study, including year of publication, study protocol, and nodule size, among others, were extracted accordingly.

Study quality assessment

Two reviewers (CCC, SA) independently assessed the quality of eligible studies, with any discrepancies resolved by a third reviewer (BH). The Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) checklist was used to assess the methodological quality of the included studies (Whiting, 2011). This quality control instrument consists of 4 domains: patient selection, index testing,

reference standard, and flow and timing. Each is assessed in terms of risk of bias and the first three in terms of concerns regarding applicability.

Data synthesis and statistical analysis

The primary endpoints of our study were the per-lesion sensitivity of MRI compared with the reference standard CT for the detection of lung nodules ≥ 4 mm, and the rate of false-positive nodules per patient (FPP). Subgroup analyses based on nodule size using a cutoff of 8-10 mm was also performed. The pooled sensitivities and FPP with their respective 95% CIs were calculated using a random-effect analysis.

The heterogeneity of the articles was further assessed by visually inspecting forest plots and by performing chi-square tests (values of $p < 0.1$ indicating heterogeneity). We used the I^2 statistic to quantify inconsistencies among the studies, an $I^2 > 50\%$ indicating substantial heterogeneity. Multivariate meta-regression was performed for subgroup analyses based on three covariates: indication of imaging (lung cancer screening vs. others), magnetic strength (1.5 vs. 3.0 T), and MRI technique (slice thickness ≤ 1.25 vs > 1.25 mm). The significance level was set at 0.05 for all analyses. The software R (version 4.2.3, R Core Team 2023, Vienna, Austria) was used to conduct this meta-analysis.

RESULTS

Study selection and characteristics

The initial search returned 638 studies, from which 135 were duplicates (Fig 1). Additionally, 14 studies were found using references from other included articles. Among the 517 studies that underwent title and abstract screening, a total of 45 were retrieved for full-text review and screened for eligibility, from which 10 studies met the inclusion criteria (Cieszanowski *et al.*, 2016; Dewes *et al.*, 2016; Heye *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2023; Meier-Schroers *et al.*, 2018; Ohno *et al.*, 2017, 2022; Regier *et al.*, 2011; Yi *et al.*, 2007; Yu *et al.*, 2020). In total, the meta-analysis comprised 1354 patients and 2062 nodules detected by CT. Most domains of QUADAS-2 were found to be at low risk of bias for the included studies (Supplementary Figure 1).

The characteristics of the included studies are summarized in Table 1. All studies were prospective and single center, except for three multicenter studies (Li *et al.*, 2023; Ohno *et al.*, 2017, 2022). The interval between CT and MRI was less than 14 days for all studies. Regarding the indication for imaging, 3 studies were performed in the context of lung cancer screening programs (Li *et al.*, 2023; Meier-Schroers *et al.*, 2018; Ohno *et al.*, 2022) (the one by Li *et al.* was performed in a chronic obstructive pulmonary disease screening context), while 3 studies were done for lung cancer diagnosis and 3 for metastatic staging of other malignancies. It is unclear the indication for imaging in the study by Cieszanowski *et al.* (Cieszanowski *et al.*, 2016). There was a significant variability in the cutoffs used by studies for the “higher risk” nodules, with some studies using 8 mm while others using 10 mm to stratify the groups. Therefore, we stratified the risk categories using a cutoff above or below 8-10 mm for binary classification of all studies. Among the 8 studies that performed stratified diagnostic performance analysis by size, the median percentage of nodules above 8-10 mm was 0.28 (range, 12% - 60%). Only two studies used LDCT as the reference standard for MRI comparison. For most studies, the diagnostic

performance of MRI was obtained from a consensus of two radiologists, except for Dewes et al., in which the performance was derived from an average sensitivity of 3 radiologists.

Only three of the studies reported the type of nodule included and the prevalence of ground-glass nodules and part-solid nodules (Table 1), with the two studies by Ohno et al. reporting 24% and 17%, respectively, of total nodules as ground-glass nodules and 12% in both studies as part-solid nodules. However, most of the remaining authors did not report excluding ground-glass nodules and part-solid nodules. Li et al. reported 2% of total nodules as part-solid nodules, and the ground-glass nodules were excluded from this meta-analysis due to lack of details about size.

The details on magnet strength, best performing MRI sequence, and slice thickness of each individual study are summarized in Table 2. All included studies used either a 1.5T or 3.0T MRI scanner. Most of the studies performed more than one MRI sequence, with the best performing sequence and slice thickness provided in Table 2. Only three studies used a thin slice-thickness (≤ 1.25 mm). These studies also employed a radial acquisition, while most other authors used a cartesian acquisition. Only the two studies by Ohno et al. used an ultrashort echo time sequence.

Diagnostic performance and subgroup analysis

The pooled per-lesion sensitivity of MRI to detect lung nodules ≥ 4 mm was 87.7% (95% CI: 81.1 – 92.2), with significant heterogeneity in the analysis ($I^2 = 93\%$)(Fig 2). All 10 studies reported the overall false positive rate of MRI for false

positive nodules of any size, with a pooled FPP rate of 12.4% (95% CI 7.0 – 21.1) (Fig 3), which would approximate to an estimated overall specificity of 88%.

Upon visual analysis, Heye et al. presented the lowest sensitivity and contributed the most to heterogeneity in the overall group. For the FPP analysis, Ohno et al. (2017) presented the highest FPP, contributing the most to the heterogeneity in that analysis. In the analysis stratified by nodule size, the sensitivity of MRI for nodules below <8-10 mm was 80.5% (95% CI: 71.5 – 87.1) (Fig 4), while heterogeneity remained elevated ($I^2 = 82\%$). When considering only nodules of >8-10 mm, the sensitivity of MRI increased to 98.5 % (95% CI: 90.4 – 99.8), with no heterogeneity (Fig 5).

Subgroup analyses to explore additional factors contributing to the heterogeneity are demonstrated in Table 3. MRI technique (≤ 1.25 mm slice thickness) and studies done outside the context of lung cancer screening showed higher overall sensitivity ($p = .04$ and $.01$, respectively). MRI magnetic field strength was not associated with a significant difference in sensitivity ($p = .16$). None of the analyzed factors showed a significant impact on the rate of FPP.

DISCUSSION

This study demonstrated that the sensitivity of MRI was 87.7% for lung nodules ≥ 4 mm, which is widely accepted as the minimal size cutoff to be of relevance for most patients undergoing lung cancer screening, given only new nodules above this cutoff would qualify for a recall of earlier than 12 months (American College of Radiology Committee on Lung-RADS®. Lung-RADS Assessment Categories version 1.1., [s. d.]; MacMahon *et al.*, 2017). For nodules $\geq 8-10$ mm, usually considered of higher-risk and warranting closer follow-up or histological analysis (MacMahon *et al.*, 2017), the sensitivity of MRI was virtually

equivalent to that of standard-dose CT, as only two studies compared MRI performance to LDCT. When comparing the sensitivity of MRI and LDCT for the detection of lung nodules in lung cancer screening, Ohno et al. found that both modalities had equivalent sensitivities (87.9 vs. 87.1%, respectively) compared with standard-dose CT, which is supported by the results of our study (Ohno *et al.*, 2022).

The same study by Ohno et al. revealed that although both methods are equivalent, MRI had a slightly lower rate of FPP compared with LDCT (18% vs. 27%, test for significance not performed). We encountered similar overall results in this meta-analysis with an overall FPP rate of 12.4%. The FPP rate can be seen as a proxy for per-patient specificity, which could be estimated as 88% (specificity = 1 – FPP). The reason for choosing rate of FPP as a proxy for specificity lies in the difficulty of measuring a “true negative” nodule (i.e., the same nodule being negative for CT and MRI), which is possible in only a per-lobe or per-patient analysis. However, only 3 studies included healthy controls, given that most studies were done in the context of lung cancer screening and cancer staging, in which patients rarely do not have any nodule to be accounted. According to the findings of our study, one would expect 12 false positive nodules for every 100 patients undergoing MRI. In this case, the uncertainty lies in how many patients would be affected, as one could have more than one of the 12 false positive nodules, in which case per-patient specificity is being underestimated.

Among the 1258 nodules that could be stratified by size, 882 (70%) were in the category of size <8-10 mm, with a sensitivity of around 80%. This implies that about 172 of these smaller nodules went undetected by MRI. However, studies that analyzed stricter size stratification within this category (e.g., 4-6 mm vs 6-8 mm) achieved sensitivities higher than 90% in the latter subgroup. This was particularly evident in

studies utilizing MRI techniques with thinner slice thickness, such as the studies by Ohno et al. and Yu et al (Ohno *et al.*, 2017, 2022; Yu *et al.*, 2020).

Although MRI is unlikely to replace LDCT for lung cancer screening in large scale, MRI offers two inherent advantages over CT. First is the lack of ionizing radiation: According to the ACR, the number of procedures using ionizing radiation that a patient can undergo throughout life, and the amount of radiation that each of these procedures exposes patients has largely increased (Amis *et al.*, 2007). Therefore, MRI could be seen as an alternative particularly for patients with a high radiation burden. Second is the potential for malignancy stratification beyond growth, nodule type and characteristics such as spiculation, particularly when coupled with diffusion-weighted imaging (DWI). Although official guidelines do not yet provide specific recommendations in this regard (Callister *et al.*, 2015), there is compelling evidence suggesting that MRI with DWI could be used as an alternative to PET/CT for malignancy stratification in indeterminate lung nodules. A recent meta-analysis has shown that DW-MRI had 83% sensitivity and 91% specificity for the differentiation of malignant and benign nodules, which can add more value in lung cancer screening for patients with Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS) categories 3 and 4A, instead of patients undergoing an additional short follow-up LDCT (Dias *et al.*, 2019).

One of the potential concerns of MRI in lung cancer screening lies in the detection of ground-glass and part-solid nodules. Among the studies in our review, only three consistently reported the prevalence and diagnostic accuracy in these nodules, with sensitivity being very similar (Ohno *et al.*, 2017, 2022) to considerably lower (Li *et al.*, 2023) than that of solid nodules. These differences are likely attributed to differences in technique, with the first study utilizing a radial ultrashort echo time sequence with a 1-mm slice thickness and the second employing a cartesian volumetric interpolated

breath-hold exam (VIBE) acquisition with 4-mm slice thickness. Additionally, the agreement of CT and MRI for the classification of a nodules into solid, ground-glass, or part-solid was addressed only by Ohno et al., showing a slight tendency to classify some ground-glass opacities as ground-glass nodules and some ground-glass nodules as solid. This was attributed to increased proton density within ground-glass nodules due to volume loss of small sub-solid nodules at end-tidal volume on MRI (Ohno et al., 2022). Nevertheless, given that this was mostly observed for nodules <6 mm in that study, this difference did not significantly affect the Lung-RADS classification.

Another potential concern is the morphological assessment of solid nodules on MRI, such as spiculation and cavitation, as these features have been shown to determine the likelihood of malignancy based on CT (Gould et al., 2013). The group using the radial VIBE acquisition with thin slices found a 100% agreement between CT and MRI for cavitation, a moderate agreement for spiculation ($\kappa = 0.60$), and a lower agreement for calcifications ($\kappa = 0.37$) (Yu et al., 2021).

MRI also has higher equipment acquisition and maintenance costs when compared to CT. In this context, recent advances in low-field closed-bore MRI technology have the potential to address this issue, while also benefiting from lower susceptibility artifacts at air-tissue interfaces (Campbell-Washburn et al., 2021). Even though this was not an exclusion criterion in our study, we did not find any article using lower field that met inclusion criteria during our systematic searches. However, a more recent study using less expensive modern low-field MRI (0.55 T) demonstrated excellent sensitivity to detect pulmonary nodules when compared with CT, achieving a detection accuracy of 100% for nodules ≥ 6 mm and 80% for those ≥ 4 mm and <6 mm (Hinsen et al., 2023).

MRI could be used not only for lung cancer screening, but also for the metastatic staging of other primary cancers as a one-stop study for patients who would undergo an abdomen MRI for other indications. The main limitations at this stage for applicability of MRI to evaluate distant pulmonary metastasis is that missing nodules less than 4 mm would most likely impact patient management, as opposed to lung cancer screening, in which nodules <4 mm nodules are considered benign(20). However, the advantage of MRI compared to CT in this scenario relies on the stratification of malignancy risk of pulmonary nodules, especially when combined with DWI as previously demonstrated in the literature (Machado Medeiros *et al.*, 2020). Our study is also important to support further investigation of lung MRI for cancer staging given that some primary cancers, such as pancreas and colorectal, have also been shown to benefit from addition of liver MRI over CT alone for hepatic staging (Choi *et al.*, 2018; Marion-Audibert *et al.*, 2018).

Our study had many limitations, including those inherent to the meta-analysis of diagnostic studies, including heterogeneity. However, after controlling for nodule size and other parameters in our meta-regression, we were able to identify potential factors to explain the heterogeneity. The study samples were also diverse, with some studies including lung cancer screening programs while the others were conducted in the setting of lung cancer diagnosis or staging of other primary cancer. MRI techniques evolved over the years and were variable in the included studies, which affects interpretation. As shown in our sensitivity analysis, studies using sequences with T1-weighting, thin slice thickness, and non-cartesian acquisitions had superior performance. Lastly, given that included studies evaluated per-lesion diagnostic accuracy, per-patient specificity was difficult to obtain; although the FPP rate was used as a proxy, it likely underestimates the true specificity.

In summary, we found high sensitivity of MRI for lung nodules ≥ 4 mm when using CT as the reference standard. The sensitivity of MRI for nodules $\geq 8-10$ mm was comparable to that of CT, with MRI having the advantages of being a non-ionizing radiation method and being able to provide risk-stratification for nodules in this category. Although it is unlikely that MRI will replace CT as the main modality for lung nodule screening, our results should encourage further investigation of MRI as a radiation-free alternative in lung cancer screening and metastatic staging of other malignancies as a one-stop study.

Funding: None.

Acknowledgments: None.

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- ACR APPROPRIATENESS CRITERIA® | AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/ACR-Appropriateness-Criteria>. Acesso em: 17 jan. 2024.
- ALLEN, B. D. *et al.* Cost-effectiveness of lung MRI in lung cancer screening. **European Radiology**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 1738–1746, 2020.
- AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY COMMITTEE ON LUNG-RADS®. LUNG-RADS ASSESSMENT CATEGORIES VERSION 1.1. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADSAssessmentCategoriesv1-1.pdf>. Acesso em: 6 set. 2022.
- AMIS, E. S. *et al.* American College of Radiology White Paper on Radiation Dose in Medicine. **Journal of the American College of Radiology**, [s. l.], v. 4, n. 5, p. 272–284, 2007.
- BOFFA, D. J. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *In*: LUNG CANCER: A PRACTICAL APPROACH TO EVIDENCE-BASED CLINICAL EVALUATION AND MANAGEMENT. [S. l.]: Elsevier, 2018. p. 57–66.
- BRENNER, D. J.; HALL, E. J. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 357, n. 22, p. 2277–2284, 2007.
- CALLISTER, M. E. J. *et al.* British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules: accredited by NICE. **Thorax**, [s. l.], v. 70, n. Suppl 2, p. ii1–ii54, 2015.
- CAMPBELL-WASHBURN, A. E. *et al.* T2-weighted Lung Imaging Using a 0.55-T MRI System. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. e200611, 2021.
- CHOI, S. H. *et al.* Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, [s. l.], v. 47, n. 5, p. 1237–1250, 2018.
- CIESZANOWSKI, A. *et al.* MR imaging of pulmonary nodules: Detection rate and accuracy of size estimation in comparison to computed tomography. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 6, 2016.
- DATASUS. **SIGTAP**. [S. l.], 2024.
- DEWES, P. *et al.* Comparative evaluation of non-contrast CAIPIRINHA-VIBE 3T-MRI and multidetector CT for detection of pulmonary nodules: In vivo evaluation of diagnostic accuracy and image quality. **European Journal of Radiology**, [s. l.], v. 85, n. 1, p. 193–198, 2016.
- DIAS, A. B. *et al.* Fluorine 18–FDG PET/CT and Diffusion-weighted MRI for Malignant versus Benign Pulmonary Lesions: A meta-analysis. **Radiology**, [s. l.], v. 290, n. 3, p. 525–534, 2019.
- EBERHARDT, W. E. E. *et al.* 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. **Annals of Oncology**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 1573–1588, 2015.
- FERLAY J, ERVIK M, LAM F, LAVERSANNE M, COLOMBET M, MERY L, PIÑEROS M, ZNAOR A, SOERJOMATARAM I, BRAY F (2024). GLOBAL CANCER OBSERVATORY: CANCER TODAY. LYON, FRANCE: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. AVAILABLE FROM: [HTTPS://GCO.IARC.WHO.INT/TODAY](https://gco.iarc.who.int/today), ACCESSED [06 MAY 2024]. [S. l.], [s. d.].

- GOLD, G. E. *et al.* Short echo time MR spectroscopic imaging of the lung parenchyma. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 679–684, 2002.
- GOULD, M. K. *et al.* Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer?. **Chest**, [s. l.], v. 143, n. 5, p. e93S-e120S, 2013.
- HANSELL, D. M. *et al.* Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. **Radiology**, [s. l.], v. 246, n. 3, p. 697–722, 2008.
- HATABU, H. *et al.* Expanding Applications of Pulmonary MRI in the Clinical Evaluation of Lung Disorders: Fleischner Society Position Paper. **Radiology**, [s. l.], v. 297, n. 2, p. 286–301, 2020.
- HEYE, T. *et al.* Detection and size of pulmonary lesions: How accurate is MRI? A prospective comparison of CT and MRI. **Acta Radiologica**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 153–160, 2012.
- HINSEN, M. *et al.* Lung Nodule Detection With Modern Low-Field MRI (0.55 T) in Comparison to CT. **Investigative Radiology**, [s. l.], 2023.
- HOCHHEGGER, B. *et al.* Chest magnetic resonance imaging: a protocol suggestion. **Radiologia Brasileira**, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 373–380, 2015.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão**. [S. l.], 2024.
- LI, Q. *et al.* MRI Compared with Low-Dose CT for Incidental Lung Nodule Detection in COPD: A Multicenter Trial. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, [s. l.], v. 5, n. 2, 2023.
- LI, Y.; SHI, Y.-B.; HU, C.-F. 18F-FDG PET/CT based model for predicting malignancy in pulmonary nodules: a meta-analysis. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 148, 2024.
- LIU, H. *et al.* MRI versus CT for the detection of pulmonary nodules: A meta-analysis. **Medicine**, [s. l.], v. 100, n. 42, p. e27270, 2021.
- LIU, H. *et al.* Usefulness of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of pulmonary lesions. **European Radiology**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 807–815, 2010.
- MACHADO MEDEIROS, T. *et al.* 18F-FDG PET/CT and whole-body MRI diagnostic performance in M staging for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. **European Radiology**, [s. l.], v. 30, n. 7, p. 3641–3649, 2020.
- MACMAHON, H. *et al.* **Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017**. [S. l.]: Radiological Society of North America Inc., 2017.
- MARION-AUDIBERT, A.-M. *et al.* Routine MRI With DWI Sequences to Detect Liver Metastases in Patients With Potentially Resectable Pancreatic Ductal Carcinoma and Normal Liver CT: A Prospective Multicenter Study. **American Journal of Roentgenology**, [s. l.], v. 211, n. 5, p. W217–W225, 2018.
- MCINNES, M. D. F. *et al.* Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. **JAMA**, [s. l.], v. 319, n. 4, p. 388, 2018a.
- MCINNES, M. D. F. *et al.* Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. **JAMA**, [s. l.], v. 319, n. 4, p. 388, 2018b.
- MCWILLIAMS, A. *et al.* Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 369, n. 10, p. 910–919, 2013.

MEIER-SCHROERS, M. *et al.* Lung cancer screening with MRI: results of the first screening round. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, [s. l.], v. 144, n. 1, p. 117–125, 2018.

NAKAMURA, K. *et al.* Computed Tomography-guided Lung Biopsy: A Review of Techniques for Reducing the Incidence of Complications. **Interventional Radiology**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 2021–0012, 2021.

NOMORI, H. *et al.* Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. **Lung Cancer**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 19–27, 2004.

OHNO, Y. *et al.* Efficacy of Ultrashort Echo Time Pulmonary MRI for Lung Nodule Detection and Lung-RADS Classification. **Radiology**, [s. l.], v. 302, n. 3, p. 697–706, 2022.

OHNO, Y. *et al.* Standard-, reduced-, and no-dose thin-section radiologic examinations: Comparison of capability for nodule detection and nodule type assessment in patients suspected of having pulmonary nodules. **Radiology**, [s. l.], v. 284, n. 2, p. 562–573, 2017.

REGIER, M. *et al.* Diffusion-weighted MR-imaging for the detection of pulmonary nodules at 1.5 Tesla: Intraindividual comparison with multidetector computed tomography. **Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 266–274, 2011.

SILVA, C. I. S. *et al.* Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 99–123, 2010.

SIM, Y. T. *et al.* PET–CT Evaluation of Solitary Pulmonary Nodules: Correlation with Maximum Standardized Uptake Value and Pathology. **Lung**, [s. l.], v. 191, n. 6, p. 625–632, 2013.

SWENSEN, S. J. The Probability of Malignancy in Solitary Pulmonary Nodules. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 157, n. 8, p. 849, 1997.

TRIPATHI, S.; ZHEN, X. Differentiation of Benign and Malignant Solitary Pulmonary Nodule: Literature Review. **Advances in Lung Cancer**, [s. l.], v. 04, n. 02, p. 17–24, 2015.

WHITING, P. F. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 155, n. 8, p. 529, 2011.

YI, C. A. *et al.* 3-T MRI: Usefulness for evaluating primary lung cancer and small nodules in lobes not containing primary tumors. **American Journal of Roentgenology**, [s. l.], v. 189, n. 2, p. 386–392, 2007.

YU, N. *et al.* Feasibility of pulmonary MRI for nodule detection in comparison to computed tomography. **BMC Medical Imaging**, [s. l.], v. 20, n. 1, 2020.

YU, N. *et al.* Free-breathing radial 3D fat-suppressed T1-weighted gradient echo (r-VIBE) sequence for assessment of pulmonary lesions: a prospective comparison of CT and MRI. **Cancer Imaging**, [s. l.], v. 21, n. 1, 2021.

Table 1. Characteristics of the 10 Included Studies

	Year	Country	Interval CT x MRI	Reference standard	Indication	Patients	Nodules	Perc ≥10 mm	Ground-glass nodules	Part-solid nodules
Yi et al. (Yi <i>et al.</i> , 2007)	2007	Korea	<7 days	CECT	Staging	112	125	27%	N/A [†]	N/A
Regier et al. (Regier <i>et al.</i> , 2011)	2011	Germany	<8 days	CECT	Staging	20	55	60%	N/A	N/A
Heye et al. (Heye <i>et al.</i> , 2012)	2012	Germany	<24 hours	CECT	Diagnostic	28	51	33%	N/A	N/A
Dewes et al. (Dewes <i>et al.</i> , 2016)	2016	Germany	<24 hours	CT	Staging	54	108	47%	NA [†]	N/A
Cieszanowski et al. (Cieszanowski <i>et al.</i> , 2016)	2016	Poland	<14 days	CT	Unclear	50	92	30%	N/A	N/A
Meier-Schroers et al. (Meier-Schroers <i>et al.</i> , 2018)	2017	Germany	<7 days	LDCT	Screening	224	124	12%	11/137 (8%)	N/A [‡]
Ohno et al. (Ohno <i>et al.</i> , 2017)	2017	Japan	<7 days	CT	Diagnostic	52	243	NA	59/243 (24%)	29/243 (12%)
Yu et al. (Yu <i>et al.</i> , 2020)	2020	China	<24 hours	CT	Diagnostic	42	191	NA	1/191 (1%)	N/A
Ohno et al. (Ohno <i>et al.</i> , 2022)	2022	Japan	<7 days	CT	Screening	205	1073	NA	182/1073 (17%)	132/1073 (12%)
Li et al. (Li <i>et al.</i> , 2023)	2023	Germany	<24 hours	LDCT	Screening*	567	512	17%	0 [§]	12/512 (2%)

Note.—CECT, contrast-enhanced CT; LDCT, low-dose CT; Perc ≥10 mm, percentage of nodules above 10 mm.

* Incidental nodules in patients with COPD and smoking history (higher risk), but not fulfilling typical screening criteria (50-80 years; >20 pack-year)

† reported including ground-glass nodules

‡ part-solid nodules were read according to the solid component

§ ground-glass nodules from Li et al were not included in the meta-analysis due to lack of size stratification

Table 2. Details on MRI acquisition parameters for each individual study.

	Year	Number of sequences	Magnet strength	Best sequence	Slice thickness
Yi et al. (Yi <i>et al.</i> , 2007)	2007	2	3.0T	T1-weighted 3D, BH	6 mm
Regier et al. (Regier <i>et al.</i> , 2011)	2011	1	1.5T	DWI SSSE (b0-500), RT	5 mm
Heye et al. (Heye <i>et al.</i> , 2012)	2012	4	1.5T	CE FS T1-weighted 3D (VIBE), BH.	4 mm
Dewes et al. (Dewes <i>et al.</i> , 2016)	2016	1	3.0T	T1-weighted 3D (VIBE) Dixon CAIPIRINHA, BH.	3 mm
Cieszanowski et al. (Cieszanowski <i>et al.</i> , 2016)	2016	6	1.5T	T1-weighted 3D (VIBE), BH.	3 mm
Meier-Schroers et al. (Meier-Schroers <i>et al.</i> , 2018)	2017	5	1.5T	T2-weighted STIR, RT.	6 mm
Ohno et al. (Ohno <i>et al.</i> , 2017)	2017	1	3.0T	3D r-UTE , RT.	1 mm
Yu et al. (Yu <i>et al.</i> , 2020)	2020	2	3.0T	T1-weighted radial 3D (r-VIBE), FB	1.2 mm
Ohno et al. (Ohno <i>et al.</i> , 2022)	2022	1	3.0T	3D r- UTE, RT	1 mm
Li et al. (Li <i>et al.</i> , 2023)	2023	10	1.5T, 3.0T	T1-weighted 3D (VIBE)*, BH	4 mm
<p>Note.—VIBE, volumetric interpolated breath-hold examination; r-VIBE, radial VIBE; BH, breath hold; CE, contrast-enhanced; FS, fat suppressed; respiratory triggered; FB, free-breathing; DWI, diffusion-weighted imaging; STIR, short tau inversion recovery; SSSE, single-shot spin echo; r-UTE = radial ultrashort echo time.</p> <p>* Best sequence not clearly provided, but nodule measurements were performed on a VIBE.</p>					

Table 3. Meta-regression and subgroup analyses of MRI diagnostic performance for nodules ≥ 4 mm.

Characteristics	No. of studies	Sensitivity (95% CI)	p-value*	FPP (95% CI)	p-value*
Indication for imaging			0.01		0.19
Lung cancer screening	3	80.3% (70.7 – 87.3)		9.2% (4.3 – 18.5)	
Other	7	90.3% (83.5 – 94.5)		14.4% (6.8 – 27.8)	
MRI technique (slice thickness)			0.04		0.19
≤ 1.25 mm	3	93.0% (87.1 – 96.3)		21.5% (9.8 – 40.8)	
> 1.25 mm	7	83.9% (75.3 – 89.6)		9.6% (5.0 – 17.7)	
Magnet Strength			0.16		0.55
1.5T	4	80.6% (71.0 – 87.6)		7.8% (2.2 – 24.0)	
3.0T	6	90.8% (83.8 – 94.9)		15.7 (8.9 – 26.2)	

Note.—FPP, false positive nodules per patient.

*p-value corresponds to the multivariate meta-regression with the three covariates.

Figure 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram.

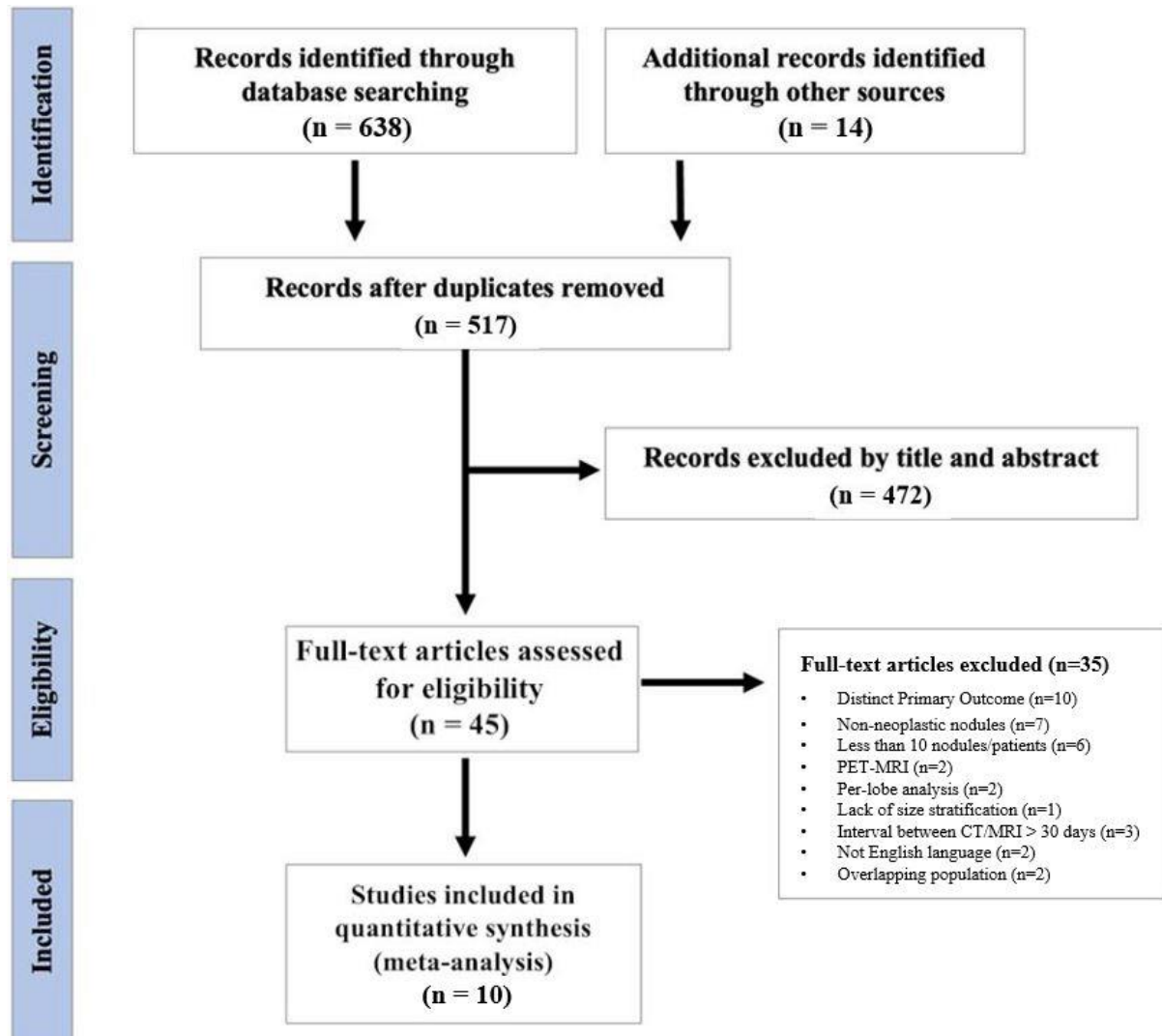


Figure 2: Pooled sensitivity of MRI for detection of pulmonary nodules ≥ 4 mm. TP = true positives, FN = false negatives

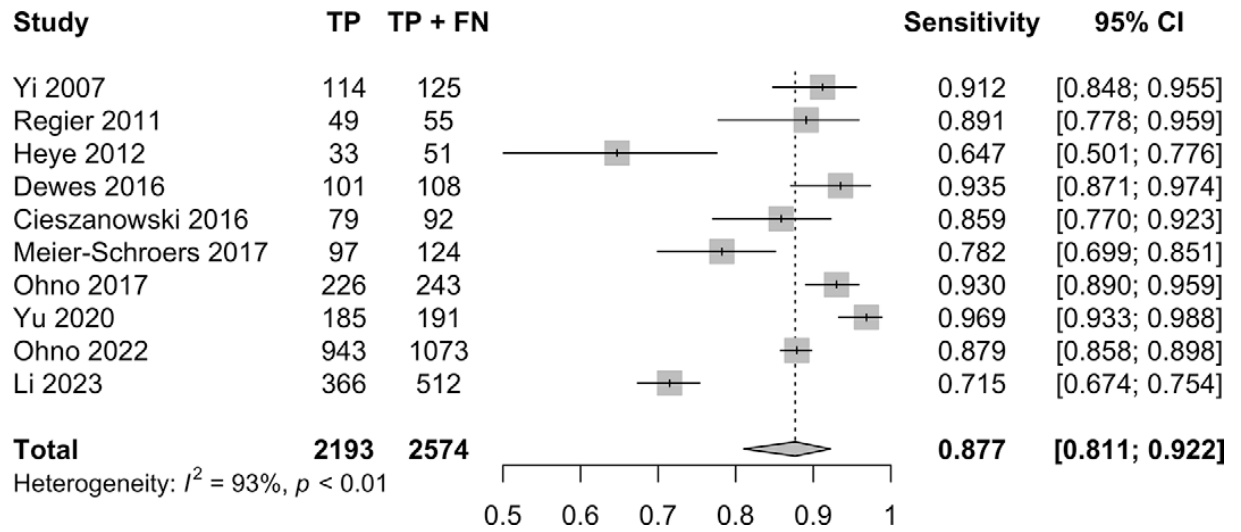


Figure 3: Pooled rate of false positive (FP) nodules per patient for pulmonary nodules of any size.

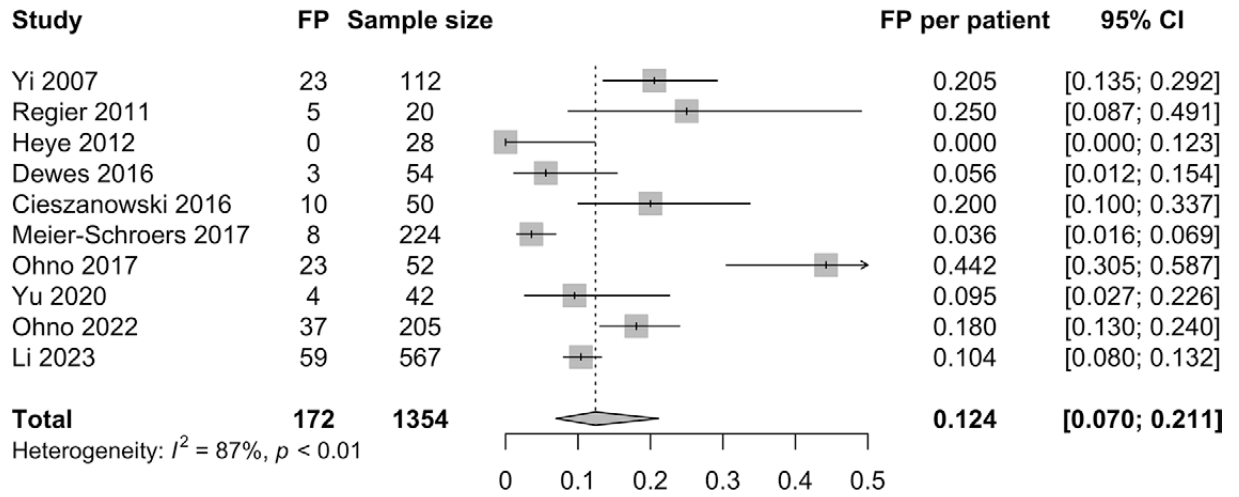


Figure 4: Pooled sensitivity of MRI for detection of pulmonary nodules <8-10 mm. TP = true positives, FN = false negatives

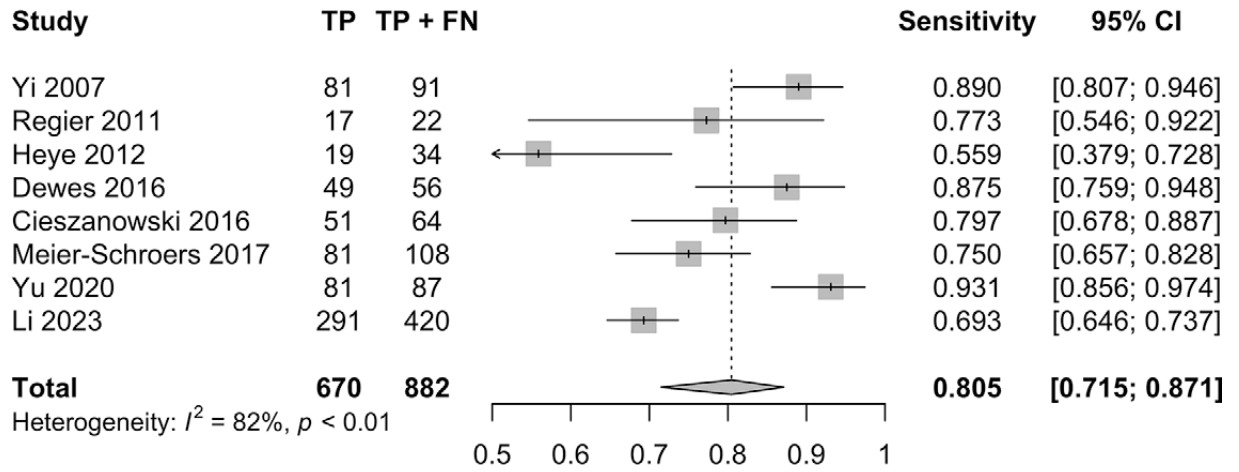
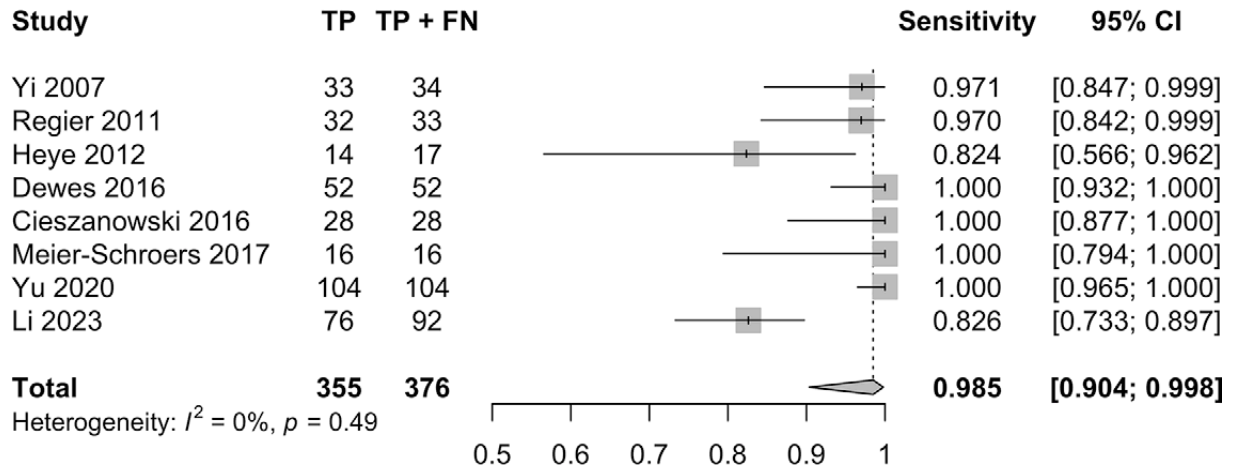
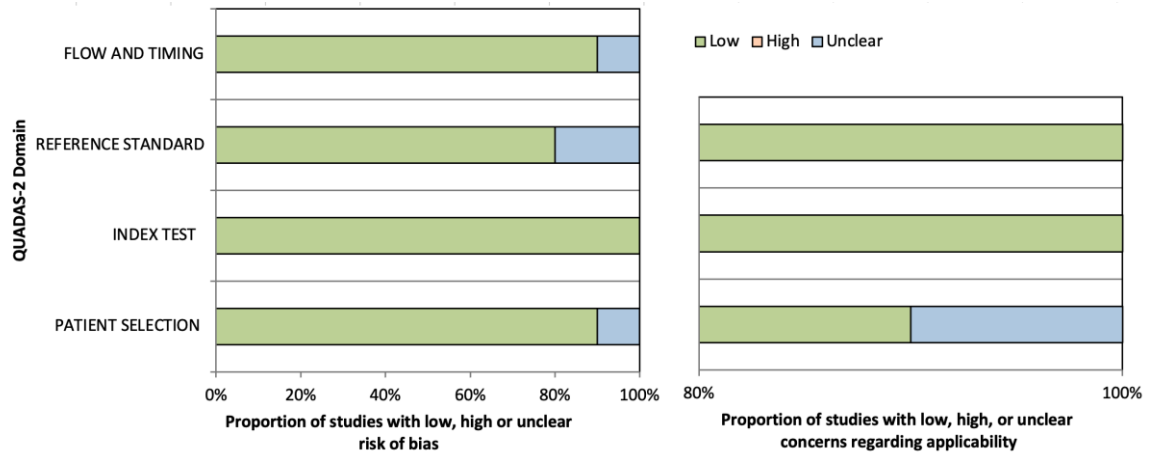


Figure 5: Pooled sensitivity of MRI for detection of pulmonary nodules >8-10mm. TP = true positives, FN = false negatives



Supplementary Figure 1. Methodological quality of eligible studies according to the QUADAS-2.





Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Av. Ipiranga, 6681 – Prédio 1 – Térreo
Porto Alegre – RS – Brasil
Fone: (51) 3320-3513
E-mail: propesq@pucrs.br
Site: www.pucrs.br