

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PNEUMOLOGIA

**AVALIAÇÃO DO MEDIASTINO NO ESTADIAMENTO PRÉ-
OPERATÓRIO DO CARCINOMA BRÔNQUICO PELO ESTUDO
RADIOLÓGICO DIRETO, TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA E
MEDIASTINOSCOPIA.**

DANIEL DI PIETRO

Orientador

Prof. Dr. JOSÉ DA SILVA MOREIRA

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração: Pneumologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina - Pneumologia.

PORTO ALEGRE - 1998

DI PIETRO DANIEL

AVALIAÇÃO DO MEDIÁSTINO NO
ESTADIAMENTO PRÉ-OPERATÓRIO DO
CARCINOMA BRÔNQUICO PELO EST...

1998

21554

1/75

MED

2000/247421-3

2000/01/17

Ficha Catalográfica

Di Pietro, Daniel

Avaliação do mediastino no estadiamento pré-operatório do carcinoma brônquico pelo estudo radiológico direto, tomografia computadorizada e mediastinoscopia / Daniel Di Pietro.--Porto Alegre, 1998.

Dissertação (Doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Área de concentração: Pneumologia.

Orientador: Prof. Dr. José da Silva Moreira

Descritores: 1. Carcinoma Brônquico. 2. Estadiamento pré-operatório/carcinoma brônquico. 3 Estudo radiológico direto/carcinoma brônquico. 4. Tomografia computadorizada/carcinoma brônquico. 5. Mediastinoscopia/carcinoma brônquico.

“Eu não encontrei toda a verdade, mas isto não importa; o que importa é que alguém continue procurando sempre.”

CHARLES DARWIN

DEDICATÓRIAS

À minha amada esposa Patricia, a qual tem o dom de me fazer feliz com a vida, com sua simples companhia, estimulando-me a lutar e me ensinando a contornar os reveses.

Em memória ao meu amigo Jean Kohmann, com quem tive o prazer de conviver nos anos de minha formação como cirurgião torácico, e nas muitas horas de estudo e trabalho na pós-graduação que juntos passamos.

AGRADECIMENTOS

**“O que a gentileza livremente oferece
agradecimentos não podem pagar.”**

JOHN MASEFILELD

Citar todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, seja de forma consciente ou inconscientemente, simplesmente ajudando-me, seria impossível. Há no entanto, algumas dentre todas que, pelo papel que representam na minha vida, seja pelo afeto que lhes tenho como seres humanos ou profissionais, ou ainda ambos, desejo citá-los individualmente.

Ao Pavilhão Pereira Filho que me proponho a personificar, para que possa demonstrar o carinho que tenho e sempre terei pelos bons dias que lá passei acolhido por de suas paredes.

Ao Prof. Dr. Nelson da Silva Porto, verdadeiro mestre que será sempre o meu exemplo de ser humano a ser seguido.

Ao Prof. Dr. José da Silva Moreira que me acompanhou na confecção deste trabalho com sua valiosa orientação.

Ao Dr. Klaus Irion com quem convivi muitas e muitas horas na coleta de dados para a elaboração deste trabalho.

Ao Prof. José J. Peixoto Camargo, a quem sempre vou chamar de mestre e que me fez gostar verdadeiramente da Cirurgia Torácica.

Ao Prof. José Carlos Felicetti que me transmitiu muitos valores.

Ao Prof. Paulo F. G. Cardoso que me ensinou a ter autoconfiança.

Aos meus pais, pelo empenho em me tornar alguém.

Ao Dr. Cristiano Piltz que me ajudou, de forma insubstituível na coleta dos dados.

Ao Marcos Aurélio que, sempre que pôde, auxiliou-me nas várias etapas deste empreendimento.

Aos funcionários do Pavilhão Pereira Filho pela ajuda, muitas vezes, anônima.

À Dra. Maria Helena Goulart Nunes que me substituiu nas várias horas em que tive de me ausentar para me dedicar a este trabalho.

À Norma Martinez que me auxiliou na análise estatística dos dados.

Aos alunos do curso de pós-graduação em medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com os quais tive o privilégio de conviver.

SUMÁRIO

1. RESUMO	01
2. ABSTRACT	02
3. INTRODUÇÃO	03
4. OBJETIVOS	15
5. PACIENTES E MÉTODOS	16
6. RESULTADOS	26
7. DISCUSSÃO	33
8. CONCLUSÕES	47
9. BIBLIOGRAFIA	48

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Esquema do mapeamento ganglionar proposto pela American Thoracic Society.	22
FIGURA 2. Esquema do mapeamento ganglionar proposto pela American Thoracic Society. Separação das estações ganglionares 5 e 6.	23
FIGURA 3. Curva ROC (Receiver Operator Characteristic curve) para diâmetros de gânglios mediastinais de 102 pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células.	31

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Distribuição da série estudada quanto ao sexo.	16
TABELA 2. Frequência dos sintomas na série estudada (n=120).	17
TABELA 3. Tipo histológico da neoplasia.	18
TABELA 4. Distribuição anatômica da neoplasia pulmonar na série estudada.	19
TABELA 5. Tipo de procedimento cirúrgico realizado na série estudada.	20
TABELA 6. Definição anatômica dos gânglios mediastinais proposto pela American Thoracic Society (ATS).	24
TABELA 7. Classificação do mediastino quanto ao estudo radiológico direto do tórax.	26
TABELA 8. Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do estudo radiológico direto do tórax.	27
TABELA 9. Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tomografia computadorizada considerando gânglios mediastinais neoplásicos quando maiores do que 1,0 cm em seu maior diâmetro.	27
TABELA 10. Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tomografia computadorizada considerando gânglios mediastinais neoplásicos quando maiores do que 1,5 cm em seu maior diâmetro.	28

TABELA 11. Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tomografia computadorizada considerando gânglios mediastinais neoplásicos quando maiores do que 2,0 cm em seu maior diâmetro.	29
TABELA 12. Diferença entre as proporções quanto a sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos diâmetros de gânglios considerados na tomografia computadorizada de tórax.	30
TABELA 13. Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da mediastinoscopia (n = 116).	32
TABELA 14. Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do estudo radiológico direto do tórax, tomografia computadorizada considerando como neoplásicos os gânglios maiores do que 1,5 cm em seu maior diâmetro e da mediastinoscopia.	32

1. RESUMO

A avaliação do comprometimento ganglionar mediastinal no carcinoma brônquico não de pequenas células é uma etapa crítica na definição dos candidatos potencialmente cirúrgicos. O estudo radiológico convencional do tórax, a tomografia computadorizada e a mediastinoscopia foram analisados em um trabalho prospectivo, realizado no Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS, no período de 1º de fevereiro de 1994 a 31 de janeiro de 1996. A população estudada foi de 271 pacientes, dos quais 120 foram incluídos no trabalho. Determinar o rendimento e as indicações do exame radiológico direto do tórax, tomografia computadorizada, bem como da mediastinoscopia na avaliação do mediastino nos pacientes selecionados, além de determinar o melhor diâmetro como critério de envolvimento metastático dos gânglios mediastinais à tomografia computadorizada, foram os objetivos do trabalho. A presença ou ausência de metástases ganglionares foram documentadas anatomopatologicamente ou pela mediastinoscopia, ou pela linfadenectomia realizada durante a toracotomia. O estudo radiológico direto do tórax revelou uma sensibilidade de 41,77%, uma especificidade de 85,40%, uma acurácia de 75,64%, um valor preditivo positivo de 45,21% e um valor preditivo negativo de 83,57%. A tomografia computadorizada, levando em consideração gânglios com mais do que 1,5 cm como metastáticos, revelou uma sensibilidade de 85,71%, uma especificidade de 52,63%, uma acurácia de 70%, um valor preditivo positivo de 66,67% e um valor preditivo negativo de 76,92%. A mediastinoscopia revelou uma sensibilidade de 62%, uma especificidade de 100%, uma acurácia de 80%, um valor preditivo positivo de 100% e um valor preditivo negativo de 70%. A mediastinoscopia continua sendo um exame importante no estadiamento de pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células, com tumor potencialmente ressecável, enquanto que o exame radiológico direto do tórax e a tomografia computadorizada, considerando como gânglios positivos aqueles com mais de 1,5 cm no seu maior diâmetro, são métodos obrigatórios no estudo destes pacientes.

2. ABSTRACT

The assessment of the mediastinal lymphnodes in non-small cell lung cancer is a critical stage to define the potential surgical treatment. The chest radiography, the computed tomography and the mediastinoscopy were analyzed in a prospective study, performed in the Pavilhão Pereira Filho of Santa Casa de Misericórdia in Porto Alegre/RS, between February 1st, 1994 and January 31st, 1996. The considered population was 271 patients from which 120 were included in the study. The objectives of the study were to determine the effectiveness of the chest direct radiological examination, the computed tomography and the mediastinoscopy in the mediastinal assessment and to define the best diameter as the criterion of the metastatic involvement of the lymphnodes. The assessment of lymphnodes metastases were based on anatomopathological study or by the mediastinoscopy or by the lymphadenectomy performed during the thoracotomy. The direct radiological study of the chest, showed a sensibility of 41,77%, a specificity of 85,40%, an accuracy of 75,64%, a positive predictive value of 45,21% and a negative predictive value of 83,57%. The computed tomography, taking in consideration metastatic lymphnodes with more than 1,5 cm in diameter, showed a sensibility of 85,71%, a specificity of 52,63%, an accuracy of 70%; a positive predictive value of 66,67% and a negative predictive value of 76,92%. The mediastinoscopy showed a sensibility of 62%, a specificity of 100%, an accuracy of 80%; a positive predictive value of 100% and a negative predictive value of 70%. The mediastinoscopy is an important method of staging in the evaluation of patients with bronchial carcinoma, while chest radiography and the computed tomography, considering as positive lymph nodes with more than 1,5 cm in its greatest diameter, are also useful and recommended methods of staging.

3. INTRODUÇÃO

No século dezanove, câncer de pulmão era uma doença rara e praticamente desconhecida. Ao longo do século vinte, a incidência do câncer de pulmão tem se elevado em homens, enquanto que a elevação, em mulheres, ocorreu mais tardiamente, na metade do século. É bem reconhecido que câncer de pulmão é agora uma das mais importantes neoplasias no homem em termos tanto de incidência e de mortalidade e, embora não seja o mais importante câncer na mulher em termos de incidência, pois o câncer de mama permanece liderando esta posição é, no entanto, o primeiro em mortalidade em ambos os sexos nos Estados Unidos (10, 78).

The American Cancer Society (61) estimou que 91.400 novos casos de câncer de pulmão serão diagnosticados em homens nos Estados Unidos em 1998 e 80.100 em mulheres, enquanto que o número de mortes será de 93.100 e 67.000 respectivamente.

Internacionalmente, como em outros cânceres, existe uma substancial diferença nas incidências do câncer de pulmão. A mais alta taxa encontrada no mundo é na população negra de New Orleans, com os Maoris da Nova Zelândia em segundo lugar. A taxa mais baixa foi vista na Índia (78).

Como a prevalência do hábito de fumar está sofrendo mudanças, diferenças internacionais na incidência do câncer de pulmão também deverão ocorrer. Conquanto esta neoplasia tenha se mostrado predominante em países desenvolvidos neste século vinte, ela deverá ser também o câncer mais frequente na maioria dos países em desenvolvimento no século 21 (78). Na realidade, nos países desenvolvidos e, principalmente, nos Estados Unidos, a mortalidade por câncer de pulmão já está diminuindo, com uma tendência a decrescer ainda mais nas duas próximas décadas, conseqüente à diminuição do uso do fumo (11).

Segundo publicação do Ministério da Saúde, 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), que em 1997 publicaram o estudo da mortalidade do Brasil - 1994 (81), as neoplasias foram a quarta causa de mortalidade em um total de 96.404 pessoas, naquele ano, perfazendo 10,86% do total. As neoplasias malignas da traquéia, brônquios e pulmões, que estão agrupadas num mesmo código para a análise estatística, representaram naquele período 11.916 (12,69%) do total de óbitos por neoplasias malignas, sendo a neoplasia responsável pelo maior número de mortes. Ao se avaliar a região sul do país, as neoplasias representaram um total de 21.447 óbitos, perfazendo 15,18%, sendo a segunda causa de morte, perdendo apenas para doenças do aparelho circulatório. Avaliadas às neoplasias malignas, originadas na traquéia, brônquios e pulmões, representaram um total de 3.316 (15,8%), sendo provocadoras do maior número de óbitos. Quando se estudou o Rio Grande do Sul, as neoplasias foram responsáveis por um total de 11.377 óbitos, perfazendo 17,86%, sendo também a segunda causa de mortalidade, ultrapassada somente pelas doenças do aparelho circulatório. As neoplasias originadas em traquéia, brônquios e pulmões representaram, naquele ano de 1994, um total de 2.029 (18,22%), sendo também as causadoras do maior número de óbitos.

A cirurgia é curativa somente quando a doença maligna é completamente ressecada. A despeito dos avanços no manejo de outras neoplasias, o carcinoma brônquico com suas manifestações permanece ainda largamente resistente à terapia neoadjuvante. Atitudes no estadiamento e intervenção cirúrgica não são uniformes, refletindo, dentro de certos limites, a personalidade e a filosofia dos médicos. A divergência de opiniões reflete o conflito entre dois argumentos exclusivos. Por um lado, o cirurgião deve enfrentar sempre o conflito de somente expor o paciente a um procedimento desconfortável de uma cirurgia quando esta for curativa. Por outro lado, a todo paciente potencialmente curável deve ser oferecido os benefícios da cirurgia. Poucos procedimentos cirúrgicos são tão desmoralizantes para o paciente, desapontadores para o médico e frustrantes para o cirurgião, como uma toracotomia para carcinoma brônquico inoperável (55, 56, 99).

A determinação pré-operatória da irressecabilidade do tumor tem um impacto sobre o manejo do paciente, uma vez que cirurgia não lhe será oferecida. Esta é uma atitude muito

séria, pois a retirada de um paciente da cirurgia, quando o melhor tratamento conhecido para a cura do câncer de pulmão é a excisão cirúrgica, é uma responsabilidade pesada, implicando decisão que deveria somente ser tomada baseada em uma evidência sólida que indique inoperabilidade. O tratamento e prognóstico do carcinoma brônquico não de pequenas células, e a validade da comparação dos resultados de diferentes tratamentos dependem fundamentalmente da acurácia do estadiamento perioperatório (5, 120).

Exceto para tumores classificados como T3-B e T4, que por definição invadem diretamente estruturas extrapulmonares, o estadiamento é determinado principalmente por disseminação de metástases. No estágio I, nenhuma metástase é detectada. No estágio II, metástase ganglionar é encontrada em gânglios intrapulmonares e no hilo. No estágio III, metástases ganglionares mediastinais podem estar presentes. É dada uma taxa razoável de sobrevida após ressecção cirúrgica nos estágios I e II. A controvérsia está no estágio III, quando a sobrevida raramente excede os 30 % em 5 anos. Pacientes com gânglios positivos no mesmo lado (ipsilaterais) tem doença III-A, enquanto que aqueles com doença contralateral estão no estágio III-B, sendo que a maioria dos cirurgiões consideram tumores no estágio III-B como irressecáveis (53).

O adequado tratamento do câncer de pulmão requer informação acurada sobre a relação do tumor primário com estruturas maiores do mediastino (brônquio, artéria pulmonar, veia cava, átrio) e parede torácica, o estado dos gânglios hilares e mediastinais, e a presença ou ausência de doença metastática hemática. Informação sobre o tumor primário é necessária para determinar sua ressecabilidade local, que é limitada principalmente pela invasão de estruturas maiores do mediastino. Assim, para se evitar uma toracotomia tão somente exploradora, é preciso antes avaliar o estado dos gânglios e a doença metastática à distância (52).

Metástases para gânglios mediastinais ipsilaterais (N2) têm sido descritas como podendo ser cirurgicamente ressecáveis com intenção curativa (isto é, gânglios mediastinais ipsilaterais e ou subcarinais). Pacientes com metástases para gânglios contralaterais ou escalênicos (N3) tem sido considerados como irressecáveis (79).

Como a maioria dos cânceres de pulmão, por ocasião do diagnóstico, já se apresenta fora de possibilidade cirúrgica, o tratamento de escolha, para uma percentagem apreciável de pacientes com esta neoplasia, tem sido a radioterapia e/ou a quimioterapia. Tal modalidade terapêutica é também uma alternativa à cirurgia, para pacientes que apresentem problemas pulmonares ou outros problemas médicos, para os quais a cirurgia está contra-indicada. Além disso, a radioterapia é utilizada como forma exclusiva de tratamento para pacientes que se recusam a ser submetidos à terapêutica cirúrgica (82).

O mediastino pode ser avaliado tanto por métodos invasivos quanto por métodos não invasivos. Estudos não invasivos incluem exame radiológico direto do tórax, tomografia convencional, tomografia computadorizada, tomografia com emissão de pósitrons, Gallium 67, Tallium 20, ressonância nuclear magnética, cintigrafia com Co-bleomicina 57 e ultrassonografia transesofágica (7, 47). Testes invasivos constituem-se na exploração direta do mediastino (mediastinoscopia, mediastinotomia ou ambos), biópsia por agulha percutânea, biópsia transbrônquica e biópsia de gânglios escalênicos, a qual continua sendo advogada por alguns. É comum empregarem-se vários métodos na fase de estadiamento, antes da toracotomia, em pacientes com carcinoma de pulmão (7).

Tem sido significativa a redução na mortalidade perioperatória e pós-operatória em pacientes com carcinoma brônquico. No princípio da década de 60, as taxas de mortalidade que excediam 15 a 20 % não eram incomuns. No presente, as taxas de mortalidade para ressecção pulmonar de câncer de pulmão não de pequenas células é menor do que 5 %. Em um estudo em 12 instituições, num período de 3 anos, onde foram realizadas 2220 ressecções, a taxa média de mortalidade foi de 3,7%, sendo maior nos pacientes mais velhos (36).

O paciente que se beneficia de cirurgia é aquele que tem ressecção completa do tumor, e uma melhora na seleção desses pacientes tem resultado em uma marcada redução de toracotomias desnecessárias (97, 99). Durante as décadas de 40 e 50, mais de 50 % das toracotomias eram realizadas em pacientes com tumores irressecáveis. Na atualidade, mais de 90 % dos pacientes submetidos à toracotomia têm tumores ressecáveis. Isto se deve à melhoria das técnicas no estadiamento pré-operatório da doença, e o grande avanço tem sido

no estadiamento locoregional, particularmente na identificação de metástases ganglionares mediastinais. Já a habilidade em se excluir metástases hematogênicas é desapontadora. No presente, aproximadamente 40 % dos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, considerada completa para câncer de pulmão, sobreviverão em torno de 5 anos. A maioria dos óbitos que ocorrem nesses pacientes operados, deve-se à neoplasia por recorrência local e, principalmente, pela exteriorização de metástases à distância (26, 99).

Uma modalidade de método de imagem deveria ter duas qualidades na avaliação de gânglios mediastinais. Primeiro, potencialmente mais importante, seria o poder de avaliar gânglios aumentados e distinguir nestes casos, entre envolvimento tumoral e hiperplasia reativa, e assim reduzir a necessidade de estadiamento invasivo. Segundo, deveria ser capaz de identificar gânglios envolvidos por tumor que eventualmente poderiam ter passado despercebidos na tomografia computadorizada. Por último, para que haja uma significativa redução no número de ressecções que, aparentemente bem sucedidas, se apresentem mais tarde como recorrência do tumor, uma nova modalidade deveria detectar metástases extra-torácicas não reconhecidas pelos exames atualmente disponíveis, imagéticos ou não. Um grande e provavelmente insolúvel problema para todas as modalidades de métodos de imagem são as micrometástases que ainda não cresceram o suficiente para serem identificadas (12).

Estratégias para estadiar o mediastino histologicamente ou citopatologicamente, através de mediastinoscopia e/ou de broncoscopia com punção aspirativa transbrônquica, são associadas com uma maior expectativa de vida para pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células do que estratégias que usam técnicas não invasivas, pois possíveis metástases mediastinais poderiam ser identificadas, oferecendo ao paciente outras alternativas terapêuticas (70).

Um estudo clássico realizado por Pearson e colaboradores (100) avaliou 141 pacientes com carcinomas brônquicos não de pequenas células presumivelmente ressecáveis, com metástases ganglionares mediastinais (N2). Estes pacientes foram divididos em 2 grupos: um grupo com 79 pacientes no qual o N2 foi determinado no pré-operatório e um grupo com 62

pacientes no qual o grau N2 foi determinado na toracotomia, cuja mediastinoscopia havia sido negativa. A sobrevida para o grupo N2 determinado na mediastinoscopia foi de 9 % em 5 anos, enquanto que para os pacientes N2 determinado na toracotomia foi de 24 % em 5 anos.

Existem algumas publicações históricas reportando cinco anos de sobrevida em mais de 30 % para pacientes submetidos à ressecção para doença com comprometimento ganglionar mediastinal (N2). Estes estudos retrospectivos são baseados na análise de avaliação patológica em pacientes que tiveram ressecção completa, usualmente ignorando aqueles que tiveram tumores não ressecáveis ou que foram incompletamente ressecados, e frequentemente não considerando pacientes que faleceram da cirurgia. Assim, a conclusão a que se chega é de que o único grupo de pacientes com doença N2 que poderia se beneficiar de ressecção é aquele com metástases ganglionares não detectados pela avaliação pré-operatória que inclui mediastinoscopia (40, 84).

Em geral, se é muito mais agressivo ao se tratar pacientes com tumores localmente invasivos, do que aqueles com metástases ganglionares (79).

A despeito dos significantes avanços no conhecimento e tecnologia com respeito à radioterapia e quimioterapia no câncer de pulmão, estas modalidades não têm resultado em melhora na taxa de cura. Na última década, entretanto, tem sido publicado os primeiros relatos mostrando os benefícios da quimioterapia e radioterapia neoadjuvante no tratamento pré-operatório de pacientes com tumores não de pequenas células com doença N2 (99).

Identificar a presença de N2 antes da cirurgia é extremamente importante, porque estes pacientes têm perspectivas reduzidas de ressecção curativa e pequenas chances de aumentar a sobrevida. Embora a extensão da ressecção não modifique as chances de aumentar a sobrevida em pacientes com N2 que vão à cirurgia, esta situação influencia o impacto da mortalidade perioperatória. O estágio T pode alterar a extensão da ressecção, porém não afeta de modo tão apreciável a sobrevida (41).

A primeira formal e largamente utilizada técnica diagnóstica e de estadiamento do carcinoma brônquico foi descrita por Daniels, em 1949 (22), e compreendia a biópsia de

gânglios pré-escalênicos, mais precisamente do ângulo júbulo-subclávio. O procedimento de Daniels, que era realizado sob anestesia local, foi adotado largamente, e apesar do que inicialmente pressupunha o seu idealizador, uma biópsia negativa para a presença de metástases ganglionares de carcinoma brônquico não significava a inexistência de metástases ganglionares mediastinais. Harken e colaboradores, em 1954 (45), ampliaram a idéia original de Daniels, realizando uma dissecação do mediastino superior a partir da região pré-escalênica. Eles utilizaram um laringoscópio para obter biópsia de gânglios paratraqueais. O número de biópsias positivas aumentou para mais ou menos 40 % em pacientes com gânglios não palpáveis se comparado a somente 12 % em pacientes submetidos a somente biópsia pré-escalênica. O procedimento de Harken no entanto perdeu popularidade, pois para uma adequada exploração mediastinal era necessário a completa exposição cervical bilateral, que se tornava difícil sob anestesia local.

Em 1959, Carlens (15) descreveu os primeiros 100 casos de seu procedimento designado como mediastinoscopia, que permitia, através de uma única incisão cervical na linha média, realizar uma dissecação digital ao longo da fascia pré-traqueal, criando um túnel, no qual, através do seu mediastinoscópio, que nada mais era do que um laringoscópio modificado, biopsiar sob visualização direta os gânglios peritraqueais. Além disso, o procedimento era realizado sob anestesia geral e portanto com muito mais conforto para o paciente e o médico, o que o tornou rapidamente popular a partir da Suécia para toda a Europa e, posteriormente, para o resto do mundo. A mediastinoscopia mostrou ser um procedimento seguro na avaliação do mediastino que passou a ser reconhecido como um espelho do pulmão. Na realidade, com uma taxa de morbidade bastante baixa, variando nas diferentes séries entre 0,5 e 2,3 %, especialmente por sangramento e pneumotórax, com a maioria das séries não referindo mortalidade associada, a mediastinoscopia ganhou cada vez mais adeptos (19, 28, 72, 106, 132), sendo realizada por muitos como um procedimento ambulatorial (19, 121). A possibilidade de realizar o exame anatomo-patológico de congelação dos gânglios mediastinais, obtidos imediatamente antes da toracotomia, permitindo que o paciente fosse submetido a apenas um procedimento anestésico, auxiliou na difusão do método (35). Além disso, existe a possibilidade de ser repetida a mediastinoscopia,

ao contrário do que muitos autores diziam, preocupados com as aderências entre a artéria inominada e a traquéia. Como foi demonstrado, leva a uma taxa de complicação de apenas 7 % (76).

O procedimento de Carlens, no entanto, não conseguia biopsiar todos os gânglios mediastinais, e deixava alguns pontos obscuros como a janela aorto-pulmonar e os gânglios do mediastino anterior, comuns nas neoplasias do lobo superior do pulmão esquerdo, que poderiam dar metástases a estas cadeias ganglionares antes de comprometer os gânglios subcarinais e paratraqueais. Em 1966, McNeill e Chamberlain (75) introduziram um método para estabelecer o diagnóstico e a ressecabilidade de tumores do lobo superior do pulmão esquerdo. Denominada de mediastinotomia anterior ou paraesternal, ou mesmo procedimento de Chamberlain, como ficou posteriormente conhecido, acreditava-se que o mesmo poderia evitar uma toracotomia desnecessária em pacientes com carcinoma brônquico do lobo superior esquerdo e comprometimento de gânglios ou de estruturas mediastinais. A mediastinoscopia paraesternal na avaliação pré-operatória dos carcinomas brônquicos do lobo superior do pulmão esquerdo veio melhorar sobremaneira o estadiamento desses pacientes como sugerido por Lacquet e colaboradores (60), que estudaram dois grupos, em um dos quais foi realizada apenas mediastinoscopia cervical e no outro, além da mediastinoscopia cervical, a mediastinoscopia paraesternal. A taxa de ressecabilidade no grupo da mediastinoscopia cervical exclusiva foi de 79,4 %, enquanto que no outro grupo foi de 96,5%, o que diminuiu o número de ressecções incompletas.

Em 1976, Deslauriers e colaboradores (23) descreveram a técnica da mediastinopleuroscopia, a qual explora simultaneamente o mediastino, o espaço pleural e o parênquima pulmonar bilateralmente, através de uma incisão cervical, tal qual a proposta por Carlens.

Em 1983, Wang e Terry (127) idealizaram uma agulha de aspiração transbrônquica, para ser usada com a fibrobroncoscopia no diagnóstico de gânglios mediastinais. Indicavam a técnica para avaliar pacientes com mediastino radiologicamente normal que previamente iam à broncoscopia e poderiam, com este método, identificar alargamento da carina principal e

distorção da anatomia brônquica, causada por alargamento ganglionar e que não tiveram sucesso no diagnóstico da lesão torácica, no estadiamento de pacientes com tumor primário e o mediastino normal; e, finalmente, para o estadiamento daqueles pacientes com mediastino normal, nos quais o tipo celular, tamanho ou localização sugeriam alta possibilidade de metástases. O fato de este método não permitir a palpação dos gânglios mediastinais e de apresentar resultados similares aos da mediastinoscopia fez com que o mesmo acabasse não sendo muito difundido (13, 77).

A fim de evitar o procedimento de Chamberlain, que necessitava de uma incisão adicional, em 1987, Ginsberg (37) descreveu uma técnica para chegar aos gânglios da janela aórtica e do mediastino anterior, em pacientes com carcinoma brônquico do lobo superior do pulmão esquerdo, aproveitando a mesma incisão da mediastinoscopia clássica de Carlens, a qual chamou de mediastinoscopia cervical estendida.

Naruke e colaboradores (89), em 1993, foram os primeiros a utilizar a toracoscopia no estadiamento do câncer de pulmão, seguidos após por muitos outros autores que publicaram seus resultados, a grande maioria deles associando o método com a mediastinoscopia cervical, deixando a toracoscopia para biopsiar os gânglios paraórtico, subaórtico, carinal e hilares (42, 62, 86, 88).

O exame radiológico direto do tórax nas incidências em pósterio-anterior e lateral, associado ao radiograma penetrado de mediastino, permanece como um sensível, simples e prático método para a identificação do carcinoma brônquico, e é o passo inicial para o seu diagnóstico e estadiamento (57, 71).

Tamanho e extensão local do tumor, localização, atelectasia associada ou pneumonite, contato com a parede torácica, mediastino ou hilo pode ser também definido no exame radiológico direto do tórax, muitas vezes permitindo que procedimentos diagnósticos invasivos ou procedimentos para o estadiamento (broncoscopia ou mediastinoscopia) possam ser realizados sem outra avaliação radiológica mais detalhada (79, 129).

A tomografia computadorizada permanece como a modalidade de imagem preferida

para examinar o mediastino em pacientes com carcinoma brônquico. Os achados da tomografia computadorizada são usados para ajudar a definir a extensão da lesão primária, procurando calcificações que podem significar benignidade, determinando sua relação com estruturas adjacentes, bem como para avaliar a ressecabilidade e sugerir o tipo de cirurgia mais apropriada (105, 107).

Em um estudo (104) que determinou a utilidade da tomografia computadorizada na avaliação de 362 pacientes, encaminhados para investigação com suspeita de carcinoma brônquico, verificou-se que em 275 (76%) os achados da tomografia computadorizada foram interpretados como neoplasia, e em apenas 6 desses 275 pacientes (2,2%) o diagnóstico final foi o de doença benigna. Em 65 dos 275 pacientes (23,6%), a tomografia computadorizada mostrou doença irresssecável pela extensa invasão mediastinal, destruição de corpo vertebral ou achados sugestivos de envolvimento pleural neoplásico.

Em algumas circunstâncias, a tomografia computadorizada do mediastino pode claramente demonstrar invasão de estruturas mediastinais pelo carcinoma brônquico. Se a neoplasia se estende até áreas gordurosas, a avaliação pode demonstrar interdigitações tumorais no tecido adiposo de baixa densidade. Estes achados contra-indicam fortemente a ressecção cirúrgica, porque, nestes casos, a taxa de cura é muito baixa (63).

É uma questão bastante difícil quando no estadiamento do carcinoma brônquico o grau de invasão sugere irresssecabilidade, como ocorre na situação de um grau T4. Se toracotomia for realizada em um T4, o resultado será um procedimento de exploração. Todavia, é muitas vezes difícil diferenciar à tomografia computadorizada uma invasão neoplásica ressecável (T3) de um tumor irresssecável (T4) (5).

Embora a tomografia computadorizada não possa definir, com certeza, qual paciente seja potencialmente curável, o seu uso pode selecionar a população de pacientes com metástases silenciosas para adrenal, fígado, cérebro ou pulmão contralateral (110).

Os grandes sinais do grau T4 de um tumor, tanto para a tomografia computadorizada, quanto para a ressonância nuclear magnética, são lesões circundando vasos mediastinais ou

esôfago. O contato com o mediastino não é o suficiente para diagnosticar invasão e, sempre que aparece como uma interdigitação da gordura tanto à tomografia computadorizada quanto à ressonância nuclear magnética, tal imagem não necessariamente significa que o tumor seja irressecável. Pneumonia ou atelectasia associadas ao tumor tornam o diagnóstico ainda mais difícil. Assim, algumas vezes o cirurgião é colocado face a face com a idéia de que algumas toracotomias exploradoras serão inevitáveis em pacientes com câncer de pulmão potencialmente ressecáveis (5).

A tomografia computadorizada espiral (helicoidal) tem rapidamente ganhado espaço em muitos centros clínicos. As vantagens incluem economia de tempo e dinheiro e redução do uso de contraste. Alguns estudos sugerem que a tomografia computadorizada helicoidal se apresenta como um excelente método no reconhecimento de gânglios hilares normais (14, 109).

A despeito do bom rendimento em alguns casos, a indicação da ressonância nuclear magnética (RNM) na avaliação pré-operatória do carcinoma brônquico, com extensão para a parede torácica, parece controversa. A técnica entretanto, é justificada em pacientes com tumor apical de pulmão e em pacientes cujo envolvimento parietal possa influenciar na terapêutica cirúrgica, e parece ser a melhor técnica para avaliar a exata relação entre a parede torácica e a lesão tumoral (93).

As vantagens da ressonância nuclear magnética são a sua habilidade em realizar planos de imagem coronal, sagital e transversal. A habilidade da RNM em diferenciar massas hilares e gânglios alargados de vasos sanguíneos e gordura mediastinal, sem a necessidade de contraste e a ausência de radiação ionizante, são também propriedades bastante atraentes. A desvantagem é seu custo. Todavia, apesar das diferenças da RNM com a tomografia computadorizada, a habilidade de ambas na avaliação do hilo e mediastino é bastante similar (38, 43, 71, 103).

Os métodos de imagem com emissão de fótons como Gallium 67 e Tallium 20, têm sido usados no câncer de pulmão com resultados variáveis. A relativa baixa capacidade do Gallium 67 em detectar câncer de pulmão com menos de 2 cm de diâmetro e a possibilidade

de ser captado também por gânglios inflamatórios, diminui a sensibilidade e a especificidade do método. Tallium 20 se acumula em células neoplásicas viáveis e pode ser usado no carcinoma brônquico, porém sua sensibilidade para lesões pequenas também não é boa (106).

Em contraste com a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética, as quais dependem de características anatômicas, a tomografia com emissão de pósitrons (PET) depende primariamente das características metabólicas do tecido para o diagnóstico da doença, e pode identificar alterações metabólicas na célula neoplásica como aumento na síntese de aminoácido transportador durante a síntese proteica, como também o acelerado metabolismo da glicose. A tomografia com emissão de pósitrons pode ter um alto valor diagnóstico em neoplasia, porém não é perfeita (96, 107, 126). Alguns estudos sugerem que PET é mais acurada do que a tomografia computadorizada sozinha para o estadiamento do mediastino nos pacientes com câncer de pulmão (111).

A comparação entre cintigrafia com Co-Bleomicina 57 e tomografia computadorizada mostrou que elas são de igual valor no estadiamento do mediastino, portanto a primeira não teria lugar no estudo do câncer de pulmão, pelo seu maior custo e dificuldades técnicas implicados (122, 128).

4. OBJETIVOS

Determinar o melhor diâmetro como critério de envolvimento metastático dos gânglios mediastinais identificados à tomografia computadorizada.

Determinar o rendimento da avaliação de metástases ganglionares mediastinais no estadiamento do carcinoma brônquico não de pequenas células por estudo radiológico direto, tomografia computadorizada e mediastinoscopia.

Determinar as indicações da Tomografia Computadorizada e exploração cirúrgica do mediastino (mediastinoscopia) na avaliação do potencial de ressecabilidade do carcinoma brônquico não de pequenas células.

5. PACIENTES E MÉTODOS

Foram analisados prospectivamente todos os pacientes submetidos à mediastinoscopia e/ou toracotomia por carcinoma brônquico no Serviço de Cirurgia Torácica do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS, no período de 1º de fevereiro de 1994 e 31 de janeiro de 1996. A série inicialmente estudada foi de 271 pacientes, dos quais 120 foram incluídos no trabalho. Os pacientes foram excluídos quando o estudo radiológico direto e/ou a tomografia computadorizada do tórax não foram realizadas ou analisadas por, pelo menos, um dos dois radiologistas que compõem o Serviço de Radiologia do Hospital. Além disso, os pacientes que tiveram o diagnóstico de carcinoma brônquico de tipo pequenas células, ou que foram submetidos à mediastinoscopia em outro serviço, ou que realizaram quimioterapia e/ou radioterapia como tratamento neoadjuvante, antes do tratamento cirúrgico, foram também excluídos.

Dos 271 pacientes analisados, 120 foram incluídos no estudo. Dos pacientes estudados 99 (82,5%) eram homens e 21 (17,5%) mulheres (TABELA 1).

TABELA 1 - Distribuição da série estudada quanto ao sexo.

Sexo	Frequência (%)
masculino	99 (82,5%)
feminino	21 (17,5%)
total	120 (100%)

A idade dos pacientes variou dos 37 aos 80 anos, com uma média de 61,36 anos e uma mediana de 62 anos.

Os sinais e sintomas mais frequentemente apresentados pelos pacientes foram dor torácica ocorrida em 63 (52,5%) pacientes, tosse em 56 (46,6%), perda ponderal em 36 (30%) e hipocratismo digital em 15 (12,5%). Seis (5%) pacientes não se apresentaram com sintomas, no momento da internação, e o carcinoma brônquico, nesses casos, foi um achado radiológico (TABELA 2).

TABELA 2 - Frequência dos sintomas na série estudada (n=120).

Sinais e sintomas	Frequência (%)
dor torácica	63 (52,5%)
tosse	56 (46,6%)
perda ponderal	36 (30%)
hipocratismo digital	15 (12,5%)
infecção respiratória	9 (7,5%)
hemoptise	8 (6,7%)
febre	4 (3,3%)
astenia	3 (2,5%)
dispnéia	2 (1,7%)
assintomático	6 (5%)

O diagnóstico pré-operatório do carcinoma brônquico foi definido em 90 (75%) dos 120 pacientes. A broncoscopia fez o diagnóstico em 60 (50%), a punção aspirativa em 20 (16,7%) e a citologia do escarro em 10 (8,3%) dos pacientes. Em 30 (25%) casos, o

diagnóstico de carcinoma brônquico foi feito por exame anatomopatológico com congelação no trans-operatório.

Os tipos histológicos do tumor tiveram a seguinte distribuição: carcinoma epidermóide em 67 (55,8%), adenocarcinoma em 39 (32,5%), carcinoma de grandes células em 5 (4,2%), e uma quarta subdivisão em que o patologista apenas classificou a neoplasia como carcinoma brônquico não de pequenas células, não definindo o tipo em 9 (7,5%) pacientes (TABELA 3).

TABELA 3 - Tipo histológico da neoplasia.

Tipo histológico	Frequência (%)
carcinoma epidermóide	67 (55,8%)
adenocarcinoma	39 (32,5%)
carcinoma não definido	9 (7,5%)
carcinoma de grandes células	5 (4,2%)
total	120 (100%)

Com respeito à localização da neoplasia, o pulmão direito foi acometido em 64 casos (53,4%), e o esquerdo em 56 (46,6%). Nos lobos superiores direito e esquerdo ocorreram, em cada um, 35 casos (29,2%). O lobo inferior direito e o lobo inferior esquerdo foram sede da neoplasia em 22 (18,2%) e 20 (16,7%) vezes respectivamente (TABELA 4).

TABELA 4 - Distribuição anatômica da neoplasia pulmonar na série estudada.

Localização da neoplasia	Frequência (%)
lobo superior direito	35 (29,2%)
lobo médio	5 (4,2%)
lobo inferior direito	22 (18,2%)
região cernal direita	2 (1,7%)
lobo superior esquerdo	35 (29,2%)
lobo inferior esquerdo	20 (16,7%)
região cernal esquerda	1 (0,8%)
total	120 (100%)

Em 38 (31,7%) dos casos, o único procedimento cirúrgico realizado foi a mediastinoscopia, uma vez que esta foi positiva, detectando a presença de metástases ganglionares. A toracotomia exploradora somente diagnóstica foi realizada em apenas 1 paciente, perfazendo 0,8% dos casos e, em 81, a toracotomia seguiu-se de ressecção pulmonar, após a avaliação do mediastino. Todos os procedimentos cirúrgicos estão especificados na TABELA 5.

TABELA 5 - Tipo de procedimento cirúrgico realizado na série estudada.

Tipo de cirurgia	freqüência (%)
mediastinoscopia exclusivamente	38 (31,7%)
toracotomia exploradora	1 (0,8%)
lobectomia superior direita	11 (9,2%)
lobectomia média	2 (1,7%)
lobectomia inferior direita	6 (5%)
bilobectomia (superior e média)	3 (2,5%)
bilobectomia (média e inferior)	7 (5,8%)
pneumonectomia direita	10 (8,3%)
lobectomia superior esquerda	18 (15%)
lobectomia inferior esquerda	10 (8,3%)
pneumonectomia esquerda	14 (11,7%)
total	120 (100%)

O estudo radiológico direto do tórax foi realizado nas incidências pósterio-anterior, de perfil e radiograma penetrado de mediastino. Este estudo avaliou os pacientes e os classificou como tendo o mediastino normal, anormal ou indeterminado. Quando normal, não havia evidência de gânglios aumentados de volume. Quando anormal, os gânglios estavam aumentados de volume, e sugeria-se comprometimento metastático. Quando indeterminado, o estudo radiológico direto do tórax não pôde avaliar o mediastino, seja pela sua intimidade com a lesão neoplásica pulmonar, presença de atelectasia ou consolidação que dificultavam a adequada definição das estruturas mediastinais.

A tomografia computadorizada do tórax foi realizada com aparelho Toshiba Scanner Xpeed modelo TSX-001 A, manufaturado por Toshiba Corporation (Japão). O uso ou não de contraste endovenoso, durante a realização do exame, foi decidida pelo radiologista quando existia dúvida na avaliação do mediastino. Quando necessário, utilizou-se contraste Optiray 320 fabricado pela Mallinckrodt Medical (Canadá) ou Hypaque 50% fabricado pela Sanofi Winthrop Farmacêutica Ltda (Brasil). Foram realizados cortes com 0,5 cm ou 1,0 cm de espessura, dependendo da necessidade, segundo avaliação do radiologista no momento do exame.

Os gânglios mediastinais foram classificados de acordo com a *American Thoracic Society* (ATS) (FIGURA 1 e FIGURA 2) (16, 39, 83, 85, 90, 94, 119). Estes critérios anatômicos foram seguidos pela tomografia computadorizada, mediastinoscopia e na linfadenectomia realizada durante a toracotomia (TABELA 6).

A mediastinoscopia cervical foi realizada com os pacientes sob anestesia geral e intubação endotraqueal, segundo a técnica original proposta por Carlens (15). Nos pacientes com neoplasia de lobo superior de pulmão esquerdo, quando a avaliação anatomopatológica dos gânglios biopsiados pela mediastinoscopia cervical foi negativa, associou-se mediastinoscopia paraesternal segundo a técnica modificada de Chamberlain (75).

Na mediastinoscopia cervical e paraesternal, todos os gânglios acessíveis foram removidos ou biopsiados. As estações ganglionares consideradas como acessíveis à mediastinoscopia cervical são a paratraqueal superior direita (2R), paratraqueal superior esquerda (2L), paratraqueal inferior direita (4R), paratraqueal inferior esquerda (4L), e subcarinal (7). A mediastinoscopia paraesternal, quando realizada, objetivou remover ou biopsiar os gânglios subaórticos (5) e paraórticos (6).

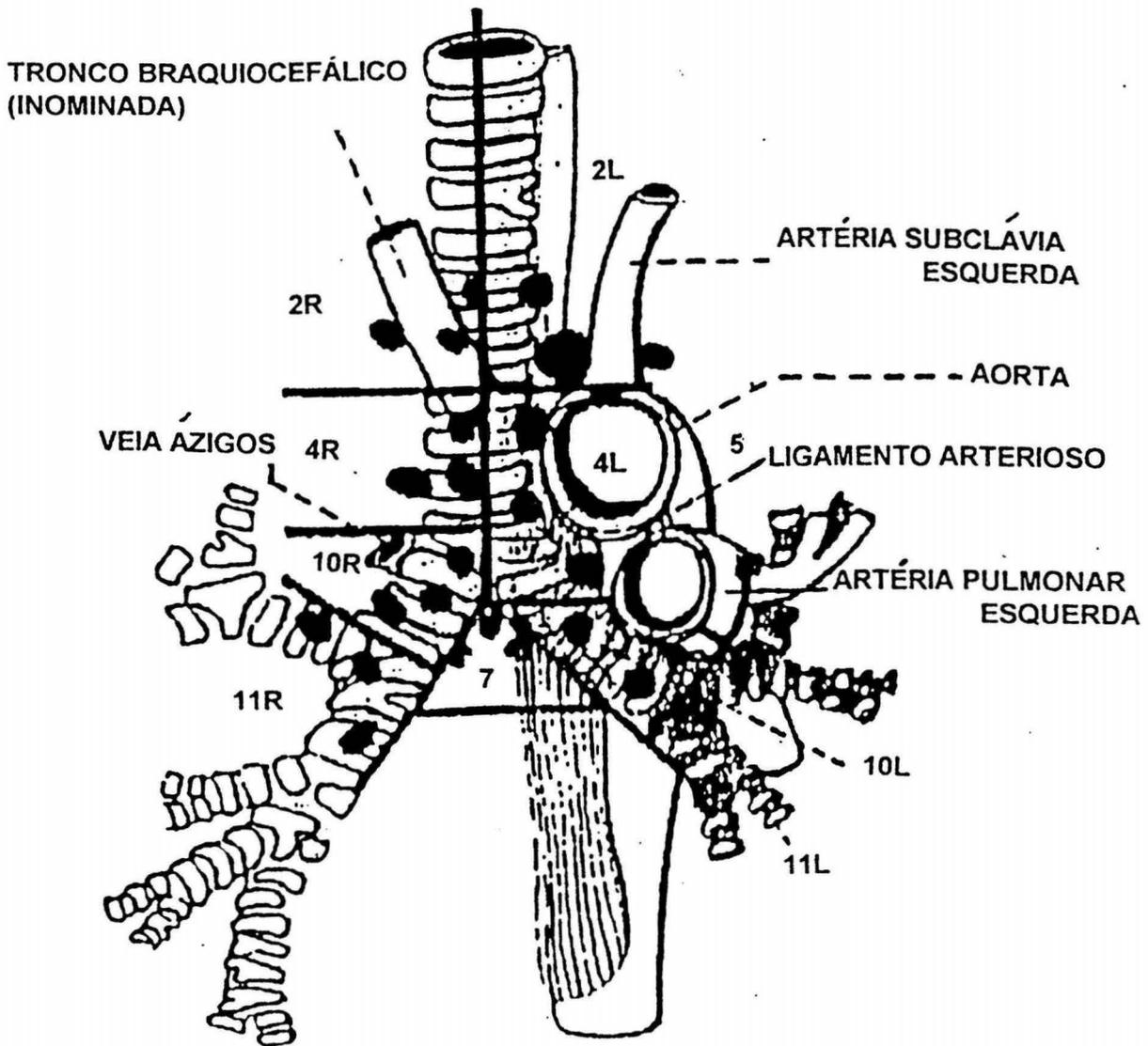


FIGURA 1 - Esquema do mapeamento ganglionar proposto pela American Thoracic Society (119).

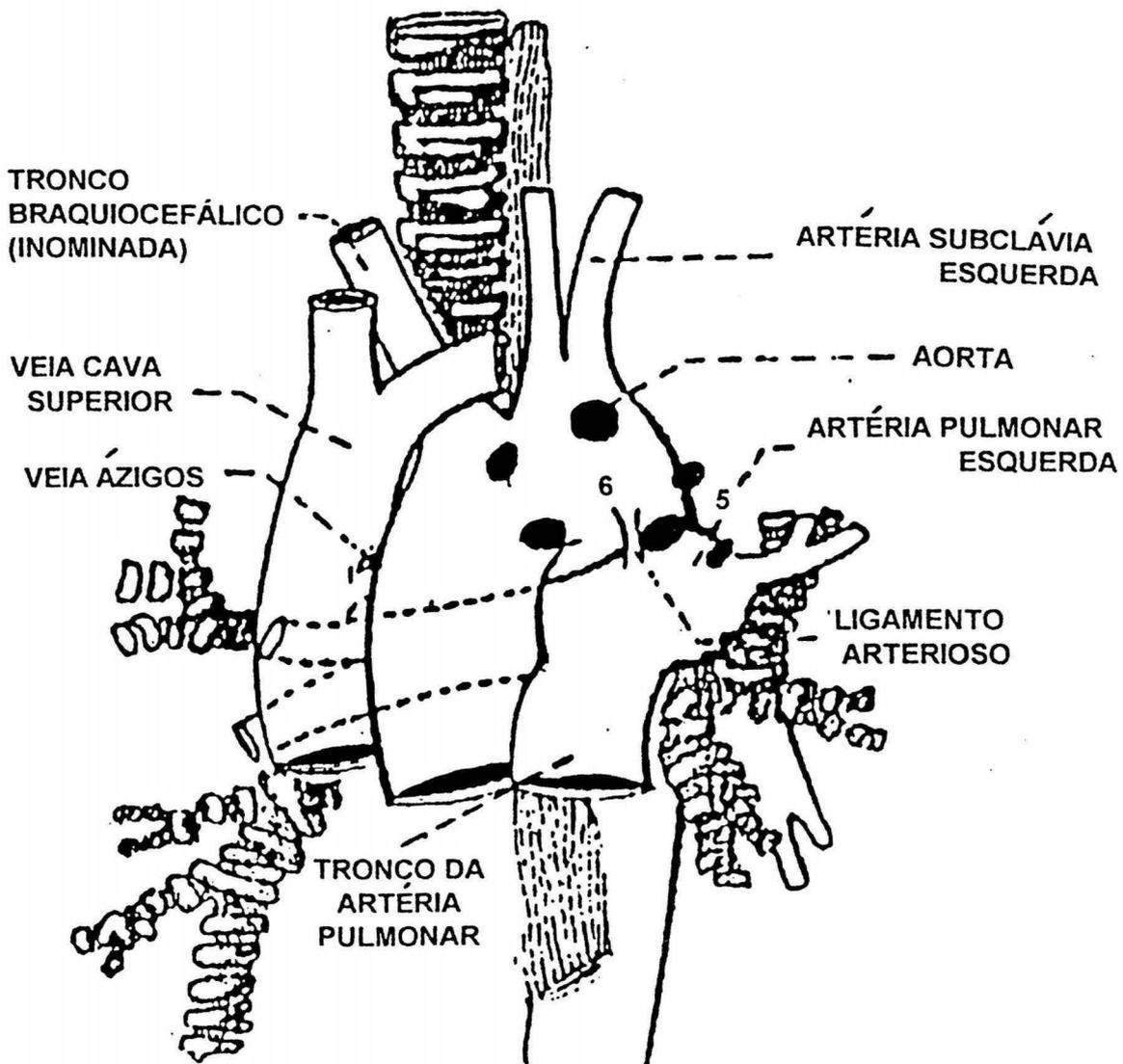


FIGURA 2 - Esquema do mapeamento ganglionar proposto pela American Thoracic Society. Separação das estações ganglionares 5 e 6 (119).

TABELA 6 - Definição anatômica dos gânglios mediastinais proposto pela American Thoracic Society (ATS) (119).

Estações ganglionares	definição
Paratraqueal superior direita (2R)	Gânglios à direita da linha média da traquéia, entre a intersecção da margem caudal da artéria braquiocefálica (inominada) com a traquéia e o ápex do pulmão ou sobre o nível do arco aórtico.
Paratraqueal superior esquerda (2L)	Gânglios à esquerda da linha média da traquéia entre o topo do arco aórtico e o ápex do pulmão.
Paratraqueal inferior direita (4R)	Gânglios à direita da linha média da traquéia, entre a borda cefálica da veia ázigo e a intersecção da margem caudal da artéria braquiocefálica com o lado direito da traquéia ou o topo do arco aórtico (inclui alguns gânglios pré-traqueais e paracaval).
Paratraqueal inferior esquerda (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).
Aortopulmonar subaórtica (5)	ou Gânglios laterais ao ligamento arterioso ou à aorta ou à artéria pulmonar esquerda, proximal ao brônquio principal junto da artéria pulmonar esquerda.
Mediastinal (6)	anterior Gânglios anteriores à aorta descendente 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.

Do ligamento pulmonar direito ou esquerdo (9)	Gânglios junto ao ligamento pulmonar direito ou esquerdo.
Traqueobrônquica direita (10R)	Gânglios à direita da linha média da traquéia, do nível da borda cefálica da veia ázigo até a origem do brônquio do lobo superior direito.
Traqueobrônquico 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 (11)	Gânglios à direita ou à esquerda distais ao brônquio principal ou à carina secundária (inclui interlobar, lobar e gânglios segmentares).

Nos pacientes em que a mediastinoscopia foi negativa para a presença de metástases, ou não foi realizada, os gânglios mediastinais foram analisados através de linfadenectomia efetuada durante a toracotomia e classificados pelo esquema proposto pela American Thoracic Society (119).

Todo o material coletado dos pacientes em estudo, seja através da mediastinoscopia ou da toracotomia, foi analisado por um dos dois serviços de patologia que servem ao hospital (Laboratório Geyer e Instituto de pesquisas cito-oncológicas da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre). O material de biópsia, nos quais se realizou exame anatomopatológico por congelação, foi posteriormente revisto pelos patologistas em parafina.

O exame anatomopatológico do material obtido do mediastino por mediastinoscopia (com resultado positivo para neoplasia) ou por toracotomia, constituiu-se no “padrão áureo” da presença de gânglios mediastinais metastáticos.

Foi utilizada estatística descritiva para caracterizar a amostra (média, desvio padrão e proporção). As variáveis qualitativas foram analisadas através do teste de X^2 com alfa de 0,05. Os resultados do estudo radiológico direto do tórax, tomografia computadorizada e mediastinoscopia foram analisados pelas fórmulas de sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. Estes resultados foram testados através do teste de diferença entre proporções (33, 101).

6. RESULTADOS

O estudo radiológico direto do tórax nas incidências pósterio-anterior, perfil e penetrado de mediastino, considerou o mediastino normal em 83 (69,20%), anormal em 26 (21,60%) e não pôde avaliá-lo ou o considerou indeterminado em 11 (9,20%) (TABELA 7).

TABELA 7 - Classificação do mediastino quanto ao estudo radiológico direto do tórax.

Estudo radiológico direto do tórax	freqüência (%)
Normal	69,20%
Anormal	21,60%
Indeterminado	9,20%
Total	100%

A sensibilidade do estudo radiológico direto do tórax na detecção de metástases ganglionares foi de 41,77% com uma especificidade de 85,40%, acurácia de 75,64%, um valor preditivo positivo de 45,21% e um valor preditivo negativo de 83,57% (TABELA 8). O “padrão áureo” foi o exame anatomopatológico do material obtido do mediastino.

TABELA 8 - Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do estudo radiológico direto do tórax.

	valor
sensibilidade	41,77%
especificidade	85,40%
acurácia	75,64%
valor preditivo positivo	45,21%
valor preditivo negativo	83,57%

Quando a tomografia computadorizada do tórax considerou gânglios mediastinais como neoplásicos somente quando maiores do que 1,0 cm no seu maior diâmetro, aquela se apresentou com uma sensibilidade de 90,32%, uma especificidade de 36,21% e uma acurácia de 64,17%. O valor preditivo positivo foi de 60,22% e o valor preditivo negativo foi de 77,78% (TABELA 9).

TABELA 9 - Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tomografia computadorizada considerando gânglios mediastinais neoplásicos quando maiores do que 1,0 cm em seu maior diâmetro.

	valor
sensibilidade	90,32%
especificidade	36,21%
acurácia	64,17%
valor preditivo positivo	60,22%
valor preditivo negativo	77,78%

Quando a tomografia computadorizada do tórax considerou gânglios mediastinais como neoplásicos somente quando maiores do que 1,5 cm no seu maior diâmetro, aquela se apresentou com uma sensibilidade de 85,71%, uma especificidade de 52,63% e uma acurácia de 70,00%. O valor preditivo positivo foi de 66,67% e o valor preditivo negativo foi de 76,92% (TABELA 10).

TABELA 10 - Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tomografia computadorizada considerando gânglios mediastinais neoplásicos quando maiores do que 1,5 cm em seu maior diâmetro.

	valor
sensibilidade	85,71%
especificidade	52,63%
acurácia	70,00%
valor preditivo positivo	66,67%
valor preditivo negativo	76,92%

Quando a tomografia computadorizada do tórax considerou gânglios mediastinais como neoplásicos somente quando maiores do que 2,0 cm no seu maior diâmetro, aquela se apresentou com uma sensibilidade de 70,97%, uma especificidade de 68,97% e uma acurácia de 70,00%. O valor preditivo positivo foi de 70,97% e o valor preditivo negativo foi de 68,97% (TABELA 11).

TABELA 11 - Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da tomografia computadorizada considerando gânglios mediastinais neoplásicos quando maiores do que 2,0 cm em seu maior diâmetro.

	valor
sensibilidade	70,97%
especificidade	68,97%
acurácia	70,00%
valor preditivo positivo	70,97%
valor preditivo negativo	68,97%

Os resultados da tomografia computadorizada do tórax, após serem analisados pelas fórmulas de sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, segundo os três diâmetros de gânglios considerados, foram testados através do teste de diferença entre proporções, que pode ser observado na TABELA 12. A FIGURA 3, mostra a curva ROC (Receiver Operator Characteristic curve) referente a estes dados. Vê-se que o “joelho” da curva encontra-se entre os diâmetros ganglionares de 1,5 e 2,0 cm.

TABELA 12 - Diferença entre as proporções quanto a sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos diâmetros de gânglios considerados na tomografia computadorizada de tórax.

Sensibilidade	90,32 (>1,0 cm) = 85,71 (>1,5 cm)
	90,32 (>1,0 cm) ≠ 70,97 (>2,0 cm)
	85,71 (>1,5 cm) ≠ 70,97 (>2,0 cm)
Especificidade	36,21 (>1,0 cm) ≠ 52,63 (>1,5 cm)
	36,21 (>1,0 cm) ≠ 68,97 (>2,0 cm)
	52,63 (>1,5 cm) ≠ 68,97 (>2,0 cm)
Acurácia	64,17 (>1,0 cm) = 70,00 (>1,5 cm)
	64,17 (>1,0 cm) = 70,00 (>2,0 cm)
	70,00 (>1,5 cm) = 70,00 (>2,0 cm)
Valor preditivo positivo	60,22 (>1,0 cm) = 66,67 (>1,5 cm)
	60,22 (>1,0 cm) = 70,97 (>2,0 cm)
	66,67 (>1,5 cm) = 70,97 (>2,0 cm)
Valor preditivo negativo	77,78 (>1,0 cm) = 76,92 (>1,5 cm)
	77,78 (>1,0 cm) = 68,97 (>2,0 cm)
	76,92 (>1,5 cm) = 68,97 (>2,0 cm)
Teste X^2 ($p < 0,05$)	

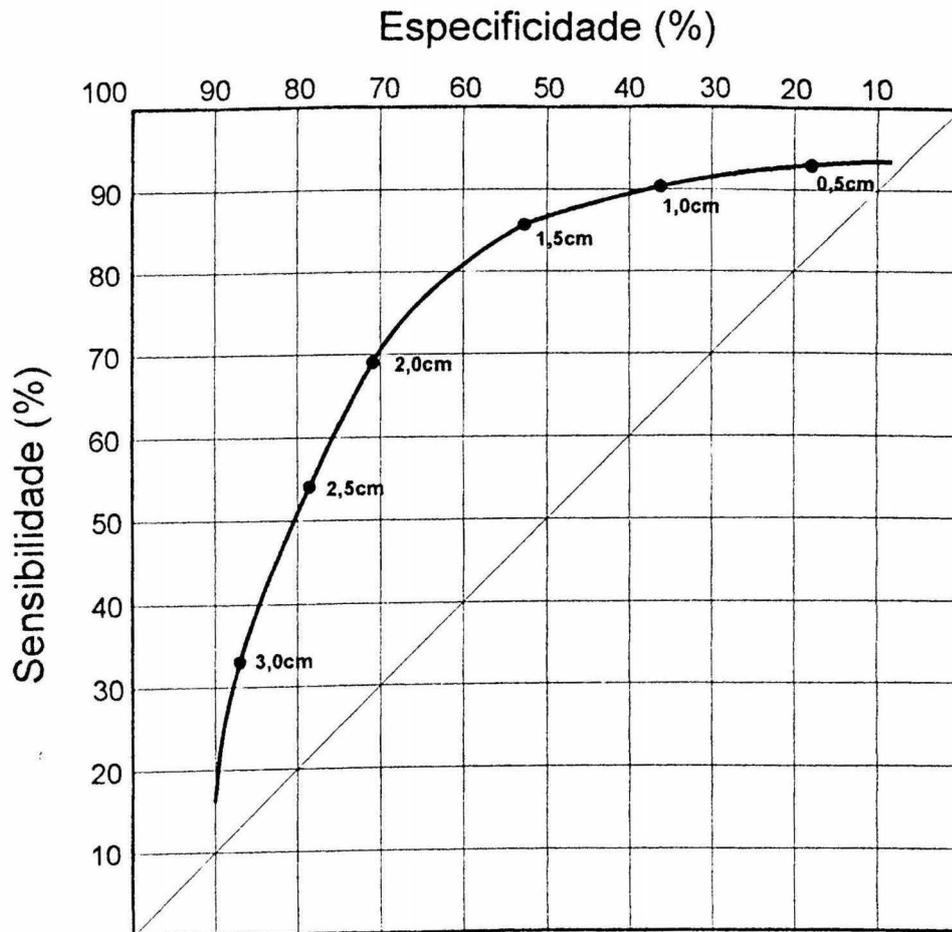


Figura 3 - Curva ROC (Receiver Operator Characteristic Curve) para diâmetros de gânglios mediastinais de 102 pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células.

Mediastinoscopia foi realizada em 116 pacientes. Trinta e oito mediastinoscopias foram positivas para presença de metástases ganglionares. Vinte e três pacientes tinham mediastinoscopia negativa e gânglios comprometidos que poderiam ter sido biopsiados com o mediastinoscópio. A sensibilidade da mediastinoscopia foi de 62%, com uma especificidade de 100% e uma acurácia de 80%. O valor preditivo positivo foi de 100% e o valor preditivo negativo foi de 70% (TABELA 13).

TABELA 13 - Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da mediastinoscopia (n=116).

	valor
sensibilidade	62,00%
especificidade	100,00%
acurácia	80,00%
valor preditivo positivo	100,00%
valor preditivo negativo	70,00%

Os valores comparativos do estudo radiológico direto do tórax, tomografia computadorizada, considerando como neoplásicos os gânglios maiores do que 1,5 cm em seu maior diâmetro e mediastinoscopia, são analisados na TABELA 14.

TABELA 14 - Sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do estudo radiológico direto do tórax, tomografia computadorizada considerando como neoplásicos os gânglios maiores do que 1,5 cm em seu maior diâmetro e da mediastinoscopia.

	Raio X	tomografia computadorizada	mediastinoscopia
sensibilidade	41,77%	85,71%	62,00%
especificidade	85,40%	52,63%	100,00%
acurácia	75,64%	70,00%	80,00%
valor preditivo positivo	45,21%	66,67%	100,00%
valor preditivo negativo	83,57%	76,92%	70,00%

7. DISCUSSÃO

O prognóstico dos pacientes com carcinoma brônquico depende do estágio da doença no momento do tratamento, bem como do tipo celular. É bem reconhecido que, pacientes com doença sem comprometimento ganglionar mediastinal e passível de ser ressecada, têm um excelente prognóstico se ressecção completa for realizada. No entanto, pacientes com carcinoma brônquico e doença mediastinal normalmente vivem muito pouco após a cirurgia (41, 114, 115). Portanto, os principais objetivos do estadiamento pré-operatório são, por um lado, evitar uma toracotomia desnecessária e, por outro lado, não deixar de levar à toracotomia um paciente que é, de fato, operável.

Nem todos os cirurgiões concordam com estadiamento invasivo pré-operatório, pelo custo e morbidade. Métodos de imagem podem evitar alguns procedimentos invasivos se provarem sua real sensibilidade em detectar metástases mediastinais. Se a mediastinoscopia fosse usada somente para biopsiar gânglios já identificados, a proporção de resultados positivos aumentaria, e o risco cirúrgico poderia ser evitado em muitos pacientes. Isto poderia encorajar a utilização do procedimento para o estadiamento por aqueles cirurgiões que realizam diretamente a toracotomia no manejo do carcinoma brônquico. De modo geral, os cirurgiões tendem a adotar uma das duas estratégias para identificar comprometimento ganglionar mediastinal homolateral e/ou subcarinal (N2). A primeira é realizar mediastinoscopia em todos os pacientes aparentemente operáveis. A segunda é realizar tomografia computadorizada do tórax e submetê-los diretamente à toracotomia, se não houver gânglios mediastinais, reservando a mediastinoscopia para pacientes com gânglios com mais de 1,0 cm de diâmetro.

A tomografia computadorizada tem provado ser efetiva na exclusão de cirurgia para pacientes com metástases à distância ou invasão grosseira de estruturas mediastinais. Em adição, a tomografia computadorizada do tórax é a técnica de escolha para avaliação inicial

de envolvimento mediastinal metastático (69).

Na realidade, os resultados dos diferentes estudos que advogam o uso da tomografia computadorizada no estadiamento do mediastino dos pacientes com carcinoma brônquico são difíceis de interpretar, por várias razões. Muitos desses estudos incluem um pequeno número de pacientes, a maioria com menos de 50 casos (114), e suas conclusões dependem fundamentalmente da habilidade dos radiologistas em detectar gânglios mediastinais (8). Variações significantes podem estar presentes entre radiologistas experimentados, em particular, na avaliação do comprometimento de gânglios mediastinais (131).

O tamanho do gânglio mediastinal identificado à tomografia computadorizada em pacientes com câncer de pulmão, tem sido sugerido como um critério para determinação da presença ou ausência de doença metastática. Muitos autores acreditam que linfonodos com menos de 1,0 cm de diâmetro são provavelmente normais, linfonodos maiores que 1,5 cm são considerados anormais e linfonodos entre 1 e 1,5 cm são considerados suspeitos. Não há uma concordância completa para que o critério seja efetivo, embora exista uma concordância geral de que gânglios com tamanho normal, com menos de 1,0 cm de diâmetro, possam conter metástases microscópicas e que gânglios alargados não necessariamente estão envolvidos. A maioria dos estudos não levam em conta diferenças geográficas e, pacientes que vivem em áreas com alta prevalência de doenças granulomatosas ou antracossilicose, podem apresentar gânglios aumentados com diâmetro de até 6,0 cm, produzindo resultados falsos positivos (5, 6, 63, 64, 65)

O achado ocasional de baixa densidade no centro do gânglio, sugerindo necrose é um critério de malignidade à tomografia computadorizada (107). Embora este achado não seja específico para malignidade e pode ser visto em certos processos infecciosos, é um bom indicador de malignidade ganglionar.

Os gânglios podem ser arredondados ou alongados à imagem transversa da tomografia computadorizada. Alguns interpretam o menor diâmetro e outros o maior diâmetro. Não existe um consenso definitivo de qual seja superior. É necessário se ter em mente que gânglios têm uma tendência a ter uma direção alongada na direção vertical e, eventualmente,

assumem diferentes formas em sua situação normal, como, por exemplo, o gânglio paratraqueal inferior direito (4R), que tem um formato mais globular e o gânglio subcarinal (7) que tem a forma discóide pelo fato de sua superfície posterior estar em contato com o esôfago e, anteriormente, com o átrio esquerdo, dificultando assim a avaliação pela tomografia computadorizada (17). Além disso, se um gânglio na região paratraqueal direita, por exemplo, for visto em 2 imagens contínuas, não se pode ter certeza de que esta represente um único gânglio ou dois gânglios separados com uma imagem sobreposta. Portanto, o gânglio medido na tomografia computadorizada pode não ser o mesmo examinado pelo patologista. Em adição, existem algumas regras específicas que precisam ser conhecidas na interpretação de gânglios mediastinais. Por exemplo, na janela aortopulmonar, por existir uma confluência de vasos que interferem na avaliação, precisa-se ter o cuidado de não interpretar o topo da artéria pulmonar esquerda como gânglio. Similarmente, o seio transversal do pericárdio, localizado posteriormente à aorta ascendente e acima da artéria pulmonar direita, não devem também ser confundidos com um gânglio (6, 49, 58, 66, 98, 130).

A acurácia da tomografia computadorizada no estadiamento depende em parte do procedimento técnico. A razão para falha inclui intervalos de corte excessivamente grandes, não uso de material de contraste para diferenciar estruturas vasculares, erro de interpretação e relações anatômicas que tornam a interpretação difícil.

A janela aortopulmonar, como já foi dito, é um problema, e a infusão contínua de material de contraste durante o exame pode não contrastar adequadamente os vasos. Em situações clínicas nas quais a janela aortopulmonar pode estar envolvida, particularmente em tumores centrais à esquerda, alguns autores sugerem o uso de bolo de contraste em infusão contínua durante a tomografia computadorizada, com cortes menores na região subcarinal a fim de diminuir o efeito parcial do átrio esquerdo (27, 133). Na realidade, o emprego de material de contraste rotineiramente é bastante controverso, e muitos acreditam que seu uso racional deve ser baseado na dificuldade inerente em distinguir gânglios aumentados de vasos hilares. Entretanto, resultados "hilares"(N1) não são tão importantes, porque a presença de metástases hilar não impede a ressecção na maioria dos casos (74). Em um estudo proposto por Arita e colaboradores (4), que incluiu 90 pacientes, em 19 destes foram encontrados

metástases mediastinais, e somente 1 tinha linfonodo N1 alargado, sugerindo que não é possível prever a presença ou ausência de metástases mediastinais pelo tamanho do gânglio hilar, e a ausência de metástases para gânglios hilares nem sempre significa ausência de metástases para gânglios mediastinais, o que torna bastante importante a adequada visibilização das estruturas mediastinais.

No presente estudo, o uso ou não de material de contraste endovenoso, durante a realização da tomografia computadorizada, foi decidida pelo radiologista quando existia dúvida na avaliação do mediastino. Esta prática, usando racionalmente material de contraste, parece oferecer bastante segurança, quando for claro que existe uma boa definição das estruturas mediastinais.

Uma outra razão para os resultados falso-negativos dos gânglios subcarinais terem sido altos em algumas publicações (30), é a limitação anatômica ao seu acesso. Em muitos casos, somente a parte central desses gânglios são biopsiadas, e alargamento deles por comprometimento metastático pode ocorrer em sua região posterior, particularmente em tumores primários dos lobos inferiores, podendo dificultar sua dissecação.

As estatísticas para sensibilidade e especificidade são baseadas na correlação cirúrgica e achados anatomopatológicos com a interpretação da tomografia computadorizada. O problema de muitos estudos é que eles não incluem a exploração do mediastino no momento da toracotomia. Isto significa que pequenos gânglios, aparentemente normais macroscopicamente, podem ter depósitos microscópicos de tumor, e poderiam facilmente passar despercebidos no momento da cirurgia se o exame ganglionar cuidadoso não for realizado. Nesses trabalhos, um pequeno gânglio interpretado como normal no critério da tomografia computadorizada não seria biopsiado na cirurgia, e isto poderia conferir à tomografia computadorizada um melhor rendimento do que realmente ela tem (6, 74).

Os cirurgiões não podem afirmar que um gânglio alargado seja maligno ou benigno apenas pela inspeção, por isso muitos autores (3, 34, 87, 92, 118) recomendam que o estadiamento ganglionar mediastinal intra-operatório com linfadectomia radical, ou seja, a extensa dissecação do mediastino deveria fazer parte da rotina de toda toracotomia para

pacientes com câncer de pulmão ressecável.

Os críticos da linfadenectomia radical, por outro lado, sugerem que os pacientes a ela submetidos, de modo geral, necessitam de mais transfusão sanguínea, e que a desvascularização do brônquio aumentaria os riscos de fistula brônquica. Na realidade, em um trabalho proposto por Bollen e colaboradores (9), que avaliou 3 grupos em um total de 155 pacientes - um grupo em que não foi dada atenção aos gânglios mediastinais, outro grupo no qual foi realizada ressecção de gânglios mediastinais e outro grupo no qual foi realizada linfadenectomia mediastinal radical - a perda sanguínea não diferiu entre eles e, apesar da maior produção de líquidos pelos drenos nos pacientes com linfadenectomia radical, sugerindo indiretamente uma maior perda sanguínea perioperatoriamente, este estudo não apresentou maior taxa de transfusão sanguínea entre os grupos após a cirurgia. Além disso, como nenhuma fistula foi encontrada em pacientes submetidos à linfadenectomia, o pressuposto de que esta estaria relacionada a uma maior quantidade de fistulas, não foi confirmado.

A linfadenectomia radical não aumenta de modo significativo a percentagem de pacientes identificados com metástase mediastinal (N2), desde que a linfadenectomia convencional com ressecção de linfonodos suspeitos seja suficiente para determinar o fator N. A diferença mais evidente entre a linfadenectomia radical e a linfadenectomia convencional, como já foi demonstrado (46, 51), é que a percentagem de pacientes com envolvimento N2, em múltiplos níveis, é significativamente maior na linfadenectomia radical do que no grupo submetido à linfadenectomia convencional. Isto se justifica pelo substancial maior número de gânglios que é ressecado na linfadenectomia radical.

Em pacientes com N2, é obvio que a doença, presumivelmente disseminada, será difícil de ser curada apenas com a cirurgia. Assim, a questão mais importante a ser respondida, é se o paciente se beneficiaria da ressecção dos linfonodos mediastinais.

Alguns estudos têm sido realizados, investigando o prognóstico da dissecação mediastinal na sobrevida de pacientes com carcinoma brônquico. Funatsu e colaboradores em 1994 (31), analisaram retrospectivamente o prognóstico de 125 pacientes com T1N0M0,

confirmado pré-operatoriamente por mediastinoscopia, e intra-operatoriamente, separando os pacientes que foram submetidos à linfadenectomia radical daqueles que não foram submetidos à mesma. As linfadenectomias radical e não radical foram realizadas de acordo com o julgamento de 15 cirurgiões envolvidos no trabalho. Em 61 pacientes foi realizada dissecação ganglionar mediastinal radical para o caso de possíveis micrometástases, e em 64 pacientes realizou-se dissecação mediastinal não radical, enfatizando a importância de se preservar a função imunológica dos gânglios. A possibilidade destes pacientes que não foram submetidos à dissecação radical de permanecerem com linfonodos positivos, não foi considerada. Entretanto, nenhuma morte ocorreu como resultado de recorrência local em 5 anos, sugerindo que não houve gânglio positivo. A sobrevida em 5 anos para pacientes que foram submetidos à linfadenectomia radical foi de 81%, enquanto que a sobrevida para pacientes que não foram submetidos a dissecação radical foi de 90%. Este estudo também analisou a sobrevida em 5 anos quanto ao tipo histológico do tumor, que não diferiu significativamente em pacientes com carcinoma escamoso submetidos ou não à linfadenectomia radical, e foi de 64% nos pacientes com adenocarcinoma submetidos à dissecação radical e 92% nos pacientes com adenocarcinoma que não se submeteram à linfadenectomia radical. Os autores do trabalho não puderam explicar o porquê desta diferença entre a linfadenectomia radical e a não radical; provavelmente, fatores imunológicos, ainda desconhecidos, poderiam estar envolvidos.

Parece ser suficiente uma linfadenectomia não radical realizada durante a toracotomia, na qual é ressecado todo gânglio identificado, mesmo que não seja suspeito, quer pelo seu tamanho reduzido ou por suas características macroscópicas. Este é, na realidade, o procedimento de rotina para o tratamento do carcinoma brônquico utilizado pela equipe de cirurgia do Pavilhão Pereira Filho.

Nós sabemos que é comum serem encontrados gânglios mediastinais alargados, reativos proximalmente a brônquios obstruídos, particularmente na presença de pneumonite obstrutiva ou atelectasia. Este fenômeno retro-obstrutivo ocorre mais frequentemente em pacientes com lesões centrais e, desde que carcinoma escamoso é mais comumente central e adenocarcinoma periférico, tem sido sugerido que a taxa de falso positivo ganglionar seja

maior em carcinoma escamoso do que em adenocarcinoma (27, 50). Na realidade, a sensibilidade da tomografia computadorizada não pode ser atribuída a estes fatores, no entanto, a especificidade, em parte, poderia ser assim explicada (24). O que ocorre, no entanto, na maioria dos trabalhos que avaliam isoladamente os tipos histológicos, é que eles demonstram diferenças estatísticas entre os grupos com adenocarcinoma e carcinoma escamoso (73, 102, 134)

Tem sido sugerido que tumores do pulmão esquerdo, principalmente aqueles do lobo superior, seriam pobremente estadiados pela tomografia computadorizada, tendo-se em vista o comportamento de sua drenagem linfática para os gânglios mediastinais (44). Na realidade, todavia não têm sido demonstradas diferenças estatísticas na acurácia do estadiamento entre cânceres do pulmão direito e esquerdo (102). Em um trabalho realizado por Takizawa e colaboradores (116), que avaliaram 575 pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células em estágio clínico I, dos quais 79 (14%) tinham gânglios mediastinais comprometidos (N2), foi possível detectar metástases ganglionares em 54 (68%) pré-operatoriamente com mediastinoscopia, indicando que a localização do tumor primário corresponde às áreas do mediastino, cujos linfonodos as drenam, e que metástase para uma única estação ganglionar frequentemente ocorre quando o tumor esta localizado no lobo superior direito. O compartimento mediastinal superior foi a área ganglionar que mais metástases rendeu, e a estação onde metástase ganglionar única mais ocorreu. Quando o tumor localizou-se no lobo médio e lobo inferior direito, a região subcarinal foi a área mais envolvida. Quando o tumor foi do lobo superior esquerdo, o compartimento subaórtico foi o mais comprometido e, para tumores no lobo inferior esquerdo, os compartimentos mais acometidos foram o subcarinal e o subaórtico. Este trabalho também indica que as localizações do tumor primário correspondente às áreas mediastinais específicas foram raramente positivas, porém, quando positivas, múltiplos gânglios estavam comprometidos. Quando o tumor estava localizado no lobo superior, direito ou esquerdo, a subcarinal foi a área onde linfonodos raramente foram positivos, mas, quando positivos, sempre estavam comprometidos em múltiplas estações. Takizawa e colaboradores recomendam exames dos linfonodos mediastinais nessas áreas, mesmo quando doença mediastinal não é suspeitada. Quando doença ganglionar subcarinal é

suspeitada em um paciente com câncer no lobo superior direito ou esquerdo, o tratamento cirúrgico deve ser considerado cuidadosamente, porque um nódulo subcarinal positivo sugere envolvimento ganglionar múltiplo. Quando metástase ganglionar no mediastino superior é comprovado em pacientes com câncer no lobo inferior direito, tratamento cirúrgico pode ser descartado porque um gânglio positivo neste compartimento sugere doença ganglionar múltipla.

Com respeito à localização da neoplasia no presente estudo, o pulmão direito foi sede em 64 (53,4%) casos e o pulmão esquerdo em 56 (46,6%), resultados estes que não tiveram diferença estatística. Considerando a distribuição anatômica da neoplasia no parênquima pulmonar, não houve diferença considerável entre os lobos superiores e inferiores respectivamente, da mesma forma ocorrendo quando se levou em conta a região cernal como origem da neoplasia (TABELA 4). Não foi possível analisar individualmente estes dados, no que se refere ao comprometimento ganglionar mediastinal, tentando fazer um paralelo com a origem do tumor (região do pulmão) e as cadeias ganglionares específicas, pois os resultados obtidos não tiveram significância ($p > 0,05$).

A mediastinoscopia cervical e paraesternal têm provado ser útil na detecção de comprometimento ganglionar mediastinal (N2) pré-operatoriamente e, portanto, na tentativa de evitar uma toracotomia desnecessária em pacientes que não teriam dela qualquer benefício. A taxa de ressecção curativa para dois períodos estudados, apresentada por Maggi e colaboradores (69) (1980-1984, quando mediastinoscopia foi empregada apenas para pacientes com N2 suspeito e de, 1985-1990, quando a técnica foi usada em todos os pacientes), aumentou de 70,1% para 82,7%, enquanto a percentagem de toracotomias exploradoras ou ressecção incompleta mostrou uma redução de 15,4% para 9,8%. De 1985 a 1990, a tomografia computadorizada de rotina pré-operatória combinada com mediastinoscopia mostrou que foram excluídos da cirurgia 200 de 846 (23,6%) pacientes com N2 avançado, comparado com 30 de 659 (4,5%) excluídos no período de 1980 a 1984.

Em um estudo prospectivo que analisou 1000 mediastinoscopias consecutivas (68), destas, 704 (70,4%) não revelaram evidência de gânglios mediastinais comprometidos com

metástases, e em 296 (29,6%) pacientes, os gânglios estavam comprometidos. Na realidade, a taxa de mediastinoscopias positivas no estadiamento do carcinoma brônquico varia de 14 a 32% nas diferentes séries encontradas (30, 68, 95, 116). Essas taxas, que podem ser consideradas elevadas, são relatados por autores que realizam mediastinoscopia em todos os pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células e que são candidatos ao tratamento cirúrgico. Além disso, valores bem mais próximos à realidade, no que se refere à sensibilidade do método podem ser obtidos se mediastinoscopia cervical for associada à mediastinoscopia paraesternal esquerda, nos pacientes com carcinoma brônquico do lobo superior do pulmão esquerdo.

Dos 120 pacientes considerados neste trabalho, mediastinoscopia exclusiva foi realizada em 38 (31,7%) dos casos. Isto, obviamente, pelo achado de gânglios mediastinais comprometidos durante o exame. Pacientes com mediastinoscopia negativa, aproveitando o mesmo tempo anestésico, foram submetidos à toracotomia com a proposta de ressecção cirúrgica, tendo sido tratados conforme descrito na TABELA 5.

Em um estudo retrospectivo (125) que avaliou a sobrevida de 140 pacientes com comprometimento mediastinal (N2), tratados com ressecção cirúrgica, a taxa de ressecabilidade foi de 80,7%. Para pacientes com mediastinoscopia positiva, a taxa de ressecabilidade foi de 63,2%. Houve uma sobrevida de 20,8% nos pacientes com estadiamento pre-operatório N0-N1, submetidos à ressecção completa. Pacientes com doença clínica N2 tinham um pior prognóstico. Mesmo que apenas um gânglio comprometido tenha sido encontrado na mediastinoscopia, o prognóstico foi tão pobre que tratamento cirúrgico imediato foi contra-indicado, já que o número de metástases não influenciou na sobrevida. Uma modalidade combinada com rádio e/ou quimioterapia é preferível nestes casos (84, 125). Avaliação pré-operatória meticulosa do mediastino usando mediastinoscopia, resultará em uma maior taxa de ressecção, mais completa ressecção e melhora na sobrevida, segundo a maioria dos autores (40, 74, 91). Além disso, o exame de congelação de gânglios na mediastinoscopia e toracotomia tem uma alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo, segundo Gephardt e colaboradores (35), porque não houve falso positivo e a especificidade e o valor preditivo positivo, de uma série de 122 pacientes, foi de 100%.

Resultados bastante animadores foram observados no presente trabalho, pois dos 120 pacientes incluídos no estudo, 116 realizaram mediastinoscopia, e destes, 78 foram encaminhados à toracotomia, pois se apresentavam com o mediastino livre de metástases segundo a mediastinoscopia, sendo que apenas 1 teve toracotomia exploradora, perfazendo 0,8% do total. Essa toracotomia foi somente exploradora devido à invasão do mediastino que impediu a ressecção cirúrgica. Os demais pacientes, com gânglios mediastinais comprometidos à toracotomia puderam ser submetidos à cirurgia potencialmente curativa.

Coughlin e colaboradores (18) estudaram 1259 pacientes, correlacionando a mediastinoscopia com a toracotomia. A sensibilidade da mediastinoscopia na avaliação ganglionar foi de 93%, a acurácia foi de 96% e a especificidade foi de 100%, e concluíram que, em muitas situações, a mediastinoscopia poderia prever a operabilidade, pois somente 31 (3,4%) dos pacientes com mediastinoscopia negativa não puderam ter uma ressecção curativa por causa de gânglios mediastinais.

A sensibilidade da mediastinoscopia variou de 79 a 93,1% nas diferentes séries encontradas (18, 30, 54, 68, 91, 95, 114), e se apresentou com uma baixa sensibilidade; de 48,7% em um estudo com 160 pacientes operados de carcinoma brônquico (2), porém, nesta série não foi realizada mediastinoscopia paraesternal em pacientes com tumores do lobo superior do pulmão esquerdo, o que poderia melhorar os resultados. É bem reconhecido que mediastinoscopia cervical, sempre combinada com mediastinoscopia paraesternal para tumores do lobo superior do pulmão esquerdo, oferece uma maior sensibilidade. Em uma série apresentada por Staples e colaboradores (114), a sensibilidade da mediastinoscopia sozinha foi de 71%, e quando combinada com mediastinoscopia paraesternal para tumores do lobo superior do pulmão esquerdo, de 79%.

No presente trabalho, mediastinoscopia foi realizada em 116 pacientes, dos quais 38 se apresentavam com metástases ganglionares. Setenta e oito pacientes foram encaminhados à cirurgia, e destes, 23 se apresentavam com gânglios mediastinais que poderiam ter sido biopsiados pela mediastinoscopia. O valor preditivo negativo encontrado foi de 70%, com uma sensibilidade de 62% e uma acurácia de 80% (TABELA 13). Estes valores podem ser

considerados baixos, segundo os diversos autores relatados e podem ser explicados, de certa forma, pelo fato de as mediastinoscopias serem também realizadas por médicos residentes que estão em treinamento em cirurgia torácica.

A grande maioria dos autores considera que o estudo radiológico direto do tórax não oferece a acurácia da tomografia computadorizada na identificação de gânglios mediastinais. A sensibilidade do estudo radiológico direto do tórax, encontrado na literatura, variou de 47 a 75% nas melhores séries (18, 25, 29, 68, 80). Coughlin e colaboradores apresentaram um dos melhores resultados em seu trabalho que compreendeu 1259 pacientes, fornecendo uma acurácia de 90% para exames normais e uma sensibilidade total de 75%.

Na realidade, o estudo radiológico direto do tórax não consegue fornecer detalhes dos gânglios mediastinais e, geralmente, o radiologista se limita a classificar o mediastino em normal, anormal e indeterminado. No presente estudo, dos 120 pacientes considerados, 83 (69,2%) se apresentavam com o mediastino normal ao Raio X simples, enquanto que 26 (21,6%) tinham-no como anormal, e em 11 (9,2%), o radiologista considerou o mediastino como indeterminado. A sensibilidade total do estudo radiológico direto do tórax no presente trabalho foi de 41,77%, especificidade de 85,40%, com uma acurácia de 75,64%, valor preditivo positivo de 45,21%, e valor preditivo negativo de 83,57%. A sensibilidade desse tipo de investigação do mediastino foi baixa, mas chama atenção o valor elevado da especificidade e valor preditivo negativo verificados no serviço em que o trabalho foi efetuado. Alguns comentários se fazem necessários sobre estes dados. O fato de apenas dois radiologistas fornecerem os laudos dos exames no serviço de radiologia, a realização rotineira do radiograma penetrado de mediastino no estudo radiológico direto do tórax, e a larga experiência na avaliação radiológica do carcinoma brônquico, podem explicar tais achados.

Vários tamanhos de gânglios mediastinais têm sido usados como critério de comprometimento metastático à tomografia computadorizada. Em geral, um gânglio de pequenas dimensões valorizado para separar envolvimento maligno de benigno, tem sensibilidade alta e especificidade baixa na tomografia computadorizada para detectar metástase. A determinação do critério ótimo de tamanho ganglionar na tomografia

computadorizada, para comparar com a mediastinoscopia na detecção de metástases nas estações ganglionares específicas, sempre contrapondo os achados com os da toracotomia, tem sido o objetivo de muitos autores. Staples e colaboradores, quando utilizaram o critério do diâmetro ganglionar maior do que 0,5 cm como indicador de comprometimento, uma excelente sensibilidade (95%) foi encontrada, porém com uma especificidade muito baixa (23%). Quando um menor diâmetro (1,0 cm) na tomografia computadorizada foi usado como critério, a sensibilidade foi de 61%, e a especificidade de 93%. A sensibilidade, quando os gânglios foram maiores do que 1,0 cm à tomografia computadorizada, foi equivalente à sensibilidade da mediastinoscopia (79%), porém a mediastinoscopia não apresentou falso positivo. Em outro estudo realizado por McKenna e colaboradores (73), metástases mediastinais ocorreram em 25, de 102 casos (25%). Em 10 desses 25, metástases ocorreram em linfonodos com menos de 1,0 cm de diâmetro. Portanto, a tomografia computadorizada falhou em detectar metástases em 40% dos casos. Quando 1,0 cm foi usado como escolha na tomografia como critério de metástases, 47 gânglios foram vistos, porém somente 15 continham metástases (valor preditivo positivo de 32%). A sensibilidade foi somente 60% (15 em 25 gânglios). Usando-se 1,5 cm como critério para gânglio com metástases, o valor preditivo positivo foi somente 37,5%, enquanto a sensibilidade caiu para 36% (16 dos 25 pacientes foram esquecidos). Finalmente, se 2,0 cm fosse usado como critério, o valor preditivo positivo do teste seria 75%, mas a sensibilidade caía para 24%.

No presente estudo, quando a tomografia computadorizada do tórax considerou gânglios mediastinais como neoplásicos, quando maiores do que 1,0 cm no seu maior diâmetro, a sensibilidade foi de 90,32%, ou seja dos 62 pacientes que tinham gânglios comprometidos, a tomografia computadorizada acertou em 56 e errou em 6 pacientes. A especificidade foi de 36,21%, pois dos 58 pacientes que não tinham comprometimento ganglionar, 37 se apresentavam com gânglios maiores do que 1,0 cm. O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo foram de 60,22% e 77,78% respectivamente (TABELA 9). Quando o critério de comprometimento metastático do gânglio mediastinal utilizado foi de 1,5 cm no seu maior diâmetro, a sensibilidade diminuiu, passando para 85,71%, o que não foi significativo se comparado com 1,0 cm, com um valor preditivo positivo de 66,67% e um

valor preditivo negativo de 76,92% (TABELA 10). No entanto, quando considerados como neoplásicos os gânglios com mais do que 2,0 cm à tomografia computadorizada, houve uma queda na sensibilidade do método para 70,97%, que foi significativa ao se comparar com 1,5 cm, com uma melhora no valor preditivo positivo e valor preditivo negativo que passaram a 70,97% e 68,97% respectivamente (TABELA 11). De modo geral, quanto maior o tamanho do gânglio utilizado como critério para considerá-lo comprometido, maior será a perda na sensibilidade do método, porém, o que foi observado no presente trabalho, é que quando se usou o teste de diferença entre proporções (TABELA 12), comparando a sensibilidade entre os três tamanhos de gânglios considerados como positivos para malignidade, não houve diferença entre gânglios com 1,0 e 1,5 cm, ou seja a sensibilidade não se alterou estatisticamente entre estes dois tamanhos de gânglios. Ocorreu o mesmo entre os três diâmetros de gânglios considerados, com 1,0, 1,5 e 2,0 cm no que se refere à acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. Quando avaliamos a diferença entre proporções da especificidade, no entanto, temos uma diferença significativa entre os três diferentes grupos considerados, com 36,21% para gânglios maiores do que 1,0 cm, 52,63% para gânglios maiores do que 1,5 cm e 68,97% para gânglios maiores do que 2,0 cm. Estes achados parecem ser importantes, pois reforçam o modelo de gânglio com 1,5 cm no seu maior diâmetro como sendo o de melhor tamanho para caracterizá-lo como comprometido à tomografia computadorizada, o que graficamente pode ser visualizado na curva ROC (FIGURA 3).

Vários autores têm sugerido todavia que, pacientes com carcinoma brônquico e ausência de gânglios mediastinais maiores do que 1,0 cm à tomografia computadorizada, poderiam ser submetidos diretamente a uma toracotomia sem mediastinoscopia. E os pacientes com resultados da tomografia computadorizada que se apresentem com gânglios mediastinais maiores do que 1,0 cm em seu maior diâmetro, necessitariam de biópsia e confirmação histológica (20, 32, 117, 123, 124, 135).

A sensibilidade da tomografia computadorizada, quando considerou gânglios com mais de 1,0 cm de diâmetro como comprometidos, variou nas diferentes séries de 60 a 90% (1, 21, 59, 67, 71, 108, 113). Mesmo quando avaliados pacientes com carcinoma brônquico

com lesões T1 periféricas, quase 50% das metástases ganglionares não foram identificadas pela tomografia computadorizada (114). Em outro trabalho, que também avaliou pacientes com T1N0M0 pela tomografia computadorizada, 19,1% dos casos se apresentavam com metástases mediastinais (48). Resultado semelhante foi referido em outro trabalho que avaliou 104 pacientes, sendo encontradas metástases mediastinais em 22 (21%) dos casos (112).

Iniciar radioterapia pré-operatória quando os achados de gânglios aumentados à tomografia computadorizada estão presentes, sem comprovação histológica, deixaria de oferecer a muitos casos a única oportunidade de cura para pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células, nos quais a tomografia computadorizada se apresente como falso-positiva.

Além disso, a realização de toracotomia sem avaliação pré-operatória do mediastino, levando em consideração apenas a tomografia computadorizada, poderia significar a realização de uma toracotomia exploradora em um grande número de pacientes que se apresentam com gânglios mediastinais comprometidos (N2).

Por outro lado, em uma última análise, a realização de toracotomia baseada apenas na tomografia computadorizada, poderia refletir uma pouca experiência com mediastinoscopia de muitos cirurgiões durante a sua formação.

8. CONCLUSÕES

O diâmetro ganglionar igual ou maior que 1,5 cm parece ser o melhor critério indicativo de envolvimento linfático mediastinal neoplásico à tomografia computadorizada, em pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células.

O rendimento da avaliação de metástases ganglionares mediastinais no estadiamento do carcinoma brônquico não de pequenas células, pelo estudo radiológico direto, mostrou um valor preditivo positivo de 45,21% e um valor preditivo negativo de 83,57%. A tomografia computadorizada, considerando como gânglios comprometidos quando maiores do que 1,5 cm, obteve um valor preditivo positivo de 66,67% e um valor preditivo negativo de 76,92%. A mediastinoscopia revelou um valor preditivo positivo de 100% e um valor preditivo negativo de 70%.

Tomografia computadorizada e exploração cirúrgica do mediastino (mediastinoscopia) devem ser realizadas em todos os pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células potencialmente cirúrgicos.

9. BIBLIOGRAFIA

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. ALBERTUCCI, M.; DEMEESTER, T.R.; GOLOMB, H.M.; MACMAHON, H.K.; RYAN, J.W.; IASCONI, C. Use and prognostic value of staging mediastinoscopy in non-small-cell lung cancer. **Surgery** 102(4): 652-659, 1987.
3. ARGENT, J.; BEER, T. Developing diagnostic techniques: the role of magnetic resonance imaging in tumour staging. **Journal of Pathology** 175: 357-363, 1995.
4. 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.
5. ARMSTRONG, P. Preoperative computed tomographic scanning for staging lung cancer. **Thorax** 49: 941-943, 1994.
6. ARONCHICK, J.M. CT of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung carcinoma. **Radiol Clin North Am** 28(3): 573-581, 1990.
7. BACKER, C.L.; SHIELDS, T.W.; LOCKHART, C.G.; VOGELZANG, R.; LoCICERO III, J. Selective preoperative evaluation for possible N2 disease in carcinoma of the lung. **J Thorac Cardiovasc Surg** 93(3): 337-343, 1987.
8. BOLLEN, E.C.M.; GOEI, R.; 'T HOF-GROOTENBOER, B.E.V.; 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.

9. BOLLEN, E.C.M.; VAN DUIN, C.J.; THEUNISSEN, P.H.M.H.; 'T HOF-GROOTENBOER, B.E.V.; BLIJHAM, G.H. Mediastinal lymph node dissection in resected lung cancer: morbidity and accuracy of staging. **Ann Thorac Surg** 55: 961-966, 1993.
10. BORING, C.C.; SQUIRES, T.S.; TONG, T. Cancer statistics, 1991. **Ca Cancer J Clin** 41(1): 19-36, 1991.
11. BROWN, C.C.; KESSLER, L.G. Projections of lung cancer mortality in the United States: 1985-2025. **J Natl Cancer Inst** 80(1): 43-51, 1988.
12. BROWN, J.S.; RUDD, R. New staging investigations for lung cancer: what will they have to offer to be clinically useful ? **Eur J Nucl Med** 22(6): 497-498, 1995.
13. BRYNITZ, S.; STRUVE-CHRISTENSEN, E.; BORGESKOV, S.; BERTELSEN, S. Transcarinal mediastinal needle biopsy compared with mediastinoscopy. **J Thorac Cardiovasc Surg** 90(1): 21-24, 1985.
14. BUCKLEY, J.A.; SCOTT Jr., W.W.; SIEGELMAN, S.S.; KUHLMAN, J.E.; URBAN, B.A.; BLUEMKE, D.A.; FISHMAN, E.K. Pulmonary nodules: effect of increased data sampling on detection with spiral CT and confidence in diagnosis. **Radiology** 196(2): 395-400, 1995.
15. CARLENS, E. Mediastinoscopy: A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. **Diseases of the chest** XXXVI(4): 343-352, 1959.
16. CARR, D.T.; MOUNTAIN, C.F. The staging of lung cancer. **Seminars in oncology** 1(3): 229-234, 1974.
17. 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.

18. 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. **Ann Thorac Surg** 40: 556-560, 1985.
19. CYBULSKY, I.J.; BENNETT, W.F. Mediastinoscopy as a routine outpatient procedure. **Ann Thorac Surg** 58: 176-178, 1994.
20. DALY Jr., B.D.T.; FALING, L.J.; BITE, 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(5): 664-672, 1987.
21. 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(5): 904-911, 1993.
22. DANIELS, A.C. A method of biopsy useful in diagnosing certain intrathoracic diseases. **Dis of Chest** 16: 360-366, 1949.
23. 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: 265-269, 1976.
24. DILLEMANS, B.; DENEFFE, G.; VERSCHAKELLEN, J.; DECRAMER, M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. **Eur J Cardio-Thorac Surg** 8: 37-42, 1994.
25. FALING, L.J.; PUGATCH, R.D.; JUNG-LEGG, Y.; DALY Jr., B.D.T.; 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.

26. FEINSTEIN, A.R.; WELLS, C.K. Lung cancer staging. A critical evaluation. **Clinics in chest medicine** 3(2): 291-305, 1982.
27. 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(4): 498-504, 1986.
28. 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): 164-167, 1994.
29. 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.
30. 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(6): 1688-1695, 1992.
31. FUNATSU, T.; MATSUBARA, Y.; IKEDA, S.; HATAKENAKA, R.; HANAWA, 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(2): 321-328, 1994.
32. GAER, J.; GOLDSTRAW, P. Efficacy and Benefit of Mediastinal Computed Tomography. **Ann Thorac Surg** 50: 508-509, 1990.
33. GALEN, R.S. Predictive value of laboratory tests. **Am J Cardiol** 36(6): 536-538, 1975.
34. 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.

35. GEPHARDT, G.N.; RICE, T.W. Utility of frozen-section evaluation of lymph nodes in the staging of bronchogenic carcinoma at mediastinoscopy and thoracotomy. **J Thorac Cardiovasc Surg** 100(6): 853-859, 1990.
36. GINSBERG, R.J.; HILL, L.D.; EAGAN, R.T.; THOMAS, P.; MOUNTAIN, C.F.; DESLAURIERS, J.; FRY, W.A.; BUTZ, R.O.; GOLDBERG, M.; WATERS, P.F.; JONES, D.P.; PAIROLERO, P.; RUBINSTEIN, L.; PEARSON, F.G. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 86(5): 654-658, 1983.
37. 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(5): 673-678, 1987.
38. 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(2): 429-431, 1988.
39. 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.
40. GOLDSTRAW, P. The practice of cardiothoracic surgeons in the perioperative staging of non-small cell lung cancer. **Thorax** 47: 1-2, 1992.
41. GOLDSTRAW, P.; MANNAM, G.C.; KAPLAN, D.K.; MICHAEL, P.; SHIELDS, T.W. Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). **J Thorac Cardiovasc Surg** 107(1): 19-28, 1994.
42. GOSSOT, D.; TOLEDO, L.; FRITSCH, S.; CELERIER, M. Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy. **Chest** 110(5): 1328-1331, 1996.

43. GROVER, F.L.; The role of CT and MRI in staging of the mediastinum. **Chest** 106(6)(suppl.): 391S-396S, 1994.
44. GUYATT, G.H.; LEFCOE, M.; WALTER, S.; COOK, D.; TROYAN, S.; GRIFFITH, L.; MATH, D.K.B.; ZYLAK, C.; HICKEY, N.; CARRIER, G. Interobserver variation in the computed tomographic evaluation of mediastinal lymph node size in patients with potentially resectable lung cancer. **Chest** 107(1): 116-119, 1995.
45. 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): 1041-1044, 1954.
46. HARTEL, M. Staging of bronchogenic carcinoma: role of mediastinoscopy and computed tomography. **Current Surgery** 52(4): 196-199, 1995.
47. HAWES, R.H.; GRESS, F.; KESLER, K.A.; CUMMINGS, O.W.; CONCES Jr., D.J. Endoscopic ultrasound versus computed tomography in the evaluation of the mediastinum in patients with non-small-cell lung cancer. **Endoscopy** 26: 784-787, 1994.
48. 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.
49. HERMAN, S.J. Staging of bronchogenic carcinoma. **World J Surg** 17(6): 694-699, 1993.
50. IKEZOE, J.; KADOWAKI, K.; MORIMOTO, S.; TAKASHIMA, S.; KOZUKA, T.; NAKAHARA, K.; KUWAHARA, O.; TAKEUCHI, N.; YASUMITSU, T.; NAKANO, N.; SAKAI, N. Mediastinal lymph node metastases from non small cell bronchogenic carcinoma: Reevaluation with CT. **J Comput Assist Tomogr** 14(3): 340-344, 1990.
51. 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.

52. IZBICKI, J.R.; THETTER, O.; KARG, O.; KREUSSER, T.; PASSLICK, B.; TRUPKA, A.; HÄUSSINGER, 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(2): 413-420, 1992.
53. JOHNSTON, M.R. Invasive staging of the mediastinum. **World J Surg** 17(6):700-704, 1993.
54. 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(2): 266-271, 1991.
55. KAPLAN, D.K. Mediastinal lymph node metastases in lung cancer: is size a valid criterion? **Thorax** 47: 332-333, 1992.
56. KAPLAN, D.; GOLDSTRAW, P. New techniques in the diagnosis and staging of lung cancer. **Cancer Treat Res** 72: 223-254, 1995.
57. KAZEROONI, E.A.; BHALLA, M.; SHEPARD, J.-A.O.; McLOUD, T.C. Adenosquamous carcinoma of the lung: radiologic appearance. **AJR** 163: 301-306, 1994.
58. KOBAYASHI, J.; KITAMURA, S. Evaluation of lymph nodes on computed tomography images in epidermoid lung cancer. **Internal Medicine** 34(6): 507-513, 1995.
59. KRISTENSEN, S.; AABY, C.; NIELSEN, S.M. Mediastinal staging of lung cancer. Is mediastinoscopy still essential? **Dan Med Bull** 42(2): 192-194, 1995
60. LACQUET, L.K.; SCHREINEMAKERS, J.H.J.; COX, A.L. Combined cervical and left parasternal mediastinoscopy for pre-operative staging of left upper lobe lung cancer. **Acta Chir Belg** 90: 5-8, 1990.

61. LANDIS, S.H.; MURRAY, T.; BOLDEN, S.; WINGO, P.A. Cancer statistics, 1998. **Ca Cancer J Clin** 48(1): 6-29, 1998.
62. LANDRENEAU, R.J.; HAZELRIGG, S.R.; MACK, M.J.; FITZGIBBON, L.D.; DOWLING, R.D.; ACUFF, T.E.; KEENAN, R.J.; FERSON, P.F. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. **J Thorac Cardiovasc Surg** 106(3): 554-558, 1993.
63. LEWIS Jr., J.W.; MADRAZO, B.L.; GROSS, S.C.; EYLER, W.R.; MAGILLIGAN Jr., D.J.; 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.
64. LEWIS Jr., J.W.; PEARLBERG, J.L.; BEUTE, G.H.; ALPERN, M.; KVALE, P.A.; GROSS, B.H.; MAGILLIGAN Jr., D.J. Can computed tomography of the chest stage lung cancer?- yes and no. **Ann Thorac Surg** 49: 591-596, 1990.
65. LIBSHITZ, H.I.; McKENNA Jr., R.J. Mediastinal node size in lung cancer. **AJR** 143: 715-718, 1984..
66. LIBSHITZ, H.I.; McKENNA Jr., R.J.; HAYNIE, T.P.; McMURTREY, M.J.; MOUNTAIN, C.T. Mediastinal evaluation in lung cancer. **Radiology** 151(2): 295-299, 1984.
67. LIIPPO, K.; PUHAKKA, H.; KATEVUO, K.; REUNANEN, K.; VÄNTTINEN, E. Mediastinoscopy: not needed preoperatively in CT-negative lung carcinoma? **ORL** 51: 192-195, 1989.
68. 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(1): 53-56, 1986.

69. 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.
70. 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.
71. 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(5): 639-648, 1985.
72. MAST, W.R., JAFEK, B.W. Mediastinal anatomy for the mediastinoscopist. **Arch Otolaryngol** 101: 596-599, 1975.
73. McKENNA Jr., R.J.; LIBSHITZ, H.I.; MOUNTAIN, C.E.; McMURTREY, M.J. Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. **Chest** 88(2): 206-210, 1985.
74. 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(2): 319-323, 1992.
75. McNEILL, T.M.; CHAMBERLAIN, J.M. Diagnostic anterior mediastinotomy. **Ann Thorac Surg** 2: 532-539, 1966.
76. MEERSSCHAUT, D.; VERMASSEN, F.; RIVIÈRE, A.B. de la; KNAEPEN, P.J.; VAN DEN BOSCH, J.M.; VANDERSCHUEREN, R. Repeat mediastinoscopy in the assessment of new and recurrent lung neoplasm. **Ann Thorac Surg** 53: 120-122, 1992.

77. MERAV, A.D. The role of mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in determining operability of lung cancer: a review of published questions and answers. **Cancer Invest** 9(4): 439-442, 1991.
78. MILLER, A.B. Epidemiology. In: PEARSON, F.G.; DESLAURIERS, J.; GINSBERG, R.J.; HIEBERT, C.A.; MCKNEALLY, M.F.; URSCHEL Jr., H.C. **Thoracic Surgery**. 1. ed.. New York: Churchill Livingstone, 1995. p. 648-661.
79. MILLER, J.D.; GORENSTEIN, L.A.; PATTERSON, G.A. Staging: the key to rational management of lung cancer. **Ann Thorac Surg** 53: 170-178, 1992.
80. MOAK, G.D.; COCKERILL, E.M.; FARBER, M.O.; YAW, P.B.; MANFREDI, F. Computed tomography vs standart radiology in the evaluation of mediastinal adenopathy. **Chest** 82(1): 69-75, 1982.
81. MORTALIDADE BRASIL: 1994. **Brasilia**: CENEPI, Fundação Nacional de Saúde, 1997. 520 p.
82. MOTTA, N.W. **Radioterapia radical nos carcinomas brônquicos de tipo não de pequenas células. Estudo de 263 casos**. Porto Alegre, 1992. 91 p. Dissertação (Mestrado em Pneumologia) - Curso de Pós-Graduação em Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
83. MOUNTAIN, C.F. A New International Staging System for Lung Cancer. **Chest** 89(4): 225-233, 1986.
84. MOUNTAIN, C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer. **Chest** 111(6): 1710-1717, 1997.
85. MOUNTAIN, C.F.; DRESLER, C.M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. **Chest** 111(6): 1718-1723, 1997.

86. 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.
87. NAKANISHI, R.; OSAKI, T.; NAKANISHI, K.; YOSHINO, I.; YOSHIMATSU, T.; WATANABE, H.; NAKATA, H.; YASUMOTO, K. Treatment strategy for patients with surgically discovered N2 stage IIIA non-small cell lung cancer. **Ann Thorac Surg** 64: 342-348, 1997.
88. NAKANISHI, R.; YASUMOTO, K. Combined thoracoscopy and mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. **Int Surg** 81: 359-361, 1996.
89. NARUKE, T.; ASAMURA, H.; KONDO, H.; TSUCHIYA, R.; SUEMASU, K. Thoracoscopy for staging of lung cancer. **Ann Thorac Surg** 56: 661-663, 1993.
90. NASH, G.; HUTTER, R.V.P.; HENSON, D.E. Practice protocol for the examination of specimens from patients with lung cancer. **Cancer** 77(10): 2167-2174, 1996.
91. Ó RÍORDÁIN, D. S.; BUCKLEY, D.J.; AHERNE, T. Mediastinoscopy as a predictor of resectability in patients with bronchogenic carcinoma. **Ir J Med Sci** 160(9): 291-292, 1991.
92. 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(1): 157-161, 1982.
93. PADOVANI, B.; MOUROUX, J.; SEKSIK, L.; CHANALET, S.; SEDAT, J.; ROTOMONDO, C.; RICHELME, H.; SERRES, J.-J. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. **Radiology** 187(1): 33-38, 1993.

94. PATEL, A.M.; DUNN, W.F.; TRASTEK, V.F. Staging systems of lung cancer. **Mayo Clin Proc** 68: 475-482, 1993.
95. 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(5): 679-684, 1987.
96. PATZ Jr., E.F.; LOWE, V.J.; GOODMAN, P.C.; HERNDON, J. Thoracic nodal staging with PET imaging with ¹⁸FDG in patients with bronchogenic carcinoma. **Chest** 108(6): 1617-1621, 1995.
97. PEARSON, F.G. Lung cancer. The past twenty-five years. **Chest** 89(4)(suppl.): 200S-205S, 1986.
98. PEARSON, F.G. Staging of the mediastinum. Role of mediastinoscopy and computed tomography. **Chest** 103(4)(suppl.): 346S-348S, 1993.
99. PEARSON, F.G. Staging and management of lung cancer-introduction. **World J Surg** 17: 689, 1993.
100. 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): 1-11, 1982.
101. PHILLIPS, W.C.; SCOTT, J.A.; BLASCZYNSKI, G. Statistics for diagnostic procedures. **AJR** 140: 1265-1270, 1983.
102. 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.

103. 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(3): 651-656, 1987.
104. 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(3): 795-800, 1994.
105. PUGATCH, R.D. Radiologic evaluation in chest malignancies. A review of imaging modalities. **Chest** 107(6)(suppl.): 294S-297S, 1995.
106. PUHAKKA, H.J.; LIIPPO, K.; TALA, E. Mediastinoscopy in relation to clinical evaluation. **Scand J Thor Cardiovasc Surg** 24: 43-45, 1990.
107. QUINT, L.E.; FRANCIS, I.R.; WAHL, R.L.; GROSS, B.H.; GLAZER, G.M. Preoperative staging of non-small-cell carcinoma of the lung: imaging methods. **AJR** 164: 1349-1359, 1995.
108. RATTO, G.B.; MEREU, C.; MOTTA, G. The prognostic significance of preoperative assessment of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. **Chest** 93(4): 807-813, 1988.
109. 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(2): 387-394, 1995.
110. RUBIN, E.; SANDERS, C.; HARVEY, J.C.; BEATTIE, E.J. Diagnostic imaging and staging of primary lung cancer. **Semin Surg Oncol** 9(2): 85-91, 1993.

111. SCOTT, W.J.; GOBAR, L.S.; TERRY, J.D.; DEWAN, N.A.; SUNDERLAND, J.J. LITTLE, A.G. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. **J Thorac Cardiovasc Surg** 111(3): 642-648, 1996.
112. 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(1): 129-132, 1993.
113. SPARUP, J.; FRIIS, M.; BRENOE, J.; VEJLSTED, H.; VILLUMSEN, B.; OLESEN, K.P.; BORGESKOV, S.; BERTELSEN, S. Computed tomography and the TNM classification of lung cancer. **Scand J Thor Cardiovasc** 24: 207-211, 1990.
114. 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(2): 367-372, 1988.
115. SWENSEN, S.J.; BROWN, L.R. Conventional radiography of the hilum and mediastinum in bronchogenic carcinoma. **Radiol Clin North Am** 28(3): 521-538, 1990.
116. TAKIZAWA, 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(2): 248-252, 1997.
117. THE CANADIAN LUNG ONCOLOGY GROUP. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. **Ann Thorac Surg** 60: 1382-1389, 1995.
118. THOMAS Jr., P.A. Role of mediastinal staging of lung cancer. **Chest** 106(6)(suppl.): 331S-333S, 1994.

119. 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 Rev Resp Dis** 127: 659-664, 1983.
120. TSANG, G.M.K.; WATSON, D.C.T. The practice of cardiothoracic surgeons in the perioperative staging of non- small cell lung cancer. **Thorax** 47: 3-5, 1992.
121. VALLIÈRES, E., PAGÉ, A.; VERDANT, A. Ambulatory Mediastinoscopy and Anterior Mediastinotomy. **Ann Thorac Surg** 52: 1122-1126, 1991.
122. VAN DER LAAN, J.G.; VAN DEN BRINK, A.; DE BOER, W.J.; PIERS, D.A.; BEEKHUIS, H.; KENGEN, R.A. Comparison of computed tomography and ⁵⁷co-bleomycin scintigraphy in staging the mediastinal lymph nodes of patients with non-small-cell lung cancer. **Nucl.-Med** 29: 259-263, 1990.
123. VAN SCHIL, P. Computed tomography in selecting patients for mediastinoscopy. **Ann Thorac Surg** 50: 163, 1990.
124. VAN SCHIL, P.E.; VANMAELE, R.G. Invasive staging of the mediastinum. **Ann Thorac Surg** 55: 1046-1054, 1993.
125. 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.
126. 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(2): 371-377, 1994.
127. 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.

128. WATHEN, C.G.; KERR, K.M.; REID, W.; WIGHTMAN, A.J.A.; BEST, J.J.K.; MILLAR, A.M.; WALKER, W.S.; CHIR, B.; CAMERON, E.W.; DOUGLAS, N.J. A comparison of cobalt (^{57}Co) bleomycin scanning and contrast-enhanced CT scanning for assessment of the mediastinum in lung cancer. **Chest** 97(5): 1148-1151, 1990.
129. WEBB, W.R.; GOLDEN, J.A. Imaging strategies in the staging of lung cancer. **Clinics in Chest Medicine** 12(1): 133-150, 1991.
130. 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(1): 117-124, 1985.
131. 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 Comput Assist Tomogr** 17(6): 841-846, 1993.
132. WEISSBERG, D. Mediastinal staging of lung cancer: the changing role of mediastinoscopy. **Isr J Med Sci** 31(2-3): 122-124, 1995.
133. 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.
134. WHITTLESEY, D. Prospective computed tomographic scanning in the staging of bronchogenic cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 95(5): 876-882, 1988.
135. WITTENS, C.H.A.; BOLLEN, E.C.M.; VAN DUIN, C.J.; VERSTEEGE, C.W.M. Accuracy of computed tomography of the mediastinum in bronchogenic carcinoma. **Neth J Surg** 43(6): 240-244, 1991.