

Metástases pulmonares em crianças: estamos operando desnecessariamente?

Pulmonary metastases in children: are we operating unnecessarily?

ANDREY KALIFF PONTES¹; FABIO MENDES BOTELHO FILHO, AsCBC-MG¹; MARCELO ELLER MIRANDA¹; KARLA EMÍLIA DE SA RODRIGUES¹; BERNARDO ALMEIDA CAMPOS¹; PAULO CUSTÓDIO FURTADO CRUZEIRO¹; CLECIO PICARRO¹; EDSON SAMESIMA TATSUO¹; DIOGO RAMALHO TAVARES MARINHO¹; THIAGO LUIZ DO NASCIMENTO LAZARONI¹; RENAN FARIAS ROLIM VIANA¹; RICARDO DE MATTOS PAIXÃO¹

R E S U M O

Objetivo: determinar, em pacientes pediátricos portadores de neoplasias malignas, as características de nódulos pulmonares identificados à tomografia computadorizada, capazes de diferenciar nódulos benignos de metástases. **Métodos:** estudo retrospectivo de pacientes submetidos a ressecções pulmonares de nódulos diagnosticados como metástases em um período de sete anos. Achados de tomografia e da cirurgia, assim como resultados dos exames anatomopatológicos foram comparados. Resultados: nove pacientes, submetidos a 11 intervenções cirúrgicas, foram estudados. Entre as variáveis estudadas, apenas o tamanho do nódulo, maior do que 12,5mm provou ser estatisticamente significativa para prever malignidade. **Conclusão:** esse estudo sugere que, entre as características tomográficas de nódulos pulmonares de crianças portadoras de neoplasias malignas, apenas o tamanho da lesão foi preditor de malignidade.

Descritores: Neoplasias Pulmonares. Metástase Neoplásica/diagnóstico por imagem. Osteossarcoma. Tomografia Computadorizada por Raios X. Toracotomia. Criança.

INTRODUÇÃO

A maioria dos tumores pulmonares em crianças e adolescentes corresponde a metástases, sobretudo de osteossarcomas. Hoje, para a detecção dessas metástases, o exame mais utilizado é a tomografia computadorizada (TC), que, apesar de ser um exame muito superior à radiografia convencional, possui, ainda, algumas limitações. Dentre elas a impossibilidade de diferenciação entre lesões benignas e malignas, principalmente as calcificadas e pequenas¹. A literatura médica é escassa sobre o tema, persistindo dúvidas importantes. Apesar de Brader *et al.*² terem encontrado uma relação entre tamanho, presença de calcificação e metástases pulmonares para osteossarcomas em crianças e adolescentes, muitos trabalhos não estratificam as crianças dos adultos e agrupam todos os tumores, independente das características próprias de cada faixa etária³⁻⁵.

Trabalhos sobre esse tema devem ser estimulados, a fim de ajudar o cirurgião pediátrico e o oncologista no atendimento de crianças com tumores

malignos. O objetivo deste estudo é determinar, em pacientes pediátricos portadores de neoplasias malignas, as características de nódulos pulmonares identificados à tomografia computadorizada, capazes de diferenciar nódulos benignos de metástases.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo dos pacientes pediátricos submetidos à toracotomia exploradora para abordagem de possíveis metástases pulmonares, em um hospital quaternário, em um período de sete anos (abril de 2009 a abril de 2016). A avaliação por imagem no pré-operatório foi realizada com TC de alta resolução. Foram excluídos do estudo, pacientes com tumores torácicos primários. As seguintes variáveis foram estudadas nos pacientes com tumor primário extratorácico submetidos à toracotomia para avaliação de metástases pulmonares: idade, cirurgia realizada, diagnóstico primário, localização, tamanho dos nódulos, presença ou não de linfonodomegalias na TC, e exame anatomopatológico, com confirmação ou não de malignidade.

1 - Universidade Federal de Minas Gerais, Cirurgia Pediátrica, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Os dados foram analisados através de análises descritivas, e calculadas as medidas de tendência central (medianas) dos maiores e menores diâmetros dos tumores para os casos com e sem metástase. Foi construída a curva ROC (Receiver Operator Characteristic) com os maiores diâmetros dos nódulos pela TC e que foram diagnosticados posteriormente como metástases, com objetivo de encontrar o melhor ponto de corte para o diagnóstico. A sensibilidade, especificidade, o valor preditivo negativo e positivo foram calculadas a partir desse ponto. Os programas utilizados para análise foram R versão 3.2.5, Stata versão 14 e EpiInfo 7ª edição.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, tendo o protocolo de número 1.425.036.

RESULTADOS

No período do estudo foram realizadas 31 intervenções torácicas em 25 pacientes para ressecção e/ou biópsia de lesões pulmonares suspeitas de malignidade. Dezesesseis pacientes tinham tumor primário de localização intratorácica e foram excluídos do estudo. Assim, nove pacientes, submetidos a 11 intervenções, foram selecionados para esta pesquisa.

A média de idade dos pacientes operados foi de 8,6 anos. Um paciente foi submetido à toracotomia bilateral em momentos diferentes e outro foi reoperado para exérese de novos nódulos do mesmo hemitórax operado previamente. Seis dos nove casos possuíam, como diagnóstico primário, osteossarcoma e os demais, nefroblastoma, hepatoblastoma e tumor teratoide.

Em quatro intervenções (do total de 11) o número de nódulos era superior a cinco e eram bilaterais em cinco. O tamanho das possíveis metástases variou de 2mm a 75mm. Apenas um paciente apresentava linfonodomegalia à tomografia. Este paciente possuía diagnóstico prévio de hepatoblastoma e não foi encontrado sinal de malignidade na amostra estudada pela anatomia patológica (Tabela 1). Em apenas cinco amostras (do total de 11) confirmou-se sinais de malignidade ao exame anatomopatológico. Nas demais, não se observaram atipias celulares ou atividade mitótica, sendo as lesões diagnosticadas como focos de hematopoese (um caso), inconclusivo (um caso), linfonodo reacional (um caso), nódulos calcificados (dois casos) e um caso descrito como nódulo inflamatório (Tabela 1).

Tabela 1. Relação dos pacientes com o diagnóstico primário, o resultado do anátomo-patológico e as características dos nódulos à tomografia.

Ano da cirurgia	Diagnóstico primário	Anatomo-patológico	Características à TC				
			Número de nódulos	Tamanho dos nódulos (mm)	Linfonodomegalia	Idade	
1 2009	Tumor Teratoide	Nódulos inflamatórios	2 - Bilateral	13-20	Não	10	
2 2010	Tumor de Wilms	Metástase	1 - Unilateral	20-22	Não	3	
3 2011	Osteossarcoma	Metástase	1 - Unilateral	10-25	Não	15	
4 2014	Hepatoblastoma	Tecido Hematopoético	>5 - Bilateral	7-9	Sim	3	
5	2015	Osteossarcoma	Metástase	>5 - Bilateral	3-75	Não	9
	2015	Osteossarcoma	Metástase	>5 - Bilateral	4-26	Não	9
6	2015	Osteossarcoma	Inconclusivo	4 - Bilateral	3-6	Não	6
	2016	Osteossarcoma	Nódulo Calcificado	4 - Unilateral	2,6-3,8	Não	6
7 2015	Osteossarcoma	Metástase	>5 - Bilateral	6,5-12,5	Não	11	
8 2015	Osteossarcoma	Nódulo Calcificado	2 - Unilateral	2-2,9	Não	8	
9 2016	Osteossarcoma	Linfonodo	3 - Unilateral	3- 5	Não	15	

Para os casos com metástases, a mediana dos menores diâmetros dos nódulos identificados na TC foi de 6,5mm e dos maiores diâmetros, de 25mm. Para os casos sem metástases as medianas foram de 3mm (menores diâmetros) e 5,5mm (para os maiores). No presente estudo, uma correlação entre o maior diâmetro do nódulo encontrado na TC e malignidade foi identificado. Para isso, construiu-se uma tabela, ordenando todos os nódulos a partir do seu maior diâmetro e com cada valor, calculou-se a sensibilidade e especificidade usando este parâmetro como corte (Tabela 2). Assim, usando como ponto de corte o tamanho do menor nódulo, de 2mm x 2,9mm, para dizer que o nódulo da TC é maligno, teríamos uma sensibilidade de 100% (todos os tumores malignos seriam encontrados), mas com uma especificidade de 0 e acurácia de apenas 45,45%, ou seja, 45,45% dos pacientes dessa casuística teriam o diagnóstico correto à TC (Tabela 2). Quando consideramos o ponto de corte de 12,5mm (<12,5mm, benigno e ≥12,5mm, maligno), observou-se uma sensibilidade de 100%, uma especificidade de 83,33% e uma acurácia de 90,91%, sendo estes os melhores valores encontrados (Tabela 2). Por fim, foi calculada a área sob a curva ROC com os dados obtidos e o valor-p do teste de igualdade para validação estatística. Observou-se que o valor da área sob a curva ROC foi 0,967, variando entre 0,874 e 1,000, com 95% de confiança, valor-p =0,011. Portanto, a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) a partir do ponto de corte de 12,5mm, foram de 100%, 83,33%, 83,33% e 100%, respectivamente.

Outras características descritas, como o número de nódulos, lesões bilaterais ou linfonodomegalias, não possuíram correlação estatística significativa para ajudar a diferenciar o paciente com nódulos benignos daqueles com nódulos malignos, provavelmente, pelo número pequeno da casuística.

Tabela 2. Pontos de cortes para o maior diâmetro do tumor de acordo com os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia.

Pontos	Porcentagens		
	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
=2,9	100,00	0,00	45,45
=3,8	100,00	16,67	54,55
=5	100,00	33,33	63,64
=6	100,00	50,00	72,73
=9	100,00	66,67	81,82
=12,5	100,00	83,33	90,91
=20	80,00	83,33	81,82
=22	80,00	100,00	90,91
=25	60,00	100,00	81,82
=26	40,00	100,00	72,73
=75	20,00	100,00	63,64
>75	0,00	100,00	54,55

DISCUSSÃO

A exérese de nódulos pulmonares secundários permanece como parte do tratamento curativo para a maioria das doenças oncológicas pediátricas⁴⁻⁸. Cliffton e Pool, em 1967, já haviam estabelecido os pontos-chaves para o tratamento da doença metastática pulmonar em crianças, que são: 1) o número de metástases não pode ser contraindicação; 2) deve-se respeitar o tipo do tumor; 3) ressecções estagiadas são bem toleradas, e 4) a exérese cirúrgica, na dúvida, tem que ser realizada, para dar a oportunidade de cura à criança⁹.

Embora a TC de tórax possua problemas, como falha na detecção de alguns nódulos metastáticos, dificuldade de diferenciação de lesões benignas e malignas sobretudo nas lesões calcificadas, e exposição à radiação, ela ainda é o exame recomendado para o estadiamento, com acurácia melhor para detecção de nódulos pulmonares do que a radiografia de tórax¹⁰. Outros exames, como ressonância magnética e tomografia com emissão de pósitrons, ainda estão em fase de aprimoramento para detecção dessas metástases e não são tecnologias facilmente disponíveis^{11,12}.

Uma vez diagnosticado o nódulo pulmonar, no nosso Serviço, todas as crianças são submetidas à ressecção cirúrgica, independente do tamanho dos nódulos, tendo em vista a falta de dados significativos na literatura que permitam diferenciar nódulos benignos de malignos na TC de tórax. Há preferência por toracotomia, devido à possibilidade de palpação de novas lesões não diagnosticadas no exame tomográfico. Na presença de lesões bilaterais optamos pelo tratamento em dois tempos, com toracotomia pósterio-lateral em um hemitórax seguido por toracotomia no outro hemitórax cerca de 15 dias depois. Essas condutas são aceitas na literatura, embora haja controvérsia quanto à melhor via de acesso (toracotomia *versus* toracosopia). Outra questão que existe no pré-operatório é sobre a necessidade de estagiar as cirurgias para as lesões bilaterais ou operá-las em um tempo único^{10,13-20}.

A toracosopia é uma via de acesso promissora, no entanto, possui melhor indicação em lesões periféricas e pequenas^{10,21}. Embora haja trabalhos que defendam o uso da toracosopia, justificados pela boa correlação da tomografia com os achados intraoperatórios, sabe-se que a acurácia da TC ainda é insuficiente^{22,23}. É frequente o achado de lesões através da palpação, não detectadas na TC. Lembra-se ainda que as lesões intraparenquimatosas oferecem maior dificuldade técnica para sua exérese através da toracosopia. Dessa forma, optamos por realização de toracotomia e de forma estagiada na presença de lesões bilaterais, visto a maior tolerância à dor desses pacientes com este tipo de conduta.

É importante salientar que oito cirurgias analisadas nesse estudo foram realizadas entre

2014 e 2016 e foi esta demanda que levou os autores a estudar com mais profundidade a melhor tática de tratamento cirúrgico para essas crianças e adolescentes. Tendo em vista o diagnóstico de lesões milimétricas na TC que poderiam corresponder a alterações inespecíficas benignas, acreditamos ser importante, começar a buscar esses fatores preditivos para lesões malignas para evitar toracotomia e ressecções pulmonares desnecessárias. Pela série inicial de casos expostos, observa-se que a maioria das crianças foi submetida à cirurgias para ressecções de lesões que não apresentaram diagnóstico de malignidade.

Com o avanço dos exames de imagem para estadiamento tumoral, assim como do tratamento quimioterápico, o número de ressecções pulmonares por lesões benignas está ocorrendo de forma mais frequente. Apesar da pequena casuística, os números apresentados sugerem que as crianças com nódulos maiores ou iguais a 12,5mm devem ser submetidas à ressecção das lesões o mais precocemente possível, enquanto que nos outros casos, uma conduta conservadora, em princípio, poderia ser aceita. Embora alguns estudos tenham sido publicados com o mesmo objetivo, ainda não há um consenso acerca das características mais fidedignas para predizer malignidade. Ainda são necessários novos estudos, de preferência multicêntricos, a fim de avaliar um número maior de pacientes e aumentar a confiabilidade dos achados. Dessa forma, poderíamos elaborar protocolos com evidências robustas acerca dos fatores preditivos de benignidade ou malignidade dos nódulos pulmonares, com critérios mais precisos para a indicação de toracotomia exploradora ou toracosopia.

ABSTRACT

Objective: to determine, in pediatric patients with malignant neoplasms, the characteristics of pulmonary nodules identified on computed tomography, as well as the possibility of differentiating benign lesions from metastases.

Methods: we conducted a retrospective study of patients submitted to pulmonary resections of nodules diagnosed as metastases in a period of seven years. We compared computed tomography and surgery findings, as well as results of anatomopathological examinations. **Results:** we studied nine patients submitted to 11 surgical interventions. Among the studied variables, only nodule size greater than 12.5mm proved to be statistically significant to predict malignancy.

Conclusion: among the tomographic characteristics of pulmonary nodules in children with malignant neoplasms, only the size of the lesion was a predictor of malignancy.

Keywords: Lung Neoplasms. Neoplasm Metastasis/diagnostic imaging. Tomography, X-Ray Computed. Osteosarcoma. Thoracotomy. Child.

REFERÊNCIAS

- McCarville MB, Chen JY, Coleman JL, Li Y, Li X, Adderson EE, et al. Distinguishing osteomyelitis from ewing sarcoma on radiography and MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(3):640-50.
- Brader P, Abramson SJ, Price AP, Ishill NM, Zabor EC, Moskowitz CS, et al. Do characteristics of pulmonary nodules on computed tomography in children with known osteosarcoma help distinguish whether the nodules are malignant or benign? *J Pediatr Surg.* 2011;46(4):729-35. Erratum in: *J Pediatr Surg.* 2011;46(8):1685.
- Daw NC, Billups CA, Pappo AS, Jenkins JJ, Mahmoud HH, Krasin MJ, et al. Malignant fibrous histiocytoma and other fibrohistiocytic tumors in pediatric patients: The St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer.* 2003;97(11):2839-47.
- Choong PF, Pritchard DJ, Rock MG, Sim FH, Frassica FJ. Survival after pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Prognostic factors in 214 patients. *Acta Orthop Scand.* 1995;66(6):561-8.
- Farfalli GL, Albergo JI, Lobos PA, Smith DE, Streitenberger PD, Pallotta Rodríguez MG, et al. Metastasis pulmonares en osteosarcoma, neoadyuvancia, tratamiento quirúrgico y supervivencia. *Medicina (B. Aires).* 2015;75(2):87-90.
- van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, Buesa JM, et al. Surgical treatment of lung metastases: the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer.* 1996;77(4):675-82.
- Temeck BK, Wexler LH, Steinberg SM, McClure LL, Horowitz MA, Pass HI. Reoperative pulmonary metastasectomy for sarcomatous pediatric histologies. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(3):908-12; discussion 913.
- Pogrebniak HW, Roth JA, Steinberg M, Rosenberg SA, Pass HI. Reoperative pulmonary resection in patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(2):197-203.
- Cliffon EE, Pool JL. Treatment of lung metastases in children with combined therapy. Surgery and/or irradiation and chemotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967;54(3):403-21.
- Heaton TE, Davidoff Am. Surgical treatment of pulmonary metastases in pediatric solid tumors. *Semin Ped Surg.* 2016;25(5):311-7.
- Ge P, Sheng F, Jin Y, Tong L, Du L, Zhang L, et al. Magnetic resonance imaging of osteosarcoma using a bis(alendronate)-based bone-targeted contrast agent. *Biomed Pharmacother.* 2016;84:423-9.
- Cistaro A, Lopci E, Gastaldo L, Fania P, Brach del Prever A, Fagioli F. The role of 18F-FDG PET/CT in the metabolic characterization of lung nodules in pediatric patients with bone sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(7):1206-10.
- Saeter G, Høie J, Stenwig AE, Johansson AK, Hannisdal E, Solheim OP. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer.* 1995;75(5):1084-93.

14. Maniwa Y, Kanki M, Okita Y. Importance of the control of lung recurrence soon after surgery of pulmonary metastases. *Am J Surg.* 2000;179(2):122-5.
15. Parikh DH. Lung tumors. In: Parikh DH, Crabbe DCG, Auldist A, Rothenberg S, editors. *Pediatric thoracic surgery.* London: Springer-Verlag; 2009. p. 251-9.
16. Cohen M, Smith WL, Weetman R, Provisor A. Pulmonary pseudometastases in children with malignant tumours. *Radiology.* 1981;141(2):371-4.
17. Antunes M, Bernardo J, Salet M, Prieto D, Eugénio L, Tavares P. Excision of pulmonary metastases of osteogenic sarcoma of the limbs. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(5):590-6.
18. Black CT. Current recommendations for the resection of pulmonary metastases of paediatric malignancies. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1997;16:181.
19. Yim AP, Lin J, Chan AT, Li CK, Ho JK. Video-assisted thoracoscopic wedge resections of pulmonary metastatic osteosarcoma: should it be performed? *Aust N Z J Surg.* 1995;65(10):737-9.
20. Erginel B, Gun Soysal FG, Keskin E, Kebudi R, Celik A, Salman T. Pulmonary metastasectomy in pediatric patients. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):27.
21. Ciccicarese F, Bazzocchi A, Ciminari R, Righi A, Rocca M, Rimondi E, et al. The many faces of pulmonary metastases of osteosarcoma: retrospective study on 283 lesions submitted to surgery. *Eur J Radiol.* 2015;84(12):2679-85.
22. Heaton TE, Hammond WJ, Farber BA, Pallos V, Meyers PA, Chou AJ, et al. A 20-year retrospective analysis of CT-based pre-operative identification of pulmonary metastases in patients with osteosarcoma: a single-center review. *J Pediatr Surg.* 2017;52(1):115-9.
23. Fernandez-Pineda I, Daw NC, McCarville B, Emanus LJ, Rao BN, Davidoff AM, et al. Patients with osteosarcoma with a single pulmonary nodule on computed tomography: a single-institution experience. *J Pediatr Surg.* 2012;47(6):1250-4.

Recebido em: 16/04/2018

Aceito para publicação em: 14/05/2018

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Fabio Mendes Botelho Filho

E-mail: mendesbotelho@hotmail.com

fabiobotelhofilho@gmail.com

