

## Avaliação mediastinal no estadiamento do câncer do pulmão\*

ANGELO FERNANDEZ<sup>1</sup>, ALDO RODRIGUES JUNQUEIRA JR.<sup>2</sup>, RICARDO H. BAMMANN<sup>3</sup>, RICARDO BEYRUTI<sup>1</sup>, FABIO B. JATENE<sup>4</sup>

**Introdução:** A presença de linfonodos mediastinais comprometidos no câncer do pulmão tem implicações terapêuticas e prognósticas importantes e, por isso, o diagnóstico deve ser o mais preciso possível.

**Objetivo:** Determinar um padrão de tamanho para considerar um linfonodo comprometido e avaliar a eficiência da tomografia computadorizada e mediastinoscopia no estadiamento linfático do câncer pulmonar. **Método:** Cinquenta pacientes portadores de câncer pulmonar operável foram submetidos a um protocolo prospectivo. Todos foram examinados, submetidos a tomografia computadorizada e mediastinoscopia pré-operatória; a operação consistiu na ressecção pulmonar compatível e esvaziamento mediastinal radical. A posição e o tamanho dos linfonodos achados na operação foram comparados com os resultados da tomografia e mediastinoscopia prévias. **Conclusões:** O estudo mostrou que existe relação não linear entre o tamanho dos linfonodos e o comprometimento linfático. O tamanho dos linfonodos não é um padrão adequado no nosso meio, já que linfonodos maiores que 3cm têm menos de 30% de possibilidade de ser comprometidos. Isso faz com que a especificidade da tomografia seja baixa (63%). Embora a sensibilidade da mediastinoscopia também seja baixa, sua especificidade é de 100%. Os autores concluem que métodos de estadiamento como a mediastinoscopia deverão ser criteriosamente indicados quando houver sinais de linfonodos aumentados na tomografia. (*J Pneumol* 1998;24(1):17-22)

### *Mediastinal evaluation in lung cancer staging*

*The presence of mediastinal lymph node metastasis in lung cancer has a great influence on treatment selection and prognosis, and the diagnosis of lymphatic metastasis must be accurate. CT chest scans and mediastinoscopy are the diagnostic tools available to detect mediastinal lymph node metastases and to establish preoperative staging. Lymph node size evaluated by CT scans is not an acceptable criterion in the patients studied here. The aim of this study was to find out a representative pattern of size to indicate the possibility of neoplastic invasion in the population studied. Fifty consecutive patients were operated on and were submitted to pulmonary resection and mediastinal dissection to treat lung cancer. Seventy-four percent of the lymph nodes with transverse section of more than 3 cm had no neoplastic invasion. CT scans and mediastinoscopy have similar sensitivity (close to 65%), but mediastinoscopy has higher specificity (100%). This means that the authors must have histologic confirmation of any suspected lymph node to achieve a correct staging.*

\* Este trabalho é derivado da Tese de Doutorado "Análise comparativa entre a tomografia axial computadorizada e a mediastinoscopia no estadiamento do câncer do pulmão", apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, área de concentração Clínica Cirúrgica, em dezembro de 1992. Orientador: Prof. Dr. Aldo J. Rodrigues Jr.

1. Médico-Assistente, Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
2. Professor Titular da Disciplina da Anatomia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
3. Pós-graduando do Departamento de Córdio-Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
4. Diretor do Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

*Endereço para correspondência* – Angelo Fernandez, Rua da Consolação, 3.726, apto. 132, Cerqueira César – 014016-000 – São Paulo, SP. Tel. 852-7008, Fax: 255-5999.

**Recebido para publicação em 16/5/97. Reapresentado em 4/9/97 e em 12/2/98. Aprovado, após revisão, em 18/2/98.**

*Descritores* – Carcinoma, não de pequenas células. Neoplasias pulmonares. Gânglios. Metástases ganglionares. Mediastinoscopia. Neoplasias, estadiamento. Tomografia computadorizada.

*Key words* – Carcinoma, non-small cell. Lung neoplasias. Lymph nodes. Lymphatic metastasis. Mediastinoscopy. Neoplasm, staging. CT scanning.

### INTRODUÇÃO

A necessidade de estabelecer uma forma de classificação para determinar a extensão anatômica das neoplasias, permitindo a comparação dos resultados do tratamento em pacientes portadores de tumores em diferentes estágios de evolução, levou entidades médicas a proporem esquemas que foram denominados genericamente de métodos de es-

tadiamento. Para que tais esquemas de classificação pudessem ser difundidos, foram idealizados critérios uniformes, atrelados a regras previamente estabelecidas, as quais poderiam ser alteradas em função de métodos diagnósticos mais sofisticados ou novas terapêuticas que fossem surgindo<sup>(1,2)</sup>.

Denoix<sup>(3)</sup> idealizou o sistema TNM para estadiamento do câncer, baseado em critérios simples, ligados ao tamanho e posição do tumor primário (T), presença e localização de linfonodos comprometidos (N) e presença de metástases a distância (M). A cada um desses parâmetros são dados valores na forma de subscritos, que permitem esquematizar a extensão anatômica da doença e associar esses dados à terapêutica e à sobrevida.

*O sistema TNM e o câncer do pulmão* – O câncer do pulmão não é uma doença de comportamento uniforme, mas engloba vários tipos histológicos com agressividade e comportamento biológico diferentes. O tipo histológico e a extensão anatômica da doença são elementos fundamentais para indicar o tratamento mais adequado e permitir a avaliação prognóstica de cada caso.

O sistema TNM foi adaptado para a classificação das neoplasias pulmonares na década de 60<sup>(4)</sup>. Desde então, foi modificado algumas vezes, com o intuito de adequar-se a métodos diagnósticos mais eficientes e a terapêuticas mais avançadas. O advento da tomografia axial computadorizada na década de 70 e a popularização de seu uso a partir da década de 80 fizeram com que os métodos de imagem assumissem importância fundamental para o estadiamento. Da mesma forma, as modernas técnicas cirúrgicas e os tratamentos combinados, que são freqüentemente indicados no tratamento dos tumores avançados, não podem prescindir de estadiamento pré-operatório preciso.

A modificação mais importante no sistema de estadiamento do câncer de pulmão foi proposta pela *American Thoracic Society* e pela *Union Internationale Contre le Cancer* e divulgada em 1983. Essa classificação reflete o impacto que a tomografia computadorizada provocou nos métodos de estadiamento e a necessidade de conhecer com precisão a extensão da doença antes de indicar o tratamento. De lá para cá, as regras foram aperfeiçoadas, tentando superar as deficiências dos esquemas antigos, determinando sistemas mais simples, objetivos e precisos, que podem ser compreendidos e aceitos por todos os elementos da equipe multidisciplinar envolvida no tratamento do portador de câncer pulmonar<sup>(5)</sup>.

O mais importante do atual esquema de estadiamento é que ele tende a orientar o tratamento, principalmente na indicação cirúrgica. O potencial de cura dos recursos cirúrgicos hoje disponíveis é limitado pela extensão da doença e pela condição clínica do paciente. As regras do estadiamento atual fazem clara distinção entre o tumor com invasão local potencialmente ressecável (T3) e o com invasão não

ressecável (T4). Da mesma forma, as metástases para linfonodos mediastinais cirurgicamente ressecáveis, que são caracterizados como N2, são diferenciadas dos linfonodos mediastinais contralaterais ou extratorácicos (supraclaviculares e pré-escalênicos), agora denominados N3.

Os estádios I e II são reservados aos portadores de doença localizada, sem extensão direta ou linfática além da pleura visceral. A divisão do estádio III em dois subgrupos segue a mesma orientação que visa a terapêutica: a divisão IIIa caracteriza pacientes com prognóstico reservado que apresentam doença tecnicamente ressecável e o estádio IIIb representa o grupo de pacientes portadores de doença exclusivamente intratorácica, porém cirurgicamente irressecável. Finalmente, os pacientes enquadrados no estádio IV são aqueles que necessitam de tratamento sistêmico por apresentar doença disseminada.

A adaptação do sistema TNM ao estadiamento do câncer de pulmão parece simples, mas a prática diária encontra dificuldades para sua determinação exata, principalmente na fase de investigação pré-operatória. Todos os parâmetros têm regras bastante claras, porém a interpretação e correlação dos métodos diagnósticos com o achado anatômico nem sempre é precisa.

*O estadiamento linfático* – O estadiamento linfático (N) é um dos principais fatores prognósticos. O esquema de estadiamento mediastinal procura dar interpretação mais adequada aos linfonodos mediastinais, evitando fatores subjetivos. Para isso, depende da tomografia computadorizada e da mediastinoscopia. A importância dos métodos de imagem para o estadiamento do câncer pulmonar é evidente. Infelizmente, ainda não existe metodologia de estadiamento clínico suficientemente segura, que possa dispensar os métodos cirúrgicos de investigação, principalmente a mediastinoscopia, a videotoracoscopia ou a própria toracotomia exploradora<sup>(6)</sup>.

A interpretação das imagens dos linfonodos mediastinais pela tomografia axial computadorizada é muito discutida<sup>(7)</sup>. De todos os referenciais possíveis, o mais prático é a determinação do tamanho. As outras características radiológicas (interface com a gordura, bordas, homogeneidade) são muito mais difíceis de avaliar e estão em segundo plano. A diferenciação entre a adenomegalia inflamatória e a neoplásica é fundamental para o estadiamento correto. Da mesma forma, a determinação da exata posição de um linfonodo no mediastino exige o conhecimento preciso de estruturas anatômicas para servir de pontos de referência<sup>(8,9)</sup>. O estadiamento mediastinal envolve avaliações complexas e a responsabilidade pela definição depende do cirurgião, endoscopista, patologista e radiologista.

A descrição das estações linfonodais deve evitar o uso dos termos “hilar” e “mediastinal”, já que estes carecem de especificidade anatômica. Esses termos devem ser substituídos pelas descrições numéricas das cadeias linfonodais do

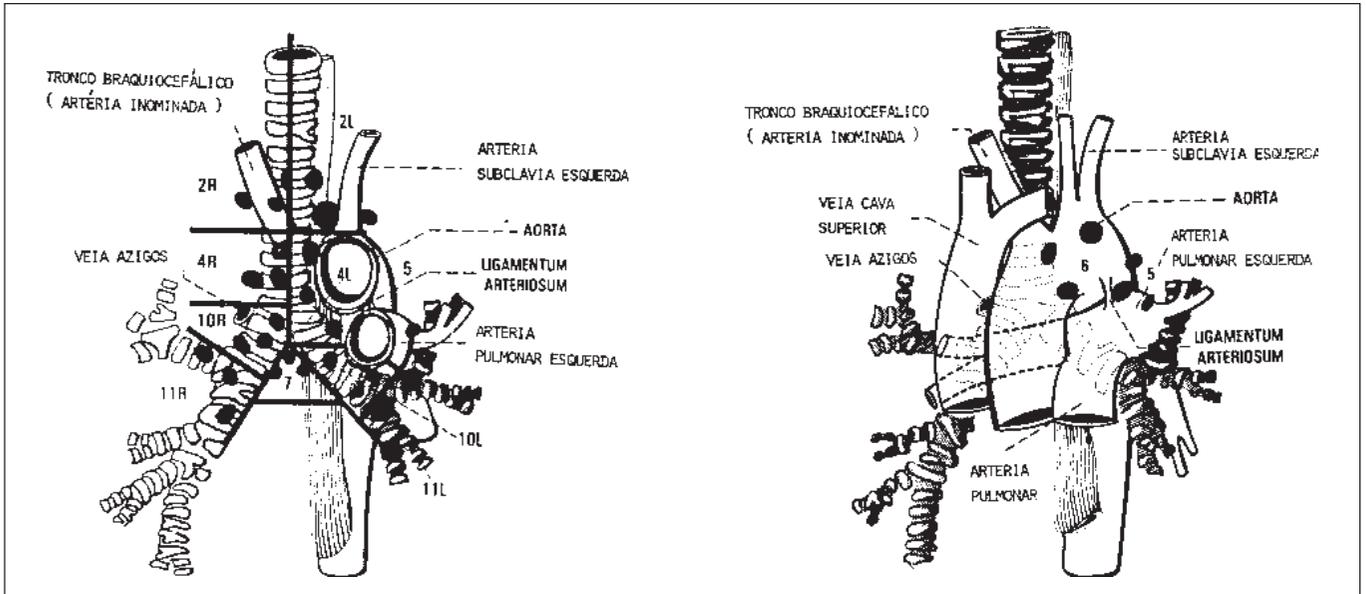


Figura 1 – Mapa do mediastino idealizado pela ATS e aceito internacionalmente a partir de 1983. Note-se que as cadeias linfonodais são separadas por estruturas anatômicas identificáveis pela tomografia e pela mediastinoscopia<sup>(9)</sup>.

mediastino, conforme mostrado na figura 1. As estações linfonodais 2, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 são consideradas N-2, correspondendo à antiga denominação de linfonodos mediastinais, e as estações 10 e 11 são consideradas N-1, correspondendo à denominação antiga de linfonodos hilares e intraparenquimatosos<sup>(10)</sup>.

*A importância da mediastinoscopia* – A mediastinoscopia é uma extensão do antigo método de biópsia profunda da gordura pré-escalênica desenvolvida por Carlens<sup>(11,12)</sup> como método de exploração cirúrgica para biópsia de lesões expansivas do mediastino. É aceita tanto para o estadiamento clínico quanto para definir critérios de operabilidade e ressecabilidade. Devido a características específicas do exame, a mediastinoscopia cervical mantém-se como referencial em todas as discussões a respeito do estadiamento linfático.

A sensibilidade da mediastinoscopia na determinação de linfonodos mediastinais comprometidos por neoplasia é semelhante à da tomografia axial computadorizada, porém sua especificidade é superior<sup>(13,14)</sup>. Por isso, a mediastinoscopia ainda é importante para a indicação e eficiência dos tratamentos combinados<sup>(15)</sup>.

*Objetivo do trabalho* – Este trabalho visa avaliar os métodos de detecção de linfonodos mediastinais comprometidos usados em nosso meio. Geralmente, consideramos linfonodos maiores que 15mm, identificados nas imagens da tomografia, como sendo neoplásicos, porém este dado, frequentemente citado na literatura nacional e internacional, nem sempre corresponde à nossa realidade. Este estudo correlacionou tamanho e comprometimento neoplásico dos linfonodos mediastinais de pacientes estadiados clinicamen-

te e operados segundo as regras usuais e visa fornecer subsídios para compreender melhor a realidade da investigação mediastinal em nossa população. Os resultados obtidos determinam parâmetros mais reais e objetivos a serem seguidos com segurança em nosso meio.

#### CASUÍSTICA E MÉTODO

Submetemos 50 pacientes (internados no HC-FMUSP no período entre 1989 e 1992) portadores de câncer do pulmão potencialmente operável a um protocolo prospectivo, cujo objetivo era relacionar o tamanho e a probabilidade de invasão neoplásica dos linfonodos mediastinais em nossa população.

Esses 50 pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada do tórax, abdome superior e crânio, para fins de estadiamento clínico. Todas as tomografias foram revistas pelo autor principal e pelo mesmo radiologista no pré-operatório, sendo dada especial atenção ao estudo do mediastino. Linfonodos mediastinais maiores que 15mm foram considerados suspeitos. Imediatamente antes da toracotomia, todos foram submetidos à mediastinoscopia. Para conhecer a posição dos linfonodos e o real alcance da mediastinoscopia, a dissecação dos planos foi marcada com injeções de corante (azul de metileno), para posterior identificação durante a toracotomia. Foram colhidas biópsias de todos os linfonodos identificados e estes, tingidos com o corante. Durante a toracotomia, após a ressecção pulmonar compatível com cada caso, foi feito esvaziamento mediastinal radical, segundo a técnica descrita por Naruke<sup>(16)</sup>.

Os linfonodos identificados na tomografia foram localizados na mediastinoscopia e na toracotomia. Foram medidos

a fresco, imediatamente após a ressecção, e submetidos a exame histológico, determinando um padrão de certeza, que foi comparado com os achados da tomografia e da mediastinoscopia.

## RESULTADOS

**Tomografia** – A avaliação das 50 tomografias do tórax mostrou que 27 pacientes não apresentavam linfonodos suspeitos. Os outros 23 pacientes mostravam linfonodos mediastinais maiores que 15mm; em 18, tais linfonodos eram homolaterais ao tumor, classificados clinicamente como N2, e nos outros 5, os linfonodos eram contralaterais, classificados como N3.

**Mediastinoscopia** – A mediastinoscopia pré-operatória foi positiva em 7 pacientes. Identificou linfonodos comprometidos homolaterais ao tumor em 6 pacientes e contralaterais em 1. Nos outros 43 pacientes a mediastinoscopia identificou linfonodos, cuja histologia, através de cortes pela técnica de congelamento, não evidenciou neoplasia.

**Operação** – A cirurgia determinou o estadiamento definitivo, sendo a amostra final de comparação. Na análise de nosso material, a operação mostrou que 17 pacientes tinham linfonodos mediastinais comprometidos e 33 apresentaram o mediastino livre.

Através do esvaziamento mediastinal feito nos 50 pacientes, foram ressecados 638 linfonodos no total, que foram divididos em 4 grupos, de acordo com seu tamanho. Desse total, 329 (51,5%) tinham até 10mm em seu maior diâmetro (grupo I); outros 211 (33,0%) tinham entre 11 e 20mm (grupo II); 52 (8,1%) linfonodos tinham entre 21 e 30mm (grupo III); e 46 (7,2%) eram maiores que 31mm (grupo IV). A tabela 1 mostra o número total de linfonodos, o número de linfonodos comprometidos em cada grupo e a percentagem de comprometimento.

Grupo	Nº total de linfonodos	Nº de linfonodos comprometidos	% comprometimento
I	329	10	3,03%
II	211	11	5,21%
III	52	12	23,07%
IV	46	12	26,08%

**Comparação entre os métodos de estadiamento** – Considerando que a presença de qualquer linfonodo comprometido classifique o mediastino como positivo ou como negativo (N0/N1 ou N2), independente da posição das cadeias, e considerando as possibilidades de falso-positivo e

falso-negativo, obtivemos os determinantes mostrados nas tabelas 2 e 3.

		Cirurgia (linfonodos acometidos)		
		Sim	Não	Total
TC Linfonodos aumentados	Sim	11	12	23
	Não	6	21	27
	Total	17	33	50

		Cirurgia (linfonodos acometidos)		
		Sim	Não	Total
Mediastinoscopia Linfonodos acometidos	Sim	7	0	7
	Não	10	33	43
	Total	17	33	50

Esses números permitiram o cálculo da sensibilidade, especificidade, acurácia e dos valores preditivos dos métodos diagnósticos. Com relação à tomografia computadorizada, obtivemos os seguintes índices:

Sensibilidade	64,7%
Especificidade	63,6%
Acurácia	64%
Valor preditivo positivo	47,8%
Valor preditivo negativo	77,7%

Com relação à mediastinoscopia, obtivemos:

Sensibilidade	41,1%
Especificidade	100%
Acurácia	80%
Valor preditivo positivo	100%
Valor preditivo negativo	76,7%

## DISCUSSÃO

Este estudo confirma o fato de que existe relação direta não linear entre o tamanho dos linfonodos e a invasão neoplásica. Linfonodos de até 2cm de diâmetro têm baixa probabilidade de ser neoplásicos (3% para linfonodos de até 1cm e 5% para linfonodos entre 1 e 2cm). A partir de 2cm,

a probabilidade aumenta significativamente, mas, ainda assim, é baixa, se comparada com os dados internacionais (23% para linfonodos entre 2 e 3cm e 26% nos maiores que 3cm). Estudos semelhantes em populações japonesas, européias e norte-americanas apresentam resultados semelhantes para linfonodos menores que 10mm (abaixo de 5% de probabilidade); porém, a partir de linfonodos maiores que 20mm, a probabilidade de encontrar lesões neoplásicas sobe para acima de 80% (tabela 4).

**TABELA 4**  
**Incidência de metástases em linfonodos mediastinais**  
**identificados pela TC (separados por grupos de tamanho**  
**conforme a tabela 1), segundo diversos autores**

Autor	Número	% comprometimento			
		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
Whitlesey, 1988	138	2,7	31,8	69,6	–
McKenna, 1985	102	3,2	25,6	75	100
Whaten, 1990	56	21	40	82	–
Fernandez, 1992	50	3,03	5,2	23	26

É importante ressaltar que se encontrou diferença estatisticamente significativa entre os números absolutos de linfonodos obtidos no esvaziamento mediastinal dos pacientes com tumores centrais e periféricos. Por outro lado, é nítida a influência dos tumores centrais na adenopatia mediastinal caracterizada nos grupos III e IV, ou seja, linfonodos maiores que 21mm (76 contra 22,  $p < 0,05$ ). Eram maiores que 20mm 20% dos linfonodos ressecados em pacientes com tumores centrais, contra apenas 9% dos linfonodos ressecados nos portadores de lesões periféricas. Isso é devido à tendência obstrutiva desses tumores, que dificultam a drenagem de secreção, levando a infecções e provocando adenopatia inflamatória nos territórios linfáticos. Dos 74 linfonodos maiores que 21mm associados a tumores centrais, 20 (26,3%) eram neoplásicos. Dos 24 linfonodos maiores que 21mm associados a lesões periféricas, 4 (18%) eram neoplásicos. A análise desses dados mostra que não há diferença estatisticamente significativa entre linfonodos comprometidos em tumores centrais e periféricos.

A baixa probabilidade de acometimento neoplásico encontrada mesmo nos linfonodos maiores explica a baixa especificidade (63%) e acurácia (64%) da tomografia. Embora a sensibilidade da mediastinoscopia seja semelhante à da TC, sua especificidade é de 100%. Por isso, acreditamos que a associação dos métodos seja útil para incrementar a positividade do estadiamento.

A mediastinoscopia apresenta sensibilidade baixa – a diferença estatística entre a sensibilidade da tomografia (63%) e a da mediastinoscopia (41%) não é estatisticamente significativa – contra alta especificidade. O estudo do trajeto da

mediastinoscopia durante a toracotomia explica essa situação. A mediastinoscopia identificou linfonodos das cadeias 2, 4 e 10, bilateralmente, que são as regiões onde a tomografia também é mais sensível. Sabemos que as cadeias 5, 6, 8 e 9 são inacessíveis à mediastinoscopia, e a cadeia 7 só é visível quando o linfonodo é suficientemente grande para ultrapassar o plano da parede anterior da traquéia. Essa limitação reforça ainda mais a necessidade de proceder à mediastinoscopia nos casos em que há adenopatia mediastinal das cadeias 2, 4 e 10<sup>(17)</sup>.

## CONCLUSÕES

O tamanho dos linfonodos mediastinais, que pode ser medido com precisão pela tomografia computadorizada, não é um parâmetro confiável para indicar invasão neoplásica nem para definir com certeza o estágio N2 ou N3 no câncer do pulmão. A comprovação histológica é fundamental para o estadiamento preciso.

A mediastinoscopia tem sensibilidade semelhante à da tomografia, porém sua especificidade é de 100%, devendo ser usada para comprovar a etiologia de linfonodos mediastinais aumentados. Mesmo assim, a mediastinoscopia não é eficiente para avaliar as cadeias 5, 6, 7, 8 e 9 e, portanto, o estadiamento mediastinal correto exige o esvaziamento linfático durante a toracotomia.

## REFERÊNCIAS

- Hermanek P, Sobin LH. Union internationale contre le cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors. Lung tumors. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1987;70-73.
- American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC). Manual for staging of cancer. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 1988;115-121.
- Denoi PF. Enquete permanent dans les centres anticancereux. Bull Inst Nat Hyg 1946;1:70-75.
- American Joint Committee for Cancer Staging and end results reporting (AJCC). Clinical staging system for carcinoma of the lung. Philadelphia: Lippincott, 1973.
- American Thoracic Society. Clinical staging of primary lung cancer. Am Rev Respir Dis 1993;64:659-654.
- Bains MS. Surgical treatment of lung cancer. Chest 1991;100:826-837.
- Libshitz HI. Computed tomography of mediastinal lymph nodes in lung cancer: is there a state of the art? AJR 1983;141:1081-1085.
- Genereux GP, Howie JL. Normal mediastinal lymph node size and number: CT and anatomic study. AJR 1984;142:1095-1100.
- Kaplan DK. Mediastinal lymph node metastases: is size a valid criterion? Thorax 1992;47:332-333.
- Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986;89(Suppl):2255S-2335S.
- Harken DH, Black H, Clauss R, Farrand RE. A simple cervicomediastinal exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease. N Engl J Med 1954;251:1041-1044.
- Carlens E. Mediastinoscopy. Chest 1959;36:342-346.
- Jolly PC, Hutchinson HC, Detterbeck F, Guyton SW, Hoffer B, Anderson RP. Routine computed tomographic scans, selective mediastinosco-

- py, and other factors in evaluation of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:266-271.
14. Fernandez A, Bammann RH, Delmonte VC, Junqueira AR, Jatene FB. Lymph node dimensions are not a reliable criteria concerning metastatic invasion in lung cancer. *Lymphology* 1996;29(Suppl):375-378.
  15. Benfield JR. The lung cancer dilemma. *Chest* 1991;100:510-511.
  16. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:832-839.
  17. Fernandez A, Bammann RH, Castro ACP, Junqueira AR, Jatene FB. Comparison between preoperative mediastinal staging and surgical findings in lung cancer. *Lymphology* 1996;29(Suppl):371-372.