

NÓDULO SOLITÁRIO DO PULMÃO

Estudo Retrospectivo de 119 Casos

S. TURPIN, H. MARQUES, P. COSTA, F. MEDEIROS, M. RAMOS, J. P. YGLESIAS DE OLIVEIRA
Serviços de Anatomia Patológica e de Pneumologia. Hospital de Pulido Valente. Lisboa

RESUMO

Os autores fizeram o estudo retrospectivo de 119 casos operados de nódulo solitário do pulmão, analisando a sua distribuição nosológica, correlacionando-a com as suas características clínicas e imagiológicas, bem como com a idade, sexo e hábitos tabágicos dos pacientes. Os exames complementares de diagnóstico pre-operatórios foram também objecto de uma breve análise. Cerca de metade (54%) dos nódulos tiveram o diagnóstico definitivo de neoplasia maligna, destes 8% eram metástases pulmonares. A incidência das lesões malignas ou benignas, não diferiu entre os sexos. O diâmetro médio das lesões malignas foi 2.8 ± 10.9 cm e o das lesões benignas 2.1 ± 10.9 cm. Os nódulos com patologia maligna localizaram-se predominantemente nos lobos superiores, enquanto que as lesões benignas não mostraram localização preferencial. Os adenocarcinomas foram os tumores primários do pulmão mais frequentes, (59%), seguidos dos carcinomas pavimento-celulares (27%) e dos tumores neuroendócrinos (12.5%). A patologia benigna encontrada foi predominantemente de tipo infeccioso e neoplásico benigno, sendo as entidades nosológicas mais frequentes os hamartomas (43%) e a doença granulomatosa crónica (39%). A avaliação dos critérios imagiológicos de benignidade e malignidade resultou numa sensibilidade de 67% e especificidade de 76%. Verificámos ainda que a negatividade dos exames citológicos ou da biópsia não cirúrgica não permite excluir totalmente a presença de uma lesão maligna. Este trabalho confirma os resultados obtidos por outros autores: as lesões malignas encontram-se em nódulos de maiores dimensões, em homens fumadores e localizam-se predominantemente nos lobos superiores.

SUMMARY

Solitary Lung Nodule - A Review of 119 Cases

The authors review 119 cases of solitary pulmonary nodule submitted to surgery, analysing their aetiology and correlating them with their clinical and radiological aspects as well as with the patient's age, sex and smoking habits. An analysis of some pre-surgical diagnostic methods was also made. In half of the nodules (54%) the diagnosis made was of malignancy. Some of these (8%) were pulmonary metastases. There was no sex preference in the distribution of malignant or benign lesions. The average diameter of malignant nodules was 2.8 ± 10.9 cm and benign nodules 2.1 ± 10.9 cm. The large majority of malignant lesions was found in both upper lobes, whilst benign lesions did not have a preferential location. Adenocarcinomas were the most common primary lung tumours found. (59%), followed by squamous (27%) and neuroendocrine tumours (12.5%). Most benign nodules were benign neoplasias (43% - hamartomatous tumours) or of infectious aetiology (mostly granulomatous chronic disease - 39%). The evaluation of the imagiological criteria of benignity or malignancy resulted in a sensitivity of 67% and specificity of 76%. In this study, negative respiratory cytology and broncofibroscopic biopsies were not particularly helpful in excluding malignancy. This study confirms results published by other authors, in concluding that larger nodules have a greater probability of malignancy, that these are more frequent in males with smoking habits, and that they predominate in the upper lobes.

INTRODUÇÃO

Nódulo Solitário do Pulmão (NSP) é por definição uma opacidade nodular intraparenquimatosa de limites bem definidos, com diâmetro igual ou inferior a 4 cm na radiografia do tórax (RX)¹, ou na tomografia axial computadorizada (TAC) torácica.

O carácter de benignidade ou malignidade destas lesões e a sua correcta metodologia diagnóstica e terapêutica levantam alguns problemas. Existem critérios imagiológicos reconhecidos² sugestivos de malignidade do nódulo solitário do pulmão (diâmetro superior a 3 cm, o contorno irregular e/ou espiculado e a ausência de calcificações).

Será a ausência destas condições, suficiente para excluir malignidade? Qual o papel dos exames complementares como a biópsia broncofibroscópica com estudo histológico e a punção aspirativa transtorácica na obtenção do diagnóstico definitivo pré-operatório? Deve a opção cirúrgica ser encarada como o corolário lógico da abordagem diagnóstica, ou exclusivamente como método terapêutico?

Este trabalho tem por objectivo o estudo da distribuição nosológica de 119 casos de nódulo solitário do pulmão, submetidos a cirurgia e a avaliação da sensibilidade e especificidade dos critérios imagiológicos de malignidade, e de alguns métodos de diagnóstico pre-operatórios.

MATERIAL E MÉTODOS

Os Autores fizeram uma revisão de 119 casos operados por Nódulo Solitário do Pulmão, entre Janeiro de 1992 e Dezembro de 1994, no Hospital de Pulido Valente.

Os casos estudados foram seleccionados, com base na definição radiológica de NSP (<ou = a 4cm de diâmetro) (Figura 1), de entre todos os que deram entrada no Serviço de Anatomia Patológica do HPV, como *Nódulo Solitário do Pulmão* durante aquele período.

Em 94 dos 119 casos, efectuaram-se tomografias axiais computadorizadas do torax além do exame radiológico tradicional. Estes exames foram analisados por dois observadores independentes, que avaliaram as características imagiológicas das lesões (contornos, presença ou ausência de cavitações ou calcificações) e as classificaram como sugestivas de lesão maligna ou benigna (Figura 2).

Além do exame anatomo-patológico das peças operatórias, foram ainda efectuadas 39 broncofibroscopias com biópsias brônquicas, 24 citologias exfoliativas e 5 citologias aspirativas do aparelho respiratório.

Em 106 casos efectuaram-se exames intra-operatórios,

para estadiamento de neoplasia maligna.

Neste estudo, foram ainda avaliados o sexo, idade, hábitos tabágicos, sintomas principais, dimensão, localização e carácter nosológico da lesão.

O material cirúrgico estudado foi submetido a cortes de congelação e/ou fixado pela formalina neutra a 10%. Dos blocos de parafina efectuaram-se cortes de 3-4µm que foram corados pela Hematoxilina-Eosina. Realizou-se o estudo histo e imunohistoquímico quando necessário para a definitiva caracterização histológica da lesão.

A análise estatística dos dados (Student's t test, χ^2) foi efectuada num sistema PC, utilizando os programas Minitab System e EPÍnfo 5.1.

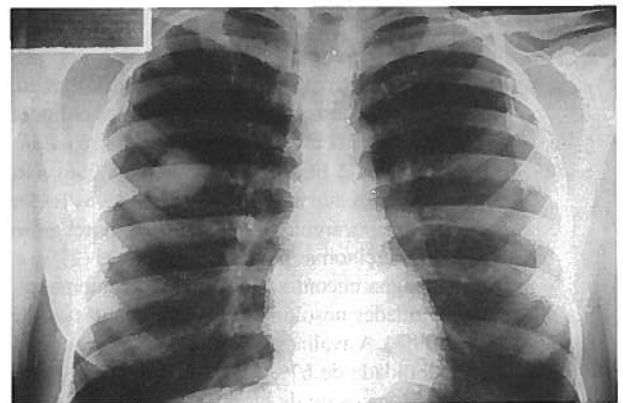


Fig.1 - RX Tórax: Nódulo pulmonar de limites regulares (quisto hidático)



Fig.2 - TAC Torácica: Nódulo pulmonar cavitado com limites espiculados (carcinoma bronquiolo alveolar)

RESULTADOS

Dos 119 casos incluídos neste estudo, 78 (66%) ocorreram em indivíduos do sexo masculino entre os 21 e 80 anos de idade (idade média 56 anos) e 41 (34%) em indivíduos do sexo feminino com idades variando entre os 18 e 76 anos (idade média 52 anos).

Em 65 casos o diagnóstico definitivo foi de neoplasia maligna. Destes, nove corresponderam a metástases pul-

monares de neoplasias do aparelho gastro-intestinal (3), e de outros órgãos como o timo (1), mama (1), osso (1), músculo (1), rim (1) e bexiga (1). Dos 56 tumores primários do pulmão, 33 (59%) corresponderam a adenocarcinomas (Fig. 2) 15 (27%) a carcinomas pavimento-celulares (Fig. 3), 7 (12.5%) a tumores neuroendócrinos e 1(1.5%) a linfoma primitivo do pulmão (Quadro I).

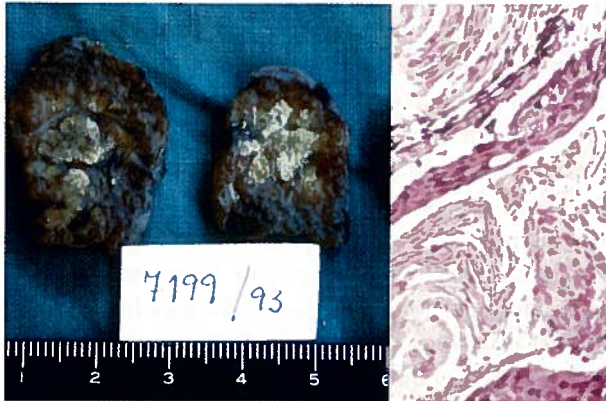


Fig.3 - Carcinoma Pavimentocelular: aspecto macro e microscópico (HEx100)

Nos 54 casos com o diagnóstico definitivo de lesão benigna, a patologia encontrada foi predominantemente de tipo infeccioso (50%) e neoplásico benigno (43%). A nosologia mais frequente das lesões benignas de origem infecciosa foi a doença granulomatosa crônica (21 casos ; 39%), seguida de hidatidose (4 ; 7%), aspergilose (1 ; 2%) (Figuras 4 e 5) e um caso de pneumonia localizada. Todas as neoplasias benignas eram hamartomas (Figura 6). Os restantes nódulos benignos (7%) corresponderam a um quisto broncogénico, a um gânglio linfático intraparenquimatoso, um pseudotumor inflamatório e a um caso de doença de Castleman (Quadro I).



Fig.4 - Aspergiloma: aspecto macroscópico

Quatro dos nove nódulos metastáticos ocorreram no lobo superior direito, três no lobo superior esquerdo, dois no lobo inferior direito.

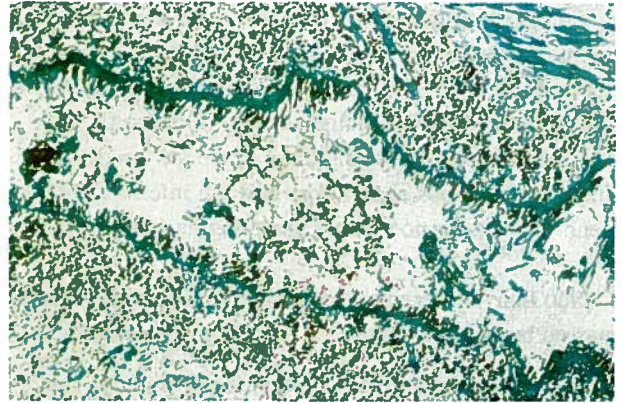


Fig.5 - Aspergiloma (Metenamina prata x 100)

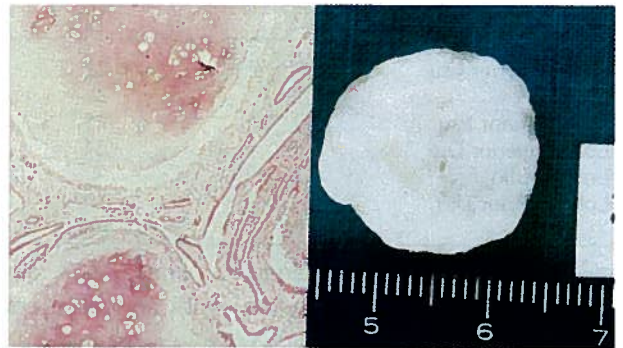


Fig.6 - Hamartoma macro e microscópicos (HEx100) condromatoso: aspectos

Quadro I - Distribuição Nosológica dos nódulos

Lesões Malignas (n=65)	
TUMORES PRIMÁRIOS PULMÃO	
• Adenocarcinomas	33
• Carcinoma Pavimentocelular	15
• Tumores Neuroendócrinos	7
• Linfoma primitivo Pulmão	1
METASTASES	
• Sistema Gastro Intestinal	3
• Timo	1
• Mama	1
• Rim	1
• Bexiga	1
• Músculo	1
• Osso	1
Lesões Benignas (n=54)	
INFECCIOSAS	
• Doença Granulomatosa Crônica	21
• Hidatidose	4
• Aspergilose	1
• Pneumonia	1
NEOPLASIAS BENIGNAS	
• Hamartomas	23
OUTRAS	
• Gânglio linfático intra parenquimatoso	1
• Quisto broncogénico	1
• Pseudotumor Inflamatório	1
• Doença de Castleman	1

As lesões primárias do pulmão, ocorreram principalmente nos lobos superiores (71 %), sendo mais raras nos lobos inferiores (25%) e no lobo médio onde apenas se encontraram 2 lesões malignas (4%) (Quadro II).

As lesões benignas distribuíram-se de modo semelhante pelos lobos superiores (46%), e inferiores (44%), sendo mais raras no lobo médio e lingula (19%) (Quadro II).

Não houve diferença entre o número de lesões malignas ou benignas encontradas em ambos os pulmões.

Quadro II - Distribuição anatómica dos nódulos

Localização	Tumores primários	Lesões Benignas
	%	%
Lobo Superior Esq	41	22
Lingula	2	6
Lobo Inferior Esq	9	25
Lobo Superior Dto	30	24
Lobo Médio	2	4
Lobo Inferior Dto	16	19
	100	100

70% das neoplasias primárias do pulmão, 66% das metástases e 61 % das lesões benignas ocorreram em indivíduos do sexo masculino. Todavia a diferença de incidência de lesões malignas e benignas entre os sexos não foi significativa.

Os homens com neoplasias primárias do pulmão tinham idades compreendidas entre os 36 e 80 anos (idade média 61 anos), sendo ligeiramente mais velhos do que as mulheres cujas idades variaram entre os 24 e 75 anos (idade média 53 anos); esta diferença de idades médias não foi significativa ($t=1.88$ $p=0,07$).

59% dos homens com tumores primários do pulmão tinham entre 60 e 70 anos de idade e apenas 12% tinham menos de 50 anos. Todavia o número de mulheres encontrado nestes dois grupos etários foi idêntico (41 %).

Não houve diferença entre os sexos nas idades médias dos indivíduos com lesões benignas (homens 51 anos e mulheres 50 anos).

Metade dos casos (59) evoluiu assintomaticamente. Dos casos sintomáticos, 37 (63%) corresponderam a lesões malignas e 23 (39%) a lesões benignas que apresentaram sintomatologia idêntica, caracterizada predominantemente por tosse produtiva e toracalgia.

Cerca de metade (52%) dos indivíduos com lesões malignas primárias eram fumadores (45.6 ± 23.1 UMA), 16% ex-fumadores (42.8 ± 19 UMA) e 33% não fumadores. Dos indivíduos com lesões benignas, cerca de metade (48%) eram não fumadores, 21% eram fumadores (35.3 ± 20.6 UMA) e 30% ex-fumadores (37.1 ± 39.2 UMA).

A grande maioria dos fumadores (93%) e a totalidade dos ex-fumadores com lesões malignas eram indivíduos do sexo masculino.

A diferença de incidência de lesões malignas entre fumadores e não fumadores, ou entre fumadores, ex-fumadores e não fumadores não foi estatisticamente significativa. A quantidade de tabagismo entre fumadores ou entre fumadores e ex-fumadores portadores de lesões malignas ou benignas também não diferiu significativamente.

A maioria dos casos de adenocarcinoma do pulmão (58%) ou de carcinoma pavimentocelular (67%) foi encontrada em fumadores, enquanto que a maior parte dos tumores neuroendócrinos (71 %) foi encontrada em não fumadores.

O estadiamento patológico das lesões malignas foi realizado segundo os critérios do Sistema Internacional do *American Joint Committee on Cancer*, encontrando-se a maioria dos casos (31) no Estádio I, 5 no Estádio II, 19 no Estádio III, e 1 no Estádio IV.

A medição directa do diâmetro dos nódulos no RX do torax e a medição na TAC, não diferiu significativamente ($t = 0.19$ $p = 0.85$), tendo os valores variado entre 1 e 4 cm no RX e entre 0.6 e 5 cm na TAC.

O diâmetro nodular médio das neoplasias primárias, determinado pela imagiologia (RX e TAC) foi de 2.8cm (± 0.9 cm), e o das benignas 2.1 cm (± 0.9 cm), sendo esta diferença significativa ($t = 2.9$ $p < 0.005$). O diâmetro nodular médio das metástases foi de 2.4 cm (± 0.7 cm).

A medição macroscópica do maior diâmetro das lesões no exame anatomo-patológico traduziu-se numa maior diferença entre as médias dos diâmetros das lesões malignas e benignas 3.2 (± 1.4) cm e 2.1 (± 10.9) cm, respectivamente ($t=4.49$; $p = 0,000$).

Cerca de 65% dos nódulos com dimensões iguais ou superiores a 2.5 cm corresponderam a lesões malignas, enquanto que 70% dos nódulos com dimensões inferiores a 2.5cm corresponderam a lesões benignas.

A análise dos 94 exames tomográficos realizados resultou numa sugestão de malignidade em 52 casos e de benignidade nos restantes 42. O diagnóstico pós-operatório, revelou que nesta avaliação havia 15 falsos positivos e 12 falsos negativos (sensibilidade 76% e especificidade 67%).

Das 39 biópsias realizadas, 10 foram insuficientes ou inconclusivas, em 11 foi identificado tecido de neoplasia maligna e em 18 foi diagnosticada patologia benigna. Destas, 13 diagnósticos (11 com o diagnóstico de inflamação crónica inespecífica e 2 sem alterações de significado patológico) revelaram-se falsos negativos, no

exame pós-operatório.

Das cinco punções aspirativas transtorácicas realizadas, em quatro obteve-se o diagnóstico definitivo (duas lesões malignas e duas benignas) e numa o resultado foi falso-negativo, o que corresponde a uma sensibilidade de 66% e especificidade de 100%. Por outro lado dos 24 exames de citologia esfoliativa respiratória observados, encontraram-se células neoplásicas em 3, 15 foram negativos e cinco insuficientes ou inconclusivos. Dos 15 exames negativos, 12 corresponderam a casos de patologia tumoral maligna, o que resultou numa sensibilidade de 20% e especificidade de 100%, para este método.

Em 106 dos 119 casos operados foi solicitado exame intra-operatório. Em 22 casos a macroscopia foi sugestiva de lesão benigna (hamartomas). Nos restantes 84 efectuaram-se cortes de congelação que revelaram lesões malignas em 52 casos. O exame histológico confirmou a positividade ou negatividade de todos os exames intra-operatórios, revelando uma sensibilidade e especificidade de 100%.

DISCUSSÃO

A descoberta de um nódulo solitário do pulmão é muitas vezes um achado radiológico accidental, que levanta importantes questões quanto á sua adequada abordagem clinica e terapêutica. Se por um lado, se impõe a ressecção cirurgica dos nódulos maiores, por ser maior a sua probabilidade de malignidade³, o mesmo não se aplica aos nódulos menores, uma vez que a probabilidade de se tratar de uma lesão benigna é 1:2^{4,5}.

A probabilidade de malignidade de uma lesão nodular pulmonar depende, além do seu tamanho (superior a 2,5⁶ ou 3 cm consoante os autores²), da idade do paciente (superior a 50 anos)⁶, da história de lesão maligna anterior e da história de tabagismo⁵.

Por outro lado, a ausência de crescimento durante dois anos e a presença de calcificações em determinados padrões nos exames imagiológicos, são sugestivas de benignidade⁷.

O presente estudo abordou 119 casos operados por nódulo solitário do pulmão, cuja dimensão radiológica era igual ou inferior a 4 cm. Tal como noutros estudos^{3,4,8} verificou-se que em cerca de metade dos casos o diagnóstico definitivo foi de neoplasia maligna.

A incidência de lesões malignas ou benignas, não diferiu entre os sexos. Todavia, as lesões malignas foram mais frequentemente encontradas em homens, na sexta década de vida e fumadores.

As lesões benignas ocorreram em individuos ligeira-

mente mais jovens e distribuíram-se mais uniformemente pelos diferentes grupos etários embora também com um pequeno pico na sexta década de vida.

As mulheres com neoplasias primárias do pulmão eram em média oito anos mais jovens do que os homens, e na sua maioria não fumadoras.

A relação entre hábitos tabágicos e malignidade, embora aparente em números absolutos, não foi estatisticamente significativa com os métodos usados neste estudo.

Os nódulos solitários do pulmão, que corresponderam a patologia maligna, encontraram-se predominantemente nos lobos superiores e eram significativamente maiores dos que os que corresponderam a patologia benigna (70% dos nódulos < 2.5 cm eram benignos e 67% dos nódulos > 2.5 cm eram malignos). As lesões benignas não mostraram localização preferencial.

A abordagem clinica do NSP inclui além do exame radiológico, uma anamnese e exame objectivo cuidadosos¹⁰. No nosso estudo, apenas metade dos casos com patologia benigna e metade dos casos com patologia maligna evoluíram sintomaticamente, não havendo todavia diferença no tipo de sintomatologia predominante apresentada.

A avaliação do carácter de benignidade ou malignidade das lesões através dos seus aspectos radiológicos e tomográficos resultou apenas numa sensibilidade de 76% e especificidade de 67%.

O contínuo melhoramento e aperfeiçoamento dos métodos imagiológicos podem ajudar na definição de benignidade ou malignidade dos nódulos. Todavia enquanto que a detecção de cálcio ou a inferência da presença de cálcio por factores de atenuação elevados na tomografia computadorizada pode ajudar a diferenciar uma lesão maligna de benigna⁵, a ressonância magnética não parece desempenhar actualmente um papel importante na avaliação de uma lesão nodular pulmonar⁹.

A broncofibroscopia com biopsia e a punção aspirativa transtorácica, são técnicas de fácil acesso que podem ajudar no diagnóstico¹⁰, mas mesmo assim o diagnóstico definitivo permanece muitas vezes inconclusivo. No nosso estudo as broncofibroscopias com biopsias, não deram resultados animadores. Cerca de 25% das biopsias realizadas foram insuficientes ou inconclusivas e outros 25% resultaram em falsos negativos. É muito provável que o elevado número de falsos negativos obtido se deva a uma amostragem deficiente da zona de lesão.

Apesar do reduzido número de punções aspirativas transtorácicas realizadas, esta técnica teve uma melhor *performance* uma vez que foi diagnóstica em quatro dos cinco casos em que foi utilizada.

Por outro lado a citologia esfoliativa respiratória, revelou-se pouco útil na abordagem do NSP, muito provavelmente em virtude do carácter e localização (muitas vezes periférica) das lesões nodulares.

Sendo este um estudo realizado em doentes operados a NSP, verificou-se que a intervenção cirúrgica foi na maior parte dos casos diagnóstica e terapêutica.

Os adenocarcinomas foram os tumores primários do pulmão mais frequentes, seguidos dos carcinomas pavimentocelulares e dos tumores neuroendócrinos. As entidades nosológicas benignas mais frequentes foram os hamartomas e a doença granulomatosa crónica.

A toracoscopia tem vindo também a ser usada na abordagem primária dos nódulos solitários do pulmão¹² e alguns estudos³, demonstram que sendo um método minimamente invasivo, oferece a vantagem sobre os métodos tradicionais, por ser virtualmente 100% sensitivo e 100% específico, sem mortalidade e com morbilidade mínima.

No estudo de qualquer nódulo solitário do pulmão, o objectivo deverá ser sempre remover rapidamente os que correspondam a lesões malignas e evitar intervenções cirúrgicas em doentes com nódulos benignos. A estratégia de *esperar para ver*¹ pode ser aconselhável em determinadas circunstâncias⁴. Todavia, a rapidez da intervenção cirúrgica tem implicações prognósticas, uma vez que a percentagem de sobrevivência para os operados a NSP ao fim de cinco anos (50%) é ainda maior nos pacientes com nódulos pequenos⁴.

CONCLUSÃO

O diagnóstico pré-operatório de uma lesão nodular do pulmão é difícil. Uma avaliação clínica e radiológica cuidadosas podem ajudar no diagnóstico mas são muitas

vezes inconclusivas.

Neste estudo, a negatividade da citologia esfoliativa e da biópsia não cirúrgica não permitiu excluir totalmente a presença de uma lesão maligna; todavia a sua positividade (bem como a da citologia aspirativa) permitiu afirmar com segurança a presença de lesão maligna.

Este trabalho confirma os resultados obtidos por outros autores: as lesões malignas encontram-se em nódulos de maiores dimensões, em homens fumadores e localizam-se predominantemente nos lobos superiores.

BIBLIOGRAFIA

1. FISHMAN AP: Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw Hill Int. Ed., 1994.
2. LYUBSKY S, JACOBSON MJ: Lung Cancer. Making the diagnosis. *Chest* 1991; 100: 511-520.
3. LILLINGTON GA: Management of the solitary pulmonary nodule. *Hosp Pract Off Ed* May 1993; 15: 28 (5): 41-8.
4. LILLINGTON GA E CASKEY CI: Evaluation and management of the solitary and multiple pulmonary nodules. *CII Chest Med*. Mar 1993; 14(1):111-9.
5. MIDTHUN DE SWENSEN SJ JEU JR (1993): Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* Apr 68 (4) 378-85.
6. BREWIS RAL, GIBSON GJI GEDDES DM Respiratory Medicine. Paris. Bailière Tindall, 1990
7. RUBIN E, SANDERS C, HARVEY JC, BEATTIE EJ: Diagnostic imaging and staging of primary lung cancer. *Semin Surg Oncol* 1993; 9(2) 85-91.
8. LIBBY DM, HENSCHKE CI, YANKELEVITZ DF (1995): The solitary pulmonary nodule: update 1995. *Am J Med* Nov 99 (5) 491-.
9. CHONG VF: Imaging thoracic malignancy. *Ann Acad Med Singapore* Mar 1995; 24 (2) 254-2.
10. DHOLAKIA S E RAPPAPORT DC (1996): The solitary pulmonary nodule. Is it malignant or benign? *Fostgrad Med* Feb 99(2) 246-50.
11. SHULKIN AN: Management of the indeterminate solitary nodule. a pulmonologist's view. *Ann Thorac Surg* 1993; 56 (3): 743-
12. MACK MJ, HAZELRIGG SRI LANDRENEAU RJ E ACUFF TE (1993): Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* Oct 56 (4): 825-30.