

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS**

**ACURÁCIA DO ULTRASSOM NA AVALIAÇÃO DA  
RESSECABILIDADE DE TUMORES ABDOMINAIS SÓLIDOS  
EM CRIANÇAS**

**AUTORA: IARA REGINA SIQUEIRA LUCENA**

**ORIENTADOR: PROF DR JOSE CARLOS SOARES FRAGA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**PORTO ALEGRE**

**2012**

# **ACURÁCIA DO ULTRASSOM NA AVALIAÇÃO DA RESSECABILIDADE DE TUMORES ABDOMINAIS SÓLIDOS EM CRIANÇAS**

**IARA REGINA SIQUEIRA LUCENA**

A apresentação desta dissertação é requisito de Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Cirúrgicas.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Soares Fraga

Porto Alegre

2012

## DEDICATÓRIA

À minha família, especialmente meu marido Ronaldo e meus filhos Joaquim e Joao Ernesto que sempre estiveram do meu lado e souberam compreender as minhas eventuais ausências.

## **AGRADECIMENTOS**

A realização deste trabalho é a concretização de um objetivo que iniciou ainda na faculdade de medicina e, que somente agora pode ser alcançado.

Agradeço ao meu amigo Prof Álvaro Porto Alegre Furtado por todos os ensinamentos sobre radiologia e por ter sugerido o tema deste estudo, que foi o resultado de suas observações na prática diária como médico radiologista.

Agradeço ao Prof Telmo Bonamigo pelos conselhos e pelo apoio recebidos durante o curso de medicina.

Agradeço à Prof<sup>a</sup> Noemia Goldraich por ter me colocado no universo dos pacientes pediátricos.

Agradeço à Dra Elisiane E Takamatu pelo auxílio na coleta dos dados referentes às cirurgias.

Agradeço aos meus colegas de trabalho por terem sido compreensivos com as minhas ausências durante as aulas do mestrado.

Agradeço às crianças e aos pais que participaram deste estudo por terem me dado a oportunidade de conhecer e vibrar com histórias de vitórias e saber sentir e compartilhar a dor nos percalços e insucessos.

Agradeço ao meu orientador, Prof Jose Carlos Fraga por ter recebido a proposta do trabalho, pela paciência e educação, e, especialmente pelo tempo que privou do convívio com seus familiares para fazer as correções da tese.

## SUMÁRIO

1- LISTA DE FIGURAS.....	6
2- LISTA DE TABELAS.....	7
3- LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
4- RESUMO.....	9
5- ABSTRACT.....	11
6- INTRODUÇÃO.....	14
7- REVISÃO DA LITERATURA.....	18
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO E DA REVISÃO DA LITERATURA.....	31
9- OBJETIVOS.....	35
10- ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS.....	37
11- ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	59
12- ANEXOS.....	78

## 1- LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Crianças avaliadas durante o estudo: cirurgia, tipos de tumores abdominais e mortalidade.

Figura 2 - Número de unidades (órgãos e estruturas) avaliadas durante o estudo: US e cirurgia

Figura 3 - TC de volumoso tumor de Wilms no rim esquerdo (seta preta- diafragma, setas brancas – baço, estrela – tumor)

Figura 4 - USDC e US do tumor da figura 2. a) USDC mostra vasos do tumor (seta branca fina) para o baço (estrela). b) Aspecto da lesão no US (setas brancas- diafragma)

## **2- LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Estadiamento dos neuroblastomas pelo INSS

Tabela 2 – Estadiamento do neuroblastoma sugerido pelo INRG

Tabela 3 - Descrição dos fatores de risco por imagem

Tabela 4- Estádios do tumor de Wilms conforme os critérios do SIOP

### 3- LISTA DE ABREVIATURAS

ALARA	As Low As Reasonably Achievable
COG	Children's Oncology Group
DATASUS	Banco de Dados do Sistema Único de Saúde
DNA	Desoxiribonucleic Acid
2D	Duas dimensões
FDRI	Fatores de Risco Definidos por Imagem
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
INSS	International Neuroblastoma Staging System
INRG	International Neuroblastoma Risk Group
MHZ	Mega-hertz
MIBG	Iodo-123 Metaiodobenzilguanidina
RM	Ressonância Magnética
SIOP	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
SIOP	International Society of Pediatric Oncology
SIOP-9	Ninth SIOP Wilm's Tumor Trial and Study
SNC	Sistema Nervoso Central
STARD	Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
TC	Tomografia Computadorizada
TC-PET	Tomografia Computadorizada- Tomografia por Emissão de Póstrons
3D	Três dimensões
TW	Tumor de Wilms
US	ultrassom
USDC	Ultrassom com Doppler a Cores
WAGR	Wilms, Aniridia, Genitourinary malformations, mental Retardation

## 4- RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O papel da ultrassonografia na avaliação da ressecabilidade de tumores sólidos intra-abdominais ainda não foi relatado na literatura.

**OBJETIVO:** Determinar a acurácia, as medidas de desempenho e o coeficiente Kappa do ultrassom (US) na avaliação da ressecabilidade de tumores sólidos intra-abdominais em uma população pediátrica.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo prospectivo e consecutivo de 26 crianças (19 meninas- 73,1% e 7 meninos- 26,9%), mediana de idade de 50,5 meses (3m e 210m), portadoras de tumores intra-abdominais sólidos, que realizaram US pré-operatório, no período de outubro de 2008 e setembro de 2011. Os achados cirúrgicos (padrão-ouro) foram comparados aos observados no US. Foi definido, pelo US, como ÓRGÃO LIVRE quando havia movimento entre o tumor e o órgão examinado e ÓRGÃO COMPROMETIDO na ausência deste movimento. O US foi realizado por médicos radiologistas com experiência no método, sendo que cada órgão ou estrutura em contato com o tumor foi considerado uma unidade de estudo.

**RESULTADOS:** Foram examinados pelo US 409 órgãos e estruturas: 94 (23%) foram considerados aderidos ou comprometidos e 315 (77%) livres. Comparados à cirurgia, a acurácia do US para avaliar a ressecabilidade dos tumores intra-abdominais foi de 93,6% (IC95: 90,8 - 95,8). A sensibilidade foi de 86,2% (81 de 94, IC95: 77,5 - 92,4%) e a especificidade foi de 95,9% (302 de 315, IC95: 93,0 - 97,8%). O valor preditivo positivo de 86,2% (81 de 94, IC95: 77,5 - 92,4%) e o valor preditivo negativo de 95,9% (302 de 315, IC95: 93 - 97,8%). O coeficiente Kappa foi 0,82 ( $p < 0,001$ ).

CONCLUSÃO: O US apresentou altas acurácia, sensibilidade e especificidade na avaliação da ressecabilidade de tumores sólidos intra-abdominais em crianças, mostrando que ele pode ser usado como exame complementar no pré-operatório destes pacientes.

## 5- ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The role of diagnostic ultrasound in assessment of the resectability of intra-abdominal solid tumors has not yet been reported in the literature.

**OBJECTIVE:** To ascertain the accuracy, performance, and inter-rater agreement of ultrasonography (US) for assessment of the resectability of intra-abdominal solid tumors in pediatric patients.

**MATERIALS AND METHODS:** Prospective study of 26 consecutively enrolled children (19 girls [73.1%] and seven boys [26.9%], median age 50.5 months [range, 3–210 months]) with intra-abdominal solid tumors who underwent preoperative US between October 2008 and September 2011. Intraoperative findings (the gold standard) were compared to preoperative US findings. On US, organs or structures were defined as “free” when there was movement of the mass in relation to the examined organ and “involved” when there was no such movement. US was performed by experienced radiologists, and each organ or structure in contact with the tumor was considered a unit of observation.

**RESULTS:** A total of 409 organs and structures were assessed sonographically. Of these, 94 (23%) were adhered to the tumor and 315 (77%) were mobile. As compared with intraoperative findings, the accuracy of US for assessment of the resectability of intra-abdominal tumors was 93.6% (383 of 409, 95%CI 90.8%–95.8%). The sensitivity of US was 86.2% (81 of 94, 95%CI 77.5–92.4%), and its specificity, 95.9% (302 of 315, 95%CI 93–97.8%). The positive predictive value of US for was 86.2% (81 of 94, 95%CI 77.5–92.4%), and the negative predictive value, 95.9% (302 of 315, 95%CI 93–97.8%). The kappa coefficient was 0.82 ( $p < 0.001$ ).

CONCLUSION: US had high accuracy, sensitivity, and specificity for assessment of the resectability of intra-abdominal solid tumors in children and it can be employed as an adjunct to preoperative assessment of this patient population.

# **INTRODUÇÃO**

## 6- INTRODUÇÃO

Os tumores sólidos abdominais mais frequentes em crianças são o neuroblastoma e o tumor de Wilms. Eles apresentam altas taxas de cura, quando a histologia e o estadiamento são favoráveis, e a remoção cirúrgica do tumor é completa.<sup>1</sup> Com o objetivo de melhorar ainda mais as chances de ressecção cirúrgica total destes tumores, as sociedades e os grupos internacionais vêm buscando definir preditores de risco através dos métodos de imagem, baseados principalmente em Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM).

O conhecimento preciso da relação do tumor com os órgãos e as estruturas adjacentes, no pré-operatório, é fundamental para o planejamento do procedimento cirúrgico, pois permite o preparo mais adequado para cada órgão comprometido pela neoplasia, reduzindo ou prevenindo complicações relacionadas à cirurgia. Além disso, permite sugerir a utilização de mais ciclos de quimioterapia naqueles tumores muito grandes e com comprometimento de estruturas que impeçam a sua remoção cirúrgica completa.

Numerosos ensaios clínicos multicêntricos coordenados pela Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique, International Society of Pediatric Oncology - SIOP) e o Grupo de Oncologia Infantil (Children's Oncology Group - COG) têm permitido a definição de estratégias multidisciplinares, que envolvem oncologistas, cirurgiões, radiologistas pediátricos e radioterapeutas visando reduzir as complicações e os custos dos tratamentos dos tumores pediátricos em geral.

As diretrizes para os fatores de risco definidos por imagem (FRDI) nos tumores neuroblásticos abdominais consistem da observação de infiltração do hilo hepático e/ou do ligamento hepato-duodenal; do envolvimento completo da circunferência da

artéria mesentérica superior e /ou de seus principais ramos na raiz do mesentério, do tronco celíaco, dos vasos ilíacos, da aorta abdominal e da veia cava inferior; e da invasão de um ou de ambos os pedículos renais. Termos específicos são usados para descrever as relações observadas entre o tumor e as estruturas vitais adjacentes que não podem ser lesadas durante a tentativa de remoção cirúrgica.<sup>1,2</sup> Os termos que constituem fatores de risco abdominais são: **Envolvimento completo**, isto é mais de 50% da circunferência do vaso e **Infiltração**, quando o órgão ou a estrutura apresenta margens mal-definidas sugerindo invasão pelo tumor. O termo **Contato**, não é um fator de risco, e é definido como a ausência de invasão, apesar de não haver plano de clivagem.<sup>1,2</sup>

No tumor de Wilms as diretrizes recomendam exaustiva procura do comprometimento da cauda do pâncreas, do músculo psoas, do hilo esplênico, do hilo hepático ou do diafragma, porque este tumor pode ultrapassar a cápsula renal e invadir estas estruturas. Além destes órgãos e estruturas é necessário informar quando há linfonodos aumentados de volume, lesão no rim contralateral e se há sinais sugestivos de ruptura do tumor nos exames pré-operatórios.<sup>2</sup> A avaliação da veia cava inferior e das veias renais deve ser muito minuciosa, pois o tumor pode invadir estes vasos e se estender para o átrio direito. O US com Doppler a cores é considerado mais sensível que a TC na avaliação do comprometimento venoso, sendo capaz de definir a extensão cranial e as características do trombo. A TC e RM apresentam alta taxa de falsos-positivo porque o meio de contraste utilizado pode não se misturar ao sangue de forma homogênea devido ao fluxo laminar, ao sangue ainda não contrastado oriundo das veias tributárias e à rápida infusão através das bombas injetoras.<sup>2,3</sup>

Apesar de todos estes esforços, com a utilização da TC e da RM, ainda são frequentes as situações, em que não é possível definir se há apenas contato da lesão com o órgão adjacente ou se há invasão pelo tumor, principalmente quando se trata

de pacientes muito pequenos. As reduzidas proporções corporais das crianças, a ausência de gordura intra-abdominal e as grandes lesões tumorais impõem limitações na identificação dos FRDI sugeridos pelas diretrizes atuais.<sup>4</sup> É nesta situação que o US poderia ter um papel fundamental, pois além de ser isento de radiação ionizante, de não requerer qualquer tipo de sedação, é um método dinâmico que permite a avaliação em tempo real dos movimentos dos órgãos e estruturas intra-abdominais, podendo ser repetido quantas vezes for necessário. Apesar de alguns artigos de revisão estimularem o uso do US como método para avaliar o movimento entre o tumor e os órgãos e as estruturas em torno, não há relato de nenhum estudo que avalie a acurácia deste método como critério para ressecção tumoral.<sup>5-7</sup>

# **REVISÃO DA LITERATURA**

## **7- REVISÃO DA LITERATURA**

### **7.1- TUMORES ABDOMINAIS EM CRIANÇAS**

As formas mais frequentes de câncer na infância e na adolescência são as doenças hematológicas, os tumores de sistema nervoso central (SNC) e as neoplasias localizadas no abdome. Os tumores abdominais mais frequentes são os neuroblastomas, os tumores renais de Wilms (nefroblastomas), os linfomas não Hodgkin (tipo Burkitt), os hepatoblastomas e os tumores de células germinativas.<sup>8</sup>

No Brasil, dados recentes do DATASUS demonstram que a incidência esperada de neoplasias é de 3% na faixa etária entre 0-19anos, (aproximadamente 9.890 casos novos por ano) e se encontra entre as cinco principais causas de óbito.<sup>9</sup> Os tipos mais frequentes de tumores na população brasileira de 0-18anos, no período de 2000 a 2010, segundo dados da Fundação Oncocentro de São Paulo, foram leucemias (28,5%), linfomas (17,1%) e tumores do SNC (12,8%). Nesta estatística, os tumores abdominais mais frequentes foram neuroblastoma (4,2%) e tumores renais (4,4%).<sup>10</sup>

As manifestações clínicas das neoplasias abdominais na criança dependem do órgão ou das estruturas comprometidas. Em geral são assintomáticos e reconhecidos de forma acidental pelos pais, cuidadores ou no exame médico de rotina. A massa abdominal palpável é uma das principais formas de apresentação da doença. Além disto, poderão estar presentes dor abdominal recorrente, hematúria, hipertensão arterial, febre, emagrecimento, hematomas, linfonodomegalias, alteração do hábito intestinal e virilização.

A seguir será feita uma breve revisão da literatura sobre os dois tumores abdominais mais frequentes na população pediátrica, o neuroblastoma e o tumor de Wilms.

### **7.1.1 - NEUROBLASTOMA**

Os tumores neurogênicos, constituídos por neuroblastoma, ganglioneuroblastoma e ganglioneuromas, são os tipos mais comuns de tumores sólidos extracranianos que acometem as crianças, correspondendo a 8-10% de todas as neoplasias. Nos Estados Unidos a prevalência é de 1 para 7000 nascidos vivos.<sup>1,11</sup> A idade média ao diagnóstico varia entre 16 e 19 meses, sendo 95% diagnosticados até os 7 anos e 98% até os 10 anos.<sup>1,11</sup> Alguns casos são diagnosticados intra-útero ou nos primeiros meses de vida.<sup>12</sup>

O neuroblastoma surge a partir de células nervosas simpáticas, pluripotentes, derivadas da crista neural, que se diferenciam dentro do tecido normal do sistema nervoso simpático (gânglios simpáticos paraespinhais e células cromafins da glândula suprarrenal). Aproximadamente 65% dos neuroblastomas são localizados no abdome. Os sítios mais comuns são a região da glândula suprarrenal (48%) e o retroperitônio extra-adrenal (25%).<sup>1,13</sup> As metástases ocorrem por disseminação hemática ou linfática. Em 35% dos casos há metástase para linfonodos regionais. A metástase hematogênica ocorre mais frequentemente para medula óssea, ossos, fígado e pele. Raramente afeta pulmões e cérebro.<sup>11</sup> Entre 45 e 70% das crianças têm a doença disseminada no momento do diagnóstico.<sup>1,11</sup>

Os neuroblastomas são descritos como tumores de natureza enigmática: Alguns apresentam regressão espontânea completa sem qualquer tratamento, enquanto, em outros, a evolução é fatal apesar do uso da terapêutica máxima.<sup>1</sup>

O diagnóstico do neuroblastoma é realizado pelo exame histológico convencional do tumor e pela avaliação laboratorial de alguns marcadores na urina e no sangue. O ácido vanilmandélico e o ácido homovanílico são marcadores tumorais que estão presentes na urina em até 90% das crianças com neuroblastoma. No sangue é necessário dosar os níveis de ferritina e desidrogenase lática, que se aumentados podem sugerir o diagnóstico.<sup>14</sup> O comprometimento da medula óssea deve ser avaliado através de medulograma e de biópsia de medula (2 exames de cada) em dois diferentes sítios do corpo, realizando técnicas de imunohistoquímica, imunocitológica ou molecular. É importante o estudo molecular amplificado do oncogene N-myc.<sup>15</sup>

A cintilografia de corpo interior com Iodo-123 metaiodobenzilguanidina (MIBG) é imprescindível e deve ser realizada antes da remoção cirúrgica do tumor. Quando positiva, é suficiente para definir metástase à distância. A cintilografia óssea com Tecnécio-99 é utilizada nos casos em que a MIBG é positiva e o tumor primário não foi confirmado.<sup>15</sup>

Como métodos de imagem, os protocolos exigem a realização da TC ou da RM, com medidas das lesões nos três eixos e com detalhes suficientes sobre os fatores de risco definidos por imagem (FRDI). Estes métodos permitem a revisão e o armazenamento dos estudos adquiridos, independentes do examinador.<sup>15</sup>

Os critérios para estadiamento do neuroblastoma definidos pelo INSS (“International Neuroblastoma Staging System”), descritos na tabela 1, são utilizados no mundo todo. No entanto, tem sido considerado limitado porque classifica a doença baseado no tratamento cirúrgico, conforme a extensão do tumor que foi removido.

Devido à esta limitação, vários grupos e sociedades internacionais de estudo sobre os tumores neuroblásticos uniram-se, no ano de 2004, e formaram o “International Neuroblastoma Risk Group” (INRG). No ano de 2009, o INRG publicou novos critérios para estadiar os tumores antes da cirurgia ou de qualquer outro tratamento (tabela 2). Os tumores são classificados com estágio L1 ou L2 baseados na presença de um ou mais dos 20 fatores de risco definidos por imagem (FRDI) (tabela 3). Os FRDI são fatores detectados por métodos de imagem que avaliam os riscos da remoção cirúrgica total do tumor no momento do diagnóstico, antes de instituir qualquer tratamento.

As neoplasias classificadas como estágio L1 são tumores localizados que não envolvem estruturas vitais, como definidos pelo FRDI, geralmente limitados ao pescoço, tórax, abdome ou pelve. O estágio L2 corresponde a tumores com um ou mais FRDI. O estágio M corresponde à doença metastática à distância e, o estágio MS, à metástase à distância em pacientes com até 18 meses.

Atualmente as diretrizes para estadiamento dos tumores neuroblásticos recomendam o uso dos dois sistemas de estadiamento (o INSS e o INRG) porque ambos se complementam.<sup>15</sup>

TABELA 1- Estadiamento do neuroblastoma pelo INSS

<b>Estádio</b>	<b>Descrição</b>
1	Tumor removido completamente por cirurgia, com ou sem doença microscópica residual; linfonodo representativo ipsilateral negativo microscopicamente para tumor. Linfonodos aderidos ou removidos com o tumor primário podem ser positivos.
2A-	Tumor localizado com remoção cirúrgica incompleta, linfonodos representativos ipsilaterais não aderidos negativo microscopicamente para o tumor.
2B-	Tumor localizado com ou sem remoção cirúrgica completa, com linfonodos não aderidos positivos para o tumor, linfonodos contralaterais aumentados negativos microscopicamente.
3-	Tumor unilateral irressecável infiltrando através da linha media (além do lado oposto da coluna vertebral) com ou sem linfonodos regionais envolvidos, ou tumor na linha média com extensão bilateral, via infiltração (irressecável) ou envolvimento de linfonodos.
4-	Qualquer tumor primário com disseminação à distância para linfonodos, ossos, medula óssea, fígado, pele e/ou outros órgãos (exceto os definidos para 4S).
4S	Tumor localizado primário (como definido para estágio 1, 2A ou 2B) com doença limitada à pele, fígado, e/ou medula óssea (limitada a crianças menores de 1 ano, envolvimento de menos de 10% do total de células nucleadas, cintilografia com MIBG negativa na medula)

Fonte - Referência 1

TABELA 2- Estadiamento do neuroblastoma sugerido pelo INRG

<b>Estádio</b>	<b>Descrição</b>
L1	Tumor localizado que não envolve estruturas vitais, como definido pela lista de FRDI e limitado a um compartimento do corpo.
L2	Tumor local ou regional com a presença de um ou mais FRDI.
M	Metástese à distância (exceto tumor estágio MS).
MS	Doença metastática em crianças com menos de 18 meses, com metástases limitadas à pele, fígado e/ou medula óssea.

Fonte: Referência 1

TABELA 3- Descrição dos fatores de risco por imagem

<b>Região anatômica</b>	<b>Descrição</b>
Múltiplos compartimentos do corpo	Extensão ipsilateral do tumor dentro de dois compartimentos do corpo (ie, pescoço e tórax, tórax e abdome, ou abdome e pelve).
Pescoço	Tumor envolvendo toda a artéria carótida, artéria vertebral, e/ou veia jugular interna. Tumor estendendo-se para a base do crânio. Tumor comprimindo a traqueia.
Junção Cérvico-Torácica	Tumor envolvendo a raiz do plexo braquial Tumor envolvendo os vasos subclávios, a artéria vertebral e/ou a artéria carótida. Tumor comprime a traqueia.
Tórax	Tumor envolve a aorta e/ou os ramos maiores. Tumor comprime a traqueia e/ou os brônquios principais. Tumor no mediastino inferior infiltrando a junção costo-vertebral entre os níveis vertebrais T9-T12.
Junção Tóraco-Abdominal	Tumor envolvendo a aorta e ou a veia cava.
Abdome e pelve	Tumor infiltrando o hilo hepático e ou o ligamento hepatoduodenal. Tumor envolvendo ramos da artéria mesentérica superior na raiz do mesentério. Tumor envolvendo o tronco celíaco e ou a artéria mesentérica superior. Tumor invadindo um ou ambos os pedículos renais. Tumor envolvendo a aorta abdominal e ou a veia cava inferior. Tumor envolvendo os vasos ilíacos. Tumor pélvico penetrando na incisura isquiática
Extensão intra-espinhal	Extensão intra-espinhal do tumor mostrando que mais que um terço do canal espinhal, no plano axial, está invadido, o espaço leptomeníngeo perimedular não é visível ou o sinal da medula tem intensidade anormal.
Infiltração de órgãos ou estruturas adjacentes	Pericárdio, diafragma, rim, fígado, bloco duodenopancreático e mesentério.
Fonte:	Referência 1

A ressecção cirúrgica completa é o tratamento de escolha para os tumores estágio 1, estágio 2 e para os tumores considerados de baixo risco, segundo os protocolos do INSS. A quimioterapia e a cirurgia são recomendadas para o estágio 3 e para tumores de risco intermediário. Os tumores de alto risco são tratados com quimioterapia, cirurgia e transplante de células, quando a doença é refratária.<sup>15</sup>

Alguns fatores prognósticos podem ser usados para definir se uma criança terá uma doença “boa” ou “má” ao diagnóstico. Dentre eles, o mais relevante é o estágio

clínico da doença. Os outros fatores são a idade do paciente (ponto de corte de 18 meses, para estágio M, com ploidia e oncogene N-myc não amplificado, o ponto de corte é 12 meses); o nível sérico de desidrogenase láctica; a categoria histológica (favorável ou desfavorável); o grau de diferenciação do tumor; a presença do oncogene N-myc; a ploidia do DNA; as aberrações dos cromossomas 1p e 11q23 e o perfil genômico.<sup>1,13,16</sup>

Pacientes com tumor classificado como baixo risco ou risco intermediário têm um bom prognóstico. A taxa de sobrevida livre de eventos, em 5 anos, é maior de 75% nos pacientes com baixo risco e entre 50-75% naqueles com risco intermediário. Nos pacientes com doença de alto risco a taxa de sobrevida é menor de 50%, mesmo com terapias agressivas.<sup>13</sup>

### 7.1.2 TUMOR DE WILMS

É o tumor pediátrico renal mais comum, ocorrendo em aproximadamente 8 casos por milhão de crianças ao ano, com uma incidência de 500 casos novos por ano no mundo. Nos Estados Unidos, corresponde a 6% dos casos de câncer em crianças menores de 15 anos.<sup>17</sup> O pico de incidência do Tumor de Wilms (TW) ocorre entre 2 e 5 anos, com 95% das crianças diagnosticadas antes do 10 anos.<sup>18</sup>

As metástases estão presentes em cerca de 5% dos pacientes. Os sítios mais frequentes de metástase são os pulmões, os linfonodos e o fígado, sendo raro metástases para ossos, medula óssea ou cérebro.<sup>18</sup>

A apresentação do TW pode ser uni ou bilateral (em aproximadamente 5% das crianças) e pode estar associado a algumas síndromes genéticas. As síndromes mais comuns são a WAGR (TW com aniridia, malformações genitourinárias e retardo mental); Denys-Drash (pseudo-hermafroditismo, glomerulopatia, insuficiência renal e TW) e síndrome de Beckwith-Wiedemann (macroglossia, onfalocele, visceromegalia). O TW também pode ocorrer em crianças com hemihepertonfia e portadoras de outras neoplasias.<sup>18</sup>

A classificação histológica do TW pode ser dividida em três tipos: **Histologia favorável** (nefroblastoma do tipo multicístico ou com estrutura fibroadenomatosa); **Histologia padrão ou clássica** (tipo epitelial, blastêmica ou mista) e **Histologia desfavorável** (anaplasia focal ou difusa, sarcoma de células claras e tumor rabdóide).<sup>19</sup>

O estadiamento dos tumores renais é um dos mais importantes critérios para definir o tratamento e estabelecer o prognóstico. No entanto, alguns critérios são difíceis de serem avaliados, mesmo durante a cirurgia. Em geral, as neoplasias renais são muito grandes, dificultando a avaliação das relações da lesão com as estruturas anatômicas renais normais, tais como cápsula e seio renal.<sup>19</sup>

O estadiamento do TW é realizado conforme os critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (“Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique” - SIOP) (Tabela 4).

TABELA 4- Estádios do tumor de Wilms conforme os critérios do SIOP

---

#### **ESTÁDIO 1**

- O tumor é limitado ao rim ou limitado por uma pseudocápsula fibrosa externa ao contorno normal do rim. A cápsula ou pseudocápsula pode estar infiltrada, mas o tumor não ultrapassa a superfície e é completamente ressecado.
- O tumor pode protruir para dentro da pelve renal e se estender para o ureter, sem infiltrar as suas paredes.
- Os vasos do seio renal não estão envolvidos.
- Vasos intrarrenais podem estar envolvidos.
- A quimioterapia induziu necrose tumoral ou mudanças na gordura perirrenal ou no seio renal não aumentando o estágio, se completamente ressecado

#### **ESTADIO 2**

- O tumor estende-se através do rim ou penetra na cápsula renal e/ou na capsula fibrosa dentro da gordura perirrenal, mas foi completamente ressecado.
- O tumor infiltra o seio renal e/ou invade vasos linfáticos ou sanguíneos fora do parênquima renal, mas é completamente ressecado.
- O tumor infiltra órgãos adjacentes ou a veia cava, mas é completamente ressecado

#### **ESTADIO 3**

- a- Remoção incompleta do tumor com margens comprometidas (persiste tumor no pós-operatório na macro ou na microscopia)
- b- Qualquer linfonodo abdominal envolvido
- c- Ruptura do tumor antes ou durante a cirurgia (independente de outro critério).
- d- O tumor ultrapassou a superfície peritoneal
- e- Implantes peritoneais são encontrados na superfície peritoneal.
- f- Presença de trombo na margem de ressecção de vasos ou ureter, seccionado ou removido aos pedaços pelo cirurgião.
- g- O tumor foi biopsiado por cirurgia antes da quimioterapia ou da cirurgia.  
A presença de necrose tumoral ou mudanças induzidas pela quimioterapia em linfonodos ou nas margens da ressecção também são estágio 3.

#### **ESTADIO 4**

Metástases hematogênicas (pulmão, fígado, ossos, cérebro, etc) ou para linfonodos fora da região abdomino-pélvica

#### **ESTADIO 5**

Envolvimento bilateral ao diagnóstico. Cada lado deve ser subestadiado de acordo com a classificação acima.

---

Fonte: Referência 5

A abordagem terapêutica do TW é baseada em ensaios e estudos multicêntricos coordenados pela Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP) e pelo Grupo de Oncologia Infantil (Children's Oncology Group – COG). Em ambos os grupos o tratamento cirúrgico é fundamental. Nos Estados Unidos (COG), a cirurgia é o tratamento inicial. Na Europa, o TW é tratado de acordo com os ensaios e protocolos da SIOP 2001 que preconiza quimioterapia antes da cirurgia. Neste protocolo, o tratamento é baseado nos aspectos clínicos e radiológicos, sem a realização de biópsia. O diagnóstico histopatológico é confirmado após a remoção cirúrgica completa da neoplasia.

A publicação dos resultados do SIOP-9 mostrou que 60% dos pacientes tratados com quimioterapia pré-operatória (4 semanas) estavam no estágio I, no momento da remoção cirúrgica. A ausência da biópsia é justificada pela baixa taxa de patologias renais que não são TW. No SIOP-9, menos de 2% das crianças receberam tratamento para patologia benigna e 3% para outras patologias que foram diagnosticadas como TW.<sup>19</sup>

Além de reduzir o estágio do tumor, a quimioterapia pré-operatória facilita o procedimento cirúrgico, diminuindo as complicações operatórias, principalmente a ruptura tumoral.

Os fatores prognósticos para TW são a histologia do tumor e o estadiamento. A histologia anaplástica prediz alto risco de recorrência. Os tumores sem anaplasia são designados como “histologia favorável”. Outros fatores prognósticos são a idade do paciente, o predomínio histológico do tipo blastema após a quimioterapia, as alterações dos cromossomos 1p, 1q e 16q, e o alto nível de expressão da telomerase.<sup>19</sup>

A taxa de sobrevivência, em 5 anos, variou entre 70% nos pacientes com histologia desfavorável e 100% naqueles com estágio 1 favorável, segundo os resultados do

SIOF 9.<sup>19</sup> Recentemente, foram publicados os resultados de 25 anos de seguimento de pacientes com tumor de Wilms diagnosticados entre 1970 e 1986, demonstrando taxa de cura maior de 90%. No entanto, esses pacientes apresentaram taxa elevada de doenças crônicas decorrentes do tratamento. A incidência total foi de 65,4%, sendo que 24,2% dos indivíduos tinham problemas graves de saúde. As mais frequentes foram a insuficiência cardíaca congestiva, a insuficiência renal e a hipertensão. A incidência cumulativa de segunda neoplasia foi de 3,0% e a mortalidade de 6%.<sup>20</sup>

## **7.2-INVESTIGAÇÃO POR IMAGEM DOS TUMORES**

### **ABDOMINAIS**

Nos dias de hoje a Tomografia Computadorizada (TC), a Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons (TC-PET), a Ressonância Magnética (RM), e em menor grau o Ultrassom (US) e a radiologia convencional têm um papel essencial na avaliação da criança com câncer, permitindo detectar a doença, fazer o diagnóstico ou formular diagnósticos diferenciais, estadiar tumores, monitorar a terapia, detectar complicações ou a recidiva da doença. No entanto, a TC e a TC-PET utilizam radiação ionizante que é cumulativa e causa dano no DNA das células a longo prazo. As crianças com câncer são mais vulneráveis aos efeitos adversos da radiação ionizante devido à frequente repetição destes exames, ao risco adicional de alguns quimioterápicos de desenvolver a segunda neoplasia e ao aumento da eficácia dos recentes protocolos terapêuticos que permitiram que 80% dos pacientes chegassem à idade adulta.<sup>17</sup> O verdadeiro risco de câncer da radiação de baixa dose dos procedimentos diagnósticos ainda não é bem estabelecido, sendo motivo para debates.

Atualmente, as diretrizes de imagem exigidas pelos protocolos de tratamento dos tumores sólidos abdominais ou torácicos mais frequentes têm considerado a RM como substituto à TC, pois não utiliza radiação ionizante, tem alto contraste entre os tecidos, permitindo avaliação funcional das lesões. Entretanto, a RM necessita de profissionais altamente especializados para adquirir imagens com resolução similar às obtidas pela TC; necessita de sedação em crianças pequenas e tem risco aumentado de nefrotoxicidade dos quelatos de gadolínio utilizados como meio de contraste, especialmente nas crianças com câncer.

Seguindo as recomendações do ALARA (As Low As Reasonably Achievable), que prega a dose mais baixa de radiação possível, as diretrizes de imagem dos

protocolos de tratamento sugerem a aquisição de apenas uma série com meio de contraste intravenoso na fase portal para os casos em que a TC é imprescindível ou não há acesso a RM.<sup>2</sup> Recentemente, Ahmed e colaboradores demonstraram que a dose efetiva cumulativa de radiação ionizante recebida por pacientes oncológicos era mais alta naqueles com diagnóstico de neuroblastomas (média de 133mSv ) e de linfomas (46mSv), do que naqueles com leucemia 5mSv.<sup>21</sup>

O ultrassom (US) é um método que não utiliza radiação ionizante, meios de contraste, nem necessita de procedimento anestésico para ser realizado. Além disto, é o único método de imagem que permite avaliação em tempo real. Atualmente os aparelhos de ecografia apresentam maior resolução das imagens, pois houve aperfeiçoamento dos programas de “softwares” e desenvolvimento de transdutores de alta frequência, permitindo ver estruturas e órgãos com grande nitidez, muitas vezes superior àquelas fornecidas pela tomografia e pela ressonância, especialmente em crianças muito pequenas.<sup>22</sup> A maior desvantagem do US é que se trata de um exame que depende da experiência do examinador e do equipamento disponível. A interposição de gases e fezes em alças intestinais pode limitar a avaliação do abdome

O US com Doppler a cores (USDC) é considerado mais sensível que a TC na avaliação do comprometimento da veia cava inferior, sendo capaz de definir a extensão cranial e as características dos trombos tumorais. A TC e RM apresentam alta taxa de falsos-positivo porque o meio de contraste utilizado pode não se misturar ao sangue de forma homogênea devido ao fluxo laminar, ao sangue ainda não contrastado oriundo das veias tributárias e à rápida infusão através das bombas injetoras.<sup>2,3</sup>

O papel do US na avaliação de massas abdominais em crianças tem sido como exame de diagnóstico inicial, demonstrando a presença do tumor e tentando localizar o órgão de origem. Também tem sido usado como o método de acompanhamento

durante e após o tratamento destes tumores. No final dos anos 90 Reibel e colaboradores descreveram o uso do US no diagnóstico correto de neuroblastoma em 6 crianças com idade entre 3 e 120 dias, inclusive com diagnóstico de comprometimento do canal medular em dois casos.<sup>23</sup>

Há poucos relatos na literatura avaliando o papel do US na ressecabilidade de tumores abdominais. Os estudos que existem são dos anos 80, 90 e dos cinco primeiros anos de 2000 que demonstraram o uso do USDC na avaliação das estruturas vasculares na presença de neoplasias abdominais, principalmente tumores renais e de pâncreas.<sup>24,25</sup> Não há relatos mais recentes porque outros métodos como as técnicas de angiotomografia e angiorressonância mostraram-se tanto ou mais sensíveis que o USDC. Esses métodos utilizam protocolos de exames bem estabelecidos, de rápida aquisição, com tecnologias que permitem a manipulação dos dados adquiridos em modos bi ou tridimensionais, formando imagens facilmente reconhecidas por médicos não radiologistas, principalmente os cirurgiões.

Alguns estudos de revisão sobre o uso dos diversos métodos de imagem na avaliação de tumores abdominais em crianças têm sugerido o uso do US como técnica para avaliar o movimento de tumores renais em relação às estruturas adjacentes com a finalidade de excluir invasão ou aderência a órgãos próximos, no entanto, sem demonstrar a acurácia desta técnica.<sup>5,6</sup>

## 8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO E DA REVISÃO DA LITERATURA

- 1- Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Georges SL, Kanegawa K et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Radiology 2011 october 261(1):243-257
- 2- Granata C, Magnano G. Computerized tomography in pediatric oncology. Eur J Radiol. 2011 doi:10.1016/j.ejrad.2011.12.008.
- 3- Didier D, Racle A, Etievent JP, Weill F. Tumor Thrombus of the Inferior Vena Cava Secondary to Malignant Abdominal Neoplasms: US and CT Evaluation. Radiology. 1987; 162:83-89
- 4- Crane GL, Hernanz-Shulman M. Current Imaging Assessment of Congenital Abdominal Masses in Pediatric Patients. Sem Roentg. 2012 47(1):32-44
- 5- Smets AM, Kraker J (2010). Malignant tumours of the kidney: imaging strategy. Pediatr Radio. 2010 40:1010-1018.
- 6- States LJ, Meyer JS. Imaging modalities in pediatric oncology. Radiol Clin N Am. 2011 49:579-588.
- 7- McHugh K, Pritchard J. Problems in the imaging of three common paediatric solid tumours. Eur J Radiol. 2001 37:72-78.
- 8- [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) acessado em 22/02/2012
- 9- [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico\\_precoce\\_cancer\\_adoles\\_c\\_crianca.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico_precoce_cancer_adoles_c_crianca.pdf) acessado em 29/02/2012
- 10- [http://www.fosp.saude.sp.gov.br/html/at\\_tumores\\_infancia.html](http://www.fosp.saude.sp.gov.br/html/at_tumores_infancia.html) acessado em 29/02/2012.
- 11- Kaste SC, McCarville MB. Imaging Pediatric Abdominal Tumors. Sem Roentg. 2008 43(1):50-59

- 12- Forman HP, Leonidas JC, Berdon WE, Slovis TL, Wood BP, Samudrala R. Congenital Neuroblastoma: Evaluation with Multimodality Imaging. *Radiology*. 1990. 175:365-368.
- 13- Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Broudeur GM et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncology*. 2009 January 27(2):289-297
- 14- Mullasery D, Dominici C, Jesudason EC, McDowell HP, Losty PD. Neuroblastoma: contemporary management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2009 94:177-185.
- 15- Monclair T, Broudeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncology*. 2009 January 27(2):298-303
- 16- Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, Haber M, Khan J, Nakagawara A, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer*. 2009 100:1471-1482.
- 17- [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/) acessado em 22/02/2012.
- 18- Kaste SC, Dome JS, Babyn OS, Graf NM, Grundy P, Godzinski J et al. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol*. 2008 38:2-17.
- 19- Tournade MF, Com-Nougué C, Kraker J, Ludwig R, Rey A, Burgers JMB et al. Optimal Duration of Preoperative Therapy in Unilateral and Nonmetastatic Wilms' Tumor in Children Older Than 6 Months: Results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol*. 2001. 19(2):488-500.
- 20- Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, Weathers R et al. Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: A report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer* 2011 57:1210-1216.

- 21- Ahmed BA, Connolly BL, Shroff P, Chong AL, Gordon C, Grant R et al. Cumulative Effective Doses From Radiologic Procedures for Pediatric Oncology Patients. *Pediatrics*. 2010 126:e851-e858.
- 22- Dumitriu D, Galloy MA, Claudon M. New Techniques in Pediatric Ultrasound. *Ultrasound Clin*. 2010 5:153-169.
- 23- Reibel TW, Schedel H, Herold R, Bassir C, Keitzer R, Kampmann W et al. The importance of sonography in the imaging of neuroblastomas in new-born and young babies. *Eur J Ultrasound*. 1997 6:25-33.
- 24- rützmann R, Bunk A, Kersting S, Pilarsky C, Dobrowolski F, Kuhlisch E et al. Prospective evaluation of ultrasound and colour duplex imaging for the assessment of surgical resectability of pancreatic tumours. *Langenbecks Arch Surg*. 2003 388:392-400.
- 25- Ishida H, Konno K, Hamashima Y, Nagaguna H, Komatsuda T, Sato M et al. Assessment of resectability of pancreatic carcinoma by color Doppler sonography. *Abdom. Imaging*. 1999 24:295-298.

# **OBJETIVO**

## **9-OBJETIVOS**

Determinar a acurácia, as medidas de desempenho e o coeficiente Kappa do ultrassom (US) na avaliação da ressecabilidade de tumores sólidos intra-abdominais em uma população pediátrica.

**ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS**

## 10-ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

# ACURÁCIA DO ULTRASSOM NA AVALIAÇÃO DA RESSECABILIDADE DE TUMORES SÓLIDOS INTRA- ABDOMINAIS DE CRIANÇAS

Iara R S Lucena<sup>1</sup>, Elisiane E Takamatu<sup>2</sup>, Ronaldo A Lucena<sup>3</sup>, Álvaro P A Furtado<sup>4</sup>, Algemir Bruneto<sup>5</sup>, José C S Fraga<sup>6</sup>

1 Médica Radiologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

2 Cirurgiã Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

3 Médico Radiologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

4 Professor da Disciplina de Radiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

5 Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

6 Chefe do Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Professor Permanente do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O papel da ultrassonografia na avaliação da ressecabilidade de tumores sólidos intra-abdominais ainda não foi relatado na literatura.

**OBJETIVO:** Determinar a acurácia, as medidas de desempenho e o coeficiente Kappa do ultrassom (US) na avaliação da ressecabilidade de tumores sólidos intra-abdominais em uma população pediátrica.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo prospectivo e consecutivo de 26 crianças (19 meninas- 73,1% e 7 meninos- 26,9%), mediana de idade de 50,5 meses (3m e 210m), portadoras de tumores intra-abdominais sólidos, que realizaram US pré-operatório, no período de outubro de 2008 e setembro de 2011. Os achados cirúrgicos (padrão-ouro) foram comparados aos observados no US. Foi definido, pelo US, como ÓRGÃO LIVRE quando havia movimento entre o tumor e o órgão examinado e ÓRGÃO COMPROMETIDO na ausência deste movimento. O US foi realizado por médicos radiologistas com experiência no método, sendo que cada órgão ou estrutura em contato com o tumor foi considerado uma unidade de estudo.

**RESULTADOS:** Foram examinados pelo US 409 órgãos e estruturas: 94 (23%) foram considerados aderidos ou comprometidos e 315 (77%) livres. Comparados à cirurgia, a acurácia do US para avaliar a ressecabilidade dos tumores intra-abdominais foi de 93,6% (IC95: 90,8 a 95,8). A sensibilidade foi de 86,2% (81 de 94, IC95: 77,5-92,4%) e a especificidade, de 95,9% (302 de 315, IC95: 93-97,8%). O valor preditivo positivo foi de 86,2% (81 de 94, IC95: 77,5-92,4%) e o valor preditivo negativo de 95,9% (302 de 315, IC95: 93-97,8%). O coeficiente Kappa foi 0,82 ( $p < 0,001$ ).

**CONCLUSÃO:** O US apresentou altas acurácia, sensibilidade e especificidade na avaliação da ressecabilidade de tumores sólidos intra-abdominais em crianças, mostrando que ele pode ser usado como exame complementar no pré-operatório destes pacientes.

## INTRODUÇÃO

Os tumores sólidos intra-abdominais em crianças correspondem a 5 a 10% das neoplasias infantis, sendo que o neuroblastoma e o tumor de Wilms são os tumores mais frequentemente observados.<sup>1</sup> As neoplasias sólidas intra-abdominais em crianças apresentam alta taxa de cura quando completamente ressecadas. O tumor de Wilms apresenta taxa de cura de até 90% quando a histologia é favorável e a ressecção cirúrgica é completa.<sup>2,3</sup> O neuroblastoma abdominal também apresenta taxas significativas de sobrevida quando a remoção cirúrgica é agressiva.<sup>4,5</sup> Com o objetivo de obter maior ressecção cirúrgica possível destes tumores, a comunidade científica tem buscado informações pré-operatórias cada vez mais detalhadas sobre a lesão tumoral.<sup>6-11</sup>

A investigação e o estadiamento das neoplasias em pacientes pediátricos seguem protocolos bem estabelecidos que incluem diversos métodos de imagem, tais como radiografias convencionais, exames radiológicos contrastados, ultrassonografia, ultrassonografia com Doppler a cores, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), tomografia com emissão de pósitrons (TC-PET) e cintilografia.<sup>6,10-15</sup> Apesar da utilização de todos estes métodos, ainda são frequentes as dúvidas quanto à invasão de órgãos adjacentes ao tumor. Nestes pacientes, a possibilidade de ressecção cirúrgica é definida somente no transoperatório, e algumas vezes, com mudança do planejamento cirúrgico realizado no pré-operatório.<sup>5,7,16</sup> Muitas crianças que poderiam se beneficiar da remoção completa do tumor na primeira cirurgia, podem necessitar de outros procedimentos devido à avaliação incompleta pré-operatória.<sup>7</sup>

A TC e a RM são os métodos de escolha para o estadiamento e a avaliação pré-operatória de praticamente todas as neoplasias intra-abdominais devido à excelente resolução de imagem e aos protocolos padronizados de aquisição dos exames que permitem informações quantitativas e qualitativas.<sup>6-9</sup> No entanto, ambas

as técnicas radiológicas apresentam algumas desvantagens bem conhecidas, necessitando de outros métodos diagnósticos ou de procedimentos complementares.<sup>15,17-23</sup>

O principal objetivo dos exames de imagem para estadiamento dos tumores é determinar a extensão local do tumor, a invasão vascular, o envolvimento de órgãos e estruturas adjacentes e a presença de linfonodos comprometidos. A informação detalhada determina o tipo e a duração do tratamento, assim como o prognóstico da doença.<sup>6-11,24</sup> Desde 1995, os grupos e sociedades internacionais para estudo do neuroblastoma buscam identificar características radiológicas para serem usadas como preditores de riscos cirúrgicos, e assim aumentar a chance de sucesso e a segurança da cirurgia.<sup>25,26</sup> Recentemente foram publicadas as Diretrizes para Imagem e Estadiamento dos Tumores Neuroblásticos, baseadas em exames de TC ou RM, enfatizando a importância da avaliação detalhada da relação dos tumores com órgãos e estruturas adjacentes, com o objetivo de determinar fatores de risco definidos por imagem e assim escolher o tipo de tratamento a ser oferecido.<sup>6</sup>

O ultrassom (US) é o método de imagem realizado geralmente no início da investigação de tumores intra-abdominais da criança, mas pode ser utilizado nas avaliações durante e após o tratamento. Devido à sua característica dinâmica, o US poderia também ser utilizado como método de imagem para complementar a avaliação de tumores intra-abdominais em crianças. Seu papel na avaliação da ressecabilidade de tumores abdominais em crianças e adultos ainda não foi relatado. Os objetivos deste estudo foram de avaliar a acurácia e as medidas de desempenho do US na avaliação da ressecabilidade de tumores sólidos intra-abdominais em crianças com indicação de ressecção cirúrgica.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídas no estudo todas as crianças, com até 18 anos, portadoras de tumores intra-abdominais sólidos, em atendimento no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de outubro de 2008 a setembro de 2011. A amostra dos participantes foi prospectiva e consecutiva, sendo selecionadas todas as crianças com tumores sólidos intra-abdominais que realizaram tratamento cirúrgico. Os pacientes sem condições de ressecção cirúrgica no momento da avaliação e os maiores de 18 anos foram excluídos do estudo. Os pacientes que apresentaram tumores que circundavam completamente a aorta abdominal ou a veia cava inferior, as artérias e as veias do segmento ilíaco, o tronco celíaco, a artéria mesentérica superior, que infiltravam a “porta hepatis”, que comprometiam vários órgãos abdominais ao mesmo tempo ou que já apresentavam metástase à distância foram considerados como irresssecáveis.

O procedimento cirúrgico foi utilizado como padrão-ouro para este estudo. Os achados do US realizado antes da cirurgia foram correlacionados com os achados operatórios obtidos na descrição cirúrgica.

O exame de US foi realizado no Serviço de Radiologia do HCPA por dois médicos radiologistas com experiência no método, usando aparelhos das marcas ALOKA 4000, ALOKA ALPHA10 OU PHILIPS HD11. Foram utilizados os transdutores multifrequenciais convexo de 2 – 5 MHZ, linear de 5 – 12 ou 5-10MHZ e endocavitário de 5-9 ou 5-8MHZ.

Os exames ultrassonográficos foram realizados sem qualquer tipo de sedação ou anestesia, e com duração entre 30 e 60 minutos. Não houve necessidade de jejum, exceto quando havia suspeita de comprometimento do trato gastrointestinal. Nesta situação, o exame foi realizado no dia seguinte, com preparo intestinal adequado, com ênfase nas alças intestinais. A avaliação dinâmica foi realizada durante os movimentos

respiratórios, em inspiração e expiração, durante o choro ou riso, com manobras de Valsalva (encher um balão), com os movimentos peristálticos do intestino, com a pulsação das artérias e eventualmente com leve compressão manual do abdome.

Cada órgão ou estrutura em contato com o tumor foi considerada uma unidade de estudo, e avaliada em tempo real, em escala de cinzas. Os vasos envolvidos pelo tumor ou que se encontravam adjacentes ao tumor foram avaliados com Doppler a cores. Nos vasos mais calibrosos e significativos, como a aorta abdominal, a veia cava inferior, as artérias e as veias viscerais principais (tronco celíaco, mesentérica superior, mesentérica inferior e artérias renais), foram informados, sempre que possível, o comprometimento da circunferência do vaso (seguindo uma escala de 360°), o comprimento do segmento comprometido pelo tumor (em centímetros) e a presença ou ausência de trombo intraluminal.

A cirurgia foi realizada segundo os protocolos internacionais para cada patologia. Os cirurgiões responsáveis pelas cirurgias são médicos do Serviço de Cirurgia Pediátrica do HCPA, especializados na ressecção de tumores abdominais.

Para a avaliação da mobilidade das estruturas ao US foram definidos dois critérios: 1- ÓRGÃO LIVRE – definido como ausência de invasão pelo tumor ou de aderência ao tumor. Considerado quando havia movimento ou deslizamento entre o tumor e o órgão em avaliação; e 2- ÓRGÃO COMPROMETIDO OU ADERIDO – definido pela presença de aderência ou sinal de invasão ao tumor. Considerado quando havia ausência de deslizamento entre o órgão e o tumor ou movimento em bloco do órgão com o tumor. (ANEXO 1)

Os médicos radiologistas que realizaram os exames de US tinham grande experiência com o método (IRSL, 11 anos de experiência, tendo realizado 30 exames e APAF, 35 anos de experiência, tendo realizado 2 exames) e desconheciam os achados da TC ou da RM realizadas anteriormente. Foram selecionados dois

examinadores para garantir que a criança fizesse o exame na ausência de um deles. Não foi realizada a avaliação da reprodutibilidade do método por se tratar de um exame com prolongado tempo de execução e de crianças muito manipuladas.

Na análise estatística foram avaliados a acurácia, a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo, todos com intervalo de confiança de 95%. Todas estas medidas foram analisadas para US e cirurgia somando todos os órgãos (unidades de pesquisa). Para avaliar a correlação entre o US e a cirurgia foi calculado o Coeficiente Kappa. A força da correlação foi definida conforme o sugerido por Landis e Koch:  $K < 0$ , pobre; 0-0,20, fraco; 0,21-0,4, razoável; 0,41-0,60, moderado; 0,61-0,80, forte; e 0,81-1,0, quase perfeito.<sup>27</sup>

A idade foi apresentada pela mediana com intervalo interquartil, relatada em meses, com valores extremos. As variáveis categóricas, sexo e tipos de tumores sólidos, foram relatadas pela frequência.

O tamanho da amostra foi calculado após a estimativa das medidas de desempenho (sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo) do estudo piloto, constituído pelo exame dos primeiros 10 pacientes, que totalizaram 113 órgãos examinados, e que mostraram uma prevalência de 25% de órgãos comprometidos. Para estimar uma sensibilidade de 90%, com uma margem de erro de 7 pontos percentuais e um intervalo de confiança de 95%, seria necessário examinar 71 órgãos comprometidos. Para estimar uma especificidade de 90%, com uma margem de erro de 4 pontos percentuais e uma confiança de 95%, seria necessário examinar 217 órgãos livres.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 09517. O termo de consentimento informado livre e esclarecido foi obtido junto aos pais ou responsáveis de cada criança (ANEXO 2) e a descrição

seguiu as recomendações das Normas Para Realização de Estudos de Diagnóstico (STAndards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies - STARD statement).

## RESULTADOS

Foram avaliadas consecutivamente por US 32 crianças com tumor intra-abdominal sólido, que estavam em avaliação para tratamento cirúrgico nos ambulatórios de oncologia e cirurgia pediátricas do HCPA, sendo que 21 eram do sexo feminino (65,6%) e 11 do masculino (34,4%), na proporção de 2:1. Os tumores mais frequentes foram o neuroblastoma (41)% e o tumor de Wilms (31%). Além destes, ainda foram observados carcinomas adrenocorticais (n=3), sarcomas (n=2), carcinoma renal de células claras (n=1), carcinoma de pâncreas, hepatoblastoma (n=1) e linfangioma (n=1).

Foram excluídas do estudo 6 crianças (18,7%) porque não apresentavam condições de ressecção à cirurgia, devido ao comprometimento de grandes vasos. O diagnóstico destas crianças foi: neuroblastomas (n=4), tumor de Wilms (n=1) sarcoma de baço (n=1).

Das 26 crianças operadas, 19 eram do sexo feminino (73,1%) e 7 do sexo masculino (26,9%). A mediana da idade foi de 50,5 meses, com intervalo interquartil 75 entre 13,3 e 78,5 meses. Do total de crianças operadas, 4 foram a óbito por progressão da neoplasia (recidiva ou metástase). (Figura 1)

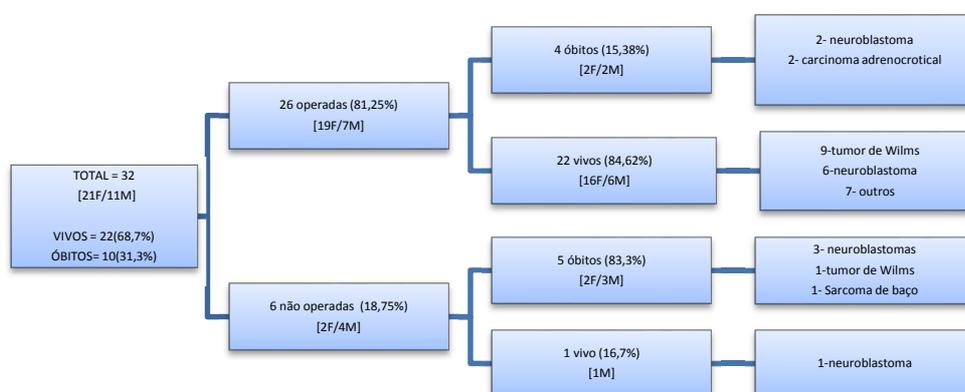


Figura 1- Crianças avaliadas durante o estudo: cirurgia, tipos de tumores abdominais e mortalidade.

O intervalo de tempo entre a realização do US e a cirurgia foi de 0 a 45 dias, com uma média de 13,5 dias, sendo que 16 (61,5%) pacientes tiveram o exame realizado entre zero e 10 dias antes da cirurgia, 5 (19,25%) entre 11 e 20 dias e 5 (19,25%) entre 21 e 45 dias.

A avaliação da ressecabilidade foi difícil em 2 pacientes que apresentavam lesões muito volumosas que ocupavam mais de 50% da cavidade abdominal. Nesta situação, a avaliação do movimento entre alguns órgãos e o tumor foi muito limitada. O primeiro foi um adolescente de 17,6 anos, com volumoso carcinoma adrenocortical à direita (cerca de 2400cm<sup>3</sup>) que teve diagnóstico de tumor ressecável ao US e que foi considerado irressecável no transoperatório, pois o tumor estava muito aderido ao fígado e ao segmento intra-hepático da veia cava inferior. O outro, uma adolescente de 11,8 anos, com diagnóstico de tumor de Wilms rabiomatoso no rim esquerdo, com cerca de 3930g, que estava aderido ao diafragma, sem invadir a cavidade torácica, teve o tumor completamente ressecado.

Outras dificuldades da realização do exame foram inerentes ao método, tais como a interposição de gases e fezes no interior de alças intestinais e decorrentes da agitação da criança. Nestas situações, o paciente era reavaliado no dia seguinte, em jejum ou na presença do familiar que mantivesse a criança calma.

Das crianças operadas, foram examinadas pelo US 417 unidades. Destas, 409 puderam ser examinadas conforme o critério estabelecido previamente e em 8 não foi possível a avaliação. Das 8 unidades, 5 (62,5%) estavam comprometidas e 3 (37,5%) livres (Figura 2). Das 409 unidades avaliadas 94 (23%) foram consideradas aderidas ou comprometidas e 315 livres (77%) (Figura 2). Na cirurgia observou-se que das 94 que foram consideradas comprometidas ao US, 81 (86,2%) confirmaram este comprometimento; das 315 consideradas livres, 302 (95,8%) confirmaram esta ausência de envolvimento à cirurgia (Figura 2). O US teve 13 (13,8%) diagnósticos

falsos-positivos e 13 (4,2%) falsos-negativos. A prevalência de órgãos comprometidos encontrada no estudo foi de 26,4%, com IC95%: 22,4- 30,7%. A acurácia do US para avaliar a ressecabilidade dos tumores intra-abdominais foi de 93,6% (383/409), com IC95%: 90,8–95,8%. A sensibilidade do US para avaliar a ressecabilidade destes tumores intra-abdominais foi de 86,2% (81/94), com IC95%: 77,5-92,4% e a especificidade foi de 92,9% (302/315), com IC95%: 93 – 97,8%. O valor preditivo positivo para avaliar a ressecabilidade dos tumores intra-abdominais foi de 86,2% (81/94), com IC95%: 77,5-92,4% e o valor preditivo negativo 92,9% (302/315), com IC95%: 93 – 97,8%. A razão de verossimilhança positiva foi igual a 21,0 (muito maior de 1,0) e a razão de verossimilhança negativa foi igual a 0,14 (próximo do zero). A probabilidade pré-teste foi de 0,36 e a probabilidade pós-teste de 0,88.

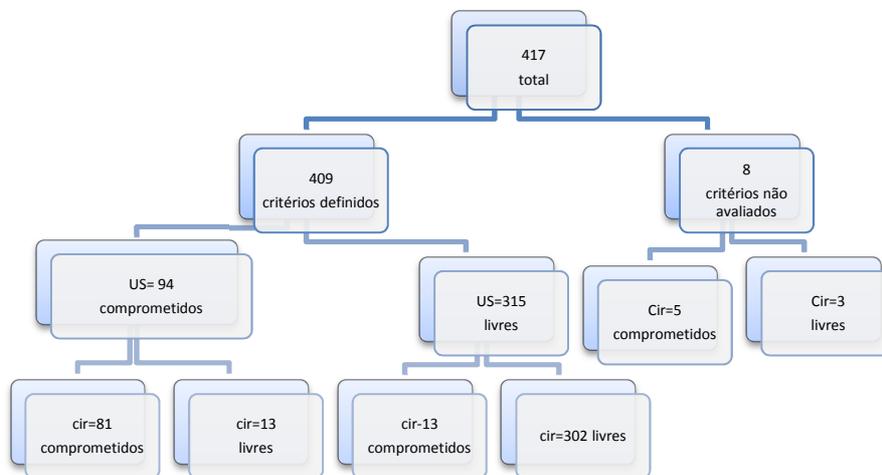


Fig 2. Número de unidades (órgãos e estruturas) avaliadas durante o estudo: US e cirurgia

Do total de 409 unidades avaliadas, 81 (19,8%) foram positivas para as duas avaliações (US e Cirurgia) e 302 (73,8%) foram negativos para os dois métodos, com coeficiente Kappa igual a 0,82 ( $p < 0,001$ ).

## DISCUSSÃO

As altas taxas de cura obtidas após a ressecção cirúrgica completa dos tumores sólidos intra-abdominais em crianças são estímulo para o aperfeiçoamento de técnicas de imagem na busca de informações cada vez mais detalhadas sobre a ressecabilidade destas lesões. Esta avaliação é realizada principalmente por TC ou RM, que são métodos de imagem adquiridos a partir de protocolos bem estabelecidos, têm alta reprodutibilidade e permitem a manipulação das imagens através de reconstruções bi ou tridimensionais (figura 3). Além disto, estas imagens são facilmente compreendidas por médicos não radiologistas. No entanto, especificamente na população pediátrica, muitas vezes é difícil determinar os planos de clivagem entre o tumor e as estruturas adjacentes devido às pequenas proporções corporais e à reduzida quantidade de gordura entre os órgãos.<sup>15</sup> A TC apresenta outra desvantagem que é o uso da radiação ionizante, que por ser cumulativa e necessitar de altas doses durante a aquisição de cada série, determina aumento do risco de novas neoplasias a longo prazo.<sup>17-20</sup> Por esta razão a comunidade internacional vem buscando protocolos que reduzam a dose de radiação ionizante e uso de outros meios diagnósticos que não utilizem radiação.<sup>18-20</sup> A TC ainda agrega o uso do meio de contraste que também apresenta riscos, tais como as reações alérgicas e o dano à função renal. É necessário lembrar que muitas crianças precisam ser submetidas à anestesia para se obter imagens adequadas.<sup>15</sup> Já a RM não utiliza radiação ionizante, mas necessita de maior tempo de colaboração do paciente ou procedimento anestésico para a sua execução. É importante lembrar que o meio de contraste usado na ressonância, o gadolínio, também tem suas contra-indicações, podendo ocorrer reação alérgica e o desenvolvimento da fibrose nefrogênica sistêmica em pacientes com função renal reduzida.<sup>22</sup> Atualmente já é indicado com cautela o uso de gadolínio em pacientes adultos que foram submetidos a grandes procedimentos cirúrgicos (transplantes e cirurgias de revascularização), grandes queimados, eventos vasculares

ou infecciosos que apresentem concomitante redução da função renal de qualquer grau.<sup>23</sup>

Apesar de alguns artigos de revisão estimularem o uso do US como método para avaliar o movimento entre o tumor e os órgãos e as estruturas em torno, não encontramos nenhum estudo que avaliasse a acurácia deste método como critério para ressecção tumoral.<sup>10,12,28</sup> Este é o primeiro estudo a determinar a acurácia do US na avaliação da ressecabilidade de tumores sólidos intra-abdominais em crianças e os resultados mostraram que ele pode se tornar uma técnica confiável para auxiliar nesta avaliação. Entretanto, o exame deve ser realizado minuciosamente, por radiologista experiente, que utilize todos os recursos disponíveis nos modernos equipamentos de US. A avaliação dinâmica da relação do tumor com órgãos e estruturas adjacentes pelo US poderia contribuir como técnica adicional aos exames de TC ou RM, pois permitiria reduzir o número de aquisições durante cada exame. Alguns estudos defendem a execução da TC com apenas uma fase com contraste intravenoso, na fase portal, com o objetivo de reduzir a exposição das crianças à radiação ionizante.<sup>29</sup>

Reiman e cols compararam a acurácia da TC com o US no diagnóstico da extensão do tumor de Wilms em 13 crianças, mostrando acurácia de 77% para a TC e 23% para o US.<sup>30</sup> A acurácia muito baixa do US deve ter ocorrido porque o estudo foi retrospectivo, e baseado em imagens armazenadas nos registros do hospital. Em nosso estudo a acurácia do US foi muito alta, provavelmente por ter sido realizado de forma prospectiva e detalhada, por examinadores com larga experiência no método. Outro detalhe importante é que os equipamentos utilizados por nós têm qualidade superior àqueles utilizados por Reiman e cols, já que desde aquela época ocorreu importante evolução tecnológica nos equipamentos de US e nos programas de “softwares”. Nos últimos 20 anos, foram desenvolvidos transdutores de alta frequência e resolução permitindo significativo detalhamento das imagens.<sup>31</sup>

Além da avaliação em tempo real, o US permite o uso do Doppler a cores (USDC) que combina a escala de cinzas (modo B) e o Doppler de onda pulsada proporcionando informações sobre o fluxo dos vasos de forma quantitativa, assim como o grau de repercussão hemodinâmica das lesões mais grosseiras, tanto intraluminais, tais como placas e trombos, quanto extraluminais, como o envolvimento da circunferência com ou sem compressão extrínseca ou estiramento de vasos.<sup>10,11</sup> Em nosso estudo, o USDC demonstrou pequenas artérias tumorais penetrando em alguns órgãos adjacentes (figura 4). Este achado foi observado em uma criança com tumor de Wilms no rim esquerdo que invadia o baço, em outra com sarcoma de baço que comprometia estômago, e em outra com neuroblastoma que comprometia segmento de alça de intestinal. Estes órgãos foram ressecados em bloco com o tumor e os achados observados pelo USDC foram confirmados pela patologia. Nos anos 80 e 90 foram publicados alguns estudos avaliando a microvascularização de tumores abdominais com Doppler a cores, que demonstraram a formação de uma rede vascular na periferia do tumor quando havia invasão de estruturas adjacentes.<sup>32-34</sup> Não pudemos realizar a comparação entre os achados do US com o resultado anatomopatológico da peça cirúrgica, pois o número das unidades encontrado nas peças ressecadas e encaminhadas à patologia foi muito pequeno.

O US apresenta algumas desvantagens, pois é um exame que depende da experiência do examinador, do tempo disponível para a sua execução, do equipamento de US e da interposição de gases e fezes em alças intestinais. Em nosso estudo, as dificuldades encontradas foram as dos próprios pacientes. A interposição de gases e fezes foi resolvida através da reavaliação no dia seguinte, após jejum e preparo intestinal conforme cada faixa etária. A outra dificuldade encontrada em nosso estudo foi os pacientes que apresentavam tumores muito volumosos. No caso do paciente que apresentava grande carcinoma adrenocortical à direita, a maior parte do tumor não comprometia o fígado pela avaliação ultrassonográfica. No entanto, a parte

do tumor que estava junto da veia cava inferior, segmento intra-hepático, que parecia livre por ter mínimo movimento ao US, no transoperatório, apresentou-se firmemente aderida à veia e ao parênquima hepático, não permitindo a ressecção da neoplasia. Esta dificuldade observada com o US é semelhante àquela referida por Rafeie e colaboradores que avaliaram o papel da TC na resposta de tumores de Wilms considerados irressecáveis após quimioterapia pré-operatória em crianças.<sup>35</sup> Estes autores afirmam que a TC pode sugerir a extensão do tumor para a gordura perirrenal e estruturas adjacentes, mas somente a exploração cirúrgica pode confirmar o comprometimento e, que os tumores localizados do lado direito do abdome apresentam alta taxa de falso-positivo para invasão hepática e acurácia de 100% para excluir invasão.<sup>35</sup>

Este estudo apresenta algumas limitações. Os exames de US foram praticamente todos realizados por apenas um dos autores. Não houve estudo da reprodutibilidade do método por se tratar de um exame com tempo prolongado de execução, em uma população pediátrica bastante manipulada. Pode ter ocorrido vício de seleção da amostra, pois o US foi realizado em todos os pacientes candidatos a ressecção cirúrgica do tumor, porém seis (18,7%) não foram operados por terem sido considerados irressecáveis nos exames de imagem realizados no pré-operatório. Entretanto, acreditamos que esta perda foi pequena e não interferiu na análise dos resultados. Ainda pode ter ocorrido vício de espectro nos dois pacientes que apresentaram dificuldade de avaliação, que ocorre quando características clínicas e demográficas da população em estudo afetam o resultado do teste diagnóstico. Na prática clínica, os dados de nosso estudo sugerem que o US poderia auxiliar na avaliação pré-operatória de crianças portadoras de tumores sólidos intra-abdominais; contribuir, ainda que de forma indireta, para reduzir a dose de radiação das tomografias realizadas no pré-operatório, pois permitiria a aquisição de apenas uma fase contrastada; permitir que o cirurgião planeje da melhor forma o procedimento

cirúrgico de acordo com o órgão ou estrutura comprometidas (preparo do intestino, uso da vacina pneumocócica quando houver risco de esplenectomia, planejar ressecção vascular ou exploração neurocirúrgica e utilizar mais ciclos de quimioterapia na tentativa de reduzir o tamanho e a invasão tumoral, para favorecer a ressecção cirúrgica e reduzir ou prevenir complicações relacionadas à cirurgia.<sup>5</sup> Assim, os resultados encontrados neste estudo são encorajadores para indicar o US na avaliação pré-operatória de crianças com tumores sólidos intra-abdominais.

## **CONCLUSÃO**

Em conclusão, este estudo prospectivo e consecutivo de crianças com tumores intra-abdominais sólidos mostrou que a avaliação da ressecabilidade destes tumores por US apresentou alta acurácia, com elevadas sensibilidade e especificidade, com concordância quase perfeita entre os achados do US com aqueles observados à cirurgia. O US se mostrou um método confiável para complementar a avaliação pré-operatória de tumores sólidos intra-abdominais na população pediátrica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) acessado em 22/02/2012
- 2- Cotton CA, Peterson S, Norkool PA, Takashima J, Grigoriev Y, Breslow NE. Early and late mortality after diagnosis of Wilms Tumor. J Clin Oncol. 2009 March 27(8):1304-1309
- 3- Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, Weathers R et al. Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: A report from the childhood cancer survivor study. Pediatr Blood Cancer 2011 57:1210-1216.
- 4- Rich BS; McEvoy MP, Kelly NE, Oh E, Abramson SJ, Price AP, et al. Resectability and operative morbidity after chemotherapy in neuroblastoma patients with encasement of major visceral arteries. J Pediatr Surg 2011 46:103-107
- 5- Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Herlardt P, Monclair T, Costa E, et al. Surgical Risk Factors in Primary Surgery for Localized Neuroblastoma: The LNESG1 Study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. J Clin Oncol. 2005 november 23 (33):8483-8489.
- 6- Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Georges SL, Kanegawa K et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Radiology 2011 october 261(1):243-257
- 7- Simon T, Hero B, Benz-Bohm G, Schweinitz D von, Berthold F. Review of Image Defined Risk Factors in Localized Neuroblastoma Patients: Results of the GPOH NB97 Trial. Pediatr Blood Cancer. 2008 50:965-969.
- 8- Davidoff AM, Corey BL, Hoffer FA, Santana VM, Furman WL, Shochat . Radiographic Assessment of Resectability of Locoregional Disease in Children

- With High-Risk Neuroblastoma During Neoadjuvant Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 44: 158-162
- 9- Warmann SW, Seitz G, Schaefer JF, Scheel-Walter HG, Leuschner I, Fuchs J. Vascular encasement as element of risk stratification in abdominal neuroblastoma. *Surgical Oncology*. 2010 xxx:1-5
- 10- Smets AM, Kraker J (2010). Malignant tumours of the kidney: imaging strategy. *Pediatr Radio*. 2010 40:1010-1018.
- 11- Ghosh J, Bhowmick A, Baguneid M. Oncovascular Surgery. *EJSO*. 2011 37:1017-1024.
- 12- States LJ, Meyer JS. Imaging modalities in pediatric oncology. *Radiol Clin N Am*. 2011 49:579-588.
- 13- Mullassary D, Dominici C, Jesudason EC, McDowell HP, Losty PD. Neuroblastoma: contemporary management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2009 94:177-185.
- 14- Kaste SC, McCarville MB. Imaging Pediatric Abdominal Tumors. *Sem Roentg*. 2008 43(1):50-59
- 15- Crane GL, Hernanz-Shulman M. Current Imaging Assessment of Congenital Abdominal Masses in Pediatric Patients. *Sem Roentg*. 2012 47(1):32-44
- 16- Takamatu EE, Selistre SGA, Castro Junior CG, Fraga JCS, Bruneto AL. Tumor de Wilms: Características Clínicas e Cirúrgicas. Tese de Mestrado apresentada no Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2006
- 17- Brenner DJ, Hall EJ. Computed Tomography – An Increasing Source of Radiation Exposure. *New Engl. J. Med*. 2007 357: 2277 – 2284
- 18- Donnelly LF, Emery KH, Brody AS, Laor T, Gylys-Morin V, Anton CG, et al. Minimizing Radiation Dose for Pediatric Body Applications of Single-Detector Helical CT: Strategies at a large Children’s Hospital. *AJR*. 2001 176: 303 - 306

- 19- Willis CE, Slovis TL. The ALARA Concept in Pediatric CR and DR: Dose Reduction in Pediatric Radiographic Exams – a White Paper Conference executive Summary. *Radiology*. 2005 234:343-344
- 20- Shah NB, Plat SL. ALARA: is there a cause for alarm? Reducing radiation risks from computed tomography scanning in children. *Curr Opin Pediatr*. 2008 20:243-247
- 21- Linet MS, pyo Kim K, Rajaraman P. Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations. *Pediatr Radiol*. 2009 39 (Suppl 1):S4-S26
- 22- Collidge TA, Thomsom PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, Morris STW et al. Gadolinium-enhanced MR Imagin and Nephrogenic Systemic Fibrosis: Retrospective Study of Renal Replacemete Therapy Cohort. *Radiology*. 2007 Published online before print August 17,2007
- 23- Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Risk factors and Incidence Estimation. *Radiology*. 2007 243:148-157
- 24- Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Goyet JV, Gauthier F et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol*. 2007 37:123-132
- 25- Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Broudeur GM et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncology*. 2009 January 27(2):289-297
- 26- Monclair T, Broudeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncology*. 2009 January 27(2):298-303
- 27- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 33:159-174.

- 28- McHugh K, Pritchard J. Problems in the imaging of three common paediatric solid tumours. *Eur J Radiol.* 2001 37:72-78.
- 29- Da Costa e Silva EJ, Silva GAP. Eliminating Unenhanced CT When Evaluating Abdominal Neoplasms in Children. *AJR.* 2007 189:1211-1214.
- 30- Reiman TAH, Siegel MJ, Shackelford GD. Wilms Tumor in Children: Abdominal CT and Us Evaluation. *Radiology.* 1986. 160:501-505.
- 31- Dumitriu D, Galloy MA, Claudon M. New Techniques in Pediatric Ultrasound. *Ultrasound Clin.* 2010 5:153-169.
- 32- Van Campenhout I, Patriquin H. Malignant Microvasculature in Abdominal Tumors in Children: Detection with Doppler a cores. *Radiology.* 1992 May 183:445-448.
- 33- Ramos IS, Taylor KJW, Kier R, Burns PN, Snower DP, Carter D. Tumor Vascular Signals in Renal Masses: Detection with Doppler US. *Radiology.* 1988 September 168:633-637.
- 34- Taylor KJW, Ramos I, Carter D, Morse SS, Snower D, Fortune K. Correlation of Doppler US Tumor Signals with Neovascular Morphologic Features. *Radiology.* 1988 January 166:57-62.
- 35- Rafeie H, Sarhan M and Hafaz A. Role of CT in assessment of unresectable Wilm`s tumor response after preoperative chemotherapy in pediatrics. *The Scientific World Journal:TSW Urology.* 2008 8:661-669

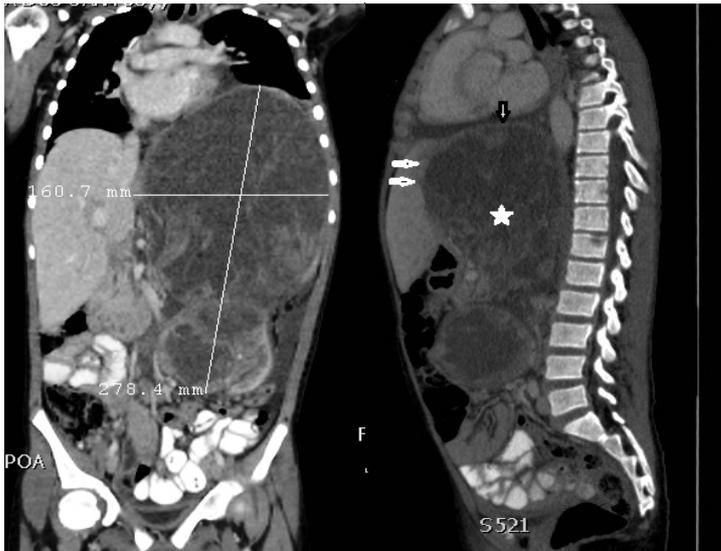
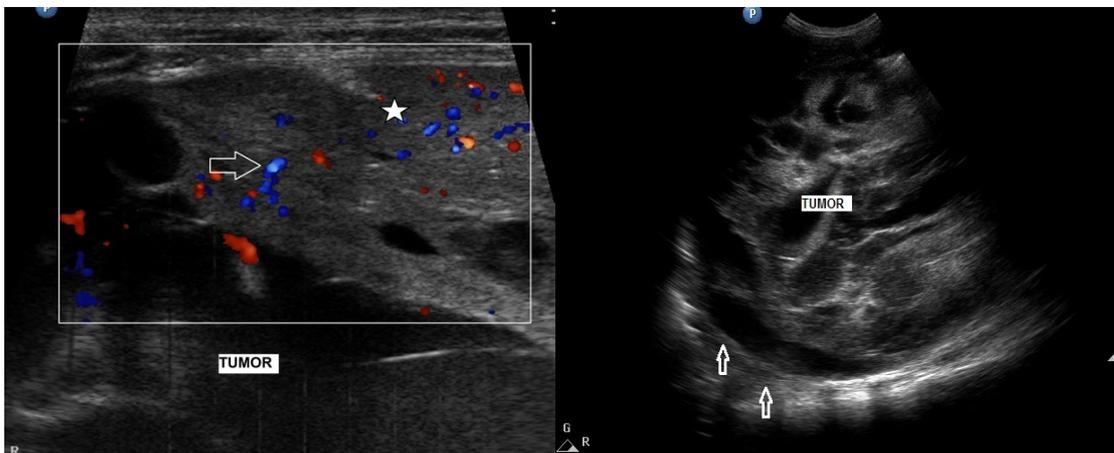


Figura 3: TC de volumoso tumor de Wilms no rim esquerdo (seta preta-diafragma, setas brancas –baço, estrela – tumor)



a.

b.

Figura 4: USDC e US do tumor da figura 2. a) USDC mostra vasos do tumor (seta branca fina) para o baço (estrela). b) aspecto da lesão no US (setas brancas-diafragma)

**ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS**

## 11-ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

# ACCURACY OF SONOGRAPHIC ASSESSMENT OF RESECTABILITY OF INTRA-ABDOMINAL SOLID TUMORS IN CHILDREN

Iara R S Lucena<sup>1</sup>, Elisiane E Takamatu<sup>2</sup>, Ronaldo A Lucena<sup>3</sup>, Álvaro P A Furtado<sup>4</sup>, Algemir Bruneto<sup>5</sup>, José C S Fraga<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Radiologist Hospital Clínicas de Porto Alegre. Master Degree Student at Post-Graduate Medicine, Surgical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul

<sup>2</sup> Pediatric Surgeon of Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>3</sup> Radiologist Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>4</sup> Professor of Radiology, Federal University of Rio Grande do Sul

<sup>5</sup> Chief of Pediatric Oncology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>6</sup> Chief of Pediatric Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Professor Permanent Program Post-Graduate Medicine: Surgical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The role of diagnostic ultrasound in assessment of the resectability of intra-abdominal solid tumors has yet to be reported in the literature.

**OBJECTIVE:** To ascertain the accuracy, performance, and inter-rater agreement of ultrasonography (US) for assessment of the resectability of intra-abdominal solid tumors in pediatric patients.

**MATERIAL AND METHODS:** Prospective study of 26 consecutively enrolled children (19 girls [73.1%] and seven boys [26.9%], median age 50.5 months [range, 3–210 months]) with intra-abdominal solid tumors who underwent preoperative US between October 2008 and September 2011. Intraoperative findings (the gold standard) were compared to preoperative US findings. On US, organs or structures were defined as “free” when there was movement of the mass in relation to the examined organ and “involved” when there was no such movement. US was performed by experienced radiologists, and each organ or structure in contact with the tumor was considered a unit of observation.

**RESULTS:** A total of 409 organs and structures were assessed sonographically. Of these, 94 (23%) were adhered to the tumor and 315 (77%) were mobile. As compared with intraoperative findings, the accuracy of US for assessment of the resectability of intra-abdominal tumors was 93.6% (383 of 409, 95%CI 90.8%–95.8%). The sensitivity was 86.2% (81 of 94, 95%CI 77.5–92.4%), and its specificity was of 95.9% (302 of 315, 95%CI 93–97.8%). The positive predictive value was of 86.2% (81 of 94, 95%CI 77.5–92.4%), and the negative predictive value 95.9% (302 of 315, 95%CI 93–97.8%). The kappa coefficient was 0.82 ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** US had high accuracy, sensitivity, and specificity for assessment of the resectability of intra-abdominal solid tumors in children and it can be employed as an adjunct to preoperative assessment of this patient population.

## INTRODUCTION

Intra-abdominal solid tumors account for 5 to 10% of childhood cancers, with neuroblastoma and Wilms' tumor being the most common of these neoplasms.<sup>1</sup> In pediatric patients, intra-abdominal masses have high cure rates with complete resection. Wilms' tumor has a cure rate of up to 90% when there are favorable histological findings and complete resection is obtained.<sup>2,3</sup> Abdominal neuroblastoma also has significant survival rates with aggressive surgical removal.<sup>4,5</sup> In order to achieve the best possible surgical resection of these neoplasms, the scientific community has sought to obtain increasingly detailed preoperative information on tumors.<sup>6-11</sup>

The workup and staging of pediatric neoplasms follow well-established protocols that include a variety of imaging methods, such as plain radiography, contrast imaging, plain and color Doppler ultrasonography, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET-CT), and scintigraphy.<sup>6,10-15</sup> Despite the use of these various methods, doubts often remain as to invasion of adjacent organs by tumor tissue. In these patients, resectability is defined intraoperatively, and findings sometimes mandate a change in the predefined operative planning.<sup>5,7,16</sup> Many children that could benefit from complete removal of the tumor in a single procedure may come to need further surgical intervention due to incomplete preoperative assessment.<sup>7</sup>

CT and MRI are the methods of choice for staging and preoperative assessment of practically all intra-abdominal neoplasms, due to the excellent image resolution and availability of standardized image acquisition protocols, which enable collection of quantitative and qualitative information.<sup>6-9</sup> However, both techniques have some well-established disadvantages, and complementary imaging modalities or procedures are required.<sup>15,17-23</sup>

The main objective of imaging-based tumor staging is to ascertain the local extent of the tumor, vascular invasion, involvement of adjacent organs and structures, and presence of involved lymph nodes. This detailed information will determine the type and duration of treatment and the disease prognosis.<sup>6-11,24</sup> Since 1995, international neuroblastoma study groups and societies have sought to identify radiological features that can serve as predictors of surgical risk, thus improving the safety and odds of success of surgery.<sup>25,26</sup> The recently published Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors, based on CT or MRI findings, stress the importance of detailed assessment of the relationship between tumors and adjacent organs and structures, so as to determine image-defined risk factors (IDRFs) and thus choose the optimal course of treatment.<sup>6</sup>

Ultrasonography (US) is usually the imaging modality of choice for initial assessment of intra-abdominal tumors in children, but it can also be used during and after treatment. Due to its dynamic nature, US could also be used as an adjunctive imaging method for the assessment of intra-abdominal tumors in children. Its role in the assessment of resectability of abdominal tumors in children and adults has yet to be reported. The objectives of this study were to evaluate the accuracy and performance of US for assessment of the resectability of intra-abdominal solid tumors in children with indications for tumor resection.

## **MATERIALS AND METHODS**

All patients aged 18 years of younger and treated at the Pediatric Oncology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) for intra-abdominal solid tumors between October 2008 and September 2011 were enrolled in the study. Sampling was prospective and consecutive; all children who underwent surgical treatment of intra-abdominal solid tumors were included. Patients whose tumors were unresectable at the time of assessment or were aged >18 years were excluded from the sample. Tumors that completely surrounded the abdominal aorta or inferior vena cava, iliac arteries and veins, celiac artery, or superior mesenteric artery; infiltrated the porta hepatis; extended across several abdominal organs; or had remote metastases were considered unresectable.

Surgery was defined as the gold standard for this study. Preoperative US findings were correlated with intraoperative findings as described in the surgery notes.

US assessment was performed at the HCPA Radiology Service by two experienced radiologists, using Aloka 4000, Aloka ALPHA 10, or Philips HD11 ultrasound systems. The transducers used were 2–5 MHz multi-frequency convex transducers, 5–12 or 5–10 MHz linear transducers, and 5–9 or 5–8 MHz endocavitary transducers.

US was performed with no sedation or anesthesia. Tests lasted 30 to 60 minutes. Fasting was deemed unnecessary, except when gastrointestinal tract involvement was suspected; in these cases, US was performed on the day after examination, after adequate bowel preparation, with particular emphasis on bowel loops. Dynamic assessment was performed during respiration (inhalation and exhalation), during crying or laughter, during Valsalva maneuvers (blowing up a balloon), with peristalsis, with arterial pulsation, and, sometimes, with gentle manual abdominal compression.

Every organ or structure in contact with the tumor was considered a unit of observation and assessed with real-time grayscale US. Vessels adjacent to the tumor or with apparent involvement were assessed with color Doppler US. For larger and more significant vessels, such as the abdominal aorta, inferior vena cava, and main visceral arteries and veins (celiac, superior mesenteric, inferior mesenteric, and renal), the following were reported whenever possible: extent of circumferential involvement (on a 360° scale); extent of longitudinal involvement (in centimeters); and presence or absence of intraluminal thrombus.

Surgery was performed according to international protocols for each type of tumor, by staff physicians from the HCPA Pediatric Surgery Service specializing in resection of intra-abdominal tumors.

Two criteria were defined for assessment of tumor and organ mobility during US assessment: 1) “Free” organs or structures, defined by absence of tumor invasion of or adherence to the organ. Structures were considered free when there was mobility between the tumor and organ; or 2) “Involved” or “adhered” organs or structures, defined by the presence of adherence or signs of tumor invasion. Structures were considered involved when there was no mobility between the tumor and organ or when the tumor and organ moved en bloc.

The radiologists who performed US assessment had extensive experience (I.R.S.L., 11 years of radiology experience and 30 prior US examinations, and A.P.A.F., 35 years of radiology experience and two prior US examinations) and were blinded to any prior CT or MRI findings. Two raters were selected to ensure that each patient would undergo assessment in the absence of one rater. The reproducibility of the method was not assessed due to the prolonged duration of sonographic assessment and to excessive patient manipulation.

Statistical analysis evaluated the accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of the method, always with 95% confidence intervals. All measures were pooled for analysis of US and intraoperative findings. The kappa coefficient was used to assess the correlation between US and surgery. The magnitude of correlations was defined on the scale proposed by Landis and Koch: kappa <0, no agreement; 0–0.20, slight agreement; 0.21–0.40, fair agreement; 0.41–0.60, moderate agreement; 0.61–0.80, substantial agreement; and 0.81–1.0, almost perfect agreement.<sup>27</sup>

Age was expressed as median and interquartile range, in months. Categorical variables (gender and type of solid tumor) were reported as frequencies.

Sample size was calculated on the basis of the performance measures (sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value) obtained after a pilot study of the first 10 patients enrolled, which showed a 25% prevalence rate of organ involvement (N=113 organs). For a sensitivity of 90%, a margin of error of 7 percentage points, and a 95% confidence interval, assessment of 71 involved organs would be required. For a specificity of 90%, a margin of error of 4 percentage points, and a 95% confidence interval, examination of 217 free organs would be required.

This study followed the recommendations of the STARD (“STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies”) Statement and was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Ethics Committee with judgment number 09517. The parents or guardians of all children provided written informed consent.

## RESULTS

Thirty-two consecutively enrolled children with solid intra-abdominal tumors underwent US assessment as part of their workup for surgical treatment at the HCPS outpatient oncology and pediatric surgery clinics. Of these, 21 were female (65.6%) and 11 were male (34.4%), at a ratio of 2:1. The most frequent tumors were neuroblastoma (41%) and Wilms' tumor (31%). There were also cases of adrenocortical carcinoma (n=3), sarcoma (n=2), and one each of clear-cell renal carcinoma, pancreatic carcinoma, hepatoblastoma, and lymphangioma.

Six children (18.7%) were excluded from the study due to unresectability secondary to major vessel involvement. The diagnoses were neuroblastoma (n=4), Wilms' tumor (n=1), and splenic sarcoma (n=1).

Of the 26 children who underwent tumor resection, 19 were female (73.1%) and seven were male (26.9%). Median age was 50.5 months (interquartile range, 13.3–78.5 months). Four children died due to disease progression (recurrence or metastasis) (Figure 1).

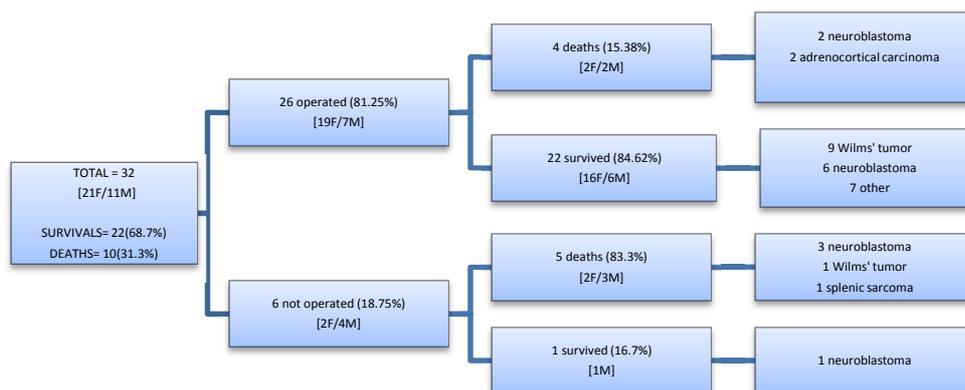


Figure 1 – Sample profile: surgical resection, tumor type, and mortality.

Surgery was performed 0 to 45 days after US (mean, 13.5 days), with 16 patients (61.5%) undergoing US examination 0 to 10 days before surgery; five

(19.25%), 11 to 20 days before surgery; and five others (19.25%), 21 to 45 days before surgery.

Assessment of resectability was difficult in two patients who had very large lesions occupying over 50% of the abdominal cavity. In this scenario, assessment of mobility between the tumor and some structures was very limited. The first such patient was a 17.6-year-old boy with a large (roughly 2400cm<sup>3</sup>) right-sided adrenocortical carcinoma which was classified as resectable on US and unresectable intraoperatively, as the tumor was extensively adhered to the liver and intra-hepatic segment of the inferior vena cava. The second patient, an 11.8-year-old girl with a very large (approximately 3930 g) rhabdomyomatous Wilms' tumor of the left kidney with diaphragmatic adherence but no invasion of the chest cavity, successfully underwent complete resection.

Other challenges of US examination were due to issues inherent to this imaging modality, such as the presence of gas and feces within bowel loops or patient agitation. When this occurred, patients were reassessed one day later, while fasting or in the presence of a relative that could keep the child calm.

US examination of the children who underwent surgery yielded 417 units of observation (organs or structures). Of these, 409 could be examined according to preestablished criteria, whereas eight could not. Of these eight, five (62.5%) were shown to be involved and three (37.5%) were free (Figure 2). Of the 409 units assessed according to the study criteria, 94 (23%) were considered adhered or involved, and 315 (77%) were free or mobile (Figure 2). Intraoperative findings showed that, of the 94 organs or structures considered involved on US assessment, 81 (86.2%) were indeed involved; of the 315 organs or structures considered free, 302 (95.8%) were indeed not affected (Figure 2). US was associated with 13 false-positives (13.8%) and 13 false-negatives (4.2%). The overall prevalence of organ involvement was

26.4% (95%CI 22.4–30.7%). The accuracy of US for assessment of the resectability of intra-abdominal tumors was 93.6% (383 of 409, 95%CI 90.8–95.8%). The sensitivity of US was 86.2% (81 of 94, 95%CI 77.5–92.4%), and its specificity, 92.9% (302 of 315, 95%CI 93–97.8%). The positive predictive value of US for assessment of the resectability of intra-abdominal tumors was 86.2% (81 of 94, 95%CI 77.5–92.4%), and the negative predictive value, 92.9% (302 of 315, 95%CI 93–97.8%). The positive likelihood ratio was 21.0 (far above 1.0) and the negative likelihood ratio was 0.14 (near zero). Pre-test and post-test probability were 0.36 and 0.88 respectively.

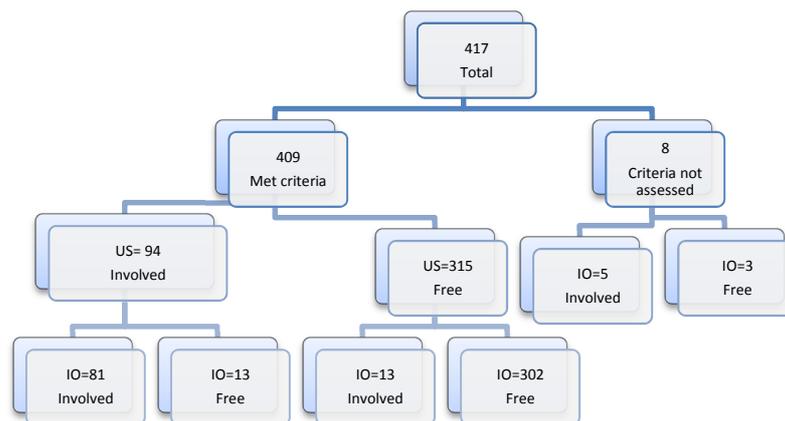


Figure 2. Number of units (organs and structures) assessed: US and surgery

Of the 409 units examined, 81 (19.8%) were positive both on US examination and intraoperatively and 302 (73.8%) were negative on both methods. The kappa coefficient was .82 ( $p < 0.001$ ).

## DISCUSSION

The high cure rates obtained after complete surgical resection of intra-abdominal solid tumors in children are encouraging factors for the improvement of imaging techniques in the search for increasingly detailed information on the resectability of these neoplasms. This assessment is most often based on CT or MRI, imaging modalities that have well-established protocols, are highly reproducible, and enable image manipulation for 2D or 3D reconstruction (figure 3). Furthermore, CT and MRI scans are easily understood by non-radiologists. However, the planes of cleavage of the tumor mass from adjacent structures are often difficult to determine, particularly in children, due to small body size and the small amount of visceral fat.<sup>15</sup> Another disadvantage of CT is its use of ionizing radiation, which, due to the cumulative nature of exposure and the need for high doses of radiation during acquisition of each series of images, increases the long-term risk of de novo cancer.<sup>17-21</sup> Therefore, the medical community has long sought diagnostic protocols that reduce exposure to ionizing radiation and use other, radiation-free diagnostic modalities.<sup>18-20</sup> CT also involves the use of contrast media, which carries risk such as hypersensitivity reactions and acute kidney injury. Furthermore, many children require general anesthesia for adequate imaging.<sup>15</sup> MRI does not involve exposure to ionizing radiation, but requires more prolonged patient cooperation or, again, anesthesia to enable proper imaging. It bears stressing that the gadolinium-based contrast media used in MRI also has contraindications, and may also lead to allergic reactions or even nephrogenic systemic fibrosis in patients with renal impairment.<sup>22</sup> Caution in the use of gadolinium-based contrast agents is currently indicated in adult patients who underwent major surgery (transplant, coronary artery bypass), have major burns, or sustained vascular or infectious events leading to any degree of renal impairment.<sup>23</sup>

Although some review articles encourage the use of US as a method of assessing movement between the tumor and its surrounding organs and structures, we

were unable to find any studies on the accuracy of this method as a criterion for resectability.<sup>10,12,28</sup> This was the first study to determine the accuracy of US for assessment of the resectability of intra-abdominal solid tumors in children, and results showed that it can become a reliable adjunctive technique for this assessment. However, US should be performed thoroughly by an experienced radiologist capable of employing all the resources made available by modern ultrasound systems. Dynamic US-based assessment of the tumor in relation to its adjacent organs and structures could be used as an addition to CT or MRI, as it would enable reduction of the number of images acquired during each scan. Some studies maintain that portal-phase contrast-enhanced CT should be used to reduce the exposure of children to ionizing radiation.<sup>29</sup>

Reiman et al. compared the accuracy of CT and US for diagnosis of the extent of Wilms' tumors in 13 children, finding 77% accuracy for CT and 23% accuracy for US.<sup>30</sup> The very low accuracy of US was probably due to the retrospective nature of the study, which was conducted on images stored in hospital records. In our study, US had very high accuracy, probably due to the prospective design and the thorough, detailed performance of US by highly experienced physicians. Furthermore, the ultrasound systems used in our study are superior to those used by Reiman et al., as substantial technological progress has been made in the field of US equipment and software in the intervening years. The advent of high-frequency, high-resolution transducers over the last 20 years means that significantly more detailed images can now be obtained.<sup>31</sup>

In addition to real-time assessment, US enables use of color Doppler ultrasound (CDU), which combines grayscale (mode B) and pulsed-wave Doppler to provide quantitative information on intravascular blood flow and data on the extent of the hemodynamic effects of grossly overt lesions, both intraluminal (such as plaques and thrombi) and extraluminal (such as circumferential vessel involvement, with or without extrinsic compression or vessel stretching).<sup>10,11</sup> In our study, CDU revealed penetration

of small tumor-emergent arteries into adjacent organs (figure 4). This finding was observed in a patient with Wilms' tumor of the kidney and splenic involvement, in a patient with splenic sarcoma and stomach involvement, and in a patient with neuroblastoma invading a bowel loop. These structures were resected en bloc with the corresponding tumors and CDU findings were confirmed by histopathology. In the 1980s and 1990s, some studies used color Doppler to assess the microvascularization of intra-abdominal tumors, revealing the formation of a vessel network in the periphery of the tumor when invasion of surrounding structures was present.<sup>32-34</sup> We were unable to compare US findings and anatomic pathology results, as the number of units of observation found in resection specimens and sent for pathological examination was very small.

US does have certain disadvantages, as it depends on examiner experience, on time available for examination, on the ultrasound system, and on the presence or absence of gas and feces in bowel loops. The challenges encountered in this study were due to the patients themselves. The issue of gas- or stool-filled loops was solved by reassessing patients a day later, after age-appropriate fasting and bowel preparation. The other challenge we encountered was in the presence of exceedingly large tumors. In the patient with a large right-sided adrenocortical carcinoma, most of the tumor did not appear to involve the liver on US assessment. However, the portion of the tumor adjacent to the intra-hepatic segment of the inferior vena cava, which appeared freely mobile due to minimal movement on US, was found during surgery to be firmly adhered to the vena cava and liver parenchyma, thus precluding tumor resection. This US-related issue is similar to that reported by Rafeie et al., who assessed the role of CT in the response of unresectable Wilms' tumors to preoperative chemotherapy in children.<sup>35</sup> The authors state that CT can suggest extension of the tumor into the perinephric fat and adjacent structures, but only surgical exploration can confirm involvement, and that tumors located in the right side of the abdominal cavity

are associated with a high rate of false-positive hepatic invasion on CT, but that CT is 100% accurate to rule out invasion.<sup>35</sup>

This study has some limitations. Practically all US examinations were performed by only one examiner, one of the authors. Reproducibility was not assessed, due to the long duration of the examination and the concern with excessive patient manipulation. Selection bias is a possibility, as US was performed on all patients considered candidates for surgical resection, but six patients (18.7%) never underwent surgery because their tumors were deemed unresectable on preoperative imaging. Nevertheless, we believe sampling loss was minor and did not interfere with analysis of our findings. Spectrum bias (which occurs when the clinical and demographic characteristics of the study population affect the results of a diagnostic test) may have occurred in the two patients whose examination was particularly challenging. The findings of this study suggest that, in clinical practice, US could: be a useful adjunct in the preoperative assessment of intra-abdominal solid tumors in children; contribute, if indirectly, to a reduction in the exposure of children to ionizing radiation due to preoperative CT scanning, as it would enable use of single-phase contrast-enhanced CT; enable better operative planning according to the affected organs and structures (including bowel preparation, administration of pneumococcal vaccine if there is risk of splenectomy, planning of vascular resection or exploratory neurosurgery); and enable use of additional chemotherapy cycles in an attempt to reduce tumor size and extension so as to facilitate resection and mitigate or prevent surgical complications.<sup>5</sup> Therefore, the results of this study are encouraging and support the indication of US in the preoperative assessment of children with intra-abdominal solid tumors.

## **CONCLUSION**

This prospective, consecutive-sampling study of children with solid intra-abdominal tumors showed that US-based assessment of resectability had high accuracy, sensitivity, and specificity, with near-perfect agreement between US findings and intraoperative findings. US is a reliable adjunctive imaging modality for the preoperative assessment of intra-abdominal tumors in children, as long as it is performed by experienced physicians with adequate equipment.

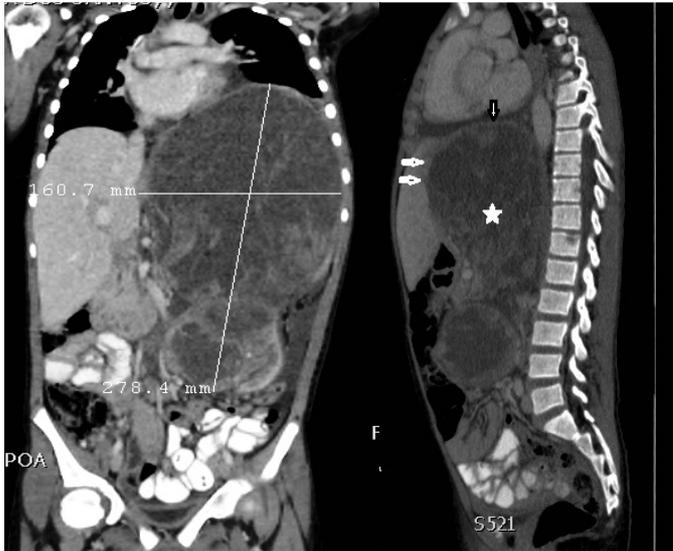


Figure 3: CT scan of large Wilms tumor in the left (black arrow- diaphragm, white arrows- spleen, star- tumor).

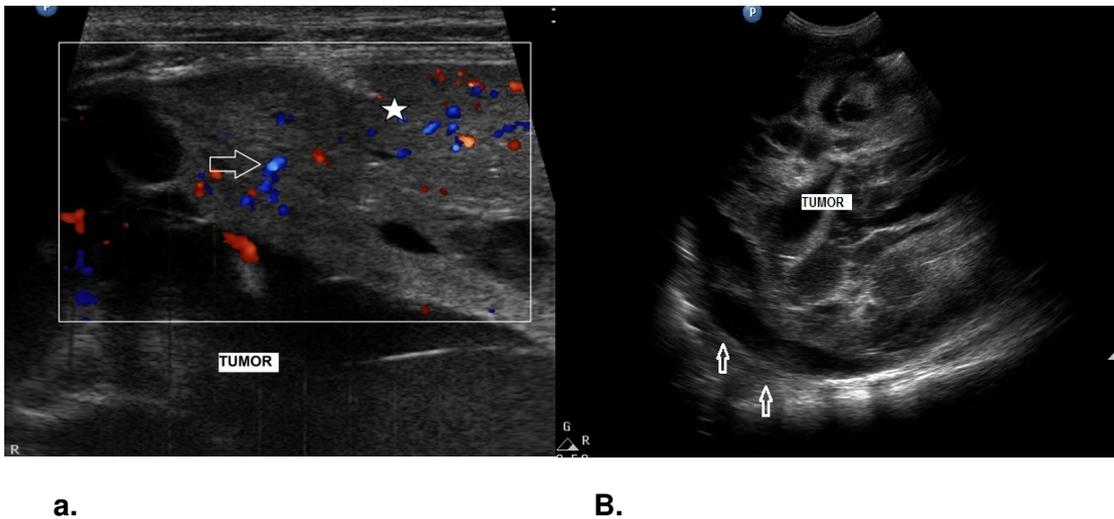


Figure 4: US and CDU tumor of figure 2. a) CDU shows tumor vessels (thin white arrow) to the spleen (star). b) Appearance of the lesion on US (two white arrows diaphragm).

## REFERENCES

- 1- [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) Retrieved 22 February 2012
- 2- Cotton CA, Peterson S, Norkool PA, Takashima J, Grigoriev Y, Breslow NE. Early and late mortality after diagnosis of Wilms Tumor. *J Clin Oncol*. 2009 March 27(8):1304-1309
- 3- Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, Weathers R et al. Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: A report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer* 2011 57:1210-1216.
- 4- Rich BS; McEvoy MP, Kelly NE, Oh E, Abramson SJ, Price AP, et al. Resectability and operative morbidity after chemotherapy in neuroblastoma patients with encasement of major visceral arteries. *J Pediatr Surg* 2011 46:103-107
- 5- Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Herlardot P, Monclair T, Costa E, et al. Surgical Risk Factors in Primary Surgery for Localized Neuroblastoma: The LNESG1 Study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol*. 2005 november 23 (33):8483-8489.
- 6- Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Georges SL, Kanegawa K et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011 october 261(1):243-257
- 7- Simon T, Hero B, Benz-Bohm G, Schweinitz D von, Berthold F. Review of Image Defined Risk Factors in Localized Neuroblastoma Patients: Results of the GPOH NB97 Trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 50:965-969.
- 8- Davidoff AM, Corey BL, Hoffer FA, Santana VM, Furman WL, Shochat . Radiographic Assessment of Resectability of Locoregional Disease in Children

- With High-Risk Neuroblastoma During Neoadjuvant Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 44: 158-162
- 9- Warmann SW, Seitz G, Schaefer JF, Scheel-Walter HG, Leuschner I, Fuchs J. Vascular encasement as element of risk stratification in abdominal neuroblastoma. *Surgical Oncology*. 2010 xxx:1-5
- 10- Smets AM, Kraker J (2010). Malignant tumours of the kidney: imaging strategy. *Pediatr Radio*. 2010 40:1010-1018.
- 11- Ghosh J, Bhowmick A, Baguneid M. Oncovascular Surgery. *EJSO*. 2011 37:1017-1024.
- 12- States LJ, Meyer JS. Imaging modalities in pediatric oncology. *Radiol Clin N Am*. 2011 49:579-588.
- 13- Mullassary D, Dominici C, Jesudason EC, McDowell HP, Losty PD. Neuroblastoma: contemporary management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2009 94:177-185.
- 14- Kaste SC, McCarville MB. Imaging Pediatric Abdominal Tumors. *Sem Roentg*. 2008 43(1):50-59
- 15- Crane GL, Hernanz-Shulman M. Current Imaging Assessment of Congenital Abdominal Masses in Pediatric Patients. *Sem Roentg*. 2012 47(1):32-44
- 16- Takamatu EE, Selistre SGA, Castro Junior CG, Fraga JCS, Bruneto AL. Tumor de Wilms: Características Clínicas e Cirúrgicas. Tese de Mestrado apresentada no Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2006
- 17- Brenner DJ, Hall EJ. Computed Tomography – An Increasing Source of Radiation Exposure. *New Engl. J. Med*. 2007 357: 2277 – 2284
- 18- Donnelly LF, Emery KH, Brody AS, Laor T, Gylys-Morin V, Anton CG, et al. Minimizing Radiation Dose for Pediatric Body Applications of Single-Detector Helical CT: Strategies at a large Children’s Hospital. *AJR*. 2001 176: 303 - 306

- 19- Willis CE, Slovis TL. The ALARA Concept in Pediatric CR and DR: Dose Reduction in Pediatric Radiographic Exams – a White Paper Conference executive Summary. *Radiology*. 2005 234:343-344
- 20- Shah NB, Plat SL. ALARA: is there a cause for alarm? Reducing radiation risks from computed tomography scanning in children. *Curr Opin Pediatr*. 2008 20:243-247
- 21- Linet MS, pyo Kim K, Rajaraman P. Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations. *Pediatr Radiol*. 2009 39 (Suppl 1):S4-S26
- 22- Collidge TA, Thomsom PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, Morris STW et al. Gadolinium-enhanced MR Imagin and Nephrogenic Systemic Fibrosis: Retrospective Study of Renal Replacemete Therapy Cohort. *Radiology*. 2007 Published online before print August 17,2007
- 23- Sadowsk EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Risk factors and Incidence Estimation. *Radiology*. 2007 243:148-157
- 24- Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Goyet JV, Gauthier F et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol*. 2007 37:123-132
- 25- Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Broudeur GM et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncology*. 2009 January 27(2):289-297
- 26- Monclair T, Broudeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncology*. 2009 January 27(2):298-303
- 27- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 33:159-174.

- 28- McHugh K, Pritchard J. Problems in the imaging of three common paediatric solid tumours. *Eur J Radiol.* 2001 37:72-78.
- 29- Da Costa e Silva EJ, Silva GAP. Eliminating Unenhanced CT When Evaluating Abdominal Neoplasms in Children. *AJR.* 2007 189:1211-1214.
- 30- Reiman TAH, Siegel MJ, Shackelford GD. Wilms Tumor in Children: Abdominal CT and Us Evaluation. *Radiology.* 1986. 160:501-505.
- 31- Dumitriu D, Galloy MA, Claudon M. New Techniques in Pediatric Ultrasound. *Ultrasound Clin.* 2010 5:153-169.
- 32- Van Campenhout I, Patriquin H. Malignant Microvasculature in Abdominal Tumors in Children: Detection with Doppler a cores. *Radiology.* 1992 May 183:445-448.
- 33- Ramos IS, Taylor KJW, Kier R, Burns PN, Snower DP, Carter D. Tumor Vascular Signals in Renal Masses: Detection with Doppler US. *Radiology.* 1988 September 168:633-637.
- 34- Taylor KJW, Ramos I, Carter D, Morse SS, Snower D, Fortune K. Correlation of Doppler US Tumor Signals with Neovascular Morphologic Features. *Radiology.* 1988 January 166:57-62.
- 35- Rafeie H, Sarhan M and Hafaz A. Role of CT in assessment of unresectable Wilm`s tumor response after preoperative chemotherapy in pediatrics. *The Scientific World Journal:TSW Urology.* 2008 8:661-669.

# ANEXOS

## ANEXO 1 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Diagnóstico Inicial: \_\_\_\_\_

ORGÃO	RX	TC	RM	USD	CIRURGIA			
FIGADO								
BAÇO								
PANCREAS								
VES BIL								
RIM D								
RIM E								
ADREN D								
ADREN E								
PROSTATA								
UTERO								
OV D								
OV E								
ADENOM								
AORTA								
A Renal D								
A Renal E								
ATC								
AMS								
AMI								
VCI								
V renal D								
V renal E								
V PORTA								
VMS								
VE								
INT.DELG								
INT.GROS								
BEXIGA								
URETER								
PELVE								
COLUNA								
MUS.PSOAS								
DIAFRAG								
PAREDE								

L: LIVRE C:COMPROMETIDO D:DÚVIDA

RX: raio X, TC: tomografia computadorizada, RM: ressonância magnética, USD: ultrassom com Doppler a cores

Ves Bil: vesícula biliar, Adren: adrenal, Adenom: adenomegalia, VMS:veia mesentérica superior, VMI: veia mesentérica inferior, VE: veia esplênica, V: veia, A: artéria, ATC: artéria trono celíaco, AMS:artéria mesentérica superior, AMI: artéria mesentérica inferior, VCI: veia cava inferior, D: direito, E:esquerdo, OV: ovário, Int. Delg: intestino delgado, Int.Gros: intestino grosso, Mus.Psoas: músculo psoas

## **ANEXO 2 - Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido**

Estudo da invasão tumoral por ecografia com Doppler a cores em crianças portadoras de neoplasia intra-abdominal com indicação de ressecção cirúrgica.

Muitas crianças que têm tumores de abdome ou do tórax fazem tratamentos com quimioterapia ou radioterapia para diminuir o tamanho dos mesmos antes da cirurgia. Outras fazem a cirurgia antes ou durante a quimioterapia.

Estas crianças sofrem bastante durante esses tratamentos. Fazem muitos exames até que se consiga definir o tipo de tumor e o tratamento a ser indicado. Nessa rotina fazem ecografia, raios x, tomografia computadorizada e muitas vezes ressonância magnética. Às vezes precisam de anestesia para poder fazer os exames.

As crianças que têm indicação de cirurgia para a retirada do tumor precisam de exames que digam de forma detalhada quantos e quais órgãos o tumor está comprometendo para o cirurgião poder usar a melhor técnica de retirada, com o menor risco .

Este estudo que está sendo proposto é a realização de uma ecografia especial para saber quais órgãos estão comprometidos pelo tumor. Para este exame a criança não vai precisar de jejum, de anestesia, de remédios, nem de contraste. Também não tem uso de radiação ionizante (raio X). A criança será acompanhada pelos pais ou responsáveis durante todo o tempo, podendo inclusive ser amamentada no peito, se for pequena. O exame vai ser mais demorado que as outras ecografias, pois temos que informar mais detalhes. Este exame não tem riscos para a criança.

Em qualquer momento do estudo os pais ou responsáveis poderão desistir da participação, sem prejuízo do atendimento da criança na instituição.

Todos os pacientes que participarem serão acompanhados por seus médicos assistentes da oncologia pediátrica e da cirurgia pediátrica, sem interferir no tratamento por eles proposto.

Eu, \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, entendi os objetivos e modo como será realizada a  
pesquisa e autorizo a participação do meu filho  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_.

Pesquisador Responsável: José Carlos Fraga

Telefone para contato: (051) 3359-8353 (Dra lara R. S.Lucena)