

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
PNEUMOLOGIA**

**AVALIAÇÃO DO ENVOLVIMENTO GANGLIONAR
LINFÁTICO MEDIASTINO-PULMONAR NO CARCINOMA
BRÔNQUICO NÃO DE PEQUENAS CÉLULAS: ESTUDO
COMPARATIVO ENTRE OS RESULTADOS OBTIDOS
POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA,
MEDIASTINOSCOPIA E TORACOTOMIA.**

SAULO COCIO MARTINS FILHO

Orientador

Prof. Dr. JOSÉ DA SILVA MOREIRA

Co-orientador

Prof. Dr. JOSÉ ANTÔNIO LOPES DE FIGUEIREDO PINTO

**Dissertação apresentada no Programa de
Pós-graduação em Medicina: Pneumologia, da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
para obtenção do grau de Mestre.**

PORTO ALEGRE – 2000

M386a Martins Filho, Saulo Cocio

Avaliação do mediastino no carcinoma brônquico: comparação entre tomografia computadorizada, mediastinoscopia e toracotomia / Saulo Cocio Martins Filho; orient. José da Silva Moreira; co-orient. José Antônio Lopes de Figueiredo Pinto. Porto Alegre:UFRGS, 1999.

Dissertação (Mestrado)–Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina (Área de concentração: Pneumologia)

Mediastino. 2. Mediastinoscopia. 3. Estadiamento de neoplasias. 4. Tomografia computadorizada por raios X. 5. Carcinoma broncogênico. 6. Estudo comparativo. 7. Toracotomia. I. Moreira, José da Silva. II. Pinto, José Antônio Lopes de Figueiredo. III. Título.

C.D.D. 616.27

C.D.U. 616.27: 616.233-006.6(043.3)

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
CRB10/196

DEDICATÓRIA

À minha esposa **Cláudia**, pela compreensão e carinho nos diversos momentos de ausência durante a confecção deste trabalho.

À minha amada filha **Mariana**, motivo e razão de tudo.

Ao meu pai **Saulo**, por seu exemplo e bravura que incentivam a seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é o resultado do estímulo e colaboração de diversas pessoas que, de uma forma ou de outra, ajudaram na minha formação profissional e pessoal, às quais dedico meu maior afeto e admiração, em especial

Ao *Dr. José Antônio Lopes de Figueiredo Pinto*, mestre e amigo, pessoa que me fez surgir o fascínio pela cirurgia torácica através de sua dedicação e inteligência.

Ao *Dr. Jayme da Rocha Heck*, exemplo de homem e médico, que me ensinou, não somente a agir profissionalmente, como a zelar pelo caráter.

Ao *Dr. José da Silva Moreira*, meu orientador, que acreditou neste desafio, e, com sua maneira simples e direta, tornou-o possível.

Ao *Dr. Bruno Carlos Palombini*, pelo incentivo inicial na busca do conhecimento científico.

Ao *Dr. Jayme Oliveira Rios*, pela sua amizade e incentivo nos momentos difíceis desta jornada.

Ao *Dr. Carlos Henrique E. Barrios*, pela valiosa colaboração e incentivo na realização desta dissertação de mestrado.

Ao *Prof. Pedro Augusto Furasté*, pela ajuda na padronização técnica do texto e revisão de linguagem.

Ao *Prof. Mário Wagner*, pela ajuda na análise estatística dos dados.

Ao *Sr. Marco Aurélio da Silva* que sempre me incentivou na realização deste trabalho e auxiliou nas diversas fases do curso de mestrado.

Ao Sr. *Luis Carlos Ribeiro* pelo inestimável empenho na digitação e editoração gráfica desta dissertação de mestrado.

Aos membros integrantes do *Serviço de Cirurgia Torácica* do *Hospital São Lucas da PUCRS*, local em que tive a singular oportunidade de aprender e admirar esta especialidade e que sempre será minha segunda casa.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE TABELAS	VIII
RESUMO	01
ABSTRACT	03
INTRODUÇÃO	05
OBJETIVOS	27
PACIENTES E MÉTODOS	29
RESULTADOS	47
DISCUSSÃO	59
CONCLUSÕES	80
OBRAS CONSULTADAS	82

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 . ILUSTRAÇÃO DAS REGIÕES NODAIS CONFORME <i>AMERICAN THORACIC SOCIETY 1983</i>	37
FIGURA 2 . MATERIAL DE MEDIASTINOSCOPIA	38
FIGURA 3 . TÉCNICA DE MEDIASTINOSCOPIA	40
FIGURA 4 . TÉCNICA DE MEDIASTINOSCOPIA	41
FIGURA 5 . TÉCNICA DE MEDIASTINOSCOPIA	41
FIGURA 6 . PROTOCOLO DE PESQUISA.....	46
FIGURA 7 . CURVA ROC (<i>Receiver Operator Characteristics</i>) PARA NÚMERO DE REGIÕES NODAIS ENVOLVIDAS NA SÉRIE ESTUDADA.....	54
FIGURA 8 . TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX: REGIÕES 2R E 2L	79
FIGURA 9 . TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX: REGIÕES 4R E 5	79

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 . Distribuição da série estudada quanto ao sexo.....	30
TABELA 2 . Tipo histológico da neoplasia na série	31
TABELA 3 . Distribuição anatômica da neoplasia na série	31
TABELA 4 . Procedimentos cirúrgicos realizados na série	33
TABELA 5 . Mapa ganglionar mediastinal proposto pela <i>American Thoracic Society (ATS)</i>	35
TABELA 6 . Estadiamento oncológico da série estudada. Carcinoma brônquico não de pequenas células	47
TABELA 7 . Distribuição de envolvimento nodal da série	48
TABELA 8 . Relação entre o envolvimento nodal e o tipo histológico da neoplasia na série estudada	49
TABELA 9 . Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tomografia computadorizada considerando gânglios mediastinais metastáticos quando maiores do que 1,5 cm em seu maior diâmetro. Carcinoma não de pequenas células (141pacientes).....	50
TABELA 10 . Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tomografia computadorizada distribuídos conforme a região nodal da série estudada	53
TABELA 11 . Dados para construção da curva ROC (Receiver Operator Characteristic curve) de acordo com o número de regiões nodais mediastinais envolvidas nas série estudada (141 Pacientes). Carcinoma não de pequenas células	54
TABELA 12 . Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tomografia computadorizada considerando os dois tipos histológicos das neoplasias de pulmão mais freqüentes na série	55
TABELA 13 . Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da mediastinoscopia em 118 pacientes.....	56
TABELA 14 . Tabela resumida dos resultados	58

RESUMO

Os objetivos da tomografia computadorizada de tórax pré-operatória na investigação dos pacientes com carcinoma brônquico são avaliar o tumor primário, o mediastino e outros possíveis comprometimentos extrapulmonares em pacientes com doença potencialmente ressecável. No período de janeiro de 1992 a dezembro de 1996, foram estudados 141 pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células internados no Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, buscando-se comparar achados entre tomografia computadorizada de tórax, mediastinoscopia com biópsia e toracotomia, no que se refere à avaliação dos gânglios linfáticos mediastinais em pacientes portadores de carcinomas brônquicos não de pequenas células. O principal objetivo do trabalho foi determinar o rendimento global e por regiões nodais da tomografia computadorizada de tórax. Usou-se como critério de normalidade para os gânglios um tamanho menor ou igual a 1,5 cm em seu maior eixo. A presença ou ausência de metástases ganglionares foram comprovadas por exame anatomopatológico através de mediastinoscopia e/ou toracotomia. A

série é constituída de 99 (70,3%) homens e 42 (29,9%) mulheres, com idades variando entre 32 e 79 anos (média 60,3 anos). Em relação às metástases nodais mediastinais, 67 pacientes (47,5%) não as apresentavam (N0), 29 (20,5%) tinham doença metastática ganglionar peribrônquica e/ou hilar ipsilateral (N1), 30 (21,2%) possuíam metástases mediastinais ipsilaterais e/ou subcarinais (N2) e 15 (10,6%) apresentavam doença metastática mediastinal e/ou hilar contralateral, escalênica ou supraclavicular (N3). A prevalência global de metástases nodais foi de 52,2%. A avaliação da presença de metástases ganglionares mediastinais pela tomografia computadorizada de tórax apresentou uma sensibilidade de 79,2%, uma especificidade de 52,2%, um valor preditivo positivo de 63,3%, e um valor preditivo negativo de 50,6%. As regiões com melhores valores de sensibilidade foram paratraqueal esquerda alta (2L), paratraqueal direita baixa (4R) e paratraqueal esquerda baixa (4L). As regiões nodais com melhores resultados de especificidade foram paratraqueal esquerda alta (2L), paratraqueal esquerda baixa (4L), paratraqueal direita alta (2R) e paratraqueal direita baixa (4R). No presente trabalho, a tomografia computadorizada de tórax mostrou constituir-se em importante ferramenta diagnóstica na detecção de anormalidades em gânglios mediastinais; entretanto, a natureza neoplásica ou não desses gânglios deve ser conferida por mediastinoscopia, ou até mesmo por toracotomia, a fim de que a correta decisão possa ser tomada quanto ao tratamento cirúrgico de pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células.

ABSTRACT

The goals of computed tomography of the thorax, before surgical intervention of patients with non small cell lung cancer are to evaluate the primary lesion, mediastinum and possible extrapulmonary involvement in patients with potentially resectable disease. From January, 1992 to December, 1996, 141 patients with non-small cell lung cancer were evaluated in the Thoracic Surgery Department of the Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, trying to compare findings among computed tomography, mediastinoscopy and thoracotomy, having in view the mediastinal lymph nodes in patients with non small cell lung cancer. The aim of the study was to determine the accuracy of the computed tomography globally and in each nodal station. A criteria of normality was used: 1,5 cm of diameter, or less, in the longest axis. The presence or absence of nodal metastasis was recorded by histopathological studies through mediastinoscopy and/or thoracotomy. The group was formed with 99 (70,3%) men and 42 (29,9%) women with the age range between 32 and 79 years old (average 60,3 years old). Considering the nodal metastasis, in 67 patients (47,5%) there were no evidence of regional

node metastasis (N0), 29 (20,5%) there were metastasis to ipsilateral peribronchial and/or hilar region lymph nodes (N1), 30 (21,2%) there were metastasis to ipsilateral mediastinal or subcarinal lymph nodes (N2) and 15 (10,6%) this serie found metastasis to contralateral mediastinal or hilar, or to scalene or supraclavicular lymph nodes (N3). The global prevalence of nodal metastasis was 52,2%. The global evaluation of the computed tomography showed a sensivity of 79,2%, a specificity of 52,2%, a positive predictable value of 63,3% and a negative predictable value of 50,6%. The stations which presented the best results considering sensivity were left upper paratracheal (2L), right lower paratracheal (4R) and left lower paratracheal (4L). The nodal stations with the best results considering the specificity were left upper paratracheal (2L), left lower paratracheal (4L), right upper paratracheal (2R) and, right lower paratracheal (4R). In this serie, the computed tomography of the thorax had shown an important diagnostic tool in detection of mediastinal lymph node anormalities. Nevertheless, the neoplastic nature or not of these lymph nodes must be checked through mediastinoscopy, or even through thoracotomy, in order to achieve the correct decision regarding the surgical treatment of patients with non small cell lung cancer.

INTRODUÇÃO

Desde a segunda década do século XX a incidência do câncer de pulmão vem aumentando de maneira alarmante em todos os países desenvolvidos e em desenvolvimento econômico. É, no momento, a causa mais comum de mortes causadas por câncer em homens e mulheres nos Estados Unidos da América, onde é responsável por 28% das causas de óbito por câncer. Os índices de mortalidade mais elevados desta doença são encontrados no Reino Unido (208). Landis e colegas (110) estimaram para o ano de 1998 uma incidência de 171.500 novos casos de neoplasia maligna de pulmão nos Estados Unidos da América, e um número de mortes de 93.100.

Inicialmente, o grande aumento da incidência do câncer de pulmão era verificado no sexo masculino, porém, no presente, um aumento mais rápido na incidência é observado entre mulheres. *The U. S. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* registrou uma tendência entre 1973 e 1990 de aumento na incidência de câncer de pulmão em mulheres de 110,5%, e de apenas 9,2% em homens. Embora o carcinoma de pulmão seja ainda mais

comum em homens, a relação de distribuição entre homens e mulheres é, atualmente, menor que 2:1 nos Estados Unidos da América, ao passo que a razão era de 8:1 há uma década atrás. No período de 1986 a 1990, observou-se a diminuição da incidência de 4,4% em homens e um aumento de 6,2% em mulheres. As taxas de incidência relacionados com a idade específica demonstram um declínio nos homens com menos de 65 anos (- 3,7%) desde 1973, e um aumento de 19,4% em homens com mais de 65 anos. Em contraste, as mesmas taxas de incidência nas mulheres mostram um aumento entre as mais jovens (64,4%) e nas mulheres com mais de 65 anos (182%).

O Ministério da Saúde do Brasil publicou, através da Coordenação de Informação e Análise de Situação de Saúde (CIASS), do Centro Nacional de Epidemiologia (CENAPI) e da Fundação Nacional de Saúde (FNS), em 1997, um estudo da mortalidade no País, referente ao ano de 1994: as neoplasias foram a quarta causa de mortalidade em um total de 96.404 pessoas, perfazendo um total de 10,8% de todas as mortes. As neoplasias malignas da traquéia, brônquios e pulmões, as quais estão unificadas no mesmo código para a análise estatística, foram responsáveis neste período por 11.916 (12,7%) óbitos devidos a tumores malignos, representando a neoplasia com o maior número de mortes. A região Sul do país entrou com um total de 21.447 óbitos (15,18%), sendo a segunda causa de mortes, ultrapassada somente pelas doenças do aparelho circulatório. Avaliadas as neoplasias malignas de traquéia, brônquios e pulmões, perfizeram um total de 3.316 (15,8%), sendo provocadoras

do maior número de óbitos. No Rio Grande do Sul, segundo informações do Ministério da Saúde - DATASUS - no ano de 1995, as neoplasias malignas foram responsáveis por 11.252 óbitos (17,9%) sendo a segunda causa de mortalidade, novamente ultrapassada somente pelas doenças cardiovasculares. As neoplasias originárias da traquéia, brônquios e pulmões, no ano de 1995, causaram 2.056 óbitos, sendo responsáveis pelo maior número de mortes por neoplasias. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa para 1997 foi de 11.950 óbitos por câncer de pulmão no país, e projetando aproximadamente 20000 óbitos para o ano de 1999. A estimativa de número de óbitos e da taxa bruta de mortalidade do câncer de pulmão para 1999 foi de 14.800 óbitos (18,89/100.000) em homens e de 4.800 óbitos (6,04/100.000) em mulheres.

O aumento na freqüência mundial da doença em ambos os sexos tem sido associada com a introdução de certos fatores ambientais prevalentes no século XX: tabagismo, poluição do ar urbano e exposição industrial específica. Sem dúvida, o uso do tabaco é, de longe, o maior fator de risco associado ao câncer de pulmão, sendo implicado em 85% das mortes por esta neoplasia. Os padrões de incidência e mortalidade seguem, após um período de latência de 20 anos ou mais, o padrão temporal do uso do tabaco. Nos idosos dos Estados Unidos, o câncer de pulmão tem deslocado a doença coronariana como causa de óbitos entre os fumantes (208). O risco de morte devido à neoplasia de pulmão está associado com a duração, número e tipo de tabaco utilizado

diariamente ou com um padrão regular. A exposição a outros carcinógenos ocupacionais ou do meio ambiente podem interagir com o uso do tabaco e influenciar a direção da incidência e da mortalidade.

A ressecção cirúrgica é o tratamento mais efetivo para o carcinoma de pulmão não de pequenas células, mesmo que a cirurgia só seja aplicável em menos de 25% de todos os novos casos diagnosticados. Os candidatos à cirurgia são aqueles em que o estadiamento mostra o paciente se encontrar nos estádios I ou II, e em uma pequena parcela dos pacientes no estágio III (IIIA). Somente em situações excepcionais os pacientes com classificação IIIB ou IV podem ser considerados potencialmente cirúrgicos.

O estágio clínico do tumor e o estado funcional do paciente determinam a possibilidade e a aplicabilidade da ressecção cirúrgica como método primário de tratamento. O uso de terapia adjuvante, antes ou após o tratamento cirúrgico, influenciam o número real de pacientes que são submetidos à ressecção cirúrgica. Uma ressecção *incompleta* do tumor durante a toracotomia ou uma toracotomia com achados de inoperabilidade são situações que devem ser evitadas.

Os carcinomas de pulmão não de pequenas células constituem um grupo biologicamente heterogêneo com uma variedade de apresentações clínicas e de resultados terapêuticos. A necessidade de identificar estes grupos de pacientes

com prognósticos diferentes no sentido de melhor planejar o tratamento levou ao desenvolvimento do sistema de estadiamento. O primeiro sistema de estadiamento foi proposto há 50 anos atrás por Denoix. Este sistema propunha a classificação da extensão anatômica baseada nas características do tumor primário (localização, tamanho, invasão de estruturas adjacentes), e envolvimento metastático de gânglios linfáticos e de outros órgãos distantes. Em 1974, *the American Joint Committee for Cancer Staging and End-results Reporting Task Force on Lung* (2) aprimorou este sistema e anunciou o estadiamento para o câncer de pulmão, que tem sido revisado e atualizado desde então.

As funções mais importantes do sistema de estadiamento são estimar com relativa acurácia o prognóstico e guiar as decisões de tratamento. A aplicação do sistema estadiamento tem sido fator importante na determinação do prognóstico do carcinoma de pulmão não de pequenas células. Além disto, um sistema estadiamento único facilita a comunicação entre os investigadores, fazendo com que seja possível a comparação entre os diversos estudos clínicos. Entretanto, sabe-se que entre pacientes classificados dentro de um estágio semelhante, poderá haver disparidades nos resultados finais, mesmo recebendo tratamento idêntico. A fim de permitir uma predição melhor no prognóstico dos pacientes que se encontram na mesma subdivisão, novas pesquisas estão direcionadas para avaliação de marcadores biológicos celulares e moleculares de células cancerígenas como indicadores prognósticos.

O estadiamento oncológico é determinado basicamente pelo grau de disseminação das metástases, linfáticas e/ou hemáticas. A avaliação dos linfonodos mediastinais é, assim, de fundamental importância durante o processo de estadiamento do paciente, definindo o prognóstico e indicando se o tratamento poderá ser cirúrgico. Para muitos pacientes que possuem manifestações intratorácicas extrapulmonares e em todos aqueles que têm doença metastática, com raras exceções, a cirurgia não é indicada. Geralmente a doença neoplásica intratorácica extrapulmonar é representada pela extensão direta do tumor primário para outros compartimentos (T4) ou pelo envolvimento metastático ganglionar extracapsular (N2 ou N3). Nenhum destes pacientes, como regra, são candidatos à cirurgia. O envolvimento dos linfonodos hilares distingue os estádios I e II. Considera-se o paciente N0 aquele com ausência de doença metastática ganglionar, e o paciente N1 tem doença metastática peribrônquica ou hilar. A presença de doença N1 afeta adversamente o prognóstico. A sobrevida em 1 ano dos pacientes portadores de carcinomas não de pequenas células nos estádios clínicos IA e IB é de 65,3%; já os pacientes relacionados nos estádios IIA e IIB apresentam sobrevida em de 53,1% (146).

Há uma considerável controvérsia se a cirurgia deve ser aplicada em pacientes com diagnóstico de doença mediastinal ipsilateral ao tumor primário - N2 - descobertos antes da toracotomia – em uma exploração mediastinal positiva para neoplasia. Uma abordagem racional deste problema é considerar

os pacientes com doença N2 em apenas uma região nodal, preferencialmente com doença em um linfonodo sem invasão capsular ou fixação a estruturas vizinhas. Patterson (167) e Cybulsky (33), embora com diferentes abordagens, são favoráveis à opinião de que doença metastática na janela aortopulmonar constitui o local mais propício para uma abordagem cirúrgica agressiva inicial. Pacientes com doença na região subcarinal - e tumor primário no pulmão esquerdo - respondem insatisfatoriamente e não devem ser considerados cirúrgicos. No caso de doença N2 extensa, doença N2 em outros locais ou doença N3 descoberta na exploração mediastinal pré-toracotomia contra-indicam a ressecção cirúrgica. Os pacientes não considerados candidatos à cirurgia devem ser tratados apropriadamente - programa com terapia neoadjuvante ou protocolo com radioterapia.

O clássico trabalho de Pearson e colaboradores (171) identificou dois subgrupos de pacientes com doença N2 com estadiamento IIIA, todos com mediastinoscopia realizada pré-operatoriamente. A mediastinoscopia demonstrou metástase nodal em 79 pacientes. Os 62 pacientes restantes que tiveram a mediastinoscopia negativa para metástase nodal, mas que apresentaram metástase à toracotomia, foram re-estadiados pós-operatoriamente. Apesar dos índices de ressecção completa similares, a taxa de sobrevivência em 5 anos foi mais baixa para os pacientes com doença N2 descoberta na mediastinoscopia do que para aqueles que tiveram o diagnóstico de metástase após a toracotomia. A avaliação de todo o grupo demonstrou uma

sobrevida de 5 anos de apenas 9% para os pacientes com doença metastática descoberta durante a mediastinoscopia, e de 24% para os pacientes com mediastinoscopia negativa e doença N2 descoberta à toracotomia.

Martini e colegas (132) demonstraram que a presença de lesões N2 afeta adversamente a probabilidade de ressecção completa. Pacientes considerados N0 ou N1 após a mediastinoscopia, e que foram re-estadiados depois da toracotomia para doença N2, apresentaram índices de ressecção completa de 53%. Já os pacientes com doença N2 diagnosticados na mediastinoscopia obtiveram índices de ressecção completa de apenas 18%. A sobrevivência em 5 anos do primeiro grupo foi de 34% e de 9% para o segundo grupo citado.

Estes dois estudos levaram alguns investigadores a constatar que os pobres resultados entre os pacientes com doença N2 descoberta na investigação mediastinal pré-toracotomia tornavam inviável a tentativa de ressecção cirúrgica extensa, com objetivos curativos, mesmo nos pacientes em que a cirurgia era realizável tecnicamente. Todavia, qualquer conclusão baseada nestes dados deveria considerar que muitos pacientes não realizaram mediastinoscopia, e que aqueles pacientes avaliados no período de 1974 a 1984 foram estadiados sem o benefício da tomografia computadorizada de tórax. Também é digno de nota que a maioria dos pacientes receberam radioterapia no pós-operatório.

Um recente estudo de Suzuki e colaboradores (218) apontou uma sobrevida global de 27% em 5 anos em pacientes com diagnóstico de doença N2; na análise multivariada desse material, foram descritos quatro fatores prognósticos desfavoráveis relevantes: estado N2 clínico, ressecção incompleta, tumor de grande volume e vários sítios nodais comprometidos por doença metastática. Por estes resultados, constatou-se que os pacientes com doença N2 diagnosticada no estadiamento clínico e ao exame anatomopatológico tiveram uma sobrevida em 5 anos de 5%; já os pacientes sem evidência de doença mediastinal metastática lograram uma sobrevida de 57% em 5 anos. Outros estudos de pacientes com doença mediastinal metastática, especialmente aqueles com gânglios comprometidos ipsilaterais à lesão (N2), mostraram resultados pouco animadores, desencorajando o emprego da cirurgia como modalidade de tratamento. Diversos ensaios multidisciplinares encontram-se avaliando o uso de quimioterapia pré-operatória em pacientes N2 descobertos na investigação invasiva do mediastino. Os resultados iniciais mostram-se animadores, embora menos de 1% dos pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão se encontrem participando desses estudos (104).

A primeira técnica formal e ampla de estadiamento do carcinoma brônquico foi descrita por Daniels, em 1949 (37). Envolve a biópsia dos gânglios pré-escalênicos, principalmente os linfonodos do ângulo júbulo-subclávio. A técnica preconizada por Daniels era realizada através de anestesia local. Logo se notou que, nesse procedimento, principalmente em casos de câncer de

pulmão, uma biópsia negativa para a presença de metástases ganglionares não significava a inexistência de metástases no mediastino. Harken e colaboradores (77) utilizaram a idéia da exploração digital descrita por Daniels e a estenderam à região superior do mediastino partindo da área escalênica. Eles usaram um laringoscópio com afastador e uma fonte de luz para visualizar e obter biópsias das regiões paratraqueais. Com isto, o número de biópsias positivas para neoplasia aumentou em torno de 40% nos pacientes que não tinham gânglios palpáveis na região cervical eram comparados com os encontrados em pacientes submetidos apenas à exploração da região escalênica. Entretanto, a técnica de Harken não foi amplamente utilizada, pois requeria uma desagradável exposição cervical bilateral para a completa exploração do mediastino, realizada sob anestesia local. Em 1955, Radner (181) mostrou que uma incisão cervical única na linha média do pescoço poderia propiciar um acesso adequado às regiões paratraqueais.

Em 1959, Carlens (24) descreveu o procedimento da mediastinoscopia. Esta técnica preconizava os seguintes pontos-chaves: 1) incisão cervical mediana única; 2) dissecação digital através dos planos cérvico-mediastinais anatomicamente contínuos, criando um túnel; 3) uso de um espéculo iluminado - mediastinoscópio - especificamente projetado para auxiliar a dissecação e biópsia visual direta através do "túnel" criado no espaço cérvico-mediastinal e 4) uso de anestesia geral com intubação endotraqueal. Esta técnica foi rapidamente difundida da Suécia para a Europa e resto do mundo, tornando-se

um significativo avanço no manejo do câncer de pulmão, já que fornecia, pela primeira vez, uma segura avaliação pré-operatória da existência e da extensão da doença metastática mediastinal. A mediastinoscopia estabeleceu uma maneira prática para determinação do “N” da classificação TNM, e até os dias de hoje permanece como padrão áureo do diagnóstico do envolvimento neoplásico do mediastino. As taxas de morbi-mortalidade sempre foram bastante baixas, variando de 0,5 a 2,3%, e tal fato fez com que a mediastinoscopia adquirisse cada vez mais adeptos, sendo realizada, em algumas séries descritas, como procedimento ambulatorial.

Entretanto, logo se tornou aparente que o procedimento de Carlens não era perfeito, apresentando alguns pontos cegos, principalmente as regiões da janela aortopulmonar (5) e mediastinal anterior (6). Além disso, há situações, embora raras, de contra-indicação absoluta para a execução da mediastinoscopia. Elas incluem artrite cervical severa, que impossibilita a extensão cervical, e pacientes pequenos - recém-nascidos e crianças menores - nos quais não há espaço suficiente para inserção do aparelho.

A mediastinotomia anterior foi introduzida, em 1966, por McNeill e Chamberlain (137) como um método destinado a estabelecer diagnóstico e ressecabilidade de tumores envolvendo o lobo superior do pulmão esquerdo e o mediastino ântero-superior. Esta técnica se tornou um complemento da mediastinoscopia preconizada por Carlens. Com tal procedimento, Chamberlain

acreditava que poderia evitar uma toracotomia desnecessária em pacientes com suspeita de carcinoma brônquico irressecável através da possibilidade de biopsiar linfonodos da janela aortopulmonar e hilares, assim como acessar estruturas do mediastino anterior. Em sua série original, 44 pacientes foram submetidos ao procedimento entre 1956 e 1965. As indicações mais comuns foram: 1) confirmação tissular pré-irradiação ou antes do uso de drogas citotóxicas; 2) investigar doença hilar ou mediastinal bilateral; e 3) avaliar o mediastino e o parênquima pulmonar contralaterais.

Uma série de Deneffe e colaboradores (38), publicada antes da era da tomografia computadorizada, abrangia 45 mediastinotomias paraesternais em pacientes com presumível carcinoma de pulmão à esquerda (19 centrais e 26 periféricos) com um mediastino clinicamente negativo; 28,9% destes procedimentos demonstraram doença metastática em regiões nodais consideradas N2. O estudo demonstrou uma incidência de 7,6% de exame falso-negativo em relação aos linfonodos posteriores da janela aortopulmonar. O autor concluiu que a mediastinotomia paraesternal deveria ser realizada em pacientes com tumores no lobo superior do pulmão esquerdo.

Page e colaboradores (165) relataram uma série de 22 pacientes com tumor no lobo superior esquerdo, os quais foram avaliados por mediastinoscopia cervical e mediastinotomia paraesternal. Considerando que todas as biópsias obtidas na mediastinoscopia foram negativas, enquanto que 13 de 22

espécimes fornecidos pelo procedimento paraesternal foram positivas para malignidade, e que apenas 1 paciente apresentou falso-negativo, o autor concluiu que o índice de ressecabilidade aumentara de 41% para 72% no grupo que foi submetido à mediastinotomia paraesternal no pré-operatório. Em um trabalho semelhante, Lacquet e colaboradores (108) estudaram dois grupos de pacientes: no primeiro grupo foi realizada apenas a mediastinoscopia, e no outro, a mediastinoscopia cervical associada à mediastinotomia paraesternal. Este estudo mostrou uma taxa de ressecabilidade no primeiro grupo de 79,4%, enquanto os pacientes submetidos às duas modalidades apresentaram uma taxa de 96,5%, demonstrando que a mediastinotomia contribuía para diminuir o número de toracotomias desnecessárias ou de ressecções incompletas.

Deslauriers e colaboradores (39) descreveram uma técnica de exploração do mediastino e cavidades torácicas, bilateralmente, denominada mediastino-pleuroscopia. Este procedimento usava a mesma incisão cervical descrita por Carlens.

Em 1983, Wang e Terry (238) publicaram sua experiência com uma nova técnica de investigação dos gânglios mediastinais. Através de broncoscopia flexível, realizava-se uma biópsia transbrônquica. Este procedimento de investigação estava indicado para pacientes com mediastino radiologicamente normal e que durante a broncoscopia eram identificadas alterações como alargamento da carina traqueal e distorção da anatomia brônquica, causada por

aumento de tamanho ganglionar. Os dois primeiros estudos de Wang demonstraram a eficácia e a segurança da biópsia transbrônquica por broncoscopia flexível. Os vários estudos realizados em instituições educacionais e hospitais comunitários forneceram dados adicionais. Estudos subsequentes, usando diversos calibres de agulhas, chegaram a uma sensibilidade de 80 a 85 % (193,234,238).

Entre as limitações da biópsia transbrônquica, há a impossibilidade de distinguir entre doença intra ou extranodal que é dado importante, de valor prognóstico no estadiamento.

O termo mediastinoscopia estendida foi inicialmente usado por Kirschner, em 1971 (98). A técnica descrita visava ao acesso do mediastino anterior, a fim de obter biópsias de lesões originárias desta região. Ginsberg e colaboradores (64) publicaram sua experiência com a mediastinoscopia cervical estendida como método de estadiamento do carcinoma de pulmão do lobo superior esquerdo, com especial consideração dos gânglios subaórticos (5) e mediastinais anteriores (6). Esta técnica foi desenvolvida devido à insatisfação com a exposição do campo, a aparência cicatricial e morbidade associadas ao procedimento de Chamberlain. A mediastinoscopia cervical estendida tem sido utilizada quase exclusivamente para o estadiamento dos tumores pulmonares do lado esquerdo, sempre em associação com a mediastinoscopia cervical descrita por Carless. A técnica é mais usada para tumores do lobo superior do pulmão

esquerdo, porém, quando indicada pelos métodos radiológicos, também é realizada para lesões do lobo inferior esquerdo, principalmente do segmento superior.

A série inicial de Ginsberg incluiu 100 pacientes com lesão do lobo superior esquerdo, sem considerar os achados da tomografia computadorizada. Esta série encontrou envolvimento mediastinal das regiões anterior e/ou subaórtica em 20% dos casos; em 13 pacientes foi detectada metástase ganglionar em somente um ou outro compartimento. Após a mediastinoscopia cervical estendida, foi determinado que 75 dos 100 pacientes poderiam ir à ressecção completa do tumor.

Em mãos experientes, as complicações da mediastinoscopia e da mediastinotomia são raras (1 a 2%); entretanto, elas, quando ocorrem, são potencialmente catastróficas. Puhakka (180) publicou uma revisão de 2021 mediastinoscopias com uma taxa de morbidade de 2,3%, sem ocorrência de óbitos. Somente 10 pacientes (0,5%) apresentaram complicações maiores: 4 pacientes com hemorragia; 3 com ruptura de traquéia; e 3 com infecção de ferida operatória. Em mais de 20.000 pacientes que realizaram mediastinoscopia (séries estudadas e experiências individuais), as complicações não ultrapassam 2,5% e a mortalidade encontra-se abaixo de 0,5% (7,56,180,197,229,231) .

O desenvolvimento da toracoscopia no início de década de 90 desencadeou uma série de procedimentos para avaliação das lesões neoplásicas primárias e dos gânglios mediastinais. Os cirurgiões que defendiam este método de investigação sugeriam que esta técnica era satisfatória para avaliação dos linfonodos mediastinais. A técnica é apropriada para investigação dos linfonodos aumentados ou com suspeita de malignidade nas cadeias inferiores. Lewis e colegas (116) e Landreneau (111) sugerem a importância da toracoscopia vídeo-assistida na avaliação dos gânglios da janela aortopulmonar e os localizados na região posterior da área subcarinal. De uma certa forma, segundo Landreneau, este procedimento pode substituir o uso da mediastinotomia anterior - procedimento de Chamberlain - para avaliar a região da janela aortopulmonar. Lewis também sugere o uso da toracoscopia vídeo-assistida anteriormente à toracotomia com o intuito de investigar semeadura tumoral na pleura parietal ou envolvimento de estruturas além da pleura visceral não visualizadas ou insuspeitadas previamente. Naruke e colaboradores (153) descreveram, em 1993, as suas primeiras experiências com o uso da toracoscopia no estadiamento do câncer de pulmão. Muitos autores posteriormente também relataram suas experiências; a maioria com associação à mediastinoscopia cervical, deixando para a toracoscopia vídeo-assistida a investigação dos gânglios da janela aortopulmonar, subcarinais posteriores e hilares (203).

A toracoscopia vídeo-assistida traz como adicional vantagem a possibilidade de realizarem-se manobras de dissecação cirúrgica quando há suspeita de contato, compressão ou invasão de estruturas hilares ou mediastinais pelo tumor. Roviato e colaboradores (192) mostraram que em 8,3% das vezes estas constituíam a causa da inoperabilidade.

O desenvolvimento da ressonância nuclear magnética tem, desde o final da década de 70, gerado considerável interesse por ser um método seguro de obter imagens do corpo humano sem expô-lo à radiação X. Vários estudos demonstraram sua alta sensibilidade em detectar alterações patológicas no ser humano. A ressonância nuclear magnética produz uma inigualável resolução no contraste tissular e uma excelente separação entre vasos sangüíneos e tecidos moles. A ressonância nuclear magnética mostra-se mais sensível e acurada na avaliação de invasão de parede torácica, especialmente em lesões do ápice do pulmão. Esta habilidade é evidente não somente na identificação de invasão da parede, mas na avaliação de múltiplas estruturas que podem ser acometidas localmente, *i.e.* vasos sangüíneos, plexo braquial, corpo vertebral e canal medular. Já quanto à avaliação do comprometimento da pleura mediastinal ela não apresenta vantagens sobre a tomografia computadorizada. O pericárdio e o diafragma são estruturas anatômicas nas quais a ressonância nuclear magnética pode ser útil na detecção de seu envolvimento, entretanto, até a presente data, não há estudos especialmente dedicados a estas estruturas. A demonstração das relações do tumor com a árvore brônquica são de extrema importância no

estadiamento e no plano cirúrgico. A tomografia computadorizada, quando usada com apropriadas técnicas, é superior à ressonância nuclear magnética no estudo de lesões endobrônquicas (9, 29, 63, 66, 82, 96, 101, 133, 165, 167, 177, 223, 241, 243 , 244).

A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética têm mostrado uma acurácia de cerca de 60% no que se refere à natureza das lesões intratorácicas. Assim, dependendo do grau de envolvimento, o paciente não deve ser privado de um tratamento cirúrgico, com base tão somente em tais achados de imagem. Os estudos de imagem, todavia, podem direcionar uma exploração cirúrgica mais limitada a fim de evitar-se que pacientes com doença irrissecável sejam submetidos a cirurgias mais extensas. Esperava-se que a ressonância nuclear magnética trouxesse melhorias na avaliação dos gânglios mediastinais, pela sua capacidade de definir alterações nos tecidos através de sua característica funcional de sinal-intensidade. Esta expectativa, entretanto, não se concretizou. Glazer e colaboradores (66) mostraram que há uma considerável imbricação na avaliação de malignidade dos linfonodos mediastinais. A controvérsia de qual o eixo e qual o tamanho do gânglio considerado maligno não foi melhor resolvida com a introdução da ressonância nuclear magnética. Webb e colaboradores (241,243) definem que, se for considerado apenas o tamanho do linfonodo mediastinal como critério único de metástase, a ressonância nuclear magnética não se apresenta melhor que a tomografia computadorizada.

A ressonância nuclear magnética e a tomografia computadorizada possuem algumas diferenças que devem ser realçadas. Devido à má resolução espacial da ressonância nuclear magnética, os linfonodos pequenos, que são bem definidos na tomografia computadorizada, podem aparecer como uma grande massa mediastinal, levando a uma errada interpretação de alargamento nodal. Além disso, a ressonância nuclear magnética não consegue identificar calcificação; portanto, gânglios benignos aumentados com calcificação no interior podem ser erroneamente considerados como malignos. Por outro lado, a ressonância nuclear magnética tem potenciais vantagens na avaliação das regiões das janelas aortopulmonar e subcarinal, já que ela tem a possibilidade de investigar o plano coronal (9,29,82).

A ultra-sonografia trans-esofágica pode ser particularmente válida na identificação de gânglios aumentados nas regiões mais inferiores do mediastino (regiões subcarinal-7, para-esofágica-8, e do ligamento pulmonar-9) e na região para-aórtica (5). A combinação de ultra-sonografia endoscópica e biópsia transbrônquica por agulha permite coletar fragmentos das regiões acima mencionadas, conseguindo uma acurácia quanto à natureza das lesões de até 89% (209). A ultra-sonografia trans-esofágica e a biópsia transbrônquica por agulha são um complemento para a mediastinoscopia cervical e a toracoscopia. Estes procedimentos para diagnóstico e estadiamento podem ser menos

dispendiosos na investigação da neoplasia brônquica quando utilizados nas situações corretas (92,99,100,114,151,160,173,209,250).

Os estudos do mediastino empregando emissão de fótons - *Gallium 67* e *Tallium 201* - têm sido realizados já por alguns anos, com resultados diversos. Embora o *Gallium 67* tenha obtido uma substancial popularidade na era pré-tomografia computadorizada, o seu uso declinou com a disponibilidade desta. O *Gallium 67*, entretanto, pode detectar vários tumores com foco primário pulmonar e mediastinais metastáticos. A relativa baixa capacidade do *Gallium 67* em detectar câncer de pulmão com menos de 2,0 cm de diâmetro, e a possibilidade de ser captado também por gânglios inflamatórios, diminuem a sensibilidade e a especificidade do método. O *Tallium 201*, um análogo do potássio, acumula-se nas células cancerígenas viáveis, e pode demonstrar carcinomas pulmonares com diâmetros maiores que 1,5 cm. A sensibilidade para lesões menores, todavia, já não se mostra tão boa. Em estudos que utilizaram principalmente a imagem plana, a sensibilidade do *Tallium 201* para tumores primários de pulmão foi de 86%, porém somente uma pequena fração de gânglios mediastinais metastáticos foi detectada. Estes resultados mostram que o *Tallium 201*, principalmente com imagens planares, possui um valor limitado no estadiamento do Câncer de pulmão (12,18,20,58,107, 125,195,199,227).

Com o uso de tomografia com emissão de pósitron, podem-se criar imagens tridimensionais com uma gama-câmara rotatória ao redor do paciente

enquanto os dados são coletados e processados em um computador, criando-se múltiplas imagens tomográficas em um de vários planos possíveis. Esta técnica baseia-se primariamente nas características metabólicas do tecido, utilizando-as para o diagnóstico da doença, podendo identificar alterações em células neoplásicas como aumento de transporte de aminoácidos durante a síntese proteica e acelerado metabolismo da glicose. Vários estudos demonstram que o uso da tomografia com emissão de pósitron em associação com a tomografia computadorizada aumenta a acurácia dos métodos não-invasivos; entretanto, há ainda um considerável número de falso-negativos, o que sugere que a tomografia com emissão de pósitrons, mesmo em associação com outras técnicas de imagem, não devem suplantam a confirmação histológica da neoplasia. Além disso, o alto custo desta investigação ainda inviabiliza a sua utilização rotineira em larga escala (27,56,76,85,89,106,153,196,226,228, 253).

A concepção de imagens dos tumores com anticorpos monoclonais contra com um antígeno tumoral específico tem sido alvo de intensivo estudo em grandes centros de pesquisa. Atualmente não há, ainda, nenhum anticorpo monoclonal aprovado pelo *Food and Drug Administration FDA* para o uso em seres humanos. Em carcinomas de pulmão, não de pequenas células, vários estudos têm demonstrado que tumores primários podem ser identificados por esta técnica com uma sensibilidade entre 75 a 100%, embora algum acúmulo deste marcador possa ser encontrado em tecidos benignos, levando a índices de especificidade entre 25 a 75%; e há ainda dificuldade em detectarem-se

tumores menores que 2cm de diâmetro. Assim, embora factível, esta técnica não parece ser particularmente útil para a avaliação de nódulos primários de pulmão (95,103).

OBJETIVOS

Objetivo principal

Verificar o rendimento da tomografia computadorizada de tórax na detecção de metástases ganglionares mediastinais em pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células.

Objetivos secundários

Analisar o rendimento da tomografia computadorizada de tórax na avaliação de gânglios mediastinais de pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células por regiões nodais.

Avaliar o rendimento da mediastinoscopia na investigação de gânglios mediastinais em pacientes com diagnóstico de carcinoma brônquico não de pequenas células.

Identificar as regiões mais problemáticas na análise dos gânglios mediastinais em pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células.

PACIENTES E MÉTODOS

No período de janeiro de 1992 a dezembro de 1996 foram estudados prospectivamente todos os pacientes com diagnóstico de carcinoma de pulmão não de pequenas células atendidos no Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), os quais realizaram tomografia computadorizada de tórax previamente aos procedimentos cirúrgicos de estadiamento - mediastinoscopia - e/ou de tratamento operatório definitivo - toracotomia.

A série inicial constou de 236 pacientes, dos quais 141 foram incluídos no presente trabalho. Os critérios de inclusão foram a realização de tomografia computadorizada de tórax previamente aos procedimentos invasivos; interpretação dos exames tomográficos pelos radiologistas integrantes do Serviço de Radiologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); confirmação do diagnóstico histológico de carcinoma brônquico não de pequenas células; realização de mediastinoscopia e toracotomia no serviço de cirurgia torácica do Hospital São Lucas da Pontifícia

Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) ; análise das peças histológicas e citológicas no Serviço de Anatomia Patológica e Citologia da PUCRS; ausência de tratamento oncológico prévio.

Dos 141 pacientes estudados 99 (70,3%) eram do sexo masculino e 42 (29,8%) do sexo feminino (TABELA 1).

TABELA 1 - Distribuição da série estudada quanto ao sexo.

SEXO	FREQÜÊNCIA	%
masculino	99	70,3%
feminino	42	29,7%
TOTAL	141	100%

A idade dos pacientes variou dos 32 aos 79 anos, com uma média de 60,3 anos e uma mediana de 65,8 anos.

Os tipos histológicos identificados nesta série foram os seguintes: 74 (52,5%) pacientes com carcinoma escamoso, 51 (36,2%) com adenocarcinoma e suas subdivisões e 16 (11,3%) pacientes com carcinoma indiferenciado de grandes células, excluíram-se os casos de carcinoma brônquico de pequenas células (TABELA 2).

TABELA 2 - Tipo histológico da neoplasia na série.

TIPO HISTOLÓGICO	N	%
carcinoma escamoso	74	52,5%
adenocarcinoma	51	36,2%
carcinoma indiferenciado	16	11,3%
TOTAL	141	100,0%

A localização da neoplasia mostrou uma freqüência maior no pulmão direito com 83 (58,9%) casos e 58 (41,1%) no pulmão esquerdo. O lobo superior direito foi o que se apresentou mais acometido por lesões neoplásicas, em 53 (37,5%) pacientes, seguido pelo lobo superior esquerdo 33 (23,4%), lobo inferior direito com 21 (14,9%) casos, brônquio principal esquerdo 15 (10,6%), lobo inferior esquerdo 10 (7,1%), lobo médio 5 (3,5%) e brônquio principal direito com 4 (2,8%). (TABELA 3).

TABELA 3 - Distribuição anatômica da neoplasia na série.

LOCALIZAÇÃO	N	%
lobo superior direito	53	37,5%
lobo superior esquerdo	33	23,4%
lobo médio	05	3,5%
lobo inferior direito	21	14,9%
lobo inferior esquerdo	10	7,2%
brônquio principal direito	04	2,9%
brônquio principal esquerdo	15	10,6%
TOTAL	141	100%

Os procedimentos cirúrgicos realizados nesta série através de toracotomia foram em número de 103. A lobectomia superior direita foi efetuada em 26 (18,4%) pacientes, lobectomia média em 4 (2,8%), lobectomia inferior direita em 9 (6,4%), bilobectomia superior e média em 4 (2,8%), bilobectomia inferior e média em 3 (2,1%), pneumonectomia direita em 13 (9,2%). As cirurgias à esquerda foram as seguintes: lobectomia superior em 22 (15,6%) pacientes, lobectomia inferior em 7 (4,9%), pneumonectomia em 12 (8,5%), segmentectomia em 1 (0,7%). Em 2 (1,4%) pacientes realizou-se toracotomia exploradora, nos quais encontraram-se múltiplos implantes metastáticos pleurais sem evidência radiológica de outras alterações.

A mediastinoscopia foi efetuada em 118 pacientes. Em 38 (26,9%) pacientes não foi seguida de toracotomia porque o próprio procedimento já evidenciou a presença de doença ganglionar mediastinal metastática, contraindicando, assim, a continuidade do tratamento cirúrgico. A mediastinoscopia não foi realizada em 23 (16,3%) pacientes, os quais eram portadores de pequenos nódulos solitários de pulmão, indo diretamente à toracotomia. A TABELA 4 resume os procedimentos cirúrgicos efetuados.

TABELA 4 - Procedimentos cirúrgicos realizados na série.

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	FREQÜÊNCIA	%
lobectomia superior direita	26	18,4%
lobectomia média	4	2,9%
lobectomia inferior direita	9	6,4%
bilobectomia superior e média	4	2,8%
bilobectomia inferior e média	3	2,1%
pneumonectomia direita	13	9,2%
lobectomia superior esquerda	22	15,7%
lobectomia inferior esquerda	7	4,9%
pneumonectomia esquerda	12	8,5%
segmentectomia pulmonar	1	0,8%
toracotomia exploradora	2	1,4%
mediastinoscopia exclusiva	38	26,9%
TOTAL	141	100%

O total de gânglios mediastino-pulmonares biopsiados - através de mediastinoscopia e/ou toracotomia - em toda a série foi de 1527, o que leva a uma média de 10,83 gânglios por paciente.

A maioria das tomografias computadorizadas foram realizadas no Hospital São Lucas da PUCRS (80,9%) em um aparelho Toshiba 600S. O exame era conduzido em decúbito dorsal., com os cortes efetuados durante a inspiração máxima do paciente. Na avaliação do mediastino havia filtro para partes moles; durante a avaliação do parênquima pulmonar o filtro usado foi para

ossos. O tempo de corte para o parênquima pulmonar era de 1,8 segundos e para o mediastino de 3,0 segundos. Os campos de visão usados foram pequeno, médio e grande. A espessura e intervalo do corte para o tecido pulmonar e do mediastino foram de 10 milímetros e 5 ou 10 milímetros, respectivamente. Em áreas que necessitaram de melhor definição, usaram-se espessura dos cortes e intervalos entre eles de 1 a 2 milímetros com mAs mais elevado. Foi usado contraste endovenoso *Hypaque 50%* fabricado pela *Sanofi Winthrop Farmacêutica Ltda (Brasil)* quando foi julgado necessário. A equipe de radiologistas era constituída de 4 médicos - J.R.H.F., J.F.V., J.W., M.R. Em 27(19,1%)casos as tomografias computadorizadas foram obtidas em outro serviço de radiologia, porém estavam de acordo com as normas preestabelecidas para inclusão no trabalho e foram revisadas por pelo menos um integrante do grupo de radiologistas do Hospital São Lucas da PUCRS.

A classificação dos gânglios mediastinais seguiu os critérios da *American Thoracic Society (ATS)*, 1983. A definição do local dos linfonodos visualizados na tomografia computadorizada, mediastinoscopia e toracotomia foram baseados nessa classificação (TABELA 5).

**TABELA 5 - MAPA GANGLIONAR MEDIASTINAL PROPOSTO
PELA AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1983.**

REGIÃO NODAL	DEFINIÇÃO ANATÔMICA
Paratraqueal direito alto (2R)	Gânglios à direita da linha média, entre a intersecção a margem caudal da artéria braquiocefálica (inominada) com a traquéia e o ápice do pulmão ou sobre o nível do arco aórtico.
Paratraqueal esquerdo alto (2L)	Gânglios à esquerda da linha média da traquéia entre o topo do arco aórtico e o ápice do pulmão.
Paratraqueal direito baixo (4R)	Gânglios à direita da linha média da traquéia, entre a borda cefálica da veia ázigos e a intersecção da margem caudal da artéria braquiocefálica com o lado direito da traquéia ou o topo do arco aórtico (inclui gânglios pré-traqueais e paracaval).
Paratraqueal esquerdo baixo(4L)	Gânglios à esquerda da linha média da traquéia entre o topo do arco aórtico e o nível da carina, medial ao ligamento arterioso (inclui alguns gânglios pré-traqueais).
Janela aortopulmonar subaórtico (5)	Gânglios laterais ao ligamento arterioso ou à aorta ou à artéria pulmonar esquerda, proximal ao primeiro ramo da artéria pulmonar esquerda.
Mediastinal anterior (6)	Gânglios anteriores à aorta ascendente ou à artéria inominada (inclui alguns gânglios pré-traqueais e pré-aórticos).
Subcarinal (7)	Gânglios circundando a carina traqueal, mas não associados com os brônquios do lobo inferior ou artérias pulmonares.
Paraesofágica (8)	Gânglios dorsais à parede posterior da traquéia e à direita ou à esquerda da linha média do esôfago.

Ligamento pulmonar (9)	Gânglios junto ao ligamento pulmonar direito ou esquerdo.
Traqueobrônquico direito (10R)	Gânglios à direita da linha média da traquéia, do nível da borda cefálica da veia ázigos até a origem do brônquio do lobo superior direito.
Peribrônquico esquerdo (10L)	Gânglios à esquerda da linha média da traquéia entre a carina e o brônquio do lobo superior esquerdo, medial ao ligamento arterioso.
Intrapulmonar direito ou esquerdo (11R ou 11L)	Gânglios à direita ou à esquerda distais ao brônquio principal esquerdo ou à carina lobar (secundária) - inclui interlobar, lobar e segmentares.
Diafragmático superior (14)	Gânglios adjacentes ao pericárdio a uma distância de 2 cm do diafragma.

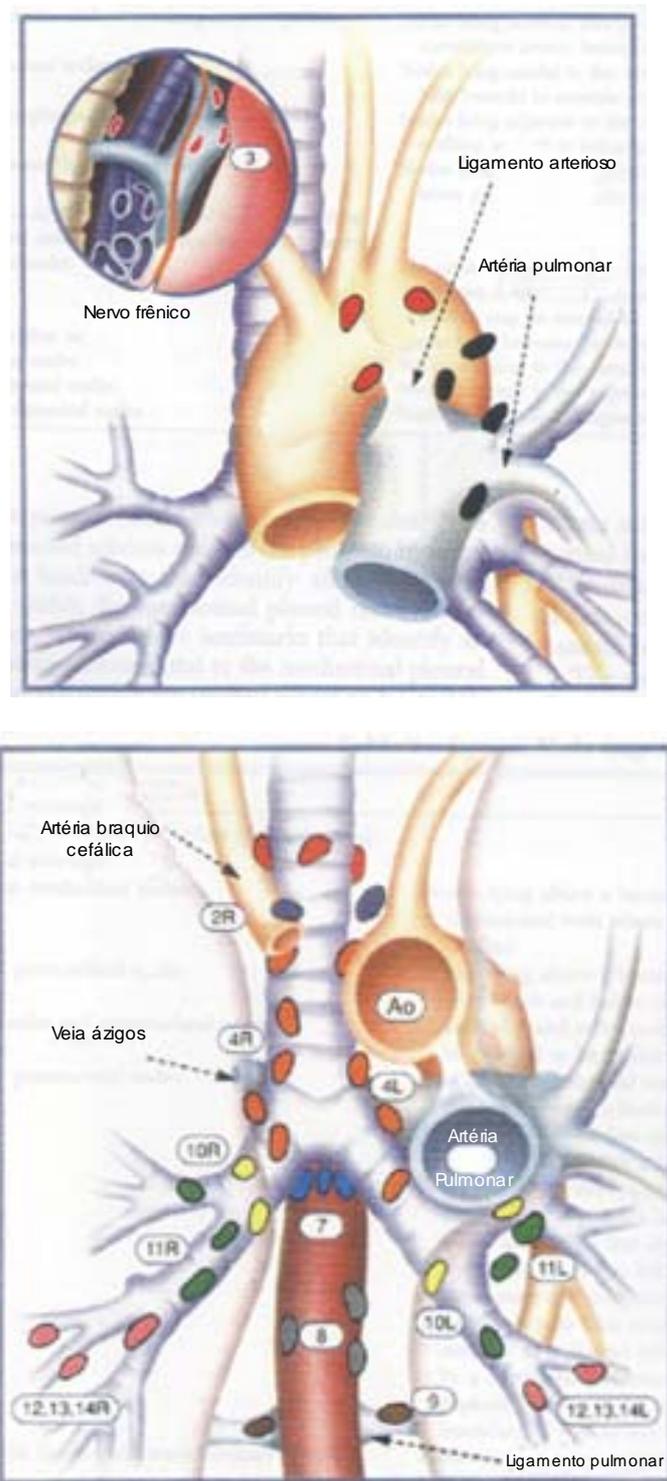


Figura 1 – Ilustração das regiões nodais conforme *American Joint Committee for Cancer Staging, 1983*.

O mediastinoscópico usado foi um aparelho *STORZ* (*Karl Storz Endoscopy*- Alemanha) modelo 10970 B com 17 cm de extensão, acoplado a uma fonte de luz halógena com 250W *STORZ* (*Karl Storz*, Alemanha) - FIGURA 2.

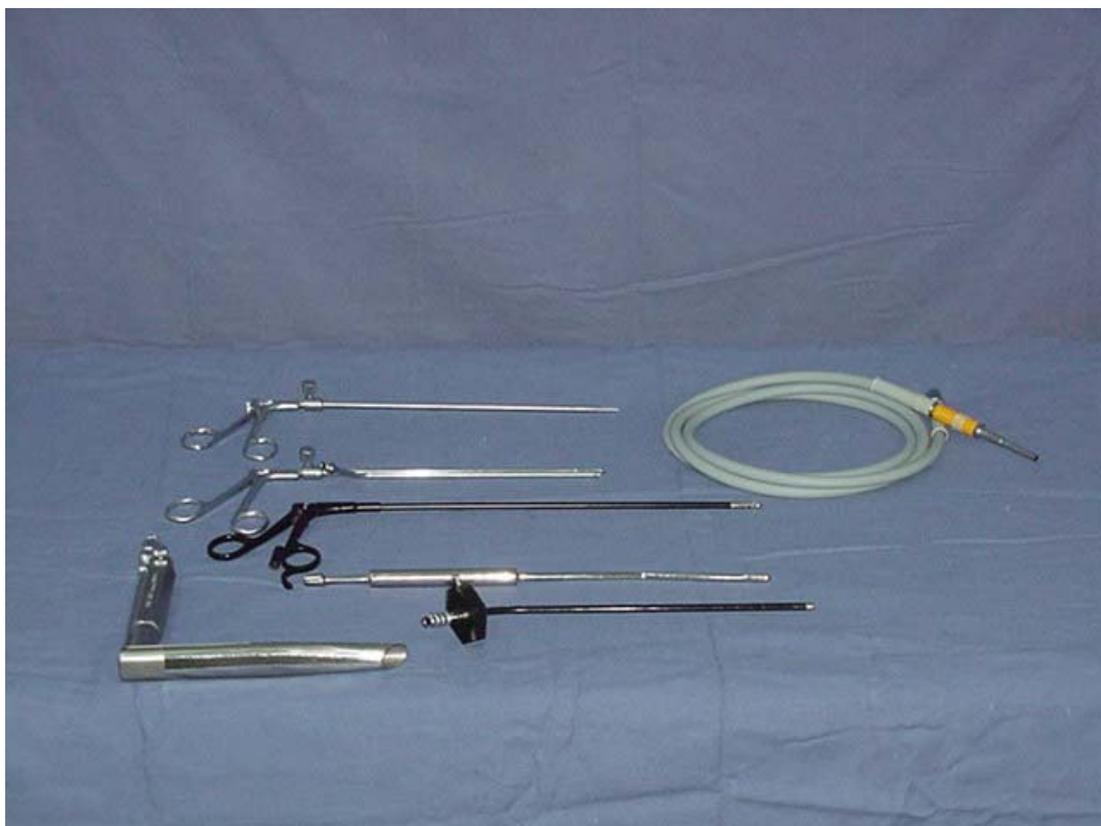


Figura 2 – material de mediastinoscopia (de cima para baixo) clipador; cabo de luz fria; pinça de biópsia com 20 cm; pinça de biópsia com 30 cm; aspirador, aspirador com eletrocautério; mediastinoscópico *STORZ* 10970B.

Os pacientes realizaram a mediastinoscopia cervical preconizada por Carlens (24) sob anestesia geral. A saturação arterial de oxigênio foi controlada através de um oxímetro de pulso. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal sem a elevação da cintura escapular, a cabeça ficando livre para movimentação lateral, se necessário. O tubo orotraqueal emergia do lado oposto ao que o cirurgião estava habituado a trabalhar. Os campos cirúrgicos foram colocados de forma a se ter exposição do mento à articulação manúbrio-esternal, e, lateralmente, junto à borda medial dos músculos esternocleidomastoideos. As regiões laterais de ambos os hemitórax foram preparadas para toracotomia de emergência, caso se fizesse necessária. A sala de cirurgia possuía todo material de toracotomia.

Uma incisão transversa de 4,0 cm era feita acima da fúrcula esternal (FIGURA 3). O tecido celular subcutâneo e o músculo platisma eram incisados com eletrocautério. Os músculos cervicais eram afastados na linha média e tracionados lateralmente expondo tecido gorduroso. Os vasos que surgiam nesta região foram ligados ou afastados juntamente com a musculatura cervical. A dissecação seguia até a fáscia paratraqueal, a qual era incisada para exposição dos anéis traqueais. A seguir criava-se um espaço entre os anéis traqueais e a artéria inominada através de uma dissecação digital no tecido areolar (FIGURA 4). As regiões anterior e laterais justa traqueais eram exploradas; o espaço subcarinal era atingido em uma grande parte dos pacientes. Os gânglios

aumentados de tamanho podiam ser palpados e freqüentemente enucleados através da exploração digital. Após a exploração digital ter criado um túnel anterior à traquéia e retrovascular, o mediastinoscópio era colocado neste espaço. A progressão do aparelho era auxiliada por uma dissecação roma com aspirador adequado (FIGURA 5). Os linfonodos foram identificados e biopsiados nas áreas acessíveis. As regiões exploradas pela mediastinoscopia foram as seguintes: paratraqueal direita alta (2R), paratraqueal esquerda alta (2L), paratraqueal direita baixa (4R), paratraqueal esquerda baixa (4L), subcarinal (7) e traqueobrônquica direita (10R). Os gânglios eram separados e colocados em frascos individuais e rotulados conforme as regiões nodais biopsiadas.



Figura 3 – uma incisão transversa de 3 a 4 cm é realizada na linha média acima da fúrcula esternal, um pouco abaixo da incisão tradicional de traqueostomia.



Figura 4 – a dissecção digital é no espaço retrovascular, tendo como orientação os anéis traqueais.

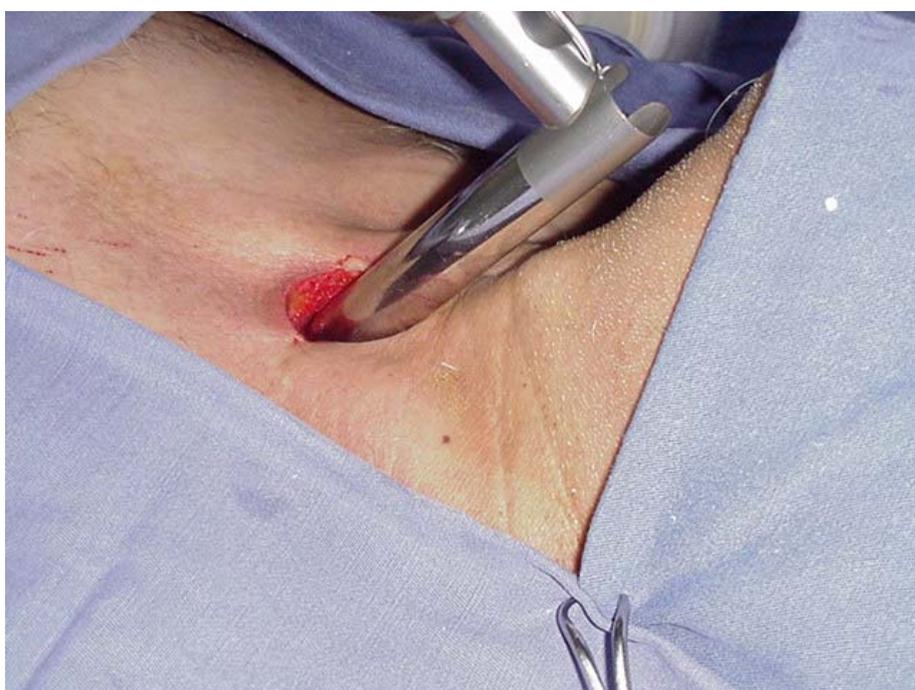


Figura 5 – o mediastinoscópio é introduzido no túnel previamente dissecado digitalmente.

Os pacientes que apresentavam lesão no lobo superior do pulmão esquerdo, e que tiveram resultado negativo para neoplasia nas biópsias ganglionares mediastinais na congelação foram submetidos à mediastinotomia paraesternal - técnica de Chamberlain (137). O objetivo principal deste procedimento era o estudo histológico da região da janela aortopulmonar (5).

Nos pacientes que não realizaram mediastinoscopia, os linfonodos foram coletados durante a toracotomia (dissecção ganglionar radical). Os gânglios foram separados de acordo com a região nodal conforme previamente descrito.

Todos os espécimes histológicos foram analisados no Laboratório de Anatomia Patológica e Citologia do Hospital São Lucas da PUCRS. As regiões nodais estudadas por congelação tiveram material revisado em blocos de parafina.

A toracotomia iniciava por indução anestésica, que era feita por veia periférica. O paciente era intubado com tubo de Carlens. Após, buscava-se acesso venoso central, preferencialmente pela veia jugular interna ipsilateral à lesão tumoral, e cateterização de artéria radial contra-lateral à toracotomia. Posicionava-se o paciente em decúbito lateral, e era realizada anti-sepsia. Os campos cirúrgicos eram colocados de forma à expor todo o hemitórax. A incisão era realizada póstero-lateralmente. Iniciava-se na linha axilar anterior, cerca de

4,0 cm abaixo do mamilo, percorrendo a pele cerca de 3,0 cm da ponta da escápula e terminando na região posterior a meio caminho entre a borda medial da escápula e a coluna vertebral ao nível do 4º espaço intercostal. As bordas da pele eram protegidas com campos cirúrgicos. A derme e o tecido subcutâneo eram incisados com eletrocautério, expondo os músculos grande dorsal, serrátil anterior e porção inferior do trapézio. Os músculos eram incisados com eletrocautério, expondo a fáscia endotorácica; esta também era incisada e os espaços intercostais identificados. A abertura da cavidade torácica dependia da cirurgia a ser feita; lobectomia média e inferior no 5º espaço intercostal, pneumonectomia e lobectomia superior no 4º espaço intercostal.

A lesão pulmonar era abordada e extirpada. Procedia-se o esvaziamento ganglionar de todas as regiões nodais acessíveis pela toracotomia. As regiões eram identificadas e enviadas ao laboratório de anatomia patológica separadamente para análise em parafina.

O padrão-áureo do estudo com o qual foram comparados os achados da tomografia computadorizada de tórax e da mediastinoscopia foram os resultados dos exames anatomopatológicos de material de biópsia ganglionar obtido pelos procedimentos cirúrgicos (mediastinoscopia e toracotomia).

O critério de normalidade quanto ao tamanho dos gânglios mediastinais foi baseado em recente estudo de conclusão de doutoramento deste PPG,

efetuado por Di Pietro (41) em série do Pavilhão Pereira Filho (P. Alegre), no qual a tomografia computadorizada de tórax considerou como metastáticos gânglios que se apresentavam com mais de 1,5 cm de diâmetro no seu maior eixo.

Os resultados do presente estudo foram tabulados na FIGURA DO PROTOCOLO (FIGURA 8) - Página 46. Os gânglios localizados na tomografia computadorizada de tórax eram marcados com a cor vermelha no local correspondente no mapa nodal e anotado o seu diâmetro no maior eixo em milímetros. Quando realizada a mediastinoscopia, os gânglios biopsiados eram assinalados com a cor roxa no correspondente local. Finalmente, o paciente levado à toracotomia tinha seus gânglios marcados com a cor verde. Os locais em que tanto a mediastinoscopia quanto os achados da toracotomia mostravam-se positivos para neoplasia maligna eram também assinalados.

Inicialmente foram obtidos dados descritivos, calculando-se média e desvio-padrão para as variáveis quantitativas e percentuais para as qualitativas. Todas as avaliações tomográficas foram consideradas como “positivas” ou “negativas”, de acordo com os critérios estabelecidos quanto à presença de neoplasia nos gânglios mediastinais e comparadas com o padrão-áureo fornecido pelo exame anatomopatológico desses mesmos gânglios buscados por toracotomia ou mediastinoscopia.

Foi então elaborada uma série de tabelas de contingência 2x2 para as diversas regiões nodais e calculadas as medidas de desempenho diagnóstico para a tomografia computadorizada de tórax. Para estas medidas, calcularam-se a estimativa de ponto e intervalo de confiança de 95% utilizando-se a distribuição binomial. Além disto, os achados tomográficos foram combinadas em um índice aditivo representando o número de regiões afetadas. Este índice teve amplitude de zero a dois, uma vez que não se observaram diferenças importantes nos valores preditivos dos extratos superiores; com este índice elaborou-se uma curva ROC (*Receiver Operator Characteristic curve*) com seu respectivo intervalo de confiança. Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas SPSS versão 6 e PEPI versão 2.

O estudo teve delineamento transversal, montagem não condicionada com desfecho estático.

AVALIAÇÃO DO MEDIASTINO: TC DE TÓRAX, MEDIASTINOSCOPIA E TORACOTOMIA

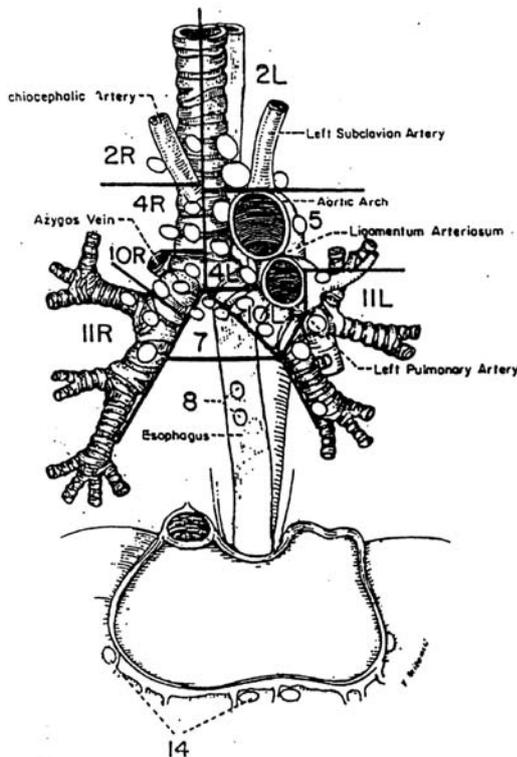
NOME: _____
 SEXO : _____ IDADE: _____
 REGISTRO: _____
 DATA: _____
 TIPO HISTOLÓGICO: _____

MODO DE ESTUDO | TOMOGRAFIA COMP. _____
 | MEDIASTINOSCOPIA _____
 | TORACOTOMIA _____

N _____
 ESTÁDIO _____

CIRURGIA REALIZADA _____

Número de gânglios	Região Nodal	Tamanho (cm)
	X	
	2R	
	2L	
	4R	
	4L	
	5	
	6	
	7	
	8	
	9	
	10R	
	10L	
	11	
	14	



**MODIFIED AMERICAN THORACIC SOCIETY
DEFINITIONS OF REGIONAL NODAL STATIONS**

- Number** **Definition**
- X Suprascavicular nodes.
 - 2R Right upper paratracheal nodes. Nodes to the right of the midline of the trachea, between the intersection of the caudal margin of the brachiocephalic artery with the trachea and the apex of the lung or above the level of the aortic arch.
 - 2L Left upper paratracheal nodes. Nodes to the left of the midline of the trachea, between the top of the aortic arch and the apex of the lung.
 - 4R Right lower paratracheal nodes. Nodes to the right of the midline of the trachea, between the cephalic border of the azygos vein and the intersection of the caudal margin of the brachiocephalic artery with the right side of the trachea or the top of the aortic arch.
 - 4L Left lower paratracheal nodes. Nodes to the left of the midline of the trachea, between the top of the aortic arch and the level of the carina, medial to the ligamentum arteriosum.
 - 5 Aortopulmonary nodes. Subaortic and parasortic nodes, lateral to the ligamentum arteriosum or the aorta or left pulmonary artery, proximal to the first branch of the left pulmonary artery.
 - 6 Anterior mediastinal nodes. Nodes anterior to the ascending aorta or the omomeal artery.
 - 7 Subcarinal nodes. Nodes arising caudal to the carina of the trachea but not associated with the lower lobe bronchi or arteries within the lung.
 - 8 Paraeophagaeal nodes. Nodes dorsal to the posterior wall of the trachea and to the right or the left of the midline of the esophagus below the level of the subcarinal region. (Nodes around the descending aorta should also be included.)
 - 9 Right or left pulmonary ligament nodes. Nodes within the right or left pulmonary ligament.
 - 10R Right tracheobronchial nodes. Nodes to the right of the midline of the trachea, from the level of the cephalic border of the azygos vein to the origin of the right upper lobe bronchus.
 - 10L Left peribronchial nodes. Nodes to the left of the midline of the trachea, between the carina and the left upper lobe bronchus, medial to ligamentum arteriosum.
 - 11 Intrapulmonary nodes. Nodes removed in the right or left lung specimen, plus those distal to the mainstem bronchi or secondary carina (includes interlobar, lobar, and segmental nodes).
 - 14 Superior diaphragmatic nodes. Nodes adjacent to the pericardium within 2 cm of the diaphragm.

RESULTADOS

O estadiamento da série seguiu a nova classificação revisada e adotada em 1997 pelo *American Joint Committee on Cancer* e *Union Internationale Contre le Cancer*. Havia 6 (4,2%) pacientes no estágio IA, 34 (24,1%) no estágio IB, 4 (2,8%) no estágio IIA, 39 (27,6%) no estágio IIB, 38 (26,9%) no estágio IIIA, 18 (12,7%) pacientes no estágio IIIB e 2 (1,4%) no estágio IV (TABELA 6).

TABELA 6 - Estadiamento oncológico da série estudada. Carcinoma

Brônquico não de pequenas células

ESTADIAMENTO	FREQÜÊNCIA	%
estádio IA	06	4,2%
estádio IB	34	24,2%
estádio IIA	04	2,8%
estádio IIB	39	27,7%
estádio IIIA	38	26,9%
estádio IIIB	18	12,8%
estádio IV	02	1,4%
TOTAL	141	100%

Quando se analisou o envolvimento nodal do mediastino, os resultados foram 67 (47,5%) pacientes com N0, 29 (20,5%) pacientes com N1, 30 (21,2%) pacientes com N2 e 15 (10,6%) pacientes com N3 (TABELA 7).

TABELA 7 - Distribuição do envolvimento nodal na série*.

ENVOLVIMENTO NODAL	FREQÜÊNCIA	%
N0	67	47,5%
N1	29	20,6%
N2	30	21,3%
N3	15	10,6%
TOTAL	141	100%

(*) *Carcinomas não de pequenas células*

Considerando o diagnóstico histológico e a distribuição regional dos linfonodos (TABELA 8) os pacientes com carcinoma escamoso tiveram os seguintes resultados quanto ao envolvimento ganglionar (N): 37 (50%) N0, 17 (22,9%) N1, 15 (20,2%) N2 e 5 (6,7%) N3. Já os pacientes com o diagnóstico de adenocarcinoma 26 (50,9%) N0, 9 (17,6%) N1, 12 (23,5%) N2 e 4 (7,8%) N3. Finalmente, os pacientes com carcinoma indiferenciado 4 (25%) N0, 3 (18,7%) N1, 3 (18,7%) N2 e 6 (37,5%) N3 . A prevalência total de metástases nodais foi de 52,4%.

TABELA 8 - Relação entre o envolvimento nodal e o tipo histológico da neoplasia na série estudada*.

	CARCINOMA ESCAMOSO		ADENO-CARCINOMA		CARCINOMA INDIFERENCIADO	
	FREQÜÊNCIA	%	FREQÜÊNCIA	%	FREQÜÊNCIA	%
N0	37	55,2%	26	38,8%	4	6,0%
N1	17	58,6%	9	31,1%	3	10,3%
N2	15	50%	12	40%	3	10%
N3	5	33,3%	4	26,7%	6	40%

(*) *Carcinomas não de pequenas células*

A tomografia computadorizada considerou gânglios normais aqueles com até 1,5 cm no seu maior diâmetro. A análise do grupo total de 141 pacientes, adotando-se este valor, mostrou uma sensibilidade de 79,2%, especificidade de 52,2%, valor preditivo positivo de 63,3% e valor preditivo negativo de 50,6% na detecção de metástases . Os intervalos de confiança foram 67,7% a 87,5%; 39,9% a 64,2%; 52,5% a 73,1% e 56,6 a 82,1%, respectivamente (TABELA 9).

TABELA 9 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tomografia computadorizada considerando gânglios mediastinais metastáticos quando maiores do que 1,5 cm em seu maior diâmetro. Carcinomas não de pequenas células (141 pacientes).

	VALOR (%)
SENSIBILIDADE	79,2
ESPECIFICIDADE	52,2
VALOR PREDITIVO POSITIVO	63,3
VALOR PREDITIVO NEGATIVO	50,6

Este trabalho também investigou a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e a acurácia para a detecção de metástases ganglionares por regiões nodais (Tabela 10): paratraqueal direita alta (2R), paratraqueal esquerda alta (2L), paratraqueal direita baixa (4R), paratraqueal esquerda baixa (4L), janela aortopulmonar (5), subcarinal (7), traqueobrônquica direita (10R) e peribrônquica esquerda (10L). Com exceção desta última, todas as demais regiões são acessíveis à mediastinoscopia, mediastinotomia anterior ou toracotomia.

A região paratraqueal direita alta (2R) apresentou uma sensibilidade de 33,3%, especificidade de 88,5%, valor preditivo positivo de 6,3% e valor preditivo negativo de 98,3%. Os intervalos de confiança foram, respectivamente, 1,8% a 87,5%, 81,4% a 93,25, 0,3% a 32,3% e 93,3% a 99,7%.

A região paratraqueal esquerda alta (2L) teve uma sensibilidade de 100%, especificidade de 98,4%, valor preditivo positivo de 50% e valor preditivo negativo de 100%. Os intervalos de confiança foram 19,8% a 100%, 93,6% a 97,9%, 9,2% a 90,8% e 96,1% a 100%, respectivamente.

A região paratraqueal direita baixa (4R) mostrou uma sensibilidade de 87%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 47,6% e valor preditivo negativo de 96,7%. O intervalos de confiança foram 65,3% a 96,6%, 71,1% a 86,8%, 32,2 a 63,4% e 90% a 99,1%.

A região paratraqueal esquerda baixa (4L) teve uma sensibilidade de 85,7%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 46,2% e valor preditivo negativo de 99,1%. Os intervalos de confiança foram 42% a 99,2%, 87,6% a 97,4%, 20,4% a 73,9% e 94,4% a 100%, respectivamente.

A região da janela aortopulmonar (5) teve uma sensibilidade de 33,3%, especificidade de 82,6%, valor preditivo positivo de 4,5% e valor preditivo negativo de 98%. Os intervalos de confiança foram, respectivamente, 1,8% a 87,5%, 74,1% a 88,5%, 0,2% a 24,9% e 92,3% a 99,7.

A região subcarinal (7) teve uma sensibilidade de 60%, especificidade de 74,6%, valor preditivo positivo de 22% e valor preditivo negativo de 94%. Os

intervalos de confiança foram, respectivamente, 32,9% a 82,5%, 65,9% a 81,7%, 11,1% a 38% e 86,9% a 97,5%.

A região nodal traqueobrônquica direita (10R) apresentou sensibilidade de 65,4%, especificidade de 78,5%, valor preditivo positivo de 42,5% e valor preditivo negativo de 90,3%. Os intervalos de confiança foram, respectivamente, 44,9% a 82,1%, 69,3% a 85,6%, 27,4% a 59% e 82% a 95,2%

A região nodal peribrônquica esquerda (10L) teve uma sensibilidade de 27,3%, especificidade de 69,7%, valor preditivo positivo de 23,1% e valor preditivo negativo de 74,2%. Os intervalos de confiança foram, respectivamente, 7,3% a 60,7%, 51,1% a 83,8%, 6,2% a 54% e 55,1% a 87,5%.

TABELA 10 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tomografia computadorizada distribuídos conforme a região nodal da série estudada.*

REGIÃO NODAL	SENSIBILIDADE(%)	ESPECIFICIDADE(%)	VALOR PREDITIVO POSITIVO(%)	VALOR PREDITIVO NEGATIVO(%)
PARATRAQUEAL DIREITA ALTA(2R)	33,3	88,5	6,3	98,3
PARATRAQUEAL ESQUERDA ALTA (2L)	100	98,4	50	100
PARATRAQUEAL DIREITA BAIXA (4R)	87	80	47,6	96,7
PARATRAQUEAL ESQUERDA BAIXA (4L)	85,7	94	46,2	99,1
JANELA AORTO PULMONAR (5)	33,3	82,6	4,5	98
SUBCARINAL (7)	60	74,6	22	94
TRAQUEO-BRÔNQUICA DIREITA(10R)	65,4	78,5	42,5	90,3
PERIBRÔNQUICA ESQUERDA (10L)	27,3	69,7	23,1	74,2

() Carcinoma não de pequenas células (141 pacientes)*

A TABELA 11 mostra os dados para a construção da curva ROC (*Receiver Operator Characteristic curve*) referente à análise do número de regiões nodais com diagnóstico positivo à tomografia computadorizada de tórax contraposto à confirmação da presença de tecido neoplásico no(s) procedimento(s) invasivo(s).

TABELA 11 - Dados para a construção da curva ROC (Receiver Operator Characteristic curve) de acordo com o número de regiões nodais mediastinais envolvidas na série estudada (141 pacientes). Carcinomas não de pequenas células.

Nº REG. NODAIS POSITIVAS À TC	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	RAZÃO DE PROBABILIDADES
Nenhuma	100	0	1,0
1	79,2	49,3	1,6
2 ou mais	59,7	71,0	2,1

Área sob a curva ROC = 0,68 Intervalo de confiança 95%: 0,59 a 0,77; $p < 0,001$

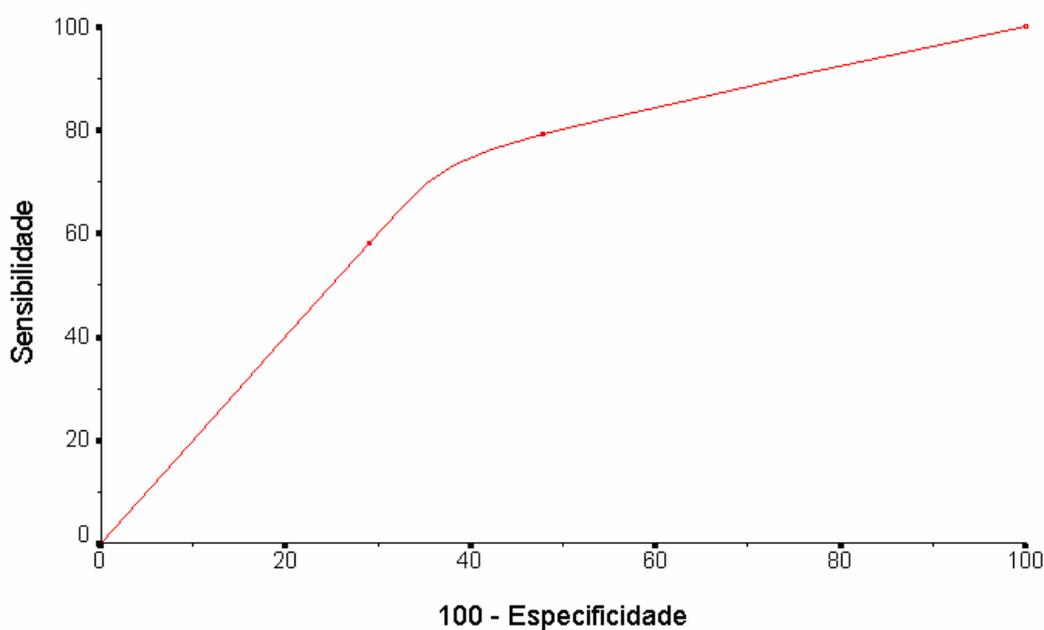


FIGURA 9 – Curva ROC (Receiver Operator Characteristic) para número de regiões nodais envolvidas na série estudada. O ponto de corte situado em torno de duas regiões.

Quando se analisaram os resultados do envolvimento ganglionar à tomografia computadorizada de tórax, conforme o tipo histológico do tumor, observou-se que para os pacientes com carcinoma escamoso tiveram a sensibilidade foi de 77,8%, a especificidade de 42,1%, o valor preditivo positivo de 56% e o valor preditivo negativo de 66,6%. Os intervalos de confiança de 95% foram 60,4 a 89,3%; 26,7 a 59,1%; 41,3 a 69,7% e 44,7 a 83,6%, respectivamente. Já para os pacientes com adenocarcinoma a sensibilidade foi de 75%, especificidade de 66,7%, valor preditivo positivo de 66,7% e valor preditivo negativo de 75%. Os intervalos de confiança de 95% foram 52,9 a 89,4%; 46 a 82,8%; 46 a 82,8% e 52,9 a 89,4%, respectivamente (TABELA 12) .

TABELA 12 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tomografia computadorizada considerando os dois tipos histológicos de neoplasias mais freqüentes na série.

	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	VALOR PREDITIVO POSITIVO (%)	VALOR PREDITIVO NEGATIVO (%)
Carcinoma escamoso	77,8	42,1	56	66,6
Adeno-carcinoma	75	66,7	66,7	75

A mediastinoscopia foi realizada em 118 pacientes, encontrando doença metastática em gânglios mediastinais em 53 (44,9%) destes pacientes. Computados os pacientes que também foram à toracotomia, a sensibilidade da mediastinoscopia foi de 75,5%, a especificidade 100%, o valor preditivo positivo 100%, e o valor preditivo negativo 83,3%. Os intervalos de confiança foram, respectivamente, 61,4% a 85,8%, 93% a 100%, 89,1% a 100% e 72,8 a 90,5% (TABELA 13).

TABELA 13 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da mediastinoscopia em 118 pacientes*.

	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	VALOR PREDITIVO POSITIVO (%)	VALOR PREDITIVO NEGATIVO (%)
Mediastinoscopia	75,5	100	100	83,3

(*) *Portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células*

A TABELA 14 resume os achados de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, e acurácia na detecção de metástases nodais no mediastino e a prevalência de comprometimento neoplásico nos linfonodos do mediastino conforme as regiões nodais estudadas.

TABELA 14 – Tabela resumida dos resultados dos 141 casos estudados analisando a Tomografia Computadorizada de Tórax

REG. NODAL	Nº DE CASOS EM CADA REGIÃO	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	VAL.PRED.POS.*	VAL.PRED.NEG.**	ACURÁCIA	PREVAL. DE MTX NODAIS***
2R	133	33,3 (1,8 - 87,5)	88,5 (81,4 - 93,2)	6,3 (0,3 - 32,3)	98,3 (93,3 - 99,7)	82,3	2,3
2L	124	100 (19,8 - 100)	98,4 (93,6 - 97,9)	50 (9,2 - 90,8)	100 (96,1 - 100)	98,4	6,5
4R	133	87 (65,3 - 96,6)	80 (71,1 - 86,8)	47,6 (32,3 - 63,4)	97,6 (90 - 99,1)	81,2	17,3
4L	114	85,7 (42 - 99,2)	94 (87,6 - 97,4)	46,2 (20,4 - 73,9)	99,1 (94,4 - 100)	93,5	3
5	124	33,3 (1,8 - 87,5)	82,6 (74,4 - 88,5)	4,5 (0,2 - 24,9)	98 (92,3 - 99,7)	81,5	2,4
7	141	60 (32,9 - 82,5)	74,6(65,9 - 81,7)	22 (11,1 - 38)	94 (86,9 - 97,5)	73	10,6
10R	133	65,4 (44,9 - 82,1)	78,5 (69,3 - 85,6)	42,5 (27,4 - 59)	90,3 (82 - 95,2)	76,4	19,5
10L	44	27,3 (7,3 - 60,7)	69,7 (51,1 - 83,8)	23,1 (6,2 - 54)	74,2 (55,1 - 87,5)	59,1	25

Entre parênteses intervalo de confiança de 0,95.

** Valor preditivo positivo*

*** Valor preditivo negativo*

**** Prevalência de metástases nodais na região*

DISCUSSÃO

O sistema para classificação regional dos linfonodos no estadiamento do câncer de pulmão foi desenvolvido em razão de uma reconhecida necessidade de se ter uma nomenclatura simples que pudesse ser usada internacionalmente. As recomendações atuais são o resultado dos melhores achados dos diversos mapas nodais usados nas décadas passadas e de estudos direcionados à análise da anatomia do mediastino e dos padrões de drenagem linfática. O atual sistema gráfico do mediastino soluciona o problema em definir e classificar os gânglios mediastinais e intrapulmonares, incluindo os hilares. Os limites anatômicos identificam todos os linfonodos dentro dos limites das reflexões das pleuras mediastinais como N2, assim como todos os linfonodos distais às reflexões das pleuras mediastinais e envolvidos pela pleura visceral como N1. Como os pontos de fusão dos folhetos pleurais não podem ser precisados clinicamente, os limites adequados são definidos nos brônquios dos lobos superiores. Os linfonodos mais próximos na categoria N1 - 10R e 10L - são designados hilares, e 11 R/L até 14R/L são linfonodos intrapulmonares com

designações específicas relacionadas com o local ou situados entre os brônquios.

Em uma série de autópsias publicadas por Beck e Beattie (11) referiu haver 64 gânglios no mediastino. Quase 80% dos desta região anatômica estão localizados em relação à traquéia e brônquios principais, envolvidos com a drenagem linfática dos pulmões. Na tomografia computadorizada de tórax geralmente são visíveis rodeados por gordura mediastinal, sua forma é cilíndrica, elíptica ou triangular e possuem densidade de tecidos moles. O linfonodo pode conter no interior uma pequena quantidade de gordura. Um grande número de armadilhas no diagnóstico de linfadenomegalias tem sido descritas (6, 34, 47, 66, 213). As estruturas que podem ser confundidas com gânglios aumentados de volume incluem estruturas vasculares normais ou anômalas, recesso pericárdico proeminente, especialmente na região paratraqueal direita baixa4R. Outra dificuldade encontrada na tomografia computadorizada se deve ao fato de possuímos apenas cortes no plano axial. Isto torna especialmente difícil a avaliação da região subcarinal 7, onde há uma grande quantidade de linfonodos; além disto, Glazer (65) demonstrou que os maiores gânglios se encontram nesta região - diâmetro mínimo 6,2 mm com desvio padrão de 2,2 mm.

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para o carcinoma brônquico não de pequenas células em estágios iniciais. A sobrevida em 5 anos para a doença localizada varia em torno de 50%. A sobrevida geral para todos

esses pacientes, entretanto, é de 10 a 15% (14). Quando já existe o comprometimento ganglionar mediastinal, o melhor prognóstico é encontrado naquela categoria de pacientes em que há metástase nodal ipsilateral, envolvimento nodal intracapsular, gânglios mediastinais metastáticos descobertos durante a toracotomia, após uma mediastinoscopia negativa e metástase mediastinal por carcinoma escamoso, quando comparado com os outros tipos celulares (169).

A metástase ganglionar tem um profundo efeito na sobrevida, e o prognóstico é melhor quando ela está confinada à região peribrônquica dentro dos limites da pleura visceral, N1, em contrapartida aos gânglios comprometidos além destes limites, já no espaço das pleuras mediastinais, N2. No sistema de estadiamento isto é expresso em termos de porcentagem de sobrevida como $N0 > N1 > N2 > N3$. Esta observação geral é válida e fidedigna. Dentro do espectro de categorias N1 e N2, no entanto, o prognóstico também é influenciado por metástases em regiões nodais específicas, número de linfonodos envolvidos, nível nodal envolvido, metástases intranodal ou extranodal, características e histologia do tumor primário. O presente esquema de mapeamento nodal fornece bases mais seguras e unificadas para coleta de dados a fim de futuros estudos definirem os padrões de disseminação linfática, possibilitando informações clínicas úteis e substrato para pesquisas.

O principal objetivo do estadiamento pré-operatório é evitar uma toracotomia desnecessária; portanto, uma alta sensibilidade torna-se fundamental na investigação. Muitos trabalhos sugerem que o critério de normalidade dos linfonodos mediastinais seja 1 cm de diâmetro no maior eixo, obtendo uma sensibilidade alta 79 a 91% (8,35,67,72,97,116,133,167,213). Embora este diâmetro obtenha uma boa sensibilidade, a especificidade torna-se baixa. Considerando-se como critério de normalidade gânglios com até 0,5cm de diâmetro no maior eixo, a sensibilidade consegue resultados de 95%, porém a especificidade pode diminuir para 69% aumentando os casos de falsos positivos, reforçando a necessidade de mediastinoscopia. Mesmo assim 5 a 10% das metástases ganglionares mediastinais não são detectadas na tomografia computadorizada de tórax (213).

Um dos maiores problemas da tomografia computadorizada de tórax no estadiamento é a deficiência de padronização no tamanho dos gânglios em regiões anatômicas definidas. Glazer e colegas (65) determinaram que o diâmetro do gânglio no menor eixo é a medida mais acurada do que a aferição do diâmetro no maior eixo, porque esta última é mais dependente da orientação espacial do linfonodo. O diâmetro no maior eixo é acurado nos cortes transversos das imagens da tomografia computadorizada de tórax somente quando o maior eixo é ovóide, e a orientação tridimensional do linfonodo está no plano da secção *i.é.*, plano transverso. Se o linfonodo está orientado verticalmente, o diâmetro no maior eixo da tomografia computadorizada de tórax não tem relação

com a verdadeira medida do gânglio. O diâmetro no menor eixo também é afetado pela orientação, embora de forma menos intensa.

Os critérios morfológicos dos gânglios mediastinais para indicar malignidade na tomografia computadorizada de tórax incluem formato, densidade, limites com estruturas vizinhas e tamanho. No entanto, nenhum destes critérios são úteis na prática, a não ser o aumento de tamanho do linfonodo. Uma exceção pode ser considerada quando há necrose no interior do gânglio, alterando, assim, a densidade; este é um bom critério para malignidade (36,135).

Em 1986, Epstein e colaboradores (45) realizaram um levantamento com 533 cirurgiões torácicos para avaliar o quanto a tomografia computadorizada de tórax afetava a avaliação pré-operatória no carcinoma brônquico não de pequenas células: 36% pediam de rotina a tomografia computadorizada de tórax, 62% usavam o exame tomográfico seletivamente, dependendo do tamanho do tumor, da localização e da presença ou não de alterações mediastinais na radiografia de tórax, 78% dos cirurgiões usavam a informação da tomografia computadorizada de tórax para direcionar a biópsia na mediastinoscopia ou mediastinotomia anterior. No entanto, 99% deles não aceitavam como critério de irressecabilidade o aumento de diâmetro do gânglio. A tomografia computadorizada de tórax foi usada principalmente para determinar o tamanho do linfonodo e secundariamente para determinar se a ressecção do tumor é

exequível e 57% dos cirurgiões disseram que uma tomografia computadorizada de tórax normal eliminava a mediastinoscopia pré-toracotomia.

Em trabalho realizado no Pavilhão Pereira Filho - Porto Alegre RS (1998), foram avaliados os gânglios mediastinais com três diâmetros distintos. Quando a tomografia computadorizada de tórax considerou linfonodos normais com até 1 cm de diâmetro no seu maior eixo, a sensibilidade foi de 90% e a especificidade de 36%. Elevando o critério de normalidade para até 1,5cm de diâmetro no maior eixo, a tomografia computadorizada de tórax apresentou uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 52%. Apesar de haver uma diminuição da sensibilidade, estatisticamente não houve significância. Já quando se consideraram gânglios normais com até 2cm de diâmetro no maior eixo, a sensibilidade foi de 70% e a especificidade de 69%. De modo geral, quanto maior o tamanho do gânglio utilizado como critério para considerá-lo comprometido, maior será a perda na sensibilidade do método (41). Este trabalho, baseado nas diversas publicações pesquisadas, adotou, como critério de normalidade, gânglios mediastinais com até 1, 5 cm de diâmetro no seu maior eixo.

A determinação do comprometimento dos gânglios mediastinais é fundamental para a decisão do tratamento a ser instituído e determinar o prognóstico do paciente. Vários estudos têm sido feitos para determinar a sensibilidade, especificidade, os valores preditivos positivo e negativo da

tomografia computadorizada de tórax principalmente na determinação da ausência ou não de metástases ganglionares mediastinais (243). Embora haja um número apreciável de estudos da validade da tomografia computadorizada de tórax para a determinação do envolvimento mediastinal em pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células, não existe uma regra precisa, e esta investigação segue controversa. Em muitos estudos, porém, não há uniformidade na coleta e interpretação dos dados. Muitas vezes o grupo em estudo não possui um número significativo analisado (213); em outros não existe uniformidade de critérios entre os radiologistas, as tomografias computadorizadas são realizadas em diversos locais com uma sistemática de exame diferente, e o grupo de radiologistas pode ser heterogêneo na avaliação do mediastino (244). Os estudos nas séries iniciais eram realizados com aparelhos sub-ótimos, *i.e.* com tempo do corte maior que uma pausa respiratória, os limites de normalidade para o diâmetro do gânglio variavam de 0,6 a 2cm, a medição era feita, ora no maior eixo, ora no menor, e as janelas também variavam de um estudo para outro. Devido às desigualdades encontradas nas diversas fases da execução dos trabalhos, há um largo espectro de acurácia na literatura (15). A tomografia computadorizada de tórax com contraste permite uma boa visualização do formato, tamanho e margens dos linfonodos mediastinais. Não há, porém, achado morfológico que evidencie doença metastática; tamanho é o único critério disponível.

No presente estudo encontrou-se uma média de 10,8 gânglios biopsiados por paciente (1527 espécimes em 141 pacientes). A prevalência de metástases nodais foi de 52,4%. Embora em alguns pacientes apenas uma ou duas regiões nodais tenham sido biopsiadas, poder-se-ia obter uma estimativa baixa da porcentagem de metástases nodais. Entretanto, este problema parece não ter afetado os resultados da série, pois a prevalência de metástase nodal encontrada em pacientes que tiveram até duas regiões estudadas foi maior do que em pacientes que possuíam um maior número de regiões biopsiadas, conforme demonstra a figura ROC (*Receiver Operator Characteristic curve*) (PÁGINA 54). Nos pacientes em que foram retirados linfonodos de até dois locais, as biópsias podem ter sido positivas nos primeiros locais acessados, não requerendo maiores investigações do mediastino.

Borrie e colaboradores (17) investigaram os padrões de disseminação linfática do câncer brônquico em pulmões ressecados. Os resultados mostraram que as lesões neoplásicas do lobo superior direito tendem a disseminar ao redor do brônquio do lobo superior nos linfonodos da região entre os brônquios do lobo superior e médio - chamado de ducto coletor linfático comum, junto à superfície medial do brônquio principal direito. Os tumores do lobo superior direito não disseminam para níveis abaixo do brônquio do lobo médio. Os tumores do lobo médio disseminam para regiões ao redor do brônquio do lobo médio e para a região que envolve o ângulo entre os brônquios do lobo médio e superior. Os tumores do lobo inferior direito metastatizam não somente para a região

peribrônquica, mas também para os linfonodos do ligamento pulmonar e para a região entre os brônquios do lobo médio e superior. A presença de lesão endobrônquica no lobo médio ou inferior têm sido correlacionada à metástases para o ducto coletor linfático comum.

Os tumores do lobo superior esquerdo dão metástases para os linfonodos ao redor do brônquio do lobo superior esquerdo e para os linfonodos que estão nos brônquios segmentares apical e basilar do lobo inferior esquerdo. Os sítios de metástases linfáticas do lobo inferior esquerdo incluem linfonodos ao redor do brônquio do lobo inferior esquerdo, o ligamento pulmonar inferior, e a região que circunda o brônquio do lobo superior esquerdo.

Nohl-Oser e colaboradores (156) confirmaram estas observações e adicionaram os padrões de disseminação mediastinal. Eles examinaram os locais de disseminação nodal de 749 pacientes que haviam sido submetidos à mediastinoscopia ou biópsia do ângulo venoso. Caso os pacientes fossem submetidos à toracotomia, os linfonodos mediastinais removidos durante a cirurgia eram incluídos na análise. Os tumores do lobo superior direito raramente dão metástases para a região subcarinal, ou para linfonodos da região escalênica ou mediastino contralateral; entretanto, comumente há disseminação para o mediastino ipsilateral. Similarmente, tumores do lobo inferior direito apresentam raramente metástases para as regiões escalênicas e mediastinais contralaterais, mas há freqüentes metástases para a região subcarinal e

mediastinais ipsilaterais. Esse trabalho analisou um pequeno número de tumores do lobo médio para um resultado fidedigno.

Goldstraw (70), em 1983, analisou a sensibilidade e especificidade da tomografia computadorizada de tórax, tendo como padrão-áureo o achado de células malignas na mediastinoscopia e toracotomia de 44 pacientes. O seu trabalho divide-se conforme o lobo afetado. A sensibilidade para tumores dos lobos superiores foi de 56% e de lobos inferiores de 60%. O resultado total foi de 57%. Já a especificidade para os lobos superiores e inferiores foi de 79% e lobos inferiores de 92%; o resultado combinado foi de 86%. Este trabalho também estudou os resultados da mediastinoscopia. A sensibilidade para os lobos superiores foi de 78%, lobos inferiores, 60%. O resultado total foi de 71%. A especificidade para os lobos superiores, inferiores apresentaram 100% como resultados. Nesse trabalho fica evidenciado que a exploração mediastinal tem falhas, especialmente nos tumores dos lobos inferiores e que, em pacientes que a tomografia computadorizada de tórax é normal no mediastino e no hilo pulmonar, a mediastinoscopia pode ser omitida; em pacientes que a tomografia computadorizada de tórax mostra um mediastino normal, porém um hilo pulmonar com alterações, a mediastinoscopia também poderia ser evitada. Entretanto, em pacientes em que a tomografia computadorizada de tórax mostra alterações no mediastino, ou que no estudo tomográfico não haja definição das estruturas, a mediastinoscopia deve ser realizada.

É de conhecimento de qualquer cirurgião torácico que gânglios aumentados no mediastino podem ser reativos, enquanto gânglios de tamanho considerado normal podem apresentar metástases microscópicas. Os cirurgiões que não realizam a mediastinoscopia antes da toracotomia, ou seja, baseiam o estadiamento do mediastino somente na tomografia computadorizada de tórax, advogam que a mediastinoscopia não é isenta de riscos operatórios, e que não é possível o acesso de todas as regiões nodais (56,156,168). As lesões centrais, principalmente as que causam atelectasias ou pneumonite obstrutiva, afetariam os resultados, aumentando a taxa de falso positivo (52).

Em muitos estudos iniciais de câncer de pulmão, a avaliação cirúrgica dos gânglios mediastinais era limitado à palpação; gânglios de tamanho normal eram considerados como ausência de neoplasia metastática. Os problemas resultantes desta interpretação foram analisados por Libshitz (117) o qual recomendava a biópsia de todas as regiões nodais acessíveis, evitando, assim, a possibilidade de que micro-metástases fossem subestimadas. Esta conduta evitaria que a sensibilidade fosse falsamente alta. Outros autores que realizaram o mesmo procedimento, contudo, notaram uma diminuição na sensibilidade, em comparação aos estudos prévios (135).

A necessidade de diagnóstico histológico mediastinal vem-se tornando imperativo para a instituição do tratamento adequado. Os 141 pacientes desta série realizaram extensa investigação mediastinal. A mediastinoscopia só não foi

realizada em pacientes que apresentavam nódulos solitários de pulmão (lesões com até 2,0 cm de diâmetro no seu maior eixo e com o mediastino sem evidência radiológica de doença metastática.

A importância do envolvimento nodal do mediastino na disseminação do câncer de pulmão tem sido reconhecido por décadas e a mediastinoscopia contribui significativamente para o estadiamento pré-resssecção dos carcinomas brônquicos não de pequenas células. Pearson e colaboradores (169) foram o primeiro grupo no Canadá a realizar sistematicamente a mediastinoscopia no estadiamento pré-operatório do carcinoma brônquico não de pequenas células. Seus resultados demonstraram a importância prognóstica dos linfonodos positivos para células malignas na mediastinoscopia. Pacientes com evidência de doença N2 na mediastinoscopia, e que foram levados à ressecção cirúrgica apresentaram uma sobrevida pior quando comparados com aqueles pacientes com mediastinoscopia negativa e que a condição N2 foi estabelecida durante a toracotomia. Além disto, entre os pacientes considerados como candidatos à ressecção cirúrgica, mas que tiveram envolvimento dos gânglios mediastinais descobertos durante a investigação do mediastino 80 a 90% foram considerados irresssecáveis. Fishman e Bronstein (55) em um estudo de 96 mediastinoscopias, concluíram que este procedimento é absolutamente necessário na avaliação do câncer de pulmão por ser o único teste seguro para investigação de invasão dos linfonodos mediastinais superiores. A investigação indireta, usada separadamente ou em grupo, não apresenta o mesmo valor que a

mediastinoscopia por si só. Ratto (182) e Staples (213) comparam a acurácia da tomografia computadorizada e da mediastinoscopia em séries de pacientes com câncer de pulmão. Os estudos mostraram que a mediastinoscopia e a tomografia computadorizada tiveram a mesma razoável alta sensibilidade em detectar metástases ganglionares mediastinais. Entretanto, como era de esperar, a mediastinoscopia teve uma especificidade de 100%, enquanto a tomografia computadorizada apresentou especificidade de 50 a 65%. Em uma visão global, a mediastinoscopia tem uma acurácia maior. Os achados deste estudo reforçam estas afirmativas. A acurácia da mediastinoscopia foi melhor que o exame tomográfico, não considerando por regiões nodais. Há um consenso que a tomografia computadorizada de tórax baseia seus achados nas dimensões dos gânglios, enquanto que a mediastinoscopia fornece tecido para estudo histológico. Nos achados deste trabalho, a sensibilidade de 75,5% da mediastinoscopia deve-se ao fato que há regiões nodais em que os gânglios podem estar aumentados de tamanho por reação inflamatória inespecífica; como se trata de um método diagnóstico, a mediastinoscopia também apresenta uma limitação técnica e anatômica: existem regiões em que este procedimento não tem acesso, prejudicando, assim, a sensibilidade deste método.

A escolha de qual procedimento específico de investigação do mediastino a ser usado depende do lado da lesão primária. O padrão de disseminação do tumor nos gânglios mediastinais varia conforme as diferentes regiões do pulmão, pois cada lobo possui uma drenagem linfática característica (156). A biópsia

deve ser direcionada para os linfonodos que preferencialmente drenam o lobo onde a lesão está localizada. Sabe-se que o pulmão direito tem um padrão de drenagem linfática mais uniforme; *i.e.* os tumores localizados no lobo superior direito - lobo pulmonar mais acometido por lesões neoplásicas nesta série, e também na literatura - tendem a seguir uma drenagem ascendente: região hilar, paratraqueal inferior e paratraqueal superior ipsilateral. Todavia, os tumores do pulmão esquerdo são mais desprovidos de barreiras linfáticas, tornando mais freqüente a metástase contralateral (78). Esta variação das metástases linfáticas exige a biópsia de múltiplos grupos nodais. A mediastinoscopia cervical consegue atingir as regiões onde se pode identificar envolvimento nodal N2 e N3, com exceção do nível 5 (janela aortopulmonar), 6 (anterior), 8 (paraesofágicos) e 9 (ligamento pulmonar). As estações nodais 5 e 6 podem ser estudadas através da mediastinotomia anterior ou pelo procedimento de Chamberlain. A mediastinoscopia estendida preconizada por Ginsberg e colegas (64) também consegue estudar esta região. A toracoscopia vídeo-assistida é um método utilizado para investigar as regiões 5, 6, assim como 8 e 9 (150). Nestes 141 pacientes, as biópsias foram conduzidas em todas as regiões acessíveis pela mediastinoscopia e mediastinotomia anterior, esta última nos casos de lesão no lobo superior do pulmão esquerdo com achados sugestivos de metástases na região da janela aortopulmonar 5.

Muitos estudos(14,35,66,213) sobre a tomografia computadorizada de tórax têm relatado altos valores preditivos negativos na determinação de

metástases no mediastino. Daly (36) obteve uma estimativa global da sobrevida de 2 e 5 anos em 37 pacientes com resultado falso negativo na tomografia computadorizada de tórax de 40 e 28%, respectivamente. Estes resultados sugerem que uma tomografia computadorizada de tórax negativa evita a mediastinoscopia, e que estes pacientes deveriam ir direto para toracotomia. Em contraposição, Pearson (169) recomenda que a mediastinoscopia deve ser realizada em todos os tumores T2 e T3 e em tumores T1 com diagnóstico de adenocarcinoma e carcinoma de grande células, mesmo com os achados negativos da tomografia computadorizada de tórax. Há um consenso que em todos os pacientes com tomografia computadorizada de tórax apresentando achados anormais no mediastino está indicada a investigação invasiva dos linfonodos.

No presente trabalho, as regiões nodais que apresentaram os valores de sensibilidade mais baixos foram peribrônquica esquerda 10L (27,3%), paratraqueal direita alta 2R (33,3%) e janela aortopulmonar 5 (33,3%). Os locais que tiveram os melhores resultados foram as regiões paratraqueal esquerda alta 2L (100%), paratraqueal direita baixa 4R (87%), paratraqueal esquerda baixa 4L (85,7%). Staples e colaboradores (213) obtiveram resultados semelhantes em seu trabalho que também avaliava a acurácia da tomografia computadorizada por regiões. A região da janela aortopulmonar tem como problema a confluência dos vasos que interferem na avaliação. Esta situação é particularmente importante nos tumores centrais à esquerda, fazendo com que muitas vezes o

topo da artéria pulmonar seja confundida com um gânglio. Da mesma forma, o seio transversal do pericárdio pode ser erroneamente considerado com um linfonodo. As regiões ao longo dos brônquios principais, traqueobrônquica direita e peribrônquica esquerda, apresentam, uma confluência de vasos que, para a avaliação tomográfica correta, devem estar com a quantidade de contraste adequada no interior do vaso e serem investigadas com cortes finos, a fim de evitar um baixo rendimento da tomografia computadorizada. A região paratraqueal direita alta tem ao seu redor grandes vasos envolvidos por gordura neste sítio nodal há: 1) a bifurcação do tronco braquio-cefálico, 2) emergência do tronco tireo-cervical; 3) emergência do tronco costo-cervical, e 4) emergência da artéria torácica interna. A má interpretação da densidade do gânglio pode confundir os achados deste local.

Entre os pacientes com câncer de pulmão, gânglios aumentados - maior que 1,5 cm - detectados pela tomografia computadorizada freqüentemente demonstram-se benignos no exame anatomopatológico. Duas séries de revisão (14,67), acerca deste assunto, revelaram que um terço dos pacientes com gânglios alargados no mediastino detectados na tomografia computadorizada não apresenta disseminação tumoral. Além disto, uma recente meta-análise (217) demonstrou que 29% das tomografias computadorizadas de tórax com gânglios aumentados eram resultados falso-positivos. Portanto, gânglios mediastinais aumentados detectados no exame tomográfico são uma indicação absoluta para mediastinoscopia.

As regiões nodais que apresentaram o maior número de falsos-negativos foram as regiões peribrônquica esquerda 10L (72,7%), paratraqueal direita alta 2R (66,7%) e janela aortopulmonar 5 (66,7%); os resultados falsos-positivos foram encontrados com maior frequência nas regiões peribrônquica esquerda 10L (30,3%), subcarinal 7 (25,4%), traqueobrônquica direita 10R (21,5%) e paratraqueal direita baixa 4R (20%). Note-se que as regiões "hilares" não apresentam bons resultados quanto à acurácia, mas essas regiões hilares não possuem tanta importância na disseminação metastática, já que não impedem a ressecção na maioria dos casos. Geralmente não é possível prever a presença ou ausência de metástases mediastinais pelo tamanho do linfonodo hilar; a ausência de metástases para linfonodos hilares nem sempre significa ausência de metástases para gânglios mediastinais, o que torna imprescindível a adequada avaliação deste compartimento. Existe uma abundância de estudos (6,8,14,21,35,41,66,70,94,97,117,119,168,169,213,224) acerca da avaliação do mediastino. Os resultados são dispares, podendo-se encontrar falsos-positivos variando de 4 a 61%. Da mesma forma, os falsos-negativos variam de 3 a 38%. Comparando esses trabalhos com o presente estudo, verificamos que, considerando os intervalos de confiança, os resultados são concordantes.

Os dados referentes à investigação com a tomografia computadorizada em sítios nodais individuais conforme a tabela da *American Thoracic Society* mostram que a sensibilidade e a especificidade pode variar em cada estação

linfonodal. Com os resultados de sensibilidade e especificidade da tomografia computadorizada de tórax de 79,2% e 52,2%, respectivamente, verifica-se que estes valores não se repetem quando se analisam as estações isoladamente.

A impossibilidade de determinar se um gânglio aumentado é maligno ou benigno apenas pela visualização torna imperioso que o estadiamento ganglionar mediastinal intra-operatório deva fazer parte da rotina das cirurgias de ressecção pulmonar por neoplasia. Os autores que não indicam o esvaziamento linfonodal citam que os pacientes, de certa forma, têm uma morbidade trans e pós-operatória mais acentuada. Bollen e colaboradores (16) avaliaram 155 pacientes divididos em 3 grupos. Ao primeiro grupo não foi dada ponderação aos gânglios mediastinais; no segundo grupo foi realizada linfadenectomia convencional; e no terceiro grupo, linfadenectomia radical. A perda sangüínea não diferiu nos três grupos. O grupo que foi feita a linfadenectomia radical apresentou uma maior produção de líquidos pelos drenos. Não houve fístulas brônquicas em nenhum grupo, evidenciando que não há maior desvascularização nos pacientes que são submetidos à linfadenectomia radical. Ocorreram não intencionais lesões do nervo laríngeo recorrente em 5% dos pacientes estudados e 1,3% desenvolveram quilotórax. O conceito de linfadenectomia radical *versus* convencional se diferencia na porcentagem de pacientes com envolvimento N2, em múltiplos níveis. A linfadenectomia radical é capaz de identificar em maior número os pacientes nesta situação, já que há um maior número de gânglios ressecados. Os 101

pacientes levados à toracotomia para ressecção do tumor realizaram linfadenectomia radical com uma morbi-mortalidade dentro dos padrões preconizados por Bollen (16).

Hata e colegas (78) forneceram amparo experimental para estes resultados citados anteriormente. Os autores realizaram 192 linfo-cintilografias em 179 pacientes sem evidência de envolvimento ganglionar, usando marcadores radio-sensíveis injetados na submucosa de cada brônquio segmentar através de broncoscopia flexível. Os pacientes submetidos a este estudo comprovaram os padrões de drenagem linfática e de disseminação dos tumores pulmonares.

A identificação de pacientes com doença estágio IIIA antes da ressecção pulmonar tem ganhado importância. No passado, pacientes com doença nodal N2 eram muitas vezes relegados a modalidades terapêuticas não cirúrgicas. Embora a cirurgia fosse tecnicamente realizável, várias séries randomizadas (28,40,51,54,104,113,130,183,191,233) mostraram uma sobrevida muito pobre quando a ressecção pulmonar era a primeira modalidade terapêutica para pacientes com doença N2 diagnosticada pela mediastinoscopia. Estes trabalhos e ensaios têm tentado provar a utilidade da quimioterapia antes da ressecção nestes pacientes. Sugerem que esta quimioterapia neoadjuvante melhora a ressecabilidade e os resultados baixando o estágio patológico IIIA. A quimioterapia pré-operatória também poderia melhorar a sobrevida. Estes

resultados tem transformado o objetivo da mediastinoscopia. Ao invés de somente diagnosticar a doença mediastinal irresssecável, a mediastinoscopia, atualmente, define os pacientes com doença N2 mínima que podem ser arrolados em protocolos usando a quimioterapia neoadjuvante, com ou sem radioterapia, e, posteriormente, a ressecção cirúrgica.

Dos 141 pacientes estudados neste trabalho, 38 (26,9%) realizaram exclusivamente a mediastinoscopia pois neste exame já apresentaram doença mediastinal metastática, e 2 pacientes realizaram toracotomia na qual não foi possível a ressecção cirúrgica curativa. Os demais 101 pacientes realizaram algum tipo de ressecção pulmonar terapêutica. (TABELA 4); portanto, estes pacientes tinham mediastino livre de metástases. A sensibilidade da mediastinoscopia foi de 75,5% (intervalo de confiança 61,4% a 85,8%) e a especificidade de 100% (intervalo de confiança 93% a 100%). O número de gânglios biopsiados foi de 1527 linfonodos mediastinais, o que leva a uma média de 10,83 gânglios por paciente. Várias séries publicaram suas experiências com a mediastinoscopia(7, 24, 32, 33, 38, 53, 55, 59, 60, 64, 69, 77, 98, 105, 108, 111, 123, 134, 150, 169, 180, 229, 231). Os resultados obtidos considerando a sensibilidade variaram de 79 a 93,1 %.

No presente trabalho, então, uma conclusão aceitável é a de que gânglios aumentados não podem ser aceitos com metastáticos e devem ser analisados histologicamente. Quanto à tomografia computadorizada de tórax, ela

permanece como um mapa para selecionar e guiar a intervenção cirúrgica que dará o diagnóstico anatomopatológico.

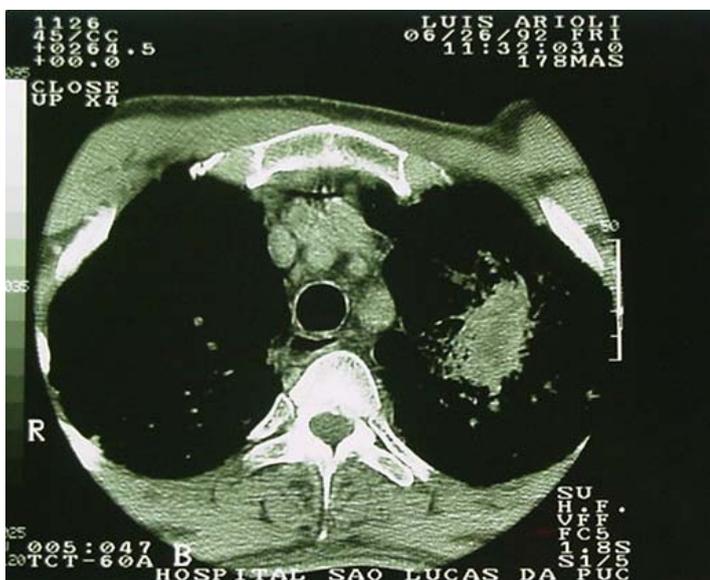


Figura 8 – As regiões paratraqueal direita alta (2R) e paratraqueal esquerda alta (2L) apresentaram bons resultados diagnósticos nesta série.

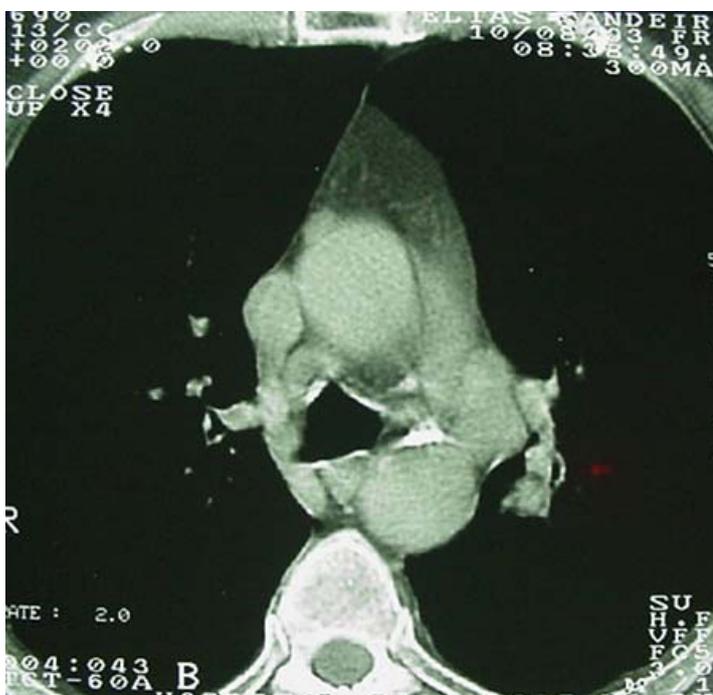


Figura 9 – A região paratraqueal direita baixa (4R) demonstrou ser um local com boa sensibilidade; já a região da janela aortopulmonar (5) apresentou um elevado número de casos falso-negativos. Um mesmo corte tomográfico pode Ter áreas com resultados diversos

CONCLUSÕES

- 1) A tomografia computadorizada de tórax, quando considerou como metastáticos gânglios mediastino-pulmonares com maior diâmetro igual ou acima de 1,5 cm, apresentou uma sensibilidade de 79,2% e especificidade de 52,2%, em pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células.

- 2) Na análise dos gânglios mediastinais à tomografia computadorizada por regiões nodais:
 - a) as regiões em que ocorreram mais casos de gânglios verdadeiramente positivos – maior sensibilidade – foram a paratraqueal esquerda alta (2L), a paratraqueal direita baixa (4R) e a paratraqueal esquerda baixa (4L);

 - b) as regiões em que ocorreram mais casos de gânglios verdadeiramente negativos – maior especificidade – foram a paratraqueal esquerda alta (2L), a paratraqueal esquerda baixa (4L) e paratraqueal direita alta (2R);

c) os resultados falsos-positivos foram mais freqüentes nas regiões peribrônquica esquerda (10L), subcarinal (7), traqueobrônquica direita (10R) e paratraqueal direita baixa (4R);

d) as regiões com maior número de achados falsos-negativos foram peribrônquica esquerda (10L), janela aortopulmonar (5) e paratraqueal direita alta (2R).

3) os achados fornecidos pela tomografia computadorizada de tórax devem ser corroborados pela mediastinoscopia com a visualização direta e biópsia dos gânglios mediastinais no estadiamento pré-cirúrgico de pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células.

OBRAS REFERIDAS

- 1 AABY, C.; KRISTENSEN, S.; NIELSEN, S.M. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: Computed Tomography and cervical mediastinoscopy. *ORL* 57:279-285, 1995.
- 2 AMERICAN JOINT COMMITTEE FOR CANCER STAGING AND END-RESULTS REPORTING TASK FORCE ON LUNG. Staging of lung cancer 1974. Chicago, American Joint Committee for Cancer Staging and End-results Reporting, 1,1974.
- 3 ARITA, T.; KURAMITSU, T.; KAWAMURA, M.; MATSUMOTO, T.; MATSUNAGA, N.; SUGI, K.; ESATO, K. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax*, 50:1267-1269, 1995.
- 4 ARMSTRONG, P. Preoperative computed tomographic scanning for staging lung cancer. *Thorax* 49:941-943, 1994.
- 5 ARMSTRONG, P.; VINCENT, J.M. Staging non-small cell lung cancer. *Clin Radiol* 48:1-10, 1993.
- 6 ARONCHICK, J.M. CT of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung carcinoma. *Radiol Clin N Amer* 28:573-581, 1990.
- 7 ASHBAUGH, D.G. Mediastinoscopy. *Arch Surg* 100: 568, 1970.
- 8 BARON, R.L.; LEVITT, R.G.; SAGEL, S.S.; WHITE, M.J.; ROPER, C.L.; MARBARGER, J.P. Computed Tomography in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma. *Radiology* 145:727-732, 1982.
- 9 BATRA, P.; BROWN, K.; COLLINS, J.D.; OVENFORS, C.O.; STECKEL, R.J. Evaluation of intrathoracic extent of lung cancer by plain chest radiography, Computed Tomography, and Magnetic Resonance imaging. *Am Rev Respir Dis* 137:1456-1462, 1988.

- 10 BAUMANN, M.H.; HEFFNER, J.E. Bilateral vocal cord paralysis with respiratory failure - A presenting manifestation of bronchogenic carcinoma. *Arch Intern Med* 149:1453-1454, 1989.
- 11 BECK, E.; BEATTIE, E.J. The lymph nodes in the mediastinum. *J Int Coll Surgeons* 29:247-51, 1958.
- 12 BEKERMAN, C.; CARIDE, V.J.; HOFFER, P.B.; BOLES, C.A. Noninvasive staging of lung cancer - Indications and limitations of gallium-67 citrate imaging. *Rad Clin N Amer* 28:497-510, 1990.
- 13 BOILLEAU, G.; PUJOL, J.L.; YCHOU, M.; FAUROUS, P.; MARTY-ANÉ, C.; MICHEL, F.B.; GODARD, P. Detection of lymph node metastases in lung cancer: comparison of ¹³¹I-anti-CEA-anti-CA 19-9 immunoscintigraphy versus Computed Tomography. *Lung Cancer* 11:209-219, 1994.
- 14 BOLLEN, E.C.M.; GOEI, R.; HOFGROOTENBOER, B.E.; VERSTEEGE, C.W.M. Staging of bronchogenic carcinoma: role of mediastinoscopy and Computed Tomography. *Ann Thorac Surg* 58:158-162, 1994.
- 15 BOLLEN, E.C.M.; GOEI, R.; HOFGROOTENBOER, B.E.; VERSTEEGE, C.W.M.; ENGELSHOVE, H.A.; LAMERS, R.J.S. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 58:158-162, 1994.
- 16 BOLLEN, E.C.M.; VAN DUIN, C.J.; THEUNISSEN, P.H.M.H.; V'T HOF-GROOTENBOER, B.E.; BLIJHAM, G.H. Mediastinal lymph node dissection in resected lung cancer: morbidity and accuracy of staging. *Ann Thorac Surg* 55:961-966, 1993.
- 17 BORRIE, J. Primary carcinoma of the bronchus: prognosis following surgical resection. *Ann Thorac Surg Engl* 10:165, 1952.
- 18 BROUGHTON, D.L.; GIBSON, C.J.; CRAKE, T.; PEARCE, S.J.; LEONARD, R.C.F. Gallium scanning by conventional imaging and emission Computed Tomography in the pretreatment evaluation of lung cancer. *Thorax* 40:96-100, 1985.
- 19 BRYANT, G.P. Case report: non-malignant cause of brachiocephalic vein compression following treatment for lung cancer. *Brit J Radiol* 68:1028-1030, 1995.
- 20 BUCCHERI, G.; VOLA, F.; FERRIGNO, D.; CURCIO, A. Yield of total body Ga-67 scintigraphy in the staging of non-small cell lung cancer.

Tumori 75:38-42, 1989.

- 21 BUY, J.N.; GHOSSAIN, M.A.; POIRSON, F.; BAZOT, M.; MEARY, E.; MALBEC, L.; ROCHEMAURE, J.; LEBEAU, B.; PRUDENT, J.; CAPRON, F.; VADROT, D.; ECOIFFIER, J. Computed Tomography of mediastinal lymph nodes in nonsmall cell lung cancer - A new approach based on the lymphatic pathway of tumor spread. J Comp Assist Tomogr 12:545-552, 1988.
- 22 CAMARGO, J.J.P. **A biópsia de ângulo venoso no estadiamento do carcinoma brônquico - Revisão de 63 casos.** Porto Alegre, 1976. 42 p. Dissertação (Mestrado em Pneumologia) - Curso de Pós-Graduação em Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 23 CANADIAN Lung Oncology Group. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. Ann Thorac Surg 60:1382-1389, 1995
- 24 CARLENS, E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. Diseases of the Chest XXXVI:343-352, 1959.
- 25 CARR, D.T.; MOUNTAIN, C.F. The staging of lung cancer. Sem Oncol 1:229-234, 1974.
- 26 CHILES, C. CT of the pulmonary hilum. Rad Clin N Amer 28:539-553, 1990.
- 27 CHIN, R., Jr.; WARD, R.; KEYES, J.W., Jr.; CHOPLIN, R.H.; REED, J.C.; WALLENHAUPT, S.; HUDSPETH, A.S.; HAPONIK, E.F. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. Am J Respir Crit Care Med 152:2090-2096, 1995.
- 28 CHOI, N.C.; CAREY, R.W.; DALY, W.; MATHISEN, D.; WAIN, J.; WRIGHT, C.; LYNCH, T.; GROSSBARD, M.; GRILLO, H. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 15:712-722, 1997.
- 29 COHEN, A.M. Magnetic Resonance imaging of the thorax. Rad Clin N Amer 22:829-846, 1984.
- 30 COLE, P.H.; ROSZKOWSKI, A.; FIROUZ-ABADI, A.; DARE, A. Computerised tomography does not predict N2 disease in patients with lung cancer. Aust NZ J Med 23:688-691, 1993.

- 31 CONCES, D.J., Jr.; KLINK, J.F.; TARVER, R.D.; MOAK, G.D. T1N0M0 lung cancer: evaluation with CT. *Radiology* 170:643-646, 1989.
- 32 COUGHLIN, M.; DESLAURIERS, J.; BEAULIEU, M.; FOURNIER, B.; PIRAUX, M.; ROULEAU, J.; TARDIF, A. Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *Annals Thorac Surg* 40:556-560, 1985.
- 33 CYBULSKY, I.J.; BENNETT, W.F. Mediastinoscopy as a routine outpatient procedure. *Ann Thorac Surg* 58:176-178, 1994.
- 34 DALES, R.E.; STARK, R.M.; RAMAN, S. Computed Tomography to stage lung cancer - Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 141:1096-1101, 1990.
- 35 DALY, B.D.T., Jr.; FALING, L.J.; BITE, P.A.C.G.; GALE, M.E.; BANKOFF, M.S.; JUNG-LEGG, Y.; COOPER, A.G.; SNIDER, G.L. Mediastinal lymph node evaluation by Computed Tomography in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:664-672, 1987.
- 36 DALY, B.D.T.; MUELLER, J.D.; FALING, L.J.; DIEHL, J.T.; BANKOFF, M.S.; KARP, D.D.; RAND, W.M. N2 lung cancer: outcome in patients with false-negative computed tomographic scans of the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:904-911, 1993.
- 37 DANIELS, A .C. A method of biopsy useful in diagnosing certain intrathoracic diseases, *Dis of Chest*, 16: 360-66, 1949.
- 38 DENEFFE G.; LACQUET L.M.; GYSELEN A. Cervical mediastinoscopy in patients with lung cancer and radiologically normal mediastinum. *Eur J Respir Dis* 64: 613, 1983 .
- 39 DESLAURIERS,J.; BEAULIEU, M.; DUFOUR, C.; MICHAUD,P.; DESPRES, J.P.; LEMIEUX, M. Mediastinopleuroscopy: a new approach to the diagnosis of intrathoracic diseases. *Ann Thorac Surg* 22: 265-69, 1976.
- 40 DILLMAN, R.O.; HERNDON, J.; SEAGREN, S.L. et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88:1210-1215, 1996.
- 41 DI PIETRO, D. **Avaliação do mediastino no estadiamento pré-operatório do carcinoma brônquico pelo estudo radiológico direto, tomografia computadorizada e mediastinoscopia.** Porto Alegre, 1998. 63 p. Tese de Doutorado (Doutorado em Pneumologia) - Curso de Pós-

Graduação em Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

- 42 DOSIO, F.; MAGNANI, P.; PAGANELLI, G.; SAMUEL, A.; CHIESA, G.; FAZIO, F. Three-step tumor pre-targeting in lung cancer immunoscintigraphy. *J Nucl Biol Med* 37:228-232, 1993.
- 43 DRESLER, C.M.; FRATELLI, C.; BABB, J. Prognostic value of positive pleural lavage in patients with lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 67:1435-1439, 1999.
- 44 ELLIOT, J.A. Pre-operative mediastinal evaluation in primary bronchial carcinoma - A review of staging investigations. *Postgrad Med J* 60:83-91, 1984.
- 45 EPSTEIN, D.M.; STEPHENSON, L.W.; GEFTER, W.B.; VAN DER VOORDE, F.; ARONCHIK, J.M.; MILLER, W.T. Value of CT in the preoperative assessment of lung cancer: a survey of thoracic surgeons. *Radiology* 161:423-427, 1986.
- 46 FALING, L.J. Should OHT compete with CT to stage the mediastinum noninvasively in lung cancer? *Chest* 86:509-510, 1984.
- 47 FALING, L.J.; PUGATCH, R.D.; JUNG-LEGG, Y.; DALY, B.D.T., Jr.; HONG, W.K.; ROBBINS, A.H.; SNIDER, G.L. Computed tomographic scanning of the mediastinum in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 124:690-695, 1981.
- 48 FARROW, G.M. Importance of precise pathologic characterization of roentgenographically occult lung cancer. *Mayo Clin Proc* 59:513-514, 1984.
- 49 FEINSTEIN, A.R.; WELLS, C.K. Lung cancer staging - A critical evaluation. *Clinics Chest Med* 3:291-305, 1982.
- 50 FELD, R. Lung Cancer. *Cnd J Surg* 26:266-268, 1983.
- 51 FELD, R.; RUBINSTEIN, L.; THOMAS, P.A.; LUNG Cancer Study Group. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:299-306, 1993.
- 52 FERGUSON, M.K.; MacMAHON, H.; LITTLE, A.G.; GOLOMB, H.M.; HOFFMAN, P.C.; SKINNER, D.B. Regional accuracy of Computed Tomography of the mediastinum in staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:498-504, 1986.

- 53 FERNANDEZ, A .; CAMPOS, J.R.M.; FILOMENO, L.T.B.; JATENE, F.B. Mediastinoscopia: aspectos técnicos e indicações atuais. Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo 49(4): 164-7, 1994. .
- 54 FIGLIN, R.A.; PIANTODOSI, S. A phase 3 randomized trial of immediate combination chemotherapy vs delayed combination chemotherapy in patients with completely resected stage II and III non-small cell carcinoma of the lung. Chest 106:310S-312S, 1994.
- 55 FISHMAN, N.H.; BRONSTEIN, M.H. Is mediastinoscopy necessary in the evaluation of lung cancer? Annals Thorac Surg 20:678-686, 1975.
- 56 FOSTER, E.D.; MUNRO, D.D.; DOBELL, A .R.C. Mediastinoscopy: A review of anatomical relationships and complications. Ann Thorac Surg 13: 273, 1972 .
- 57 FRIEDMAN, P.J. Computed Tomography in lung cancer. Am J Surg 143:685-690, 1982.
- 58 FRIEDMAN, P.J.; FEIGIN, D.S.; LISTON, S.E.; ALAZRAKI, N.P.; HAGHIGHI, P.; YOUNG, J.A.; PETERS, R.M. Sensitivity of chest radiography, Computed Tomography, and gallium scanning to metastasis of lung carcinoma. Cancer 54:1300-1306, 1984.
- 59 FUNATSU, T.; MATSUBARA, Y.; HATAKENAKA, R.; KOSABA, S.; YASUDA, Y.; IKEDA, S. The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 104:1688-1695, 1992.
- 60 FUNATSU, T.; MATSUBARA, Y.; IKEDA, S.; HATAKENAKA, R.; HANAHA, T.; ISHIDA, H. Preoperative mediastinoscopic assessment of N factors and the need for mediastinal lymph node dissection in T1 lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 108:321-328, 1994.
- 61 FURUKAWA, M.; FURUKAWA, M.K.; OOISHI, K. Statistical analysis of malignant tumors detected as the cause of vocal cord paralysis. ORL 56:161-165, 1994.
- 62 GALLARDO, J.F.M.; NARANJO, F.B.; CANSINO, M.T.; RODRIGUEZ-PANADERO, F. Validity of enlarged mediastinal nodes as markers of involvement by non-small cell lung cancer. Am Rev Respir Dis 146:1210-1212, 1992.
- 63 GEORGIAN, D.; RICE, T.W.; MEHTA, A.C.; WIEDMANN, H.P.; STOLLER, J.K.; O'DONOVAN, P.B. Intrathoracic lymph node evaluation

- by CT and MR with histopathologic correlation in non-small cell bronchogenic carcinoma. *Clin Imaging* 14:35-40, 1990.
- 64 GINSBERG, R.J.; RICE, T.W.; GOLDBERG, M.; WATERS, P.F.; SCHMOCKER, B.J. Extended cervical mediastinoscopy - A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:673-678, 1987.
- 65 GLAZER, G.M.; GROSS, B.H.; QUINT, L.E.; FRANCIS, I.R.; BOOKSTEIN, F.L.; ORRINGER, M.B. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR* 144:261-265, 1985.
- 66 GLAZER, G.M.; ORRINGER, M.B.; CHENEVERT, T.L.; BORRELLO, J.A.; PENNER, M.W.; QUINT, L.E.; LI, K.C.; AISEN, A.M. Mediastinal lymph nodes: relaxation time/pathologic correlation and implications in staging of lung cancer with MR imaging. *Radiology* 168:429-431, 1988.
- 67 GLAZER, G.M.; ORRINGER, M.B.; GROSS, B.H.; QUINT, L.E. The mediastinal in non-small cell lung cancer: CT-surgical correlation. *AJR* 142:1101-1105, 1984.
- 68 GLAZER, H.S.; ARONBERG, D.J.; SAGEL, S.S.; FRIEDMAN, P.J. CT demonstration of calcified mediastinal lymph nodes: a guide to the new ATS classification. *AJR* 147:17-25, 1986.
- 69 GOLDBERG, E.M.; SHAPIRO, C.M.; GLICKSMAN, A.S. Mediastinoscopy for assessing mediastinal spread in clinical staging of lung carcinoma. *Sem Oncol* 1:205-215, 1974.
- 70 GOLDSTRAW, P.; KURZER, M.; EDWARDS, D. Preoperative staging of lung cancer: accuracy of Computed Tomography versus mediastinoscopy. *Thorax* 38:10-15, 1983.
- 71 GOLDSTRAW, P.; MANNAM, G.C.; KAPLAN, D.K.; MICHAIL, P. Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:19-28, 1994.
- 72 GÖRICH, J.; BEYER-ENKE, S.A.; FLENTJE, M.; ZUNA, I.; VOGT-MOYKOPF, I.; VAN KAICK, G. Evaluation of recurrent bronchogenic carcinoma by Computed Tomography. *Clin Imag* 14:131-137, 1990.
- 73 GRANT, D.; EDWARDS, D.; GOLDSTRAW, P. Computed Tomography of the brain, chest, and abdomen in the preoperative assessment of non-small cell lung cancer. *Thorax* 43:883-886, 1988.

- 74 GROSS, B.H.; GLAZER, G.M.; ORRINGER, M.B.; SPIZARNY, D.L.; HINT, A. Bronchogenic carcinoma metastatic to normal-sized lymph nodes: frequency and significance. *Radiology* 166:71-74, 1988.
- 75 GRUDEN, J.F.; WEBB, W.R.; YAO, D.C.; KLEIN, J.S.; SANDHU, J.S. Bronchogenic carcinoma in 13 patients infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV): clinical and radiographic findings. *J Thorac Imag* 10:99-105, 1995.
- 76 GUHLMANN, A.; STORCK, M.; KOTZERKE, J. et al. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [¹⁸F]FDG Positron Emission Tomography (PET). *Thorax* 52:438-441, 1997.
- 77 HARKEN, D.E.; BLACK, H.; CLAUSS, R.; FARRAND, R.E. A simple cervicomediastinal exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease *New Eng J Med* 251 (26): 1041-44, 1954 .
- 78 HATTA, E.; HAYAKAWA, K.; MIYAMOTO, H.; HAYASHIDA, R. Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer. *Theor Surg* 5:19, 1990.
- 79 HATTER, J.; KOHMAN, L.J.; MOSCA, R.S.; GRAZIANO, S.L.; VEIT, L.J.; COLEMAN, M. Preoperative evaluation of stage I and stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 58:1738-1741, 1994.
- 80 HAWES, R.H.; GRESS, F.; KESLER, K.A.; CUMMINGS, O.W.; CONCES, D.J., Jr. Endoscopic ultrasound versus Computed Tomography in the evaluation of the mediastinum in patients with non-small-cell lung cancer. *Endoscopy* 26:784-787, 1994.
- 81 HEAVEY, L.R.; GLAZER, G.M.; GROSS, B.H.; FRANCIS, I.R.; ORRINGER, M.B. The role of CT in staging radiographic T₁N₀M₀ lung cancer. *AJR* 146:285-290, 1986.
- 82 HEELAN, R.T.; DEMAS, B.E.; CARAVELLI, J.F. Superior sulcus tumours: CT and MR imaging. *Radiology* 170:637-641, 1989.
- 83 HERMAN, S.J. Staging of bronchogenic carcinoma. *World J Surg* 17:694-699, 1993.
- 84 HERSCHORN, S.; HANLEY, J.; WOLKOVE, N.; COHEN, C.; FRANK, H.; PALAYEW, M.; KREISMAN, H. Measurability of non-small-cell lung cancer on chest radiographs. *J Clin Oncol* 4:1184-1190, 1986.
- 85 HIRANO, T.; OTAKE, H.; YOSHIDA, I.; ENDO, K. Primary lung cancer SPECT imaging with pentavalent technetium-99m-DMS. *J Nucl Med*

- 36:202-207, 1995.
- 86 HOUSTON, J.G.; FLEET, M.; McMILLAN, N.; COWAN, M.D. Ultrasonic assessment of hemidiaphragmatic movement: an indirect method of evaluating mediastinal invasion in non-small cell lung cancer. *Brit J Radiol* 68:695-699, 1995.
- 87 INOUE, K.; SATO, M.; FUJIMURA, S.; SAKURADA, A.; TAKAHASHI, S.; USUDA, K.; KONDO, T.; TANITA, T.; HANDA, M.; SAITO, Y.; SAGAWA, M. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:407-411, 1998.
- 88 INOUE, S.K.; SOX, H.C. Standard and Computed Tomography in the evaluation of neoplasms of the chest - A comparative efficacy assessment. *Annals Int Med* 105:906-924, 1986.
- 89 ISHIBASHI, M.; HONDA, N.; YOSHIOKA, F.; YOSHII, T.; NOMURA, Y.; TAKAHASHI, K.; NAGAYASU, O.; SATO, M.; FUJIMOTO, K.; UMEZAKI, N.; MORITA, S. Validation of Single-Photon Emission Computed Tomography using thallium-201 in patients with lung cancer. *Kurume Med J* 38:87-92, 1991.
- 90 IZBICKI, J.R.; PASSLICK, B.; KARG, O.; BLOECHLE, C.; PANTEL, K.; KNOEFEL, W.T.; THETTER, O. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 59:209-214, 1995.
- 91 IZBICKI, J.R.; THETTER, O.; KARG, O.; KREUSSER, T.; PASSLICK, B.; TRUPKA, A.; HÄUSSING, K.; WOECKEL, W.; KENN, R.W.; WILKER, D.K.; LIMMER, J.; SCHWEIBERER, L. Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:413-420, 1992.
- 92 JAKOB, H.; LORENZ, J.; CLEMENT, T.; BÖRNER, N.; SCHWEDEN, F.; ERBEL, R.; OELERT, H. Mediastinal lymph node staging with transesophageal echography in cancer of the lung. *Eur J Cardio-thorac Surg* 4:355-358, 1990.
- 93 JOHNSTON, M.R. Invasive staging of the mediastinum. *World J Surg* 17:700-704, 1993.
- 94 JOLLY, P.C.; HUTCHINSON, C.H.; DETTERBECK, F.; GUYTON, S.W.; HOFER, B.; ANDERSON, R.P. Routine computed tomographic scans, selective mediastinoscopy, and other factors in evaluation of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:266-271, 1991.

- 95 KAIREMO, K.J.A.; ARONEN, H.J.; LIEWENDAHL, K.; PAAVONEN, T.; HEIKKONEN, J.J.; VIRKKUNEN, P.; MÄKI-HOKKONEN, H.; KARONEN, S.L.; BROWNELL, A.L.; MÄNTYLÄ, M.J. Radioimmunoimaging of non-small cell lung cancer with ¹¹¹In- and ^{99m}Tc-labelled monoclonal anti-CEA-antibodies. *Acta Oncol* 32:771-778, 1993.
- 96 KAMEDA, K.; ADACHI, S.; KONO, M. Detection of T-factor in lung cancer using Magnetic Resonance imaging and Computed Tomography. *J Thorac Imag* 3:73-80, 1988.
- 97 KAPLAN, D.K. Mediastinal lymph node metastases in lung cancer: is size a valid criterion? *Thorax* 47:332-333, 1992.
- 98 KIRSCHNER, P.A. "Extended" mediastinoscopy. *In* Jepsen, O., Rahbek-Sorensen, H. (eds): *Mediastinoscopy*. Odense, Denmark, Odense University Press, 1971, p 40.
- 99 KOBAYASHI, H.; DANBARA, T.; TAMAKI, S.; KITAMURA, S.; HATA, E.; FUKUSHIMA, K.; KIRA, S. Detection of the mediastinal lymph nodes metastasis in lung cancer by endoscopic ultrasonography. *Jpn J Med* 27:17-22, 1988.
- 100 KONDO, D.; IMAIZUMI, M.; ABE, T.; NARUKE, T.; SUEMASU, K. Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 98:586-593, 1990.
- 101 KONO, M.; ADACHI, S.; KUSUMOTO, M.; SAKAI, E. Clinical utility of Gd-DTPA-enhanced Magnetic Resonance imaging in lung cancer. *J Thorac Imaging* 8:18-26, 1993.
- 102 KONO, M.; HIRATA, Y.; KIMURA, S. The value of Computed Tomography in the follow-up study of lung cancer and mediastinal tumors. *Comput Tomogr* 5:169-189, 1981.
- 103 KRAMER, E.L.; NOZ, M.E.; LIEBES, L.L.; MURTHY, S.; TIU, S.; GOLDENBERG, D.M. Radioimmunodetection of non-small cell lung cancer using technetium-99m-anticarcinoembryonic antigen IMMU-4 Fab' fragment. *Cancer* 73:890S-895S, 1994.
- 104 KRASNA, M.J.; REED, C.E.; NUGENT, W.C.; OLAK, J.; SUGARBAKER, D.J.; GREEN, M.R.; KOHMAN, L.J. Lung cancer staging and treatment in multidisciplinary trials: cancer and leukemia group B cooperative group approach. *Ann Thorac Surg* 68:201-207, 1999.
- 105 KRISTENSEN, S.; AABY, C.; NIELSEN, S.M. Mediastinal staging of

- lung cancer - Is mediastinoscopy still essential? *Dan Med Bull* 42:192-194, 1995.
- 106 KUBOTA, K.; YAMADA, S.; ISHIWATA, K.; ITO, M.; IDO, T. Positron emission tomography for treatment evaluation and recurrence detection compared with CT in long-term follow-up cases of lung cancer. *Clin Nucl Med* 17:877-881, 1992.
- 107 KWEKKEBOOM, D.J.; KHO, G.S.; LAMBERTS, S.W.J.; REUBI, J.C.; LAISSUE, J.A.; KRENNING, E.P. The value of octreotide scintigraphy in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med* 21:1106-1113, 1994.
- 108 LACQUET, L. K.; SCHREINEMAKERS, J.H.J.; COX, A . L. Combined cervical and left paraesternal mediastinoscopy for pre-operative staging of left upper lobe lung cancer. *Acta Chir Belg* 90: 5-8, 1990.
- 109 LÄHDE, S.; HYRYNKANGAS, K.; MERIKANTO, J.; POKELA, R.; JOKINEN, K.; KÄRKÖLÄ. Computed Tomography and mediastinoscopy in the assessment of resectability of lung cancer. *Acta Radiol* 30:169-173, 1989 (Fasc. 2)..
- 110 LANDIS S, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 48: 6, 1998.
- 111 LANDRENEAU, R.J.; HAZELRIGG, S.R.; MACK, M.J.; FITZGIBBON, L.D.; DOWLING, R.D.; ACUFF, T.E.; KEENAN, R.J.; FERSON, P.F. Thorascopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:554-558, 1993.
- 112 LARSSON, S. Mediastinoscopy in bronchogenic carcinoma. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 19 (supplementum):5-23, 1976.
- 113 LE CHEVALIER, T.; ARRIAGADA, R.; QUOIX, E.; RUFFIE, P.; MARTIN, M.; TARAYRE, M.; LACOMBE-TERRIER, M.J.; DOUILLARD, J.Y.; LAPLANCHE, A. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83:417-423, 1991.
- 114 LEE, N.; INOUE, K.; YAMAMOTO, R.; KINOSHITA, H. Patterns of internal echoes in lymph nodes in the diagnosis of lung cancer metastasis. *World J Surg* 16:986-994, 1992.
- 115 LEWIS, J.W.; MADRAZO, B.L.; GROSS, S.C.; EYLER, W.R.; MAGILLIGAN, D.J., Jr.; KVALE, P.A.; ROSEN, R.A. The value of radiographic and Computed Tomography in the staging of lung

- carcinoma. *Ann Thorac Surg* 34:553-558, 1982.
- 116 LEWIS, J.W., Jr.; PEARLBERG, J.L.; BEUTE, G.H.; ALPERN, M.; KVALE, P.A.; GROSS, B.H.; MAGILLIGAN, D.J., Jr.; Can Computed Tomography of the chest stage lung cancer? - Yes and no. *Ann Thorac Surg* 49:591-596, 1990.
- 117 LIBSHITZ, H.I. CT of mediastinal lymph nodes in lung cancer: is there a "state of the art"? *AJR* 141:1081-1085, 1983.
- 118 LIBSHITZ, H.I.; McKENNA, R.J., Jr.; HAYNIE, T.P.; McMURTREY, M.J.; MOUNTAIN, C.T. Mediastinal evaluation in lung cancer. *Radiology* 151:295-299, 1984.
- 119 LIBSHITZ, H.I.; McKENNA, R.J., Jr. Mediastinal node size in lung cancer. *AJR* 143:715-718, 1984.
- 120 LIBSHITZ, H.I.; McKENNA, R.J., Jr.; MOUNTAIN, C.F. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest* 90:229-232, 1986.
- 121 LIIPPO, K.; PUHAKKA, H.; KATEVUO, K.; REUNAMEN, K.; VÄNTTINEN, E. Mediastinoscopy: not needed preoperatively in CT-negative lung carcinoma? *ORL* 51:192-195, 1989.
- 122 LITTLE, A.G.; DEHOYOS, A.; KIRGAN, D.M.; ARCOMANO, T.R.; MURRAY, K.D. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:220-224, 1999.
- 123 LUKE, W.P.; PEARSON, F.G.; TODD, T.R.J.; PATTERSON, G.A.; COOPER, J.D. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:53-56, 1986.
- 124 MacMAHON, H.; COURTNEY, J.V.; LITTLE, A.G. Diagnostic methods in lung cancer. *Sem Oncol* 10:20-33, 1983.
- 125 MacMAHON, J.; SCOTT, W.; RYAN, J.W.; MONTNER, S.M.; LITTLE, A.G.; HOFFMAN, P.C.; FERGUSON, M.K.; GOLOMB, H.M. Efficacy of Computed Tomography of the thorax and upper abdomen and whole-body gallium scintigraphy for staging of lung cancer. *Cancer* 64:1404-1408, 1989.
- 126 MAGGI, G.; CASADIO, C.; GIOBBE, R.; CIANCI, R.; RUFFINI, E.; OLIARO, A. The value of selective mediastinoscopy in predicting

- resectability of patients with bronchogenic carcinoma. *Int Surg* 77:280-283, 1992.
- 127 MAGGI, G.; CASADIO, C.; MANCUSO, M.; OLIARO, A.; CIANCI, R.; RUFFINI, E. Resection and radical lymphadenectomy for lung cancer: prognostic significance of lymphatic metastases. *Int Surg* 75:17-21, 1990.
- 128 MAHONEY, M.C.; SHIPLEY, R.T.; CORCORAN, H.L.; DICKSON, B.A. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *AJR* 154:255-258, 1990.
- 129 MALENKA, D.J.; COLICE, G.L.; BECK, J.R. Does the mediastinum of patients with non-small cell lung cancer require histologic staging? *Am Rev Respir Dis* 144:1134-1139, 1991.
- 130 MANDELL, L.; HILARIS, B.; SULLIVAN, M.; SUNDARESAN, N.; NORI, D.; KIM, J.H.; MARTINI, N.; FUKS, Z. The treatment of single brain metastasis from non-oat cell lung carcinoma - Surgery and radiation versus radiation therapy alone. *Cancer* 58:641-649, 1986.
- 131 MARCANTONIO, D.R.; LIBSHITZ, H.I. Axillary lymph node metastases of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 76:803-806, 1995.
- 132 MARTINI, N.; BURT, M.E.; BAINS, M.S.; McCORMACK, P.M.; RUSCH, V.W.; GINSBERG, R.J. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 54:460-466, 1992.
- 133 MARTINI, N.; HEELAN, R.; WESTCOTT, J.; BAINS, M.S.; McCORMACK, P.; CARAVELLI, J.; WATSON, R.; ZAMAN, M. Comparative merits of conventional, computed tomographic, and Magnetic Resonance imaging in assessing mediastinal involvement in surgically confirmed lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:639-648, 1985.
- 134 MAST, W.R.; JAFEK, B.W. Mediastinal anatomy for the mediastinoscopist. *Arch Otolaryngol* 101:596-599, 1975.
- 135 McKENNA, R.J., Jr.; LIBSHITZ, H.I.; MOUNTAIN, C.E.; McMURTREY, M.J. Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. *Chest* 88:206-210, 1985.
- 136 McLOUD, T.C.; BOURGOUIN, P.M.; GREENBERG, R.W.; KOSIUK, J.P.; TEMPLETON, P.A.; SHEPARD, J.A.O.; MOORE, E.H.; WAIN, J.C.; MATHISEN, D.J.; GRILLO, H.C. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 182:319-323, 1992.

- 137 McNEILL, T.M.; CHAMBERLAIN, J.M. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 2: 532-39, 1966.
- 138 MILLER, J.D.; GORENSTEIN, L.A.; PATTERSON, A. Staging: the key to rational management of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 53:170-178, 1992.
- 139 MILROY, R.; SMITH, M.L.; FAICHNEY, A.; ANDERSON, D.E.; STEWART, I.S.; McKILLOP, J.H.; BANHAM, S.W.; DAVIDSON, K.G. Mediastinal imaging in lung cancer. *Quart J Med* 231:715-723, 1986.
- 140 MIRA, J.G.; POTTER, J.L.; FULLERTON, G.D.; EZEKIEL, J. Advantages and limitations of Computed Tomography scans for treatment planning of lung cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 8:1617-1623, 1982.
- 141 MIZUSHIMA, Y.; NOTO, HIROFUMI; SUGIYAMA, SHIGEKI; KUSAJIMA, YOSHINORI; YAMASHITA, R.; KASHII, T.; KOBAYASHI, M. Survival and prognosis after pneumonectomy for lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg* 64:193-198, 1997.
- 142 MOAK, G.D.; COCKERILL, E.M.; FARBER, M.O.; YAW, P.B.; MANFREDI, F. Computed Tomography vs standard radiology in the evaluation of mediastinal adenopathy. *Chest* 82:69-75, 1982.
- 143 MODINI, C.; PASSARIELLO, R.; IASCONE, C.; CICCONE, F.; SIMONETTI, G.; ZERILLI, M.; TIRINDELLI-DANESI, D.; STIPA, S. TNM staging in lung cancer: role of Computed Tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:569-574, 1982.
- 144 MOUNTAIN, C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997.
- 145 MOUNTAIN, C.F.; DRESLER, C.M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111:1718-1723, 1997.
- 146 MOUNTAIN, C.F. Value of the new TNM staging system for lung cancer. *Chest* 96 (Suppl 1:47S), 1989.
- 147 MURATA, K.; TAKAHASHI, M.; MORI, M.; SHIMOYAMA, K.; MISHINA, A.; FUJINO, S.; ITOH, H.; MORITA, R. Chest wall and mediastinal invasion by lung cancer: evaluation with multisection expiratory dynamic CT. *Radiology* 191:251-255, 1994.
- 148 NAIDICH, D.P. CT/MR correlation in the evaluation of tracheobronchial neoplasia. *Rad Clin N Amer* 28:555-571, 1990.

- 149 NAIDICH, D.P.; GARAY, S.M. Imaging strategies in the staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 12:133-150, 1991.
- 150 NAKANISHI, R.; MITSUDOMI, T.; OSAKI, T. Combined thoracoscopy and mediastinoscopy for the evaluation of mediastinal lymph node metastasis in left upper lobe lung cancer. *J Cardiovasc Surg* 35:347-349, 1994.
- 151 NAKANO, N.; NAKAHARA, K.; YASUMITSU, T.; KOTAKE, Y.; IKEZOE, J.; KAWASHIMA, Y. Mediastinal ultrasonography for the assessment of mediastinal lymph node metastases in lung cancer patients. *Jpn J Surg* 24:106-111, 1994.
- 152 NAKATA, H.; ISHIMARU, H.; NAKAYAMA, C.; YOSHIMATSU, H. Computed Tomography for preoperative evaluations of lung cancer. *CT* 10:147-151, 1986.
- 153 NARUKE, T.; ASAMURA, H.; KONDO, H.; TSUCHIYA, R.; SUEMASU, K. Thoracoscopy for staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 56: 661-3, 1993.
- 154 NEASE, R.F., Jr.; OWENS, D.K.; SOX, H.C., Jr. Threshold analysis using diagnostic tests with multiple results. *Med Decis Making* 9:91-103, 1989.
- 155 NIEWEG, O.E.; PIERS, D.A.; BEEKHUIS, H.; SLUITER, H.J.; VAN DER WAL, A.M.; WOLDRING, M.G. Co-bleomycin scintigraphy for the staging of lung cancer. *Cancer* 63:1119-1122, 1989.
- 156 NOHL-OSER H. C. Lymphatics of the lung. *In* Shields, T. W. (ed.) *General Thoracic Surgery*. 3^a edição Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989.
- 157 NORLUND, J.D.; BYHARDT, R.W.; FOLEY, W.D.; UNGER, G.F.; COX, J.D. Computed Tomography in the staging of small cell lung cancer: implications for combined modality therapy. *Rad Oncol* 11:1081-1084, 1985.
- 158 OHTOMO, K.; SHUMAN, W.P.; GRIFFIN, B.R.; TEEFEY, S.A.; LARNMORE, G.E.; MOSS, A.A. CT manifestation of neutron radiotherapy-induced changes in lung. *Radiation Med* 6:130-134, 1988.
- 159 OKADA, M.; TSUBOTA, N.; YOSHIMURA, M.; MIYAMOTO, Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:949-953, 1998.

- 160 ONO, R.; SUEMASU, K.; MATSUNAKA, T. Bronchoscopic ultrasonography in the diagnosis of lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 23:34-40, 1993.
- 161 OSADA, H.; NAKAJIMA, Y.; TAIRA, Y.; YOKOTE, K.; NOGUCHI, T. The role of mediastinal and multi-organ CT scans in staging presumable surgical candidates with non-small-cell lung cancer. *Jpn J Surg* 17:362-368, 1987.
- 162 OSBORNE, D.R.; KOROBKIN, M.; RAVIN, C.E.; PUTMAN, C.E.; WOLFE, W.G.; SEALY, W.C.; YOUNG, W.G.; BREIMAN, R.; HEASTON, D.; RAM, P.; HALBER, M. Comparison of plain radiography, conventional tomography, and Computed Tomography in detecting intrathoracic lymph node metastases from lung carcinoma. *Radiology* 142:157-161, 1982.
- 163 PADHANI, A.R.; FISHMAN, E.K.; HEITMILLER, R.F.; WANG, K.P.; WHEELER, J.H.; KUHLMAN, J.E. Multiplanar display of spiral CT data of the pulmonary hila in patients with lung cancer - Preliminary observations. *Clin Imag* 19:252-257, 1995.
- 164 PADILLA, J.; CALVO, V.; PEÑALVER, J.C. et al. Surgical results and prognostic factors in early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 63:324-326, 1997.
- 165 PAGE A .; MERCIER C.; VERDANT A . Paraesternal mediastinoscopy in bronchial carcinoma of the left upper lobe. *Can J Surg* 23: 171, 1980.
- 166 PASSAMONTE, P.M.; SEGER, R.M.; HOLMES, R.A.; HURST, D.J. Technetium-99m glucoheptonate imaging in lung cancer and benign lung diseases: concise communication. *J Nucl Med* 24:997-1000, 1983.
- 167 PATTERSON, G.A.; GINSBERG, R.J.; POON, P.Y.; COOPER, J.D.; GOLDBERG, M.; JONES, D.; PEARSON, F.G.; TODD, T.R.; WATERS, P.; BULL, S. A prospective evaluation of Magnetic Resonance imaging, Computed Tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:679-684, 1987.
- 168 PEARSON, F.G. Lung cancer - The past twenty-five years. *Chest* 89:200S-205S, 1986.
- 169 PEARSON, F.G. Staging of the mediastinum - Role of mediastinoscopy and Computed Tomography. *Chest* 103:346S-348S, 1993.
- 170 PEARSON, F.G. World progress in surgery - Staging and management

- of lung cancer - Introduction. *World J Surg* 17:689, 1993.
- 171 PEARSON, F.G.; DELARUE, N.C.; ILVES, R.; TODD, T.R.J.; COOPER, J.D. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:1-11, 1982.
- 172 PEARSON, M. Is CT scanning essential in the pre-operative assessment of lung cancer? *Respir Med* 83:93-94, 1989.
- 173 PEDERSEN, B.H.; VILMANN, P.; MILMAN, N.; FOLKE, K.; HANCKE, S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy of a mediastinal mass lesion. *Acta Radiol* 36:326-328, 1995.
- 174 PHILLIPS, W.C.; SCOTT, J.A.; BLASCZYNSKI, G. How sensitive is "sensitivity"; how specific is "specificity"? *AJR* 140:1265-1270, 1983.
- 175 PITZ, C.C.M.; BRUTEL DE LA RIVIÈRE, A.; ELBERS, H.R.J.; et al. Results of resection of T3 non-small cell lung cancer invading the mediastinum of main bronchus. *Ann Thorac Surg* 62:1016-1020, 1996.
- 176 PLATT, J.F.; GLAZER, G.M.; GROSS, B.H.; QUINT, L.E.; FRANCIS, I.R.; ORRINGER, M.B. CT evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer: influence of the lobar site of the primary neoplasm. *AJR* 149:683-686, 1987.
- 177 POON, P.Y.; BRONSKILL, M.J.; HENKELMAN, R.M.; RIDEOUT, D.F.; SHULMAN, H.S.; WEISBROD, G.L.; STEINHARDT, M.I.; DUNLAP, H.J.; GINSBERG, R.J.; FELD, R.; SUTCLIFFE, S.B.; WILLIAMS, J.I. Mediastinal lymph node metastases from bronchogenic carcinoma: detection with MR imaging and CT. *Radiology* 162:651-656, 1987.
- 178 PORTA, R.R.; BRAVO, J.L.B.; ENCUESTRA, A.L.; ROMEU, F.P.; MEDINA, J.L.D.; POMBO, J.A.; TRUEBA, A.A. Resultados de las encuestas del grupo de trabajo de cáncer de pulmón de la SEPAR. *Arch Bronconeumol* 30:40-48, 1994.
- 179 PRIMACK, S.L.; LEE, K.S.; LOGAN, P.M.; MILLER, R.R.; MÜLLER, N.L. Bronchogenic carcinoma: utility of CT in the evaluation of patients with suspected lesions. *Radiology* 193:795-800, 1994.
- 180 PUHAKKA, H.J. Complications of mediastinoscopy. *J Laryngol Otol* 103: 312, 1989.
- 181 RADNER, S. Suprasternal node biopsy in lymph node disease. *Acta Medica Scandinavica* 152: 413, 1955.

- 182 RATIO, G.B., MEREU, C.; MOTTA, G. The prognostic significance of preoperative assessment of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Chest* 93:807-813, 1988.
- 183 RATIO, G.B., ZINO, P., MIRABELLI, S. et al. A randomized trial of adoptive immunotherapy with tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 versus standard therapy in the postoperative treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 78:244-251, 1996.
- 184 REMY-JARDIN, M.; DUYCK, P.; REMY, J.; PETYT, L.; WURTZ, A.; MENSIER, E.; COPIN, M.C.; RIQUET, M. Hilar lymph nodes: identification with spiral CT and histologic correlation. *Radiology* 196:387-394, 1995.
- 185 RENDINA, E.A.; BOGNOLO, D.A.; MINEO, T.C.; GUALDI, G.F.; CATERINO, M.; DI BIASI, C.; FACCILOLO, F.; RICCI, C. Computed Tomography for the evaluation of intrathoracic invasion by lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:57-63, 1987.
- 186 RICCI, C.; RENDINA, E.A.; VENUTA, F. En bloc resection for T₃ bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1:23-28, 1987.
- 187 RICHEY, H.M.; MATTHEWS, J.I.; HELSEL, R.A.; CABLE, H. Thoracic CT scanning in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 85:218-221, 1984.
- 188 RIQUET, M.; MANAC'H, D.; LE PIMPEC-BARTHES, F.; DUJON, A.; CHEHAB, A. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 67:1572-1576, 1999.
- 189 ROBBINS, A.H.; PUGATCH, R.D.; GERZOF, S.G.; FALING, L.J.; JOHNSON, W.C.; SEWELL, D.H. Observations on the medical efficacy of Computed Tomography of the chest and abdomen. *AJR* 131:15-19, 1978.
- 190 ROLLANDI, G.A.; RATIO, G.B.; MEREU, C.; CASTAGNOLA, M.; COLAMARTINO, S.; SACCO, A.; MOTTA, G. Evaluation of hilar and mediastinal lymph nodes in lung cancer patients by bronchoscopy and Computed Tomography. *Panminerva Med* 28:241-242, 1986.
- 191 ROSENTHAL, S.A.; CURRAN, W.J.; HERBERT, S.H.; HUGHES, E.N.; SANDLER, H.M.; STAFFORD, P.M.; MCKENNA, W.G. Clinical stage II non-small cell lung cancer treated with radiation therapy alone: the

- significance of clinically staged ipsilateral hilar adenopathy (N1 disease). *Cancer* 70:2410-2417, 1992.
- 192 ROVIARO, G. C.; *et al.* Videothoracoscopic staging and treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 59:971, 1995.
- 193 SALAZAR, A.M.; WESTCOTT, J.L. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 14:99-110, 1993.
- 194 SANDLER, M.A.; PEARLBERG, J.L.; MADRAZO, B.L.; GITSHLAG, K.F.; GROSS, S.C. Computed tomographic evaluation of the adrenal gland in the preoperative assessment of bronchogenic carcinoma. *Radiology* 145:733-736, 1982.
- 195 SANTIAGO, S.; HOUSTON, D.; EZER, J.; ROSE, J.; NAGAI, E.; WILLIAMS, A. Gallium scanning and tomography in the preoperative evaluation of lung cancer. *Cancer* 58:341-343, 1986.
- 196 SAZON, D.A.D.; SANTIAGO, S.M.; HOO, G.W.S.; KHONSARY, A.; BROWN, C.; MANDELKERN, M.; BLAHD, W.; WILLIAMS, A.J. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 153:417-412, 1996.
- 197 SCHUBACH, S.L.; LANDRENAU, R.J. Mediastinoscopy injury of the bronchus: Use of incontinuity bronchial flap repair *Ann Thorac Surg* 53: 1101, 1992.
- 198 SCOTT, W.J.; GOBAR, L.S.; HAUSER, L.G.; SUNDERLAND, J.J.; DEWAN, N.A.; SUGIMOTO, J.T. Detection of scalene lymph node metastases from lung cancer. *Chest* 107:1174-1176, 1995.
- 199 SCOTT, W.J.; GOBAR, L.S.; TERRY, J.D.; DEWAN, N.A.; SUNDERLAND, J.J. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of Computed Tomography and positron emission tomography. *J Thorac Cardiovasc Sur* 111:642-648, 1996.
- 200 SEELY, J.M.; MAYO, J.R.; MILLER, R.R.; MÜLLER, N.L. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 186:129-132, 1993.
- 201 SHAAKE-KONING, C.; VAN DEN BOGAERT, W.; DALESIO, O.; FESTEN, J.; HOOGENHOUT, J.; VAN HOUTTE, P.; KIRKPATRICK, A.; KOOLEN, M.; MAAT, B.; NIJS, A.; RENAUD, A.; RODRIGUS, P.; SCHUSTER-UITTERHOEVE, L.; SCULIER, J.P.; VAN ZANDWIJK, N.;

- BARTELINK, H. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 326:524-530, 1992.
- 202 SHANMUGANATHAN, K.; TEMPLETON, P.A. Lung cancer staging. *Curr Opin Rad* 3:351-356, 1991.
- 203 SHENNIB, H.A.F.; LANDRENEAU, R.; MULDER, D.S.; MACK, M. Video-assisted thoracoscopic wedge resection of T1 lung cancer in high-risk patients. *Ann Surg* 218:555-560, 1993.
- 204 SHEPARD, J.A.O. Computed Tomography of the mediastinum. *Clin Chest Med* 5:291-303, 1984.
- 205 SHEPHERD, F.A. Screening, diagnosis, and staging of lung cancer. *Curr Opin Oncol* 5:310-322, 1993.
- 206 SHEVLAND, J.E.; CHIU, L.C.; SCHAPIRO, R.L.; YOUNG, J.A.; ROSSI, N.P. The role of conventional tomography and Computed Tomography in assessing the resectability of primary lung cancer: a preliminary report. *J Comp Tomogr* 2:1-19, 1978.
- 207 SHEVLAND, J.E.; HOUSE, A.J.; REA, H.H. Computed Tomography assessment of the mediastinum in patients with lung cancer. *Australas Radiol* 27:240-245, 1983.
- 208 SHIELDS, T.W. Screening, staging, and diagnostic investigation of non-small cell lung cancer patients. *Curr Opin Oncol* 3:297-305, 1991.
- 209 SILVESTRI, G. A .; HOFFMANN, B.J.; BHUTANI, M.S.; HAWES, R.H.; COPPAGE,L.; SANDERS-CLLETTE, A .; REED. C.E. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in th diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 61:1441-46, 1996.
- 210 SNIJDER, R.J.; DE LA RIVIÈRE, A.B.; ELBERS, H.J.J.; VAN DEN BOSCH, J.M.M. Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 65:212-216, 1998.
- 211 SPARUP, J.; FRIIS, M.; BRENØE, J.; VEJLSTED, J.; VILLUMSEN, B.; OLESEN, K.P.; BORGESKOV, S.; BERTELSEN, S. Computed tomography and the TNM classification of lung cancer. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 24:207-211, 1990.
- 212 SPIRO, S.G.; EDWARDS, D.; HARPER, P.G.; GEDDES, D.M.; SOUHAMI, R.L. Computed Tomography of the thorax in the diagnosis and management of malignant disease. *Br J Dis Chest* 76:209-222,

- 1982.
- 213 STAPLES, C.A.; MÜLLER, N.L.; MILLER, R.R.; EVANS, K.G.; NELEMS, B. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 167:367-372, 1988.
- 214 STIGLBAUER, R.; SCHURAWITZKI, H.; KLEPETKO, W. et al. Contrast-enhanced MRI for the staging of bronchogenic carcinoma - Comparison with CT and histopathologic staging - Preliminary results. *Clin Radiol* 44:293-298, 1991.
- 215 STITIK, F.P. Staging of lung cancer. *Rad Clin N Amer* 28:619-630, 1990.
- 216 SUZUKI, K.; NAGAI, K.; YOSHIDA, J.; MORIYAMA, E.; NISHIMURA, M.; TAKAHASHI, K.; NISHIWAKI, Y.. Prognostic factors in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 67:927-932, 1999.
- 217 SUZUKI, K.; NAGAI, K.; YOSHIDA, J.; NISHIMURA, M.; TAKAHASHI, K.; NISHIWAKI, Y. Clinical predictors of N2 disease in the setting of a negative computed tomographic scan in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:593-598, 1999.
- 218 SUZUKI, K.; NAGAI, K.; YOSHIDA, J.; NISHIMURA, M.; TAKAHASHI, K.; NISHIWAKI, Y. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118:145-153, 1999.
- 219 SWENSEN, S.J.; BROWN, L.R. Conventional radiography of the hilum and mediastinum in bronchogenic carcinoma. *Rad Clin N Amer* 28:521-538, 1990.
- 220 TAKASHIMA, T.; SUZUKI, M.; ITOH, H. Cross section anatomy of mediastinal lymph nodes for CT evaluation - Based on lymphnodes mapping of Japan Lung Cancer Society. 1235-1239.
- 221 TATEISHI, M.; FUKUYAMA, Y.; HAMATAKE, M.; KOHDONO, S.; ISHIDA, T.; SUGIMACHI, K. Skip mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 57:139-142, 1994.
- 222 TAZIKAWA, T.; TERASHIMA, M.; KOIKE, T.; AKAMATSU, H.; KURITA, Y.; YOKOYAMA, A. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:248-252, 1997.
- 223 TEMPLETON, P.A.; CASKEY, C.I.; ZERHOUNI, E.A. Current uses of CT and MR imaging in the staging of lung cancer. *Rad Clin N Amer* 28:631-

- 646, 1990.
- 224 THERMANN, M.; BLUEMM, R.; SCHROEDER, U.; WASSMUTH, E.; DOHMANN, R. Efficacy and benefit of mediastinal Computed Tomography as a selection method for mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 48:565-567, 1989.
- 225 TISI, G.M.; FRIEDMAN, P.J.; PETERS, R.M.; PEARSON, G.; CARR, D.; LEE, R.E.; SELAWRY, O. Clinical staging of primary lung cancer. *Am Thorac Soc.* 659-664, 1981.
- 226 TONAMI, N.; SHUKE, N.; YOKOYAMA, K.; SEKI, H.; TAKAYAMA, T.; KINUYA, S.; NAKAJIMA, K.; ABURANO, T.; HISADA, K.; WATANABE, Y. Thallium-201 single photon emission Computed Tomography in the evaluation of suspected lung cancer. *J Nucl Med* 30:997-1004, 1989.
- 227 TONAMI, N.; YOKOYAMA, K.; MICHIGISHI, T.; ABURANO, T.; HISADA, K.; WATANABE, Y. Thallium-201 single photon emission computed tomograms of double cancers: lung and breast. *Clin Nucl Med* 14:594-596, 1989.
- 228 TONAMI, N.; YOKOYAMA, K.; TAKI, J.; SHUKE, N.; KINUYA, S.; NAKAJIMA, K.; MICHIGISHI, T.; ABURANO, T.; HISADA, K.; WATANABE, Y.; TAKASHIMA, T.; NONOMURA, A. ²⁰¹Tl SPECT in the detection of mediastinal lymph node metastases from lung cancer. *Nucl Med Commun* 12:779-792, 1991.
- 229 TRINKLE, J.K.; BRYANT, L.R.; HILLER, A .J. Mediastinoscopy - experience with 300 consecutive cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 60:297, 1970.
- 230 UNRUH, H.; CHIU, R.C.J. Mediastinal assessment for staging and treatment of carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 41:224-229, 1986.
- 231 VALLIÈRES, E.; PAGÉ, A.; VERDANT, A. Ambulatory mediastinoscopy and anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 52:1122-1126, 1991.
- 232 VAN VELZEN, E.; DE LA RIVIÈRE, A.B.; ELBERS, H.J.J.; LAMMERS, J.W.J.; VAN DEN BOSCH, J.M.M. Type of lymph node involvement and survival in pathologic N1 stage III non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 67:903-907, 1999.
- 233 VANSTEENKISTE, J.F.; DE LEYN, P.R.; DENEFFE, G.J.; STALPAERT, G.; NACKAERTS, K.L.; LERUT, T.E.; DEMEDTS, M.G.; LEUVEN Lung Cancer Group. Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. *Ann Thorac Surg* 63:1441-1450,

- 1997.
- 234 VANSTEENKISTE, J.F.; LACQUET, L.M.; DEMEDTS, M.; DENEFFE, G.; VERBEKEN, E. Transcarinal needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 7:265-268, 1994.
- 235 VERHOEVEN, G.T.; KHO, G.S.; AUSEMA, L.; KRENNING, E.P.; HILVERING, C. Planar cobalt-57 bleomycin scintigraphy compared with CT-scan in the diagnosis and staging of lung cancer. *Nethr J Med* 44:116-121, 1994.
- 236 VERSCHAKELEN, J.; DENEFFE, G.; BAERT, A.L. Preoperative CT examination for staging of mediastinal lymph-nodes in patients with (operable) non-small cell lung cancer. *Röntgen-BI* 41:106-107, 1988.
- 237 WAHL, R.L.; QUINT, L.E.; GREENOUGH, R.L.; MEYER, C.R.; WHITE, R.I.; ORRINGER, M.B. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 191:371-377, 1994.
- 238 WANG, K.P.; TERRY, P.B. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 127:344-347, 1983.
- 239 WATANABE, A.; SHIMOKATA, K.; SAKA, H.; NOMURA, F.; SAKAI, S. Chest CT combined with artificial pneumothorax: value in determining origin and extent of tumor. *AJR* 156:707-710, 1991.
- 240 WATHEN, C.G.; KERR, K.M.; REID, W.; WIGHTMAN, A.J.A.; BEST, J.J.K.; MILLAR, A.M.; WALKER, W.S.; CAMERON, E.W.; DOUGLAS, N.J. A comparison of cobalt (⁵⁷Co) bleomycin scanning and contrast-enhanced CT scanning for assessment of the mediastinum in lung cancer. *Chest* 97:1148-1151, 1990.
- 241 WEBB, W.R. The role of Magnetic Resonance imaging in the assessment of patients with lung cancer: a comparison with computed tomography. *J Thorac Imag* 4:65-75, 1989.
- 242 WEBB, W.R.; GATSONIS, C.; ZERHOUNI, E.A. et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 178:705-713, 1991.
- 243 WEBB, W.R.; JENSEN, B.G.; SOLLITTO, R.; GEER, G.; McCOWIN, M.; GAMSU, G.; MOORE, E. Bronchogenic carcinoma: staging with MR compared with staging with CT and surgery. *Radiology* 156:117-124, 1985.

- 244 WEBB, W.R.; SARIN, M.; ZERHOUNI, E.A.; HEELAN, R.T.; GLAZER, G.M.; GATSONIS, C. Interobserver variability in CT and MR staging of lung cancer. *J Comp Assist Tomogr* 17:841-846, 1993.
- 245 WHITE, C.S.; HARAMATI, L.B.; ELDER, K.H.; KARP, J.; BELANI, C.P. Carcinoma of the lung in HIV-positive patients: findings on chest radiographs and CT scans. *AJR* 164:593-597, 1995.
- 246 WHITE, C.S.; TEMPLETON, P.A.; BELANI, C.P. Imaging in lung cancer. *Semin Oncol* 20:142-152, 1993.
- 247 WHITE, P.G.; ADAMS, H.; CRANE, M.D.; BUTCHART, E.G. Preoperative staging of carcinoma of the bronchus: can computed tomographic scanning reliably identify stage III tumours? *Thorax* 49:951-957, 1994.
- 248 WHITLEY, N.O.; FUKS, J.Z.; McCREA, E.S.; WHITACRE, M.; MASLER, J.A.; WHITLEY, J.E.; AISNER, J. Computed Tomography of the chest in small cell lung cancer: potential new prognostic signs. *AJR* 141:885-892, 1984.
- 249 WHITTLESEY, D. Prospective computed tomographic scanning in the staging of bronchogenic cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:876-882, 1988.
- 250 WIERSEMA, M.J.; KOCHMAN, M.L.; CRAMER, H.M.; WIERSEMA, L.M. Preoperative staging of non-small cell lung cancer: transesophageal US-guided fine-needle aspiration biopsy of mediastinal lymph nodes. *Radiology* 190:239-242, 1994.
- 251 WOOLNER, L.B.; FONTANA, R.S.; CORTESE, D.A.; SANDERSON, D.R.; BERNATZ, P.E.; PAYNE, W.S.; PAIROLERO, P.C.; PIEHLER, J.M.; TAYLOR, W.F. Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc* 59:453-466, 1984.
- 252 YOKOI, K.; MORI, K.; MIYAZAWA, N.; SAITO, Y.; OKUYAMA, A.; SASAGAWA, M. Tumor invasion of the chest wall and mediastinum in lung cancer: evaluation with pneumothorax CT. *Radiology* 181:147-152, 1991.
- 253 YOKOI, K.; OKUYAMA, A.; MORI, K.; TOMINAGA, K.; MIYAZAWA, N.; TAKIZAWA, I.; SASAGAWA, M. Mediastinal lymph node metastasis from lung cancer: evaluation with Tl-201 SPECT - Comparison with CT. *Radiology* 192:813-817, 1994.

- 254 YOSHINO, I.; NAKANISHI, R.; OSAKI, T.; HASUDA, S.; TAGA, S.; TAKENOYAMA, M.; YOSHIMATSU, T.; YASUMOTO, K. Postoperative prognosis in patients with non-small cell lung cancer with synchronous ipsilateral intrapulmonary metastasis. *Ann Thorac Surg* 64:809-813, 1997.
- 255 YU, E.; SOUHAMI, L.; GUERRA, J.; CLARK, B.; GINGRAS, C.; FAVA, P. Accelerated fractionation in inoperable non-small cell lung cancer. *Cancer* 71:2727-2731, 1993.
- 256 ZERHOUNI, E.A.; STITIK, F.P. Controversies in Computed Tomography of the thorax - The pulmonary nodule-lung cancer staging. *Rad Clin N Amer* 23:407-425, 1985.