



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO ABREU CHAVES

ESTADIAMENTO MEDIASTÍNICO DE CANCRO DO PULMÃO:
EBUS VS MEDIASTINOSCOPIA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL ROBALO CORDEIRO

DRA. DANIELA SOFIA MADAMA SANTOS SILVA

MARÇO / 2018

ESTADIAMENTO MEDIASTÍNICO DE CANCRO DO PULMÃO: EBUS VS
MEDIASTINOSCOPIA

Pedro Abreu Chaves

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Email: pedroxaves13@gmail.com

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
RESUMO	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	9
MATERIAIS E MÉTODOS	13
DISCUSSÃO.....	15
NEOPLASIA PULMONAR	15
<i>PREVALÊNCIA</i>	15
<i>CLINICA</i>	17
<i>PROGNÓSTICO</i>	19
ESTADIAMENTO.....	20
<i>EXAMES INICIAIS</i>	21
ESTADIAMENTO TUMOR PRIMÁRIO – ESTADIAMENTO T.....	23
<i>Estadio T1</i>	23
<i>Estadio T2</i>	23
Estadio T3.....	23
<i>Estadio T4</i>	23
ESTADIAMENTO M – METÁSTASES	24
ESTADIAMENTO N – NODULOS LINFÁTICOS	24
<i>Estadio N1</i>	24
<i>Estadio N2</i>	25
<i>Estadio N3</i>	25

<i>O estadiamento mediastínico é indicado em</i>	26
<i>Requisitos mínimos para estadiamento mediastínico</i>	26
REGIMES DE TRATAMENTO BASEADOS NO ESTADIAMENTO	27
MEDIASTINOSCOPIA.....	28
EBUS.....	29
<i>EBUS-TBNA & ROSE</i>	31
<i>EBUS-TBNA VS. EUS-FNA</i>	32
MEDIASTINOSCOPIA VS EBUS	33
<i>TAXAS DE COMPLICAÇÕES</i>	36
<i>CUSTO</i>	36
<i>CURVA APRENDIZAGEM</i>	37
<i>RE-ESTADIAMENTO</i>	37
PARADIGMA ACTUAL	38
CONCLUSÃO	40
AGRADECIMENTOS.....	41
BIBLIOGRFIA.....	42

ÍNDICE DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS

Tabela 1 - Acesso às diferentes estações ganglionares com diferentes técnicas.....	12
Tabela 2 - Sinais e sintomas provocados pelo tumor primário.	17
Tabela 3 - Sinais e sintomas provocados pela invasão intratorácica e sua relação com o contexto clínico.....	18
Tabela 4 - Sinais e sintomas provocados por invasão à distância.....	18
Tabela 5 - Síndromes paraneoplásicos associados à neoplasia pulmonar.....	19
Tabela 6 - Classificação TNM 7ª edição.....	22
Tabela 7 - Recomendações de tratamento de acordo com o estadiamento no caso de NSCLC.....	27
Tabela 8 - Material e características EBUS-TBNA.....	30
Tabela 9 - Concordância entre a ROSE e Citologia após EBUS-TBNA.	31
Tabela 10 - EBUS vs. EUS vs. EBUS + EUS.....	32
Tabela 11 - EBUS vs. Mediastinoscopia.....	33
Tabela 12 - Mediastinoscopia vs. EBUS + Mediastinoscopia.....	34
Tabela 13 - Alcance comparativo da EBUS com a mediastinoscopia nas diferentes estações ganglionares.....	35
Gráfico 1 - Processo de seleção de artigos para estudo.....	13
Gráfico 2 - Incidência Neoplásica, por sexo, ao longo dos anos.....	15
Gráfico 3 - Algoritmo para estadiamento e tratamento de NSCLC.....	38
Figura 1 - Distribuição e nomenclatura dos diferentes nódulos mediastínicos.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

E	Especificidade
EBUS	Ecoendoscopia endobrônquica
EBUS-TBNA	Punção aspirativa transbrônquica guiada por ecoendoscopia brônquica
EUS-FNA	Punção aspirativa por agulha fina guiada por ecoendoscopia
FDG	Fluorodesoxiglicose-F18
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
NSCLC	Carcinoma pulmonar de células não pequenas
PET	Tomografia por emissão de positrões
PET/TC	Tomografia por emissão de positrões-tomografia computadorizada
S	Sensibilidade
SCLC	Carcinoma pulmonar de células pequenas
SUV	Standardized Uptake Value
TC	Tomografia computadorizada
TEMLA	Linfadenectomia transcervical ampliada
TNM	Sistema de classificação tumoral – Tumor, Nódulos, Metástases
VAMLA	Linfadenectomia mediastinoscópica assistida por vídeo

RESUMO

A neoplasia pulmonar continua a ser a patologia oncológica mais mortífera a nível mundial apesar dos avanços nos métodos de diagnóstico e terapêuticas multimodais^{1,2}.

Os diferentes métodos diagnósticos são importantes para estadiamento mediastínico podendo avaliar se são indicados para resseção cirúrgica ou tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia³.

Pretendeu-se neste estudo a comparação dos dois principais métodos de estadiamento mediastínico: a ecoendoscopia endobrônquica (EBUS) e a mediastinoscopia.

Fez-se uma revisão bibliográfica numa escala temporal de 11 anos obtendo-se um total de 48 artigos elegíveis para análise.

A mediastinoscopia é até hoje considerada a *gold standard* e é um método invasivo que necessita de anestesia geral, permite a visualização direta do mediastino e a obtenção de biopsias. Por outro lado, a EBUS é uma técnica minimamente invasiva e mais recente que permite a recolha de imagens em tempo real e a biópsia de um maior número de estações ganglionares. Devido às menores taxas de complicações e boas precisões diagnósticas a EBUS ganhou popularidade na maioria dos centros hospitalares tornando-se num método de 1º linha na avaliação da invasão mediastínica. Contudo, a mediastinoscopia será usada em casos de dúvida diagnóstica.

PALAVRAS CHAVES: *Neoplasia; Pulmão; EBUS; Mediastinoscopia; Estadiamento mediastínico.*

ABSTRACT

Lung cancer continues to be the most deadly oncology pathology worldwide despite advances in multimodal diagnostic and therapeutic methods^{1,2}.

The different diagnostics methods are important to mediastinal staging and can be used in order to evaluate it if they are indicated for surgical resection or treatment with chemotherapy and/or radiotherapy⁴.

The aim of this study was to compare the two main methods of mediastinal staging: endobronchial echoendoscopy (EBUS) and mediastinoscopy.

A bibliographic review was carried out on a time scale of 11 years, obtaining a total of 48 articles eligible for analysis.

Mediastinoscopy is still considered a *gold standard* and is an invasive method that requires general anesthesia, allows the direct visualization of the mediastinum and the obtaining of biopsies. On the other hand, EBUS has been highlighted as a minimally invasive and more recent technique that allows the collection of real-time images and the biopsy of a larger number of ganglion stations. Due to the lower rates of complications and good diagnostic accuracy EBUS has gained popularity in most hospital centers, becoming a first-line method in the evaluation of mediastinal invasion. However, the mediastinoscopy is still used in cases of diagnostic doubt.

KEY WORDS: *Cancer; Lung; EBUS; Mediastinoscopy; Mediastinal staging.*

INTRODUÇÃO

A incidência de cancro do pulmão em Portugal estima-se em 41,19 por 100.000 habitantes no homem e de 11,04 por 100.000 habitantes na mulher. É o quarto mais prevalente atrás dos cancros da mama feminina, da próstata e do cólon. Por cada ano, a incidência aumenta 0.5 %².

A neoplasia pulmonar é dividida, histologicamente, em carcinoma de não pequenas células (NSCLC - *Non small cell lung cancer*) responsável por quase 85% dos casos enquanto que, o carcinoma de células pequenas do pulmão (SCLC - *Small cell lung cancer*) é responsável pelos restantes⁴.

Nestes pacientes o diagnóstico diferencial com outras patologias é desafiante, mas fundamental para uma abordagem diagnóstica e terapêutica corretas. Em casos de NSCLC o estadiamento mediastínico permite estadiar a doença sendo um indicador de prognóstico².

Apesar de um estudo completo para exclusão de metástases ser importante, a presença ou não de metastização ganglionar é um dos fatores mais importantes para o prognóstico em NSCLC. A presença de células neoplásicas a nível mediastínico poderá fazer a diferença no estadiamento de tumores, colocando-os em estadio IIIA ou IIIB e consequentemente se são indicados para resseção cirúrgica ou tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia³.

Atualmente, vários métodos estão disponíveis para estudo do mediastino. Métodos imagiológicos como tomografia computadorizada (TC), com sensibilidade (S) de 55% e especificidade (E) de 81%, tomografia por emissão de positrões (PET) com S de 80% e E 88%^{5,6} podem indicar o tamanho e a atividade metabólica, mas estão associados a altas taxas de falsos positivos (FP) e baixas taxas de S e E requerendo sempre de uma confirmação histológica ou citológica⁷.

A mediastinoscopia foi introduzida por Carlens em 1959, e é atualmente considerado o método *gold standard*^{6,8,9} para o estadiamento mediastínico. Tornou-se popular na década de

60¹⁰ e consiste numa incisão supraesternal de aproximadamente 2 a 3cm¹¹. A dissecação dos planos segue através dos planos pretraqueais até à carina. O mediastinoscópio é então introduzido permitindo visualizar, através de vídeo ou diretamente, as estações ganglionares de 1R, 1L, 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R, 10L⁷. Mediastinoscopia anterior (Chamberlain), uma variante desta técnica, poderá ser usada para aceder as estações 5 e 6^{7,12}.

Com a apresentação da mediastinoscopia assistida por vídeo (VAM) foi possível a introdução da linfadenectomia mediastinoscópica assistida por vídeo (VAMLA) e a linfadenectomia transcervical ampliada (TEMLA), mais sensíveis em detetar doenças N2/N3 mas associadas a maior risco de complicações¹².

O uso da VAM permite melhor visualização e um melhor acesso a nódulos da estação 7⁴, taxas menores de lesão do nervo laríngeo recorrente e hemorragia pós-operatória. Além disso, melhora os níveis de sensibilidade 90% e diminui os falsos negativos (FN) 7% comparando com a mediastinoscopia tradicional (S -80% e FN -10%)¹³.

As contraindicações à realização da mediastinoscopia incluem radioterapia e mediastinoscopia prévia, artrite na região cervical e síndrome da veia cava superior^{6,12}.

Complicações são raras e abrangem pneumotórax, lesão do nervo laríngeo recorrente ou da estrutura traqueal/esofágica bem como lesão vascular (artéria pulmonar direita, veia ázigos, veia cava superior e artéria innominata) com morbilidade geral de 1,07% e mortalidade de 0,08%^{7,12}.

Outra técnica usada para estadiamento mediastínico foi descrita pela primeira vez por Hürter e Hanrath, em 1990. A ecoendoscopia endobrônquica (EBUS) consiste na introdução de uma sonda de ultrassom num broncoscópio para a visualização de tumores mediastínicos e pulmonares¹⁴.

Existem dois tipos de EBUS: Sonda radial (EBUS-SR) e a sonda convexa (EBUS-SC),^{14,15} esta última descrita pela primeira vez por Yasufuku *et al.* em 2004, que adaptou a

técnica e descreveu os seus primeiros estudos em biópsias de gânglios mediastínicos para o estadiamento de neoplasias pulmonares¹⁴.

Segura e minimamente invasiva, ganhando popularidade na última década¹⁶, permite a fácil exploração da maioria das estações ganglionares. A preparação abrange procedimentos simples semelhantes a uma broncoscopia. É realizada sedação e ventilação espontânea sobre a observação de um anestesiológico. A anestesia costuma ser local com a nebulização de lidocaína^{9,15}.

Posteriormente é introduzida uma sonda, via oral, com um ultrassom integrado. Possibilita assim a visualização de imagens em tempo real da árvore brônquica, e estruturas adjacentes, e a punção aspirativa transbrônquica guiada por ecoendoscopia brônquica (EBUS-TBNA - *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration*).

Outra técnica, com os mesmos princípios, será o acesso pela via esofágica e a colheita de biópsias: a punção aspirativa por agulha fina guiada por ecoendoscopia (EUS-FNA - *Esophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration*)¹². Ambas muito equivalentes, os termos técnicos diferem especialmente na acessibilidade às estações ganglionares.

O acesso às estações 1R, 1L, 2R, 2L, 3P, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L, (3A ocasionalmente quando grandes) é feito principalmente pela EBUS-TBNA⁷.

EUS-FNA permite a visualização e punção dos nódulos 2R, 2L, 3P, 4L, 5, 7, 8, 9 e gânglios celíacos bem como colheitas de material do lobo esquerdo do fígado e suprarrenal esquerda⁷.

Tabela 1 - Acesso às diferentes estações ganglionares com diferentes técnicas

	EBUS	EUS	CM	MA
1	±	-	±	-
2R	+	±	±	-
2L	+	+	±	-
3A	-	-	-	-
3P	±	+	-	-
4R	+	-	±	-
4L	+	+	±	-
5	-	+	-	±
6	-	+	-	+
7	+	+	±	-
8	-	+	-	-
9	-	+	-	-
10	+	-	±	-
11	+	-	-	-

Legenda: MA – Mediastinoscopia anterior; CM – Mediastinoscopia cervical; EBUS – Ecoendoscopia brônquica; EUS – Ecoendoscopia esofágica. “+” Indica melhor exame de diagnóstico inicial com base na anatomia da estação; “±” Técnica que pode ser usada, mas não a recomendada. Adaptado de *Mediastinal Staging: Endosonographic Ultrasound Lymph Node Biopsy or Mediastinoscopy*⁷ (adaptado).

Não existem contraindicações específicas, sendo que as mais importantes estarão relacionadas com o alto risco hemorrágico e/ou a hipoxia grave¹⁴. É um procedimento seguro com complicações minor que incluem agitação, hemorragia no local de punção, vômitos e tosse^{14,15}. Pneumotórax iatrogénico, mediastinite⁶ e infeções são descritas, mas raras⁴.

Estas técnicas poderão igualmente ser utilizadas para diagnóstico de massas mediastínicas e/ou alterações ganglionares de causa desconhecida (incluindo linfomas) apesar de ser uma indicação mais debatida¹⁴.

O objetivo deste artigo de revisão é analisar as duas técnicas referidas, percorrendo-as e sintetizando-as nos seus aspetos mais relevantes, descritos na literatura, em relação à precisão do estadiamento, custos, vantagens e desvantagens entre outros. Far-se-á ainda referência à neoplasia pulmonar, métodos de estadiamento e consequente terapêutica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para realização do presente artigo de revisão foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados da *PubMed* e *Clinical key*, no dia 18/07/2017. Foram consultados, numa escala temporal de 11 anos (2017-2006), com os termos MESH: “*EBUS - Endobronchial ultrasound; Mediastinoscopy; Mediastinal Staging; Lung Cancer*”.

A pesquisa foi limitada a artigos de língua portuguesa e inglesa.

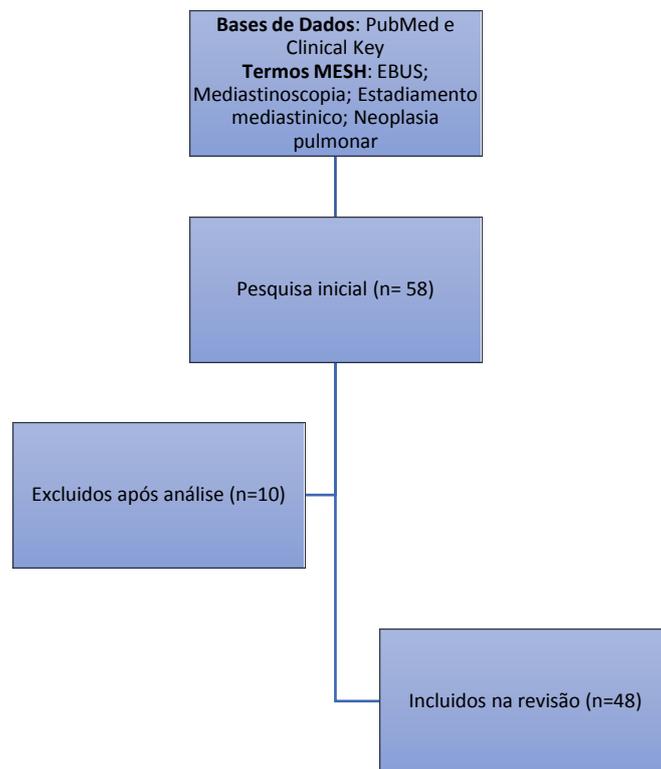


Gráfico 1 - Processo de seleção de artigos para estudo.

Foram obtidos um total de 58 artigos. Desses, foram excluídos n=10 por não satisfazerem os requisitos necessários: não abordar a neoplasia pulmonar (n=1), revisão editorial (n=2) e/ou exclusão com base na leitura do *abstract* (n=7).

Uma aprovação ética não foi necessária devido a tratar-se de um artigo de revisão de dados já publicados.

Para enquadramento e comparação de dados foi usada a classificação de estadiamento TNM. Utilizou-se a 7ª edição TNM publicada pela *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) and *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Atualmente existe uma 8ª edição publicada pelas mesmas entidades, mas esta só foi introduzida em janeiro de 2017 a nível internacional e em janeiro de 2018 nos Estados Unidos da América¹⁷ sendo que (até à data da pesquisa) não existiam estudos que se enquadrassem no âmbito deste artigo e que usassem a 8ª edição, limitando assim, a necessidade de recorrer à 7ª edição para um melhor estudo retrospectivo e viabilidade de dados num maior espaço temporal.

DISCUSSÃO

NEOPLASIA PULMONAR

PREVALÊNCIA

Como já anteriormente referido, a neoplasia pulmonar e as suas complicações são a principal causa de morte por doença oncológica a nível mundial¹³. Ocorre predominantemente em indivíduos com idade entre 50 e 70 anos. É mais comum em homens do que em mulheres¹⁸.

O carcinoma pulmonar de células não pequenas (NSCLC) é responsável por quase 85% de todas as neoplasias pulmonares⁴. Este, a nível mundial, é o segundo mais diagnosticado em homens e mulheres. Perde para o cancro da próstata e mama, respetivamente (Gráfico 2).

Dados referentes aos Estados Unidos reportam incidências de 86.5/100.000 nos homens em 1984 com uma descida gradual, paralela às campanhas de controlo tabágico, de 69.1/100.000 em 1997. Nas mulheres tem aumentado durante a década de 90 atingindo 43.1/100.000.

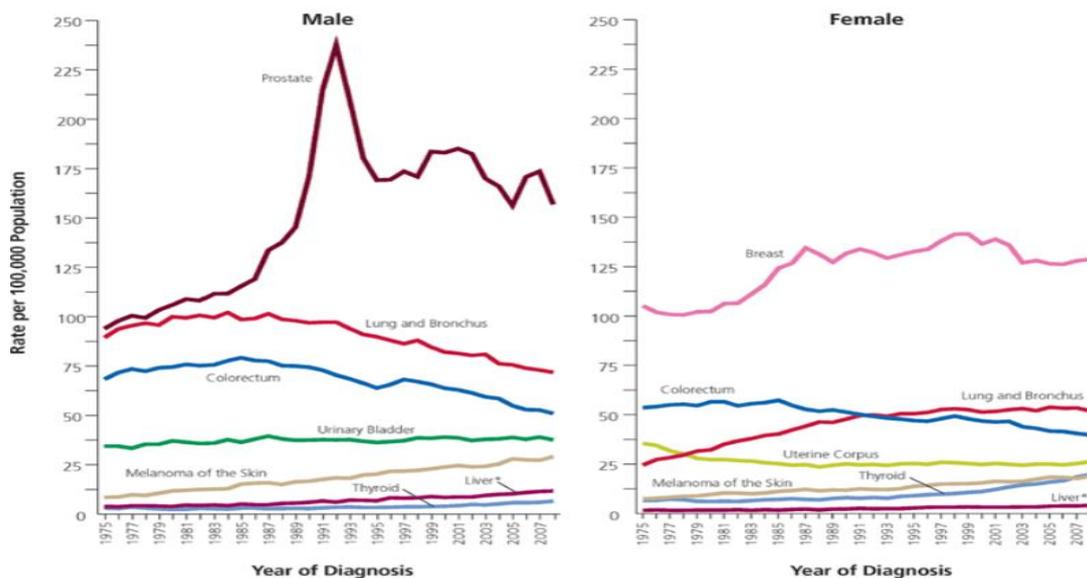


Gráfico 2 - Incidência Neoplásica, por sexo, ao longo dos anos (1975-2008). Retirado de Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer Statistics* (adaptado).

Os fatores de risco, são vários, e incluem o tabagismo sendo que cerca de 85% a 90% dos pacientes tiveram contacto direto com este e que o consumo passivo poderá explicar também 1,6% destas ocorrências¹⁹. O risco ocupacional com agentes carcinogénicos, tais como arsénio e asbetos, são responsáveis por 2% a 9%²⁰. Consumo de álcool e a poluição atmosférica são também fatores para a carcinogénese. Um estudo recente feito por Freudenheime *et al.*²¹ demonstrou que um consumo de cerca de 30g/d de álcool aumenta sensivelmente a incidência, comparativamente com indivíduos com consumo de 0g/d, e a poluição atmosférica é responsável por 11% de todos os cancros do pulmão na população europeia¹⁹.

O papel da suscetibilidade genética ainda não é claro, mas é sabido que portadores do gene TP53 apresentam três vezes mais probabilidade de desenvolverem uma neoplasia pulmonar ao longo da sua vida¹⁹. Outros estudos demonstram que variações em EGFR (*epidermal germline growth factor receptor*) são encontradas em casos familiares de NSCLC^{19,22}.

As mutações do gene *ras* ocorrem quase que exclusivamente no adenocarcinoma e são encontradas em 30% desses casos. Essas mutações não foram identificadas em adenocarcinomas que se desenvolveram em pessoas que não fumam. A mutação K-*ras* parece ser um fator prognóstico independente¹⁸.

CLINICA

Aproximadamente 85% dos pacientes com neoplasia do pulmão estarão sintomáticos na altura do diagnóstico²⁰.

Os sintomas podem ser causados pelo tumor primário (por exemplo, tosse, hemoptises) disseminação intratorácica (Síndrome de Horner, obstrução da veia cava superior) e metástases à distância (dor óssea). As tabelas 2, 3 e 4 resumem esses sintomas.

A sintomatologia pode também ter origem em síndromes paraneoplásicas (Tabela 5). Cerca de 10% dos pacientes com cancro pulmão apresentam síndromes paraneoplásicas e essa taxa será maior em pacientes com SCLC sendo que o melhor tratamento será o tratamento da neoplasia subjacente^{18,23}.

Dois sintomas individuais que aumentam a probabilidade significativamente de suspeita de neoplasia pulmonar são o hipocratismo digital e a hemoptise²³⁻²⁵. Raramente a sintomatologia é única e os doentes apresentam-se com queixas múltiplas de anorexia, perda ponderal, astenia, dispneia, dor torácica e tosse persistente.

Tabela 2 - Sinais e sintomas provocados pelo tumor primário		
Sinais/sintomas do tumor primário	<i>LR+</i>	<i>LR-</i>
Hipocratismo digital	55.0	0.96
Hemoptise	13.2	0.81
Perda ponderal	6.2	0.76
Anorexia	4.8	0.84
Dispneia	3.6	0.68
Dor torácica	3.3	0.52

Legenda: LR+: *Likelihood ratio* positivo; LR-: *Likelihood ratio* negativo. Adaptado e retirado de *Lung cancer: Diagnosis, treatment principles, and screening*²⁴.

Tabela 3 - Sinais e sintomas provocados pela invasão intratorácica e sua relação com o contexto clínico

Sinais/sintomas da invasão intratorácica	<i>Contexto clínico</i>
Redução murmúrio vesicular e dispneia	<i>Invasão maligna da pleura</i>
Redução sons cardíacos e alargamento da silhueta cardíaca	<i>Invasão maligna pericárdica</i>
Disfagia	<i>Paralisia do nervo frénico</i>
Elevação hemidiafragmática	<i>Síndrome da veia cava superior</i>
Disfonia	<i>Paralisia do nervo laríngeo recorrente</i>
Dor pleurítica	<i>Invasão da parede torácica</i>
Ptose palpebral, miose	<i>Síndrome Horner</i>

Adaptado e retirado de *Lung cancer: Diagnosis, treatment principles, and screening*²⁴.

Tabela 4 - Sinais e sintomas provocados por invasão à distância das células tumorais

Local	Sinal ou sintoma	<i>Frequência (%)</i>
Fígado	Fatiga, anorexia, hepatomegalia	<60
Ossos	Fratura, dor, elevação da fosfatase alcalina	<25
Gânglios linfáticos	Adenomegália	15 a 20
Cérebro	Cefaleias, convulsões, náuseas e vômitos, alterações do estado mental	<10

Adaptado e retirado de *Lung cancer: Diagnosis, treatment principles, and screening*²⁴.

Tabela 5 - Síndromes paraneoplásicas associadas à neoplasia pulmonar

Síndrome	Frequência (%)
Sistémico (Anorexia, perda peso, fadiga, febre, caquexia)	0 a 68
Hipocratismo digital	29
Hipercalemia	10 a 20
Hiponatremia	1 a 5
Encefalite paraneoplásica	0.2
Cushing	Raro

Adaptado e retirado de *Lung cancer: Diagnosis, treatment principles, and screening*²⁴.

PROGNÓSTICO

Vários fatores de prognóstico podem prever a sobrevivência do doente, mas o diagnóstico precoce e a possibilidade de tratamento cirúrgico são os que apresentam os melhores *outcomes*²⁶.

O prognóstico será melhor se a apresentação dos sintomas for causada pelo tumor primário e não pela doença metastática ou síndrome paraneoplásica. Também é melhor em estágios iniciais²⁴.

ESTADIAMENTO

O NSCLC é estadiado de acordo com o sistema TNM (Tabela 6), como inicialmente sugerido por Mountaine²⁷. Este, terá que ser preciso, rápido e multidisciplinar para permitir um correto tratamento. A divisão mais significativa é entre aqueles pacientes que são candidatos a tratamento cirúrgico e aqueles que podem beneficiar de quimioterapia, radioterapia ou ambos. A maioria dos pacientes em estadios IA, IB, IIA, IIB, IIIA beneficiará de resseção cirúrgica enquanto que em pacientes com doença avançada (estadios IIIB e IV), o tratamento com quimioterapia e radioterapia será mais indicado^{19,27}.

Coincidente com a avaliação do estadiamento anatómico deverá ser realizada uma avaliação do *performance status*. Permite determinar a capacidade de um paciente tolerar qualquer tratamento proposto e é um indicador de prognóstico. As duas escalas de *performance status* mais aplicadas são a escala de Zubrod e a escala de Karnofsky. Embora as suas definições sejam diferentes, os seus princípios gerais são os mesmos, com classificações baseadas no nível de atividade, independência nas atividades diárias e a severidade dos sintomas.

Para aqueles em que a resseção cirúrgica está indicada pode ser necessária uma avaliação adicional. São utilizados testes de tolerância à atividade física e à função pulmonar. Embora nenhum estudo da função pulmonar se tenha revelado ideal, o FEV1 e o teste de esforço cardiopulmonar são as medidas mais utilizadas²⁸.

EXAMES INICIAIS

A Radiografia torácica posto-anterior e lateral são os métodos mais comuns e os primeiros exames radiológicos no estudo de doença torácica²⁹. A radiografia torácica sugere o diagnóstico de neoplasia do pulmão, porém não permite a identificação histológica¹⁸.

Em casos que seja necessário um estudo mais minucioso é recomendado o uso de TC do tórax, com contraste, incluindo a visualização do abdômen superior, fígado e glândulas suprarrenais. Esta técnica pode ajudar não só no diagnóstico de uma massa, bem como a sua extensão e relações com estruturas adjacentes²⁹.

Os achados de TC e a apresentação clínica geralmente permitem uma diferenciação presumível entre NSCLC e SCLC.

A ressonância magnética (RM) é usada para melhor representação da relação entre as estruturas anatómicas e também para um estudo mais discriminado de tumores em contacto ou infiltrados na coluna vertebral. A PET/TC fornecerá informação metabólica sobre a lesão primária, nódulos mediastínicos e lesões à distância. A probabilidade de malignidade varia com o tamanho: 0-1% para nódulos <5mm, 6-28% para nódulos 5-10mm e 64-82% para nódulos >20mm.

A broncoscopia é o exame mais importante, particularmente em tumores centrais, apresentando taxas de precisão perto dos 100%⁴. Fornece um meio para a visualização direta do tumor, permite a determinação da sua extensão, da obstrução das vias aéreas e colheita de material.

A decisão de prosseguir uma broncoscopia diagnóstica para uma lesão suspeita no pulmão depende, em grande parte, da localização da lesão (central vs. periférica)¹⁸.

Tabela 6 - Classificação TNM 7ª edição

Tabela 6 - Classificação TNM 7ª edição															
M1a - Nódulo tumoral satélite (separado) no pulmão contralateral - Nódulos pleurais ou invasão pleural ou invasão pericárdica				<div style="text-align: center;"> <p>Estadio IV (Qualquer T, Qualquer N, M1)</p> <p>M1 ← Metástases à distância (M) → M0</p> </div>											
M1b - Metástases à distância															
E	SP	CL		SC	IPSL			Nódulos linfáticos (N)							
		H	M		M	H	PB								
•	•	•	•					N3	Estadio III B						
-	-	-	-	•	•			N2							
-	-	-	-	-	-	•	•	N1	Estadio III A						
-	-	-	-	-	-	-	-	N0	Estadio II A	II B					
Tumor primário (T)									T1a	T1b	T2a	T2b	T3	T4	
Tamanho									≤ 2 cm	> 2 cm ≤ 3 cm	> 3 cm ≤ 5 cm	> 5 cm ≤ 7 cm	> 7 cm Ou qualquer tamanho se um dos critérios de extensão estiver presente	Qualquer tamanho se um ou mais dos critérios de extensão estiverem presentes	
											Qualquer tamanho ≤ 7 cm se um ou mais critérios de extensão estiverem presentes*				
									Crítérios de extensão						
Nenhum; O tumor está rodeado por pulmão ou pleura visceral		Pleura visceral		Parede torácica***, diafragma, nervo frénico, pleura mediastinal e/ou pleura parietal pericárdica		Mediastino, traqueia, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, esófago, corpos vertebrais									
Nenhum		Nenhum		Nodulo(s) tumoral(ais) separados no mesmo lobo		Nodulo(s) tumoral(ais) separados num lobo ipsilateral diferente									

Legenda: * Um tumor com estas características é classificado como T2a se ≤ 5cm e T2b se > 5cm e ≤ 7cm; ** A extensão superficial inusual do tumor, limitada à parede brônquica, é considerada T1a qualquer que seja o tamanho e extensão ao brônquio principal; *** Incluindo tumores do sulco superior. **Estadio 0** – (Tis N0 M0) – Tis: *Carcinoma in situ*. **Carcinoma oculto** (Tx N0 M0) – Tx: Tumor é provado histologicamente, mas não imagiologicamente nem com broncoscopia. E – Escalenos; SP – Supraclavicular; H – Hilar; M – Mediastínicos; SC – Subcarinais; PB – Peribronqueais; CL – Contralateral; IPSL - Ipsilaterais. Adaptado de *Imaging in Lung Cancer Staging*³⁰.

ESTADIAMENTO TUMOR PRIMÁRIO – ESTADIAMENTO T

Estadio T1 - Tumores menores ou iguais a 3 cm de diâmetro máximo rodeados por pleura pulmonar ou visceral e lesões endobrônquicas sem invasão proximal a um brônquio lobar.

T1a: aqueles que são menores ou iguais a 2 cm, e os superiores a esses, mas menores ou iguais a 3 cm, são tumores em fase **T1b**.

Estadio T2 - Tumores maiores que 3 cm, mas menores ou iguais a 7 cm são tumores do estadio **T2a**; aqueles maiores que 5 cm, mas menores ou iguais a 7 cm são tumores em fase **T2b**. Os que se apresentem com invasão local da pleura visceral, com possíveis atelectasias e pneumonite obstrutiva que se estendem para a região hilar, mas que não envolvem todo o pulmão, são considerados tumores em estágio T2. As lesões endobrônquicas com mais de 2 cm distais à carina também pertencem a esta categoria.

Estadio T3 - Maiores que 7 cm. Nódulos tumorais separados, mas no mesmo lobo que as lesões primárias também estão na categoria T3. Lesões endobronquiais a menos de 2 cm da carina; tumores com invasão local da parede torácica, diafragma, pleura mediastinal e pericárdio parietal.

Estadio T4 - Os tumores do estadio T4 incluem os nódulos separados no mesmo pulmão, mas não no mesmo lobo em que a lesão primária, tumores de qualquer tamanho que demonstram invasão local do mediastino ou carina, traqueia, coração, grandes vasos, esófago ou corpos vertebrais. A presença de derrame pleural maligno, disseminação pleural ou doença pericárdica constitui doença metastática (M1a). Qualquer tipo de metástase à distância constituirá um tumor no estadio M1b^{30,31}.

ESTADIAMENTO M – METÁSTASES

A análise de metástases à distância é crucial, porque geralmente implica um mau prognóstico. É mais comum no pulmão, cérebro, fígado, glândulas suprarrenais e estruturas ósseas³¹. Ocorrem em cerca de 50% dos pacientes com NSCLC. Qualquer doença metastática é automaticamente designada em estadió IV e, com poucas exceções, é cirurgicamente irresecável.

A avaliação leva em consideração a história, exame físico, resultados laboratoriais e análise patológica. A avaliação inicial pela TC torácica, abrangendo o abdómen superior, permite um primeiro rastreio imagiológico. A RM para obtenção de imagens cerebrais deve ser executada sempre que se suspeite de invasão cerebral ou na presença de doença IIIA ou B devido à provável presença de metástases assintomáticas apesar desta ser uma indicação mais controversa. As taxas de detecção de metástases à distância são maiores utilizando a PET/TC relativamente às anteriores descritas^{30,32,33}.

ESTADIAMENTO N – NODULOS LINFÁTICOS

O estadiamento mediastínico tem como principal propósito excluir com a maior das certezas e menor morbidade doença mediastínica visto que estes pacientes podem não beneficiar de cirurgia. Várias técnicas estão disponíveis para tal, incluído técnicas de imagem, endoscópicas e cirúrgicas³⁴. Complexa, e com limitações, é necessário, em primeiro lugar, um completo conhecimento da anatomia dos nódulos mediastínicos e a sua divisão em estações ganglionares (Figura 1).

Estadio N1 - Os gânglios nas regiões hilar, interlobar, lobar, segmentar e subsegmentar são considerados doença N1.

Estadio N2 - As regiões anatómicas afetadas incluem as regiões superiores paratraqueal, prévascular e retrotraqueal, inferior paratraqueal, subcarinais, paraesofágicos e pulmonar.

Estadio N3 - Os do lado oposto do tumor primário e todos os gânglios linfáticos significativamente maiores nas regiões supraclavicular ou escalenos ipsilateral ou contralateral são considerados doença N3^{30,31}.

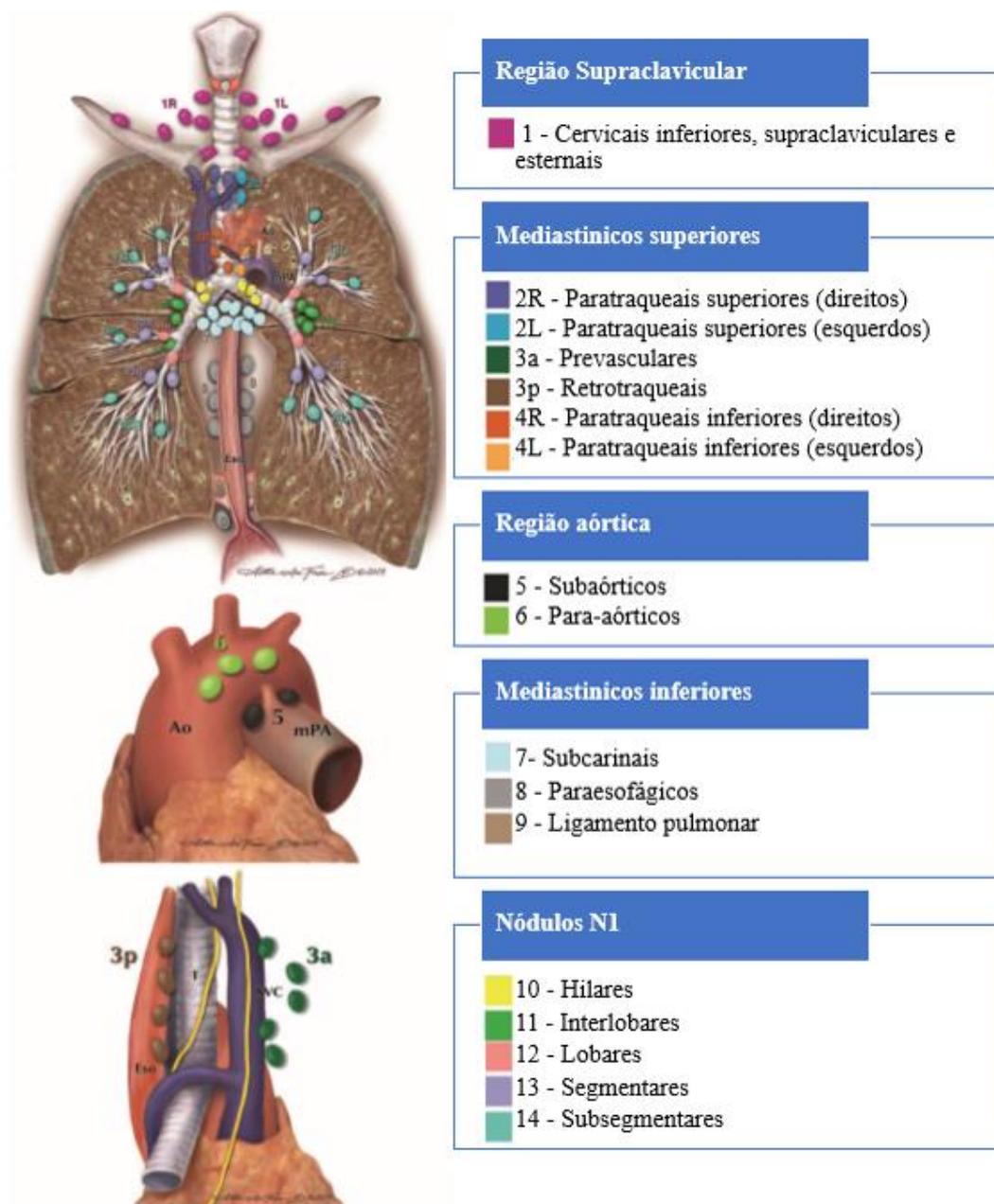


Figura 1 - Distribuição e nomenclatura dos diferentes nódulos mediastínicos. Retirado de *Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer*³³

O uso da TC como primeiro exame de imagem é indispensável, contudo as suas taxas de S e E de 55% e 81%, na deteção de doença mediastínica, respetivamente^{5,6} não são as ideais para confiar unicamente neste exame³⁴.

Em contraste a PET/TC com S de 80% e E de 88% indica tamanho e atividade metabólica^{5,6}. Nestes casos, a possibilidade de falsos positivos requiere que as anormalidades sejam confirmadas com biópsia. Apesar de tudo, numa primeira fase, estes exames permitem direcionar o método de biópsia, como discutido adiante neste artigo³⁵.

O estadiamento mediastínico é indicado em⁷:

- Tumores centrais ou periféricos >3cm;
- TC com nódulos linfáticos >1cm;
- PET com nódulos N1;
- PET com SUV (standardized uptake value) >2, mesmo que o nódulo <1cm.

Certas situações obrigam a um estadiamento mediastínico mesmo na normalidade dos exames de imagem tais como, tumores centrais, nódulos N1 positivos na TC, tumor primário com SUV<2 na PET.

Requisitos mínimos para estadiamento mediastínico

As *guidelines* do Jornal Europeu de Cirurgia Córdio-Torácica, revistas em 2014 por Leyn *et al.*³⁴ recomendam que pelo menos sejam obtidas amostras dos:

- Nódulos 4R e 4L (Paratraqueais direitos e esquerdos);
- Nódulos da estação 7 (subcarinais);
- Se presentes, as estações 2R e 2L (paratraqueais superior direito e esquerdo).

Estes autores acrescentam que, quando se tratam de tumores no campo pulmonar esquerdo as estações 5 e 6 também devem ser analisadas. O mesmo aplica-se às estações 8 e 9, sendo que a biópsia a estas estações pode estar indicada em caso de doença extracapsular (não ressecável) que apresente ser provável em exames de imagem anteriores.

REGIMES DE TRATAMENTO BASEADOS NO ESTADIAMENTO

A doença inicial, incluindo a doença do estadió IA, IB, IIA, IIB e, em alguns casos, IIIA, é considerada cirurgicamente ressecável com um possível papel para quimioterapia/radioterapia neoadjuvante e adjuvante.

Nos pacientes com doença no estadió IIB, a ressecção cirúrgica é considerada impraticável e a radioterapia/quimioterapia torna-se o tratamento primário.

Os que se apresentem com doença metastática são considerados no estadió IV e normalmente não são candidatos cirúrgicos, sendo as principais exceções pacientes com foco metastático adrenal ou cerebral solitário^{20,27,30}.

Tabela 7 - Recomendações de tratamento de acordo com o estadiamento no caso de NSCLC		
Estadio	Recomendação	Recomendações futuras
I	Ressecção cirúrgica	<i>Terapia adjuvante (quimioterapia/radioterapia ou combinação dos dois).</i>
II	Ressecção cirúrgica	<i>Terapia adjuvante (quimioterapia/radioterapia ou combinação dos dois).</i>
IIIA	Quimioterapia Ressecção cirúrgica em pacientes selecionados.	<i>Combinação dupla neoadjuvante para diminuição tumoral primária.</i>
IIB	Quimioterapia	<i>Combinação dupla neoadjuvante para diminuição tumoral primária.</i>
IV	Quimioterapia* Ressecção cirúrgica se metástase solitária com lesão primária ressecável.	<i>Combinações de quimioterapia.</i>

Legenda: *Quimioterapia apenas benéfica em pacientes com boa performance *status* e perda ponderal inferior a 10%. Retirado e adaptado de *Validation of the lung cancer staging system revisions using a large prospective clinical trial databas*³⁶.

MEDIASTINOSCOPIA

Como já supracitado, foi introduzida por Carlens em 1959, é atualmente considerada o método *gold standard*^{6,8,9} para o estadiamento mediastínico. Permite visualizar, através de vídeo ou diretamente, as estações ganglionares (Tabela 1).

As amostras podem variar, sendo possível obter toda a estação ganglionar a pequenos fragmentos de nódulo ou o nódulo completo, fatores estes que são dependentes das características do doente e a experiência do cirurgião³⁵.

A principal limitação da mediastinoscopia é o não acesso às estações 5 e 6 (aortopulmonares e para-aortic). Um método complementar, a mediastinoscopia anterior (Chamberlain), permite contornar esta dificuldade. O acesso será feito no segundo ou terceiro espaço intercostal permitindo a colheita de material destas estações. Apesar de não existirem muitos estudos que confirmem a precisão desta técnica, quando combinada com a mediastinoscopia pode apresentar sensibilidades de 87%³.

Importa referir que, este método que é realizado durante aproximadamente 5 décadas apresenta, com os casos descritos na literatura, taxas baixas de mortalidade (0,08%) e morbidade (1,07%)^{6,7,12}.

Schipper *et al.*³⁵ analisou 2145 pacientes que foram submetidos a mediastinoscopia na Universidade de Duke. Desses, 23, experienciaram complicações tais como: disfunção das cordas vocais (0,55%), hemorragia (0,33%), lesão traqueal (0,09%) e pneumotórax (0,09%).

EBUS

Hürter e Hanrat descreveram, em 1990 o EBUS e normalmente utiliza uma sonda convexa (BF-UC180F; Olympus, Japão) num ultrassom integrado na parte distal de um broncoscópio¹⁴.

Antes de realizar este procedimento recomenda-se uma visualização da via aérea com uma broncoscopia flexível³⁵.

Normalmente, efetuada sob anestesia local e sedação, a sonda é introduzida via oral. Alguns investigadores preferem o uso de máscara laríngea ou tubo endotraqueal (tamanho >8) com recurso a anestesia geral. Apesar de não existir diferença na precisão diagnóstica usando anestesia geral ou local³⁷ o reflexo da “tosse” é mínimo durante anestesia geral, o que pode ser uma vantagem. A principal desvantagem é que o tubo endotraqueal faz com que o broncoscópio se situe na linha média criando dificuldades na sua manipulação³⁸.

Depois de introduzido por via oral, a sonda ultrapassa as cordas vocais e é direcionado para a estação ganglionar pretendida (Tabela 1).

As imagens são obtidas direcionando diretamente a sonda à parede brônquica ou usando um balão com solução salina. As características do instrumento são descritas na tabela 8.

O modo Doppler pode e deve ser utilizado para confirmar e identificar vasos sanguíneos adjacentes bem como a vascularização do nódulo³⁸.

A recolha de material para biópsias é realizada inserindo uma agulha específica de TBNA de calibre 21G-22G através do canal de trabalho.

Os espécimes histológicos obtidos são depois fixados em formol antes de serem enviados para o departamento de análise patológica³.

É um procedimento seguro com complicações em <1% dos casos. Com o crescimento rápido desta técnica são relatadas complicações tais como: Pneumotórax, infecções respiratórias, empiemas, abscesso pulmonar/mediastínico³⁴.

Tabela 8 - Material e características EBUS-TBNA	
Endoscópio	
Diâmetro da sonda	6.9 mm
Diâmetro do endoscópio	6.2 mm
Alcance	
	50°
Calibre da agulha	21, 22G
Tamanho do canal	2.2 mm

Retirado de *Relevance of endoscopic ultrasonography and endobronchial ultrasonography to thoracic surgeons*³⁸.

EBUS-TBNA & ROSE

A avaliação citológica rápida no local (ROSE) pode ser benéfica, uma vez que resulta em menos passagens de agulhas. Porém, a sua disponibilidade não tem um impacto significativo no diagnóstico da EBUS-TBNA³⁹.

Um estudo feito por Gilbert *et al.*⁴⁰ (Tabela 9) mostrou os resultados de concordância entre a ROSE e a citologia após um procedimento de EBUS-TBNA. Foram analisados 74 pacientes e biopsadas as estações 4R, 4L, 7, 10. No total existiu uma discrepância de 16,2% entre os dois métodos. Houve uma concordância completa (100%) com a citologia quando a ROSE foi positiva. Quando esta apresentava resultados negativos, os resultados foram concordantes entre valores de 85,7% a 100%.

Não há diferença na adequação da amostra ou no rendimento diagnóstico entre agulhas 21G e 22G no EBUS-TBNA; no entanto, as agulhas 21G estão associadas a menores passagens se a citologia no local estiver disponível⁴¹.

Este feedback rápido é útil, mas não necessário, especialmente em técnicos no início da sua formação pois permite uma otimização imediata da sua técnica¹².

Tabela 9 - Concordância entre a ROSE e Citologia após EBUS-TBNA			
Estação	N^a	Concordância	
		ROSE Positiva (%)	ROSE Negativa (%)
4R	29	100	92.9
4L	15	100	100
7	41	100	85.7
10R	20	100	100

Legenda: N^a – Número de pacientes. Retirado de *Should endobronchial ultrasonography be part of the thoracic surgeon's armamentarium?*⁴⁰ (Adaptado).

EBUS-TBNA vs. EUS-FNA

EBUS-TBNA e EUS-FNA são exames complementares com a principal diferença no nível de gânglios linfáticos que podem aceder (Tabela 1).

EUS-FNA acede aos gânglios paraesofágicos (estações 8, 9). Assim, a abordagem EBUS-TBNA e EUS-FNA combinada mostrou ter uma melhor sensibilidade e especificidade (Tabela 10) do que os procedimentos individuais sem aumento na taxa de complicações^{23,25,41}.

Herth *et al.*³⁷ demonstraram que tanto o EUS-FNA como o EBUS-TBNA podem ser realizados no mesmo procedimento por um único operador usando a mesma sonda.

Embora o custo não tenha sido abordado neste estudo, a realização dos dois procedimentos no mesmo tempo por um operador provavelmente resulta numa poupança económica de custos⁴².

Quando comparados entre si, a EBUS-TBNA foi relatada como um procedimento primário melhor no estadiamento endoscópico. O EBUS-TBNA também tem uma vantagem sobre o EUS-FNA na avaliação de adenopatias do mediastino do lado direito especificamente das estações 2R, 4R e 10R³⁹.

Tabela 10 - EBUS vs. EUS vs. EBUS + EUS			
	Sensibilidade	VPN	Especificidade
EBUS	72%	88%	91%
EUS	62%	85%	88%
EBUS + EUS	91%	96%	97%

Legenda: Adaptado de *Echo-endoscopic lymph node staging in lung cancer: An endoscopic alternative*⁴¹.

MEDIASTINOSCOPIA VS EBUS

Um teste *gold-standard* ideal deve conseguir obter amostras teciduais de todos os nódulos, apresentar alta sensibilidade, especificidade e um valor preditivo negativo. As taxas de complicações devem ser baixas e apresentar bom custo benefício⁷.

Apenas alguns estudos compararam mediastinoscopia vs. EBUS numa perspetiva controlada. Um estudo, analisando 153 pacientes com NSCLC, demonstrou que a EBUS-TBNA foi capaz de biopsiar um numero de nódulos equivalentes a mediastinoscopia e desses, 91% apresentaram resultados excelentes e semelhantes. Num ambiente controlado a EBUS-TBNA é equivalente a mediastinoscopia para o estadiamento mediastínico³⁸.

Um *et al.*⁴³ em 2015, efetuou um estudo com 127 pacientes com NSCLC elegíveis de estadiamento mediastínico.

Tabela 11 – EBUS vs. Mediastinoscopia		
	EBUS-TBNA	Mediastinoscopia
Sensibilidade	88%	81.3%
Especificidade	100%	100%
VPP	100%	100%
VPN	85.2%	78.8%

Legenda: Retirado de *Endobronchial Ultrasound versus Mediastinoscopy for Mediastinal Nodal Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer*⁴³.

Todos estes pacientes efetuaram EBUS-TBNA seguida de mediastinoscopia. Concluiu que, em termos comparativos, a EBUS-TBNA foi superior à mediastinoscopia em termos de performance de diagnóstico (Tabela 11). Acrescentam que, a EBUS-TBNA deverá ser utilizada como exame de primeira linha devido aos seus valores superiores de diagnóstico e ser menos invasiva.

Uma outra análise efetuada por Annema *et al.*⁴⁴ (Tabela 12) comparou o uso da mediastinoscopia solitariamente e o uso da EBUS seguida de mediastinoscopia, em 118 e 123 pacientes com NSCLC respetivamente. Chegou à conclusão que o estadiamento cirúrgico combinado com o ecoendoscopia apresenta melhores resultados e como tal será uma melhor abordagem.

Tabela 12 – Mediastinoscopia vs. EBUS + Mediastinoscopia		
Invasão nodal, N2/N3	Mediastinoscopia (n=118)	EBUS + Mediastinoscopia (n=123)
Sensibilidade	79%	94%
VPN	86%	93%

Legenda: Adaptado de *Mediastinoscopy vs. Endosonography for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer*⁴⁴.

Um outro estudo envolvendo 66 pacientes com NSCLC comparou o acesso e exatidão diagnóstica da EBUS com a mediastinoscopia relativamente às diferentes estações ganglionares acessíveis por ambos. Num total de 120 nódulos biopsados, Ernst *et al.*³⁷ conclui que a EBUS é superior ao equivalente cirúrgico. Neste estudo a EBUS apresentou S e E totais de 87% e 100%, respetivamente versus 68% e 100% obtidos na mediastinoscopia. Na totalidade dos 120 nódulos a EBUS acedeu a 109 (91%) e a mediastinoscopia 94 (78%). A EBUS apresentou melhores taxa diagnósticas nos nódulos das estações subcarinais e paratraqueais (Tabela 13).

Tabela 13 – Alcance comparativo da EBUS com a mediastinoscopia nas diferentes estações ganglionares

Estação	EBUS (%)	Mediastinoscopia (%)
2R e 2L	24/25 (96)	22/25 (88)
2R	12/13 (92)	11/13 (85)
2L	12/12 (100)	11/12 (92)
4R e 4L	45/54 (83)	40/54 (74)
4R	29/34 (85)	24/34 (71)
4L	16/20 (80)	16/20 (80)
7	40/41 (98)	32/41 (78)
Total	109/120 (91)	94/120 (78)
Resultado Patológico		
Malignos	64/74 (86)	49/74 (66)
Benignos	45/46 (98)	45/46 (98)

Legenda: *Diagnosis of Mediastinal Adenopathy - Real-Time Endobronchial Ultrasound Guided Needle Aspiration versus Mediastinoscopy*³⁷.

Além do mais, a EBUS-TBNA quando combinada com a EUS-FNA consegue aceder a um maior número de nódulos permitindo um diagnóstico completo de toda a região mediastínica³⁷.

TAXAS DE COMPLICAÇÕES

A taxa de complicações é relativamente superior na mediastinoscopia quando comparada com as técnicas endobrônquicas. A taxa de complicações da mediastinoscopia são de cerca de 2%, sendo que algumas são major, como já anteriormente referidas, e mortalidade de 0,08%. Por outro lado, a EBUS apresenta valores de 0.05% sendo que não existem casos de mortalidade descritos na literatura⁷.

CUSTO

Os custos atuais de ambos os métodos estão relacionados com o procedimento em si, uso de anestesia geral, dias de internamento e tratamento das complicações. A mediastinoscopia requer anestesia geral e um bloco operatório, contudo, usa equipamento que poderá ser reutilizável na maioria dos Hospitais. Em comparação, a EBUS não necessita de um bloco operatório nem o uso de anestesia geral mas as agulhas de biópsia utilizadas e balões não são reutilizados²⁶.

Os pacientes submetidos a Mediastinoscopia costumam ficar internados por uma noite por precaução sendo que esta recomendação pode variar de centro para centro. Os que são submetidos a EBUS costumam ter alta no mesmo dia^{3,6,45}.

Segundo Hedge *et al.*⁷ nos Estados Unidos, o custo total médio da mediastinoscopia, em 2016, era de 12.000\$ e o da EBUS 4.000\$.

Em 2009, Medford *et al.*⁴⁶ analisou vários estudos e comparou o custo-efetividade da mediastinoscopia com o EBUS. Concluiu que o uso da EBUS consegue diminuir entre 28 a 56% o uso da mediastinoscopia e conseqüentemente o custo do estadiamento mediastínico em meio hospitalar.

CURVA APRENDIZAGEM

Não existem *guidelines* específicas para o treino da EBUS. A Sociedade Respiratória Europeia recomenda um mínimo de 40 procedimentos supervisionados para ganho de competência inicial e de 25/ano para a manutenção da mesma¹⁴.

Koh *et al.*⁴⁷ demonstrou recentemente uma curva de aprendizagem menor para a EBUS.

RE-ESTADIAMENTO

Existe uma falta de evidência no que define o papel destas duas técnicas no re-estadiamento do mediastínico. Contudo, um estudo⁷, demonstra sensibilidades de 67% para a EBUS, mais baixa, explicando que este resultado se deve à fibrose e necrose após o tratamento de quimioterapia/radioterapia. Em comparação, a mediastinoscopia, nestas situações, apresenta sensibilidades de 70% a 80%.

Por outro lado, muitos cirurgiões não estão confortáveis em proceder a uma nova mediastinoscopia devido ao processo fibrótico dos tecidos, especialmente entre a traqueia e a artéria innominata⁴, ou pelo paciente não conseguir suportar uma intervenção cirúrgica⁷.

Todavia, quando praticada, o re-estadiamento com a mediastinoscopia apresenta taxas de especificidade 100% e valor negativo preditivo de 85%⁴.

É difícil propor uma recomendação neste grupo de pacientes devido ao elevado número de falsos positivos e falsos negativos apesar das diferentes metodologias disponíveis⁴. Porém a mediastinoscopia como técnica de re-estadiamento parece ser a mais eficaz na análise do envolvimento mediastínico e seleção de potenciais candidatos para cirurgia⁴.

PARADIGMA ACTUAL

Um dos problemas atuais será, como introduzir a EBUS no algoritmo de estadiamento. Yasufuku *et al.*³ propõem que pacientes com suspeita de NSCLC sejam estudados por TC. A ressecabilidade deverá ser um dos aspetos chave nesta primeira análise. Se ressecável, uma PET/TC é efetuada para o estudo de metástases à distância.

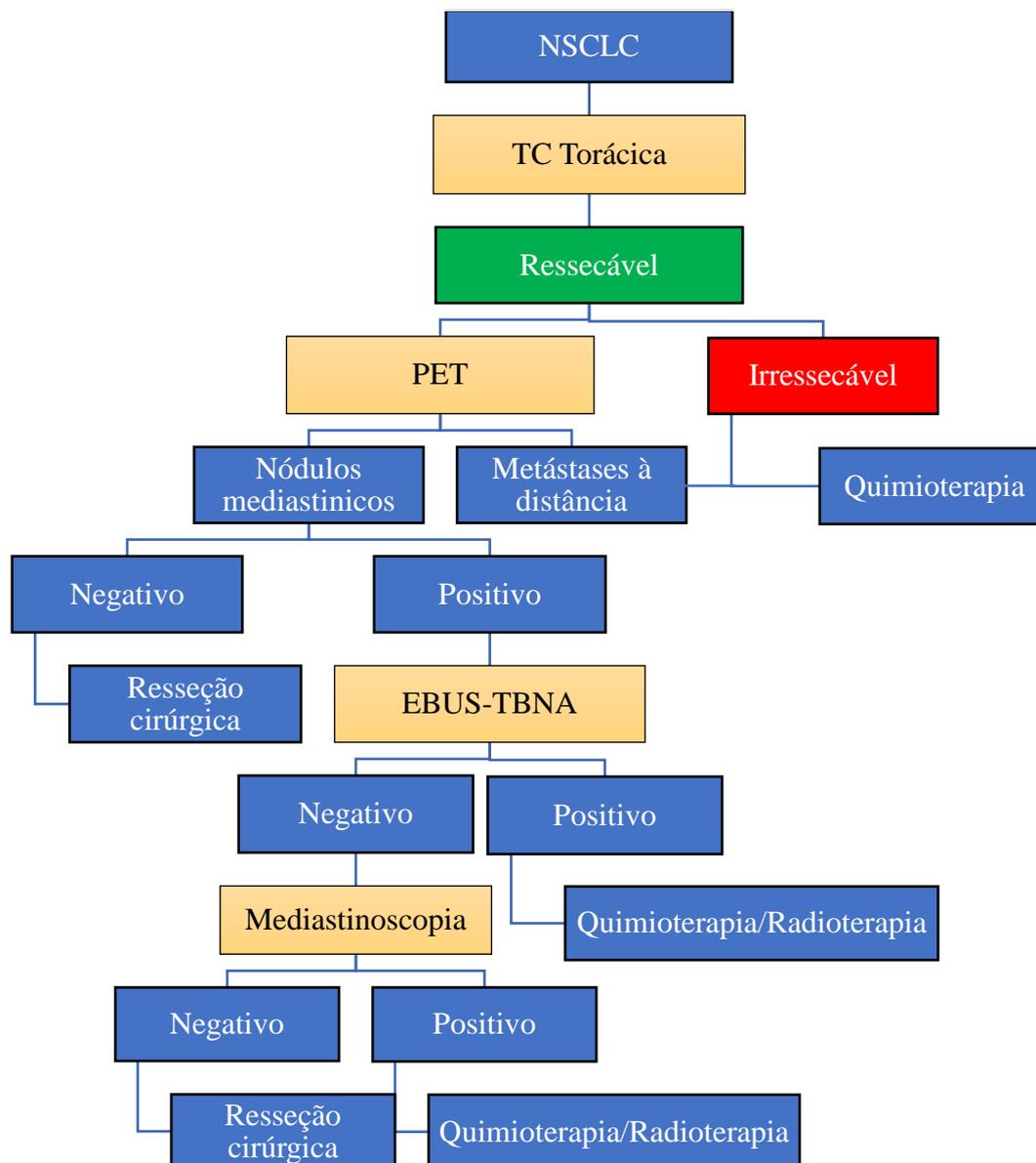


Gráfico 3 - Algoritmo para estadiamento e tratamento de NSCLC. Retirado de *Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: Invasive modalities*⁴.

Quando a PET evidencia envolvimento mediastínico, e exclui à distância, a EBUS-TBNA deve ser efetuada (Gráfico 3). Outro método endoscópico tal como a EUS-FNA pode ser necessária de acordo com a estação que se pretende analisar (Tabela 1).

A mediastinoscopia, e as suas variantes, são realizadas para confirmar a negatividade da EBUS-TBNA, conclusão que é confirmada por Verhagen *et al.*¹⁶. Neste estudo, os autores analisaram se uma mediastinoscopia é realmente necessária após um resultado negativo na EBUS. Concluíram que em pacientes com NSCLC a prevalência de metástases é de 19% após um resultado negativo na EBUS e como tal, a mediastinoscopia não deverá ser omitida nestes casos.

Outro estudo semelhante publicado por Defranchi *et al.*⁴⁸ chegou a valores de falsos negativos de 28% numa análise de 29 doentes, confirmando esta recomendação.

CONCLUSÃO

O estadiamento mediastínico desempenha um papel crucial na identificação do melhor tratamento em doentes com suspeita ou confirmação de neoplasia pulmonar sem metástases à distância.

Técnicas de imagem, tais como a TC, PET e PET-TC, são um passo importante na avaliação do envolvimento dos gânglios linfáticos mas, em última análise, não possuem a precisão diagnóstica necessária para tomar uma decisão terapêutica final.

Técnicas de estadiamento tais como a EBUS são recomendadas na maioria dos pacientes sem doença metastática à distância e em muitos casos também confirmam o diagnóstico de neoplasia pulmonar. A mediastinoscopia, considerada *gold standard*, é desafiada por estas técnicas mais recentes que agora são consideradas o método invasivo inicial na maioria dos doentes onde o estadiamento é necessário. Apesar disso, as técnicas ecoendoscópicas não foram inventadas para substituir a mediastinoscopia. Ambas devem complementar-se de uma forma competitiva.

A menor invasividade associada a uma redução de custos, altos valores preditivos negativos, excelentes sensibilidades diagnósticas, menores taxas de morbidade e o facto de ser um procedimento realizado em ambulatório, tornaram a EBUS um método mais atraente e inicialmente preferido. Contudo, são necessários mais estudos para determinar se a combinação destas duas modalidades pode melhorar a precisão do estadiamento clínico, levando a decisões de tratamento mais precisas, especialmente em casos em que o re-estadiamento seja necessário.

Em conclusão, este trabalho agrega a evidência científica mais recente das técnicas de estadiamento pulmonar, esperando assim que mais facilmente se atinjam melhores resultados diagnósticos e terapêuticos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, expressar os meus sinceros agradecimentos à minha orientadora, Dra. Daniela Madama pela sugestão do tema, por aceitar orientar esta tese, e por todo o apoio e empenho ao longo da sua realização, para além da confiança depositada no meu trabalho e disponibilidade absoluta.

Ao meu co-orientador, Prof. Doutor Carlos Cordeiro, agradeço a sua disponibilidade e profissionalismo e a oportunidade que me deu de trabalhar num tema tão pedagógico e num centro de Pneumologia conceituado - Centro de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Especial palavra aos meus pais que, com o seu apoio, confiança e amor incondicionais garantiram todas as condições, em todas as vertentes, para a realização desta Tese de Mestrado.

Aos meus irmãos, João e Sofia, por acompanharem-me em mais um objetivo de vida. A toda a restante família pela amizade e dedicação. Aos meus amigos, por todas as críticas, sugestões e comentários durante todo o processo.

BIBLIOGRFIA

1. Jemal A, Bray F, Ferlay J. Global Cancer Statistics: 2011. *CA Cancer J Clin.* 2011;49(2):1,33-64. doi:10.3322/caac.20107.Available.
2. Coutinho D, Oliveira A, Campainha S, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for nodal staging in non-small cell lung carcinoma. *Rev Port Pneumol.* 2017;23(2):85-89. doi:10.1016/j.rppnen.2016.12.006.
3. Yasufuku K, Fujisawa T. Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: Invasive modalities. *Respirology.* 2007;12(2):173-183. doi:10.1111/j.1440-1843.2007.01035.x.
4. Stamatis G. Staging of lung cancer: The role of noninvasive, minimally invasive and invasive techniques. *Eur Respir J.* 2015;46(2):521-531. doi:10.1183 /09031936. 00126 714.
5. Um S-W, Kim HK, Jung S-H, et al. Endobronchial Ultrasound versus Mediastinoscopy for Mediastinal Nodal Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(2):331-337. doi:10.1097/JTO.0000000000000388.
6. Gelberg J, Grondin S, Tremblay A. Mediastinal staging for lung cancer. *Can Respir J.* 2014;21(3).
7. Hegde PVC, Liberman M. Mediastinal Staging: Endosonographic Ultrasound Lymph Node Biopsy or Mediastinoscopy. *Thorac Surg Clin.* 2016. doi:10.1016/j.thorsurg.2016.04.005.
8. Berania I, Kazakov J, Khereba M, et al. Endoscopic Mediastinal Staging in Lung Cancer Is Superior to “Gold Standard” Surgical Staging. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(2):547-550. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.08.070.

9. Clementsen PF, Skov BG, Vilmann P, Krasnik M. Endobronchial Ultrasound-guided Biopsy Performed Under Optimal Conditions in Patients With Known or Suspected Lung Cancer May Render Mediastinoscopy Unnecessary. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2014;21(1):21-25. doi:10.1097/LBR.0000000000000028.
10. Ge X, Guan W, Han F, Guo X, Jin Z. Comparison of Endobronchial Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Video-Assisted Mediastinoscopy for Mediastinal Staging of Lung Cancer. *Lung*. 2015;193(5):757-766. doi:10.1007/s00408-015-9761-3.
11. Zhang R, Mietchen C, Krüger M, et al. Endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration versus transcervical mediastinoscopy in nodal staging of non small cell lung cancer: a prospective comparison study. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:51. doi:10.1186/1749-8090-7-51.
12. Block MI, Tarrazzi FA. Invasive mediastinal staging: Endobronchial ultrasound, endoscopic ultrasound, and mediastinoscopy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;25(3):218-227. doi:10.1053/j.semtcvs.2013.10.001.
13. Khoo KL, Ho KY. Endoscopic mediastinal staging of lung cancer. *Respir Med*. 2011;105(4):515-518. doi:10.1016/j.rmed.2010.11.012.
14. Guarize J, Pardolesi A, Donghi S, et al. Endobronchial ultrasound for mediastinal staging in lung cancer patients. *Multimed Man Cardiothorac Surg MMCTS / Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg*. 2014;2014(October). doi:10.1093/mmcts/mmu021.
15. Neupane N, Mosenifar Z. Endobronchial ultrasound. *Lung Cancer*. 2015;34 Suppl 2:S109-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11720750>.
16. Verhagen AF, Schuurbijs OCJ, Looijen-Salamon MG, Van Der Heide SM, Van Swieten HA, Van Der Heijden EHF. Mediastinal staging in daily practice: Endosonography, followed by cervical mediastinoscopy. Do we really need both?

- Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(5):823-828. doi:10.1093/icvts/ivt302.
17. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(1):356-359. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.08.138.
 18. Winston WT, Karim NA. Non-small cell lung cancer. *Oncologie.* 2013;15(7-8):1-31. doi:10.1007/s10269-013-2303-9.
 19. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-594. doi:10.4065/83.5.584.
 20. Mazzone PJ, Choi HK. Lung Cancer. 2009:1-17. doi:10.1136/bmj.1.5379.377-f.
 21. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2015;82(3):657-667. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155281>.
 22. Xinjun LI, Hemminki K. Inherited predisposition to early onset lung cancer according to histological type. *Int J Cancer.* 2014;112(3):451-457. doi:10.1002/ijc.20436.
 23. Park YS, Lee J, Pang JC, et al. Clinical implication of microscopic anthracotic pigment in mediastinal staging of non-small cell lung cancer by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Korean Med Sci.* 2013;28(4):550-554. doi:10.3346/jkms.2013.28.4.550.
 24. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: Diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician.* 2015;91(4):250-256.
 25. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung

- cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(8):1860-1867. doi:10.1016/j.ejca.2013.02.008.
26. Gilbert C, Yarmus L, Feller-Kopman D. Use of endobronchial ultrasound and endoscopic ultrasound to stage the mediastinum in early-stage lung cancer. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2012;10(10):1277-1282.
 27. Harders SW, Balyasnikowa S, Fischer BM. Functional imaging in lung cancer. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(5):340-355. doi:10.1111/cpf.12104.
 28. von Groote-Bidlingmaier F, Koegelenberg CFN, Bolliger CT. Functional Evaluation before Lung Resection. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):773-782. doi:10.1016/j.ccm.2011.08.001.
 29. Association AM. Five-Year Survival After Endosonography vs Mediastinoscopy for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer. *JAMA*. 2016:9-11. doi:10.1001/jama.2016.10349.
 30. Lababede O, Lin EC. Imaging in Lung Cancer Staging. 2016:1-13.
 31. UyBico SJ, Carol Wu BC, Robert Suh BD, Nanette BH. Lung Cancer Staging Essentials: The New TNM Staging System and Potential Imaging Pitfalls. *RadioGraphics*. 2010;30:1163-1181. doi:10.1148/rg.305095166.
 32. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: A systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(23):1753-1767. doi:10.1093/jnci/djm232.
 33. Koyama H, Ohno Y, Seki S, et al. Magnetic resonance imaging for lung cancer. *J Thorac Imaging*. 2013;28(3):138-150. doi:10.1097.

34. De leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ests guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2014;45(5):787-798. doi:10.1093/ejcts/ezu028.
35. Schipper P, Schoolfield M. Minimally Invasive Staging of N2 Disease: Endobronchial Ultrasound/Transesophageal Endoscopic Ultrasound, Mediastinoscopy, and Thoracoscopy. *Thorac Surg Clin*. 2008;18(4):363-379. doi:10.1016/j.thorsurg.2008.08.001.
36. Fibla JJ, Cassivi SD, Decker PA, et al. Validation of the lung cancer staging system revisions using a large prospective clinical trial database (ACOSOG Z0030). *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2013;43(5):911-914. doi:10.1093/ejcts/ezs520.
37. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJF. Diagnosis of Mediastinal Adenopathy—Real-Time Endobronchial Ultrasound Guided Needle Aspiration versus Mediastinoscopy. *J Thorac Oncol*. 2008;3(6):577-582. doi:10.1097/JTO.0b013e 3181753b5e.
38. Yasufuku K. Relevance of endoscopic ultrasonography and endobronchial ultrasonography to thoracic surgeons. *Thorac Surg Clin*. 2013;23(2):199-210. doi:10.1016/j.thorsurg.2013.01.016.
39. Vaidya PJ, Kate AH, Yasufuku K, Chhajed PN. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in lung cancer diagnosis and staging. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(1):45-53. doi:10.1586/17476348.2015.992784.
40. Gilbert S, Wilson DO, Christie NA, et al. Should endobronchial ultrasonography be part of the thoracic surgeon's armamentarium? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):413-418. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.09.042.

41. Hegde P, Liberman M. Echo-endoscopic lymph node staging in lung cancer: An endoscopic alternative. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(9):1063-1073. doi:10.1586/14737140.2015.1067143.
42. Harris C, Toloza E, Klapman J, Vignesh S, Rodriguez K, Kaszuba F. Minimally Invasive Mediastinal Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Control.* 2014;21(1):15-20. doi:10.1177/107327481402100103.
43. Um S-W, Kim HK, Jung S-H, et al. Endobronchial Ultrasound versus Mediastinoscopy for Mediastinal Nodal Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(2):331-337. doi:10.1097/JTO.0000000000000388.
44. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs Endosonography for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer. *Jama.* 2010;304(20):2245. doi:10.1001/jama.2010.1705.
45. Tournoy KG, De Ryck F, Vanwalleghem LR, et al. Endoscopic ultrasound reduces surgical mediastinal staging in lung cancer: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(5):531-535. doi:10.1164/rccm.200708-1241OC.
46. Medford ARL, Bennett J a, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(4):334-342. doi:10.1097/MCP.0b013e32832b8a45.
47. Koh MS, Tee A, Wong P, Antippa P, Irving LB. Advances in lung cancer diagnosis and staging: Endobronchial ultrasound. *Intern Med J.* 2008;38(2):85-89. doi:10.1111/j.1445-5994.2007.01469.x.
48. Defranchi SA, Edell ES, Daniels CE, et al. Mediastinoscopy in Patients With Lung Cancer and Negative Endobronchial Ultrasound Guided Needle Aspiration. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(6):1753-1757. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.06.052.