

Artigo Original

Distribuição, tamanho e número dos linfonodos mediastinais: definições por meio de estudo anatômico*

Mediastinal lymph node distribution, size and number: definitions based on an anatomical study

Aurelino Fernandes Schmidt Júnior¹, Olavo Ribeiro Rodrigues², Roberto Storte Matheus³, Jorge Du Ub Kim⁴, Fábio Biscegli Jatene⁵

Resumo

Objetivo: Criar um mapa de referência dos linfonodos mediastinais através da análise de seu tamanho, número e distribuição nas diversas cadeias. **Método:** Um total de 50 cadáveres foram estudados, 38 do sexo masculino e 12 do feminino, sendo 39 brancos, com média de idade de $59,9 \pm 14,1$ anos, altura de $173,1 \pm 7,6$ cm e peso de $71,0 \pm 12,0$ kg. A dissecação do mediastino foi realizada bilateralmente, sendo todos os linfonodos ressecados e isolados. A área e os diâmetros transversos maior e menor de cada linfonodo foram determinados por análise de imagem. **Resultados:** Em 485 cadeias, foram dissecados 1742 linfonodos ($2,58 \pm 1,89$ linfonodos/cadeia). Observou-se uma média de $21,2 \pm 8,5$ linfonodos à direita e $13,6 \pm 6,3$ à esquerda. As cadeias 1, 2R, 4R, 5, e 7 estão presentes em mais de 90% da amostra. Apenas as cadeias 4R e 7 estiveram sempre presentes. As cadeias 2L, 3p e 8 estiveram presentes em 32, 36 e 54%, respectivamente. Os linfonodos mediastinais estão presentes em maior número nas cadeias 2R, 4R e 7. Estas mesmas cadeias também congregam os maiores linfonodos mediastinais. **Conclusão:** A composição de um mapa referencial para os tamanhos linfonodais foi factível. A distribuição, número e tamanho dos linfonodos não se alteraram no intervalo de idades estudado e não sofreram influência do sexo, raça, peso ou altura.

Descritores: Linfonodos; Mediastino; Cadáver; Anatomia.

Abstract

Objective: To create a reference map of mediastinal lymph nodes through the analysis of their size, number and distribution in various lymph node stations. **Method:** A total of 50 cadavers, 38 males and 12 females, were studied. Of those 50, 39 were Caucasian. The mean age was 59.9 ± 14.1 years, the mean height was 173.1 ± 7.6 cm, and the mean weight was 71.0 ± 12.0 kg. A bilateral mediastinal dissection was performed in order to resect and isolate all lymph nodes. The area, as well as the major and minor transverse diameters, of each lymph node was determined by radiographic imaging analysis. **Results:** In a sample of 485 chains, 1742 lymph nodes were dissected (2.58 ± 1.89 lymph nodes/station), revealing a mean number of 21.2 ± 8.5 lymph nodes on the right and 13.6 ± 6.3 on the left. The lymph node stations 1, 2R, 4R, 5, and 7 were present in more than 90% of the sample. Only the 4R and 7 lymph node stations were always present. The lymph node stations 2L, 3p, and 8 were present in 32, 36, and 54% of the sample, respectively. Mediastinal lymph nodes were present in greater numbers in the 2R, 4R and 7 lymph node stations. In addition, these stations presented the largest mediastinal lymph nodes. **Conclusion:** Composing a reference map for lymph node sizes was feasible. No alterations were observed in the distribution, number, or size of lymph nodes in the age brackets studied, regardless of gender, race, weight, or height.

Keywords: Lymph nodes; Mediastinum; Cadaver; Anatomy.

* Trabalho realizado no Curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes – UMC – Mogi das Cruzes (SP) e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.

1. Professor Assistente-Doutor da Disciplina de Cirurgia do Curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes – UMC – Mogi das Cruzes (SP) Brasil.

2. Professor Adjunto-Doutor da Disciplina de Cirurgia Torácica do Curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes – UMC – Mogi das Cruzes (SP) Brasil.

3. Professor Assistente-Mestre da Disciplina de Cirurgia Torácica do Curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes – UMC – Mogi das Cruzes (SP) Brasil.

4. Aluno do internato da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.

5. Professor Titular Livre Docente do Departamento de Cirurgia Torácica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Aurelino Fernandes Schmidt Júnior. Av. Frederico Straube, 512, CEP 08790-310, Mogi das Cruzes, SP, Brasil.

Tel/Fax 55 11 4799.8310. E-mail: aurelino@institutodotorax.com.br/aurelinoschmidt@uol.com.br

Recebido para publicação em 12/5/2006. Aprovado, após revisão, em 3/7/2006.

Introdução

A importância de um estudo dos grupos linfonodais do mediastino deriva do seu envolvimento ativo em diversos processos neoplásicos e infecciosos. É conhecida a característica de aumento dos linfonodos mediastinais nessas situações.

A distribuição, tamanho e o número dos linfonodos mediastinais, contudo, ainda não foram claramente definidos. Isto decorre da grande variabilidade na presença dos linfonodos em certas regiões mediastinais. Também não houve a adoção de uma sistematização na dissecação linfonodal em estudos prévios, com o uso de denominações diferentes para cada região. Este fato, associado ao emprego de diferentes técnicas de estudo das cadeias linfonodais, tais como necropsopia, cirurgia e tomografia de tórax, dificultou as comparações entre os resultados.

O conceito de adenomegalia ainda é fundamental no entendimento de diversas afecções. Embora existam controvérsias quanto à definição de um valor ideal, o limite máximo de 1 cm no eixo menor foi utilizado para linfonodos por vários autores.⁽¹⁻⁶⁾ No entanto, as casuísticas brasileiras de doenças com envolvimento mediastinal linfonodal não são compatíveis com as de trabalhos americanos, ingleses e japoneses.

Um único estudo anatômico para determinação do tamanho e número dos linfonodos mediastinais foi realizado em 40 cadáveres de uma população de japoneses. Observou-se que os maiores linfonodos localizavam-se na cadeia subcarinal (cadeia 7), seguida pela cadeia traqueobrônquica 10R, equivalente à cadeia 4R pelo mapa da *American Thoracic Society*. O tamanho dos linfonodos mediastinais foi maior nos habitantes da zona urbana que nos da zona rural, sugerindo que fatores locais podem alterar essas características na população.⁽⁷⁾

Sugere-se existir algum fator que interfira no tamanho dos linfonodos de brasileiros. Estudo realizado para a comparação do papel da tomografia computadorizada e da mediastinoscopia no estadiamento linfático do mediastino no câncer de pulmão observou aumento significativo de comprometimento dos linfonodos por neoplasia quando mediam mais de 20 mm de diâmetro (23%), enquanto linfonodos de mesmo tamanho nas populações japonesa, norteamericana e européia apresentaram probabilidade de acometimento acima de 80%. Este fato poderia ser decorrente da presença de linfonodos mediasti-

nais de grandes dimensões nessa população, fruto da alta incidência de doenças inflamatórias.^(8,9)

A definição do tamanho e número dos linfonodos do mediastino, encontrados por meio de dissecação anatômica, ainda não está estabelecida. Os estudos de esvaziamento linfonodal ainda carecem de uma definição do número de linfonodos, para servir de referência quanto ao aspecto de radicalidade da ressecção.

Através do exame anatômico do mediastino é possível, com base na localização de cada linfonodo, definir sua distribuição, tamanho e número, nas diversas cadeias mediastinais. Serão estudadas as possíveis correlações dos dados encontrados com a idade, sexo, peso, altura, raça e *causa mortis*. Logo, será possível estabelecer um mapa referencial com o padrão de normalidade para a população estudada.

Métodos

Cinqüenta cadáveres de adultos, cuja *causa mortis* não foi resultante direta de doenças com acometimento linfonodal do mediastino, foram dissecados no período de março de 2001 a junho de 2003. Da casuística, 38 (76%) cadáveres eram do sexo masculino. A idade variou de 36 a 90 anos, com média de $59,9 \pm 14,1$ e mediana de 60 anos. Trinta e nove eram brancos, 7 negros e 4 pardos. A altura máxima foi de 185 cm e a mínima de 150 cm, com média de $173,1 \pm 7,6$ cm. O peso variou entre 31 e 114 kg, com média de 71 ± 12 kg. Em 50% dos casos, a *causa mortis* final, determinada pelo estudo necroscópico, foi o edema pulmonar.

Esta pesquisa enquadrou-se nas Normas de Pesquisa em Seres Humanos (Pesquisa em Saúde) expressas na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde⁽¹⁰⁾ e na Lei 8.501, de 30/11/92, que dispõe sobre a utilização de cadáver. Foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Foram realizadas toracotomias póstero-laterais consecutivas, sendo o mediastino dissecado primeiro à direita, em sentido crânio-caudal. A dissecação linfonodal foi baseada nas definições de reparos anatômicos sugeridas pelo mapa adotado pela *American Joint Committee on Cancer* e a *Union Internationale Contre le Cancer*.⁽¹¹⁾ A topografia das diversas cadeias linfonodais do mediastino foi

preservada pela dissecação *in situ* das estruturas mediastinais, segundo modificações de técnica de dissecação já descrita.⁽¹²⁾ A dissecação e a ressecção linfonodal foi radical, isto é, foram removidos todos os linfonodos, com a gordura mediastinal circunjacente, dentro dos limites anatômicos definidos. O bloco visceral do mediastino não foi removido. Isto possibilitou a manutenção da sintopia das cadeias linfonodais, e seus limites, com as estruturas e divisões anatômicas do mediastino.

Após a fixação em solução aquosa de formalina, os linfonodos foram separados do tecido gorduroso mediastinal, por dissecação minuciosa sobre prancha e, em seguida, fotografados digitalmente. Foi realizada a contagem dos linfonodos por cadeia. O possível encolhimento linfonodal, como resultado da fixação, foi estudado em 84 linfonodos, previamente e após sete dias de imersão em solução de formalina 10% tamponada. Os tamanhos foram comparados por meio de um teste não-paramétrico. Não se observaram modificações significativas das medidas nos dois momentos.

Todos os linfonodos foram emblocados em parafina e identificados de acordo com sua cadeia. Dos blocos de parafina contendo os linfonodos identificados em cada cadeia mediastinal foram realizadas secções histológicas, coradas pela hematoxilina-eosina. A observação das lâminas sob lupa de pequeno aumento permitiu realizar a contagem dos linfonodos pós-fixação, verificando a presença ou ausência de coalescência linfonodal.

A análise histológica por microscopia óptica foi realizada por um patologista independente, sem a informação da *causa mortis*. Comprovou-se a existência do tecido linfático sem processo patológico ativo. A análise também permitiu separar eventuais tecidos não-linfáticos incluídos na dissecação. Os tecidos não-linfáticos fotografados tiveram suas imagens demarcadas para exclusão da mensuração.

O processamento das imagens foi realizado por meio do programa de computador *Image Toll for Windows* versão 3.0 do *Health Science Center* da *University of Texas at San Antonio*. As medidas foram calibradas para uma linha traçada sobre uma distância conhecida (10 mm) sobre a régua milimetrada em cada imagem. Cada linfonodo teve seu perímetro demarcado, sendo calculada a área e medidos os diâmetros maior e menor pelo computador.

Quanto à análise descritiva, foram observados os valores mínimos e máximos e utilizados os cálculos de médias e desvio padrão para as variáveis quantitativas. Foi utilizado o cálculo do Coeficiente de Variação ($CV = \text{desvio padrão} \times 100 / \text{média}$) para determinação do parâmetro que apresentou menores diferenças entre valores de grandezas equiparáveis. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as freqüências absolutas e relativas. Com relação à análise estatística, para se testar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Este foi indicado para a comparação das proporções quando as caselas de respostas apresentaram freqüências esperadas < 5 .

Todos os testes foram realizados admitindo-se o nível de significância de 5%.⁽¹³⁾

Resultados

Foram dissecadas 485 cadeias. A média de presença das diversas cadeias à dissecação do mediastino foi de 74,6%. As cadeias 2R, 4R e 7 foram as mais freqüentemente encontradas à dissecação, sendo ressecadas em 98 e 100% dos casos. Por sua vez, as cadeias 2L, 3p, e 8 foram encontradas apenas em 32, 36 e 54% dos casos, respectivamente.

Encontraram-se 1742 linfonodos, com média de $2,58 \pm 1,89$ linfonodos por cadeia e média de $34,8 \pm 12,2$ linfonodos por caso. No mediastino à direita, foram encontrados, em média, $21,2 \pm 8,5$ linfonodos; e, à esquerda, $13,6 \pm 6,3$ linfonodos. A região que continha o maior número de linfonodos foi a 2R, equivalendo a 15,6% do total de linfonodos dissecados (Tabela 1). O número de linfonodos, quando recontado na lâmina, foi acrescido de mais 158 linfonodos, em um total de 1900 linfonodos. Desta forma, determinou-se o achado de 8,3% de linfonodos coalescentes do total encontrado.

Foi observada a presença de formato ovalar ou riniforme em 73,2% dos linfonodos. Cerca de 9,7% apresentaram formato irregular ou misto. Os linfonodos eram retangulares ou triangulares em 11%, e alongados ou em formato de "8" em 6,1%.

Para a definição de um valor referencial do tamanho dos linfonodos mediastinais por cadeias, foram determinados os tamanhos linfonodais para o valor padrão máximo para o intervalo de confiança de 95% (média + 2*DP). Demonstraram-se valores

Tabela 1 – Número de linfonodos, média, desvio padrão e percentual do total por cadeia.

Cadeia	Linfonodos	Média	dp	%
1	116	2,58	1,89	6,66
2R	276	5,52	4,48	15,84
2L	55	3,24	1,95	3,16
3a	87	2,29	1,56	4,99
3p	36	1,89	1,33	2,07
4R	229	4,58	3,02	13,15
4L	150	3,49	2,93	8,61
5	188	4,09	2,06	10,79
6	210	5,00	3,37	12,06
7	205	4,10	2,68	11,77
8	57	2,04	1,45	3,27
9R	61	2,03	1,71	3,50
9L	72	2,12	1,74	4,13
Total	1742	2,58	1,89	100,00

para o eixo menor acima de 10 mm na maioria das cadeias, com exceção das cadeias 2L e 9R. Para a escolha do tipo de medida que pudesse apresentar menor variabilidade, foram determinados os coeficientes de variação para a área, eixo menor e eixo maior. O coeficiente de variação expressa a porcentagem de variação para cada tipo de medida. As medidas do eixo menor apresentaram menores variações na maioria das cadeias linfonodais (Tabela 2).

Analisou-se a correlação entre o número de linfonodos e as variáveis idade, peso e altura e foi observado que o número de linfonodos não apresentou correlação significativa com estes fatores. A presença ou ausência das cadeias não se correlacionou com as diversas variáveis.

Também foram analisadas as possíveis associações entre sexo, raça e congestão para o número de linfonodos por cadeia. Observou-se que não há diferença entre os sexos, ou entre as raças, para o número de linfonodos. A *causa mortis* foi estudada para os grupos de doenças congestivas e não-congestivas, também se evidenciando a ausência de diferença no número de linfonodos nesses grupos.

O tamanho dos linfonodos foi analisado de acordo com o sexo, raça e *causa mortis*. Estas não se associaram a variações dos tamanhos linfonodais. Também não houve correlação dos tamanhos dos linfonodos em função da idade, altura, peso ou coalescência.

Através da análise de variância observou-se diferença significativa no tamanho dos linfonodos

Tabela 2 – Tamanho padrão máximo para área, eixo maior e eixo menor.

Região	Área (mm ²)	Eixo (mm)	
		maior	menor
1	117,73	16,23	10,66 ^a
2L	80,17	13,53 ^a	8,71
2R	149,17	17,79	10,78 ^a
3a	188,51	23,42	11,42 ^a
3p	112,99	15,35 ^a	10,59
4L	124,29	17,74	10,31 ^a
4R	268,76 ^a	29,54	15,87
5	165,13	19,75	11,68 ^a
6	116,77	17,20	9,56 ^a
7	348,56 ^a	33,30	19,02
8	164,04	23,63	10,67 ^a
9L	145,77	18,76	10,53 ^a
9R	106,55	17,31	9,19 ^a

^aValores com menores coeficientes de variação.

($p < 0,001$). Por meio de um teste de comparações múltiplas, observou-se diferença significativa entre a cadeia 7 e as demais ($p < 0,05$). A cadeia 4R diferiu significativamente de quase todas as outras ($p < 0,05$), exceto das cadeias 3a, 3p e 5. As demais cadeias não diferiram entre si.

Discussão

Este é o primeiro trabalho anatômico realizado para a determinação da distribuição, número de linfonodos e seu tamanho, no Brasil. Embora o número de estudos por tomografia seja maior, tratando-se de um procedimento não-invasivo, com grande número de pacientes à disposição, preferiu-se a realização de um estudo por dissecação. Em contraparte ao um número de trabalhos anatômicos menor, tratando-se de um processo mais trabalhoso, com número de cadáveres pequeno à disposição para o estudo, a localização anatômica pode ser definida com maior clareza e os resultados são mais precisos em relação à definição de tamanho e número. Também permite a comprovação histológica do tecido linfonodal livre de processos patológicos ativos.

A maioria dos autores que se ocuparam com o estudo anatômico dos linfonodos mediastinais, no Brasil, fizeram-no com a intenção de elucidar aspectos do tratamento e prognóstico do carcinoma

broncogênico. O número de linfonodos ressecados unilateralmente durante procedimentos operatórios para tratamento de neoplasias pulmonares é menor quando comparado a estudos específicos de dissecação linfonodal. Neste estudo, foram dissecados por toracotomia, em média, 21,2 linfonodos no mediastino à direita, e 13,6 à esquerda. Estes dados foram semelhantes aos encontrados por outros autores que se interessaram em estudar os linfonodos mediastinais (Tabela 3) e superiores aos encontrados por autores que analisaram casuísticas de doentes operados de neoplasias pulmonares.^(7,14,15) Este fato pode sugerir que: os esvaziamentos linfonodais do mediastino não têm aspecto radical; a dissecação em cadáver possibilitaria uma situação de abordagem mais fácil do mediastino; ou a análise histológica não tem considerado a coalescência na contagem dos linfonodos.

A contagem do número de linfonodos foi afetada pela característica de fusão ou coalescência, tendo-se encontrado números diferentes na contagem dos linfonodos dissecados e na recontagem dos mesmos nas lâminas. As fusões linfonodais foram frequentemente encontradas, estando presentes em 32,2% das cadeias dissecadas neste estudo.

Não se observaram alterações do número linfonodal com o aumento da idade e nem variação de acordo com o sexo, conforme sugerido por um estudo.⁽²⁾ A amostra apresentou uma média de idade mais alta. Houve também um menor número de mulheres. Isso pode ter selecionado uma população em que a variação do número linfonodal não foi importante.

As medidas do eixo maior foram significativamente maiores nos casos em que se observaram granulomas cicatríciais em alguns linfonodos. A incidência de doenças granulomatosas pode afetar o valor referencial adotado para o tamanho linfonodal.

Os valores dos tamanhos linfonodais foram superiores aos encontrados por outros autores. A

Figura 1 mostra a comparação das médias do eixo menor linfonodal relatada pelos autores, levando-se em conta as modificações dos descritores dos mapas das cadeias linfonodais.

O tamanho dos linfonodos não foi uniforme entre as cadeias, tendo sido encontradas médias do eixo menor, para a cadeia 7, significativamente maiores do que as demais. A cadeia 4R demonstrou a segunda maior média, o que coincide com achado de outros autores, no qual houve uma diferença significativa das dimensões dos linfonodos entre aqueles localizados no mediastino superior em relação aos contíguos à carina.⁽²⁰⁾

Embora fosse esperado que os valores obtidos para área pudessem representar com mais acurácia o tamanho linfonodal,⁽²⁾ as medidas apresentaram coeficientes de variação mais altos na maioria das cadeias. Apresentaram menor variação apenas para os linfonodos das cadeias 4R e 7. Portanto, repre-

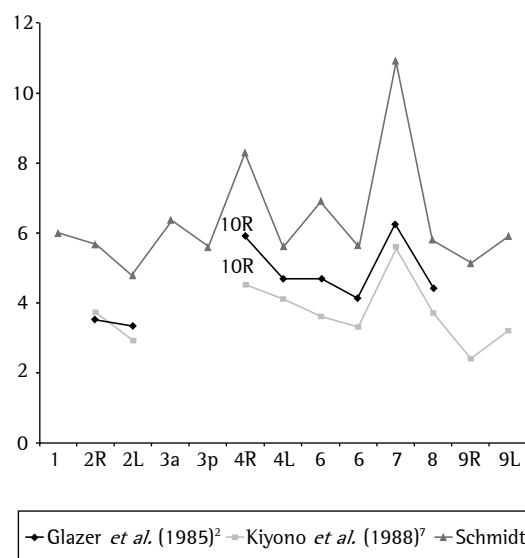


Figura 1 - Médias dos tamanhos do eixo menor dos linfonodos mediastinais, segundo o autor.

Tabela 3 - Número médio de linfonodos mediastinais ressecados, segundo o autor.

Autor/ano	Números de Linfonodos		Abordagem
Kiyono ⁽⁷⁾	30,1 (bilateral)		Toracotomia
Hokschi ⁽¹⁶⁾	31 (bilateral)		Videotoracoscopia
Namori ⁽¹⁷⁾	20 ± 8 (d) ^a	15 ± 3 (e) ^a	Videotoracoscopia
Sgawa ⁽¹⁸⁾	40,3 (d) ^a	37,1 (e) ^a	Videotoracoscopia
Schmidt ⁽¹⁹⁾	21,2 ± 8,5 (d)	13,6 ± 6,3 (e)	Toracotomia

^aLinfonodos hilares incluídos.

sentou um parâmetro mais seguro para a avaliação das alterações de tamanho em linfonodos grandes que eram, geralmente, irregulares. Para a maioria das cadeias mediastinais, o valor de maior confiabilidade é o eixo menor. Por meio dos dados obtidos, foi possível a definição de um valor referencial do tamanho dos linfonodos mediastinais por cadeias, para as quais foram determinados os tamanhos linfonodais para o valor padrão máximo para o intervalo de confiança de 95% (média + 2*DP). Demonstraram-se valores máximos de referência para o eixo menor acima de 10 mm na maioria das cadeias, com exceção das cadeias 2L e 9R (Figura 2).

A população estudada, composta por brasileiros adultos, apresenta $21,2 \pm 8,5$ linfonodos mediastinais à direita e $13,6 \pm 6,3$ à esquerda. As cadeias 1,

2R, 4R, 5, e 7 estão presentes em mais de 90% dos casos. Apenas as cadeias 4R e 7 estiveram sempre presentes. Respectivamente, as cadeias 2L, 3p e 8 estiveram presentes em 32, 36 e 54% dos casos. Os linfonodos mediastinais estão presentes em maior número nas cadeias 2R, 4R e 7. Estas mesmas cadeias também congregam os maiores linfonodos mediastinais. A presença de 8,3% de linfonodos coalescentes deve ser considerada na análise dos exames de imagem do tórax e nos achados patológicos.

A composição de um mapa para referência do tamanho dos linfonodos mediastinais foi factível. A distribuição, número e tamanho dos linfonodos não apresentaram alterações significativas para o intervalo de idades estudado e não sofreu influência do sexo, raça, peso, altura ou *causa mortis*.

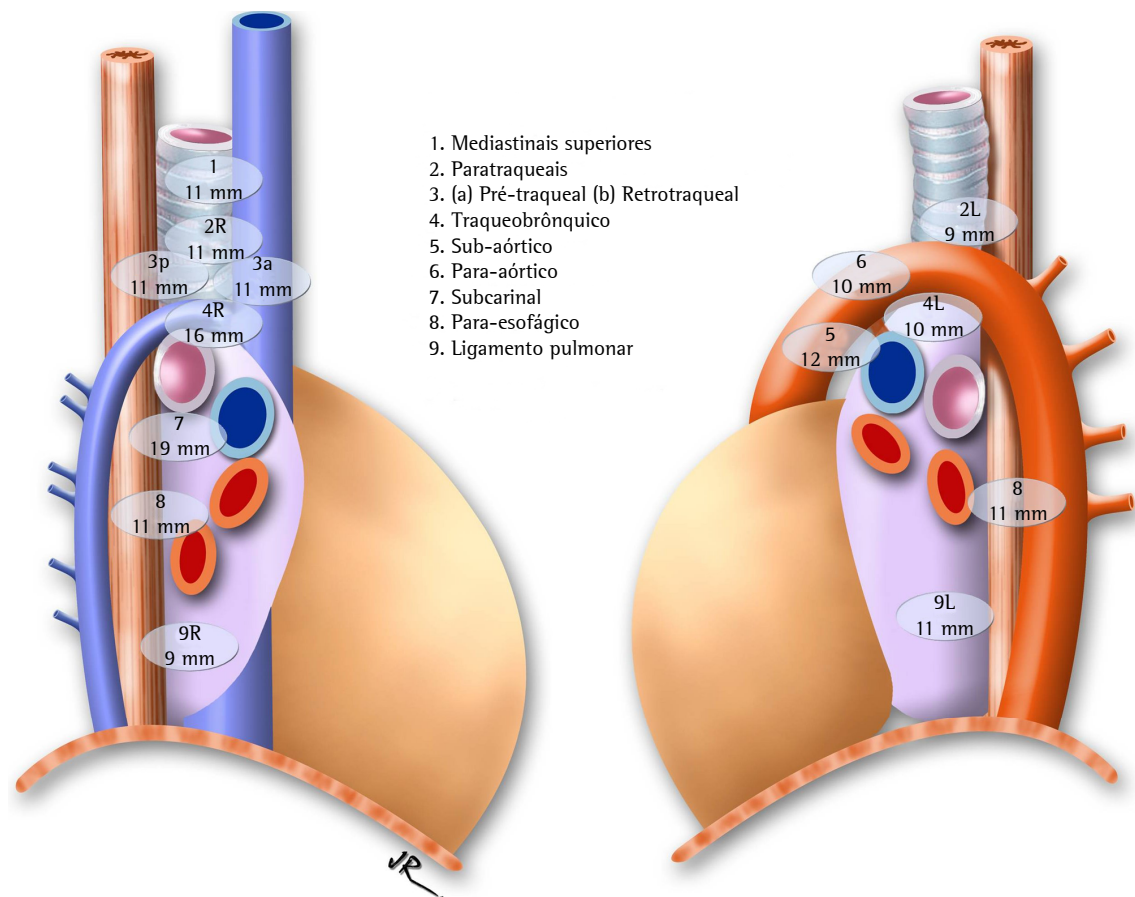


Figura 2 – Mapa das cadeias linfonodais do mediastino com o tamanho máximo do eixo menor.

Referências

1. Libshitz HI, McKenna RJ Jr. Mediastinal lymph node size in lung cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;143(4):715-8.
2. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: normal and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol.* 1985; 144(2):261-5.
3. McCloud TC, Bourgouin PM, Geenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JA, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology.* 1992;182(2):319-23.
4. Murray JG, O'Driscoll M, Curtin JJ. Mediastinal lymph node size in an Asian population. *Br J Radiol.* 1995; 68(808):348-50.
5. Arita T, Matsumoto T, Kuramitsu T, Kawamura M, Matsunaga N, Sugi K, et al. Is it possible to differentiate malignant mediastinal nodes from benign nodes by size? Reevaluation by CT, transesophageal echocardiography, and nodal specimen. *Chest.* 1996;110(4):1004-8.
6. Erly WK, Borders RJ, Outwater EK, Zaetta JM, Borders GT. Location, size and distribution of mediastinal lymph node enlargement in chronic congestive heart failure. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(4):485-9.
7. Kiyono K, Sone S, Sakai F, Imai Y, Watanabe T, Izuno I, et al. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: a postmortem study. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;150(4):771-6.
8. Fernandez A. Análise comparativa entre a tomografia axial computadorizada e a mediastinoscopia no estadiamento linfático do câncer do pulmão [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1992.
9. Fernandez A, Bammann RH, Beyruti R, Junqueira AR, Jatene FB. Avaliação mediastinal no estadiamento do câncer de pulmão. *J Pneumol.* 1998;24(1):12-22.
10. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 01/88: normas de pesquisa em saúde. *Bioética.* 1995;3(2):137-54.
11. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997;111(6):1718-23.
12. Naruke T. Mediastinal lymph node dissection. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert C, Patterson GA, et al, editores. *Thoracic Surgery.* New York: Churchill Livingstone, 1993. p.909-17.
13. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics.* 2nd ed. Boston: PWS Publishers, 1986. p.584.
14. Rodrigues OR, Antonangelo L, Yagi N, Minamoto H, Schmidt Junior AF, Capelozzi VL, et al. Prognostic significance of argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Jpn J Clin Oncol.* 1997;27(5):298-304.
15. Pereira JCN, da Silva AGP, Soares F, Ab'Saber AM, Schmidt A, Rodrigues OR, et al. Nuclear and environment morphometric profile in tumor size and nodal metastasis of resected typical pulmonary carcinoid. *Pathol Res Pract.* 2004; 200(6):459-67.
16. Hokschi B, Ablassmaier B, Walter M, Mueller JM. The thoracoscopic lymphadenectomy: experiences in a cadaver model. *Cardiovasc Eng.* 2000;5(2):91-4.
17. Nomori H, Horio H, Naruke T, Suemasu K. What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery? *Ann Thorac Surg.* 2001;72(3):879-84.
18. Sagawa M, Sato M, Sakurada A, Matsumura Y, Endo C, Handa M, et al. A prospective trial of systematic nodal dissection for lung cancer by video-assisted thoracic surgery: can it be perfect? *Ann Thorac Surg.* 2002;73(3):900-4.
19. Schmidt Jr AF. Estudo anatômico da distribuição, tamanho e número dos linfonodos mediastinais em brasileiros adultos [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2004. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5156/tde-19082005-153022/>
20. Genereux G, Howie JL. Normal mediastinal lymph node size and number: CT and anatomical study. *AJR.* 1984;142:1095-100.