



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>CLÍNICA</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 Carls 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.

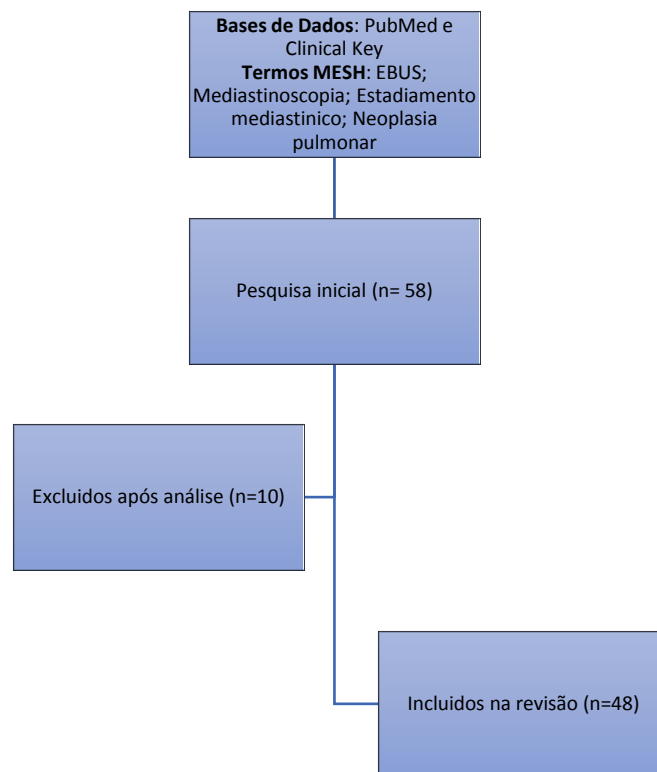


Gráfico 1 - Processo de seleção de artigos para estudo.

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.

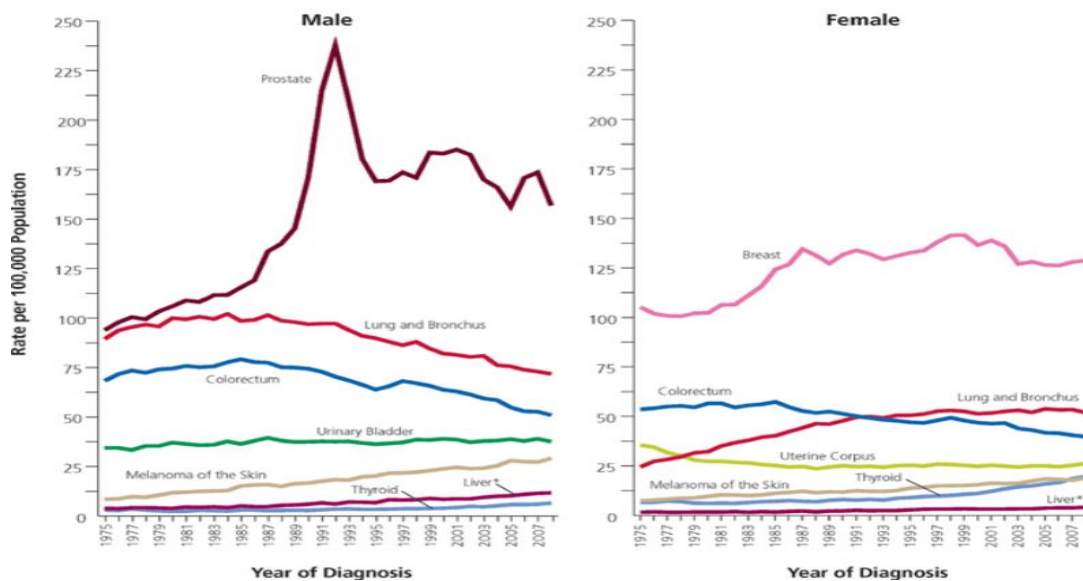


Gráfico 2 - Incidência Neoplásica, por sexo, ao longo dos anos (1975-2008). Retirado de Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer Statistics* (adaptado).

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
Hipercalcemia	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 ressecção 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 anatômico 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 ressecção 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> </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)									Estadio I A	I B	II A	II B		
									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
Critérios de extensão	Localização endobronquial								Sem extensão proximal ao brônquio lobar**	Brônquio principal ≥ 2cm distal da carina** Vs. Atelectasias ou pneumonia obstrutiva com extensão ao hilo, mas sem envolvimento total do pulmão	Brônquio principal < 2 distal da carina** Vs. Atelectasias ou pneumonia obstrutiva que envolva a totalidade do pulmão	Envolvimento da carina		
	Invasão local								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		
	Nódulos satélite								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, esôfago 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}.

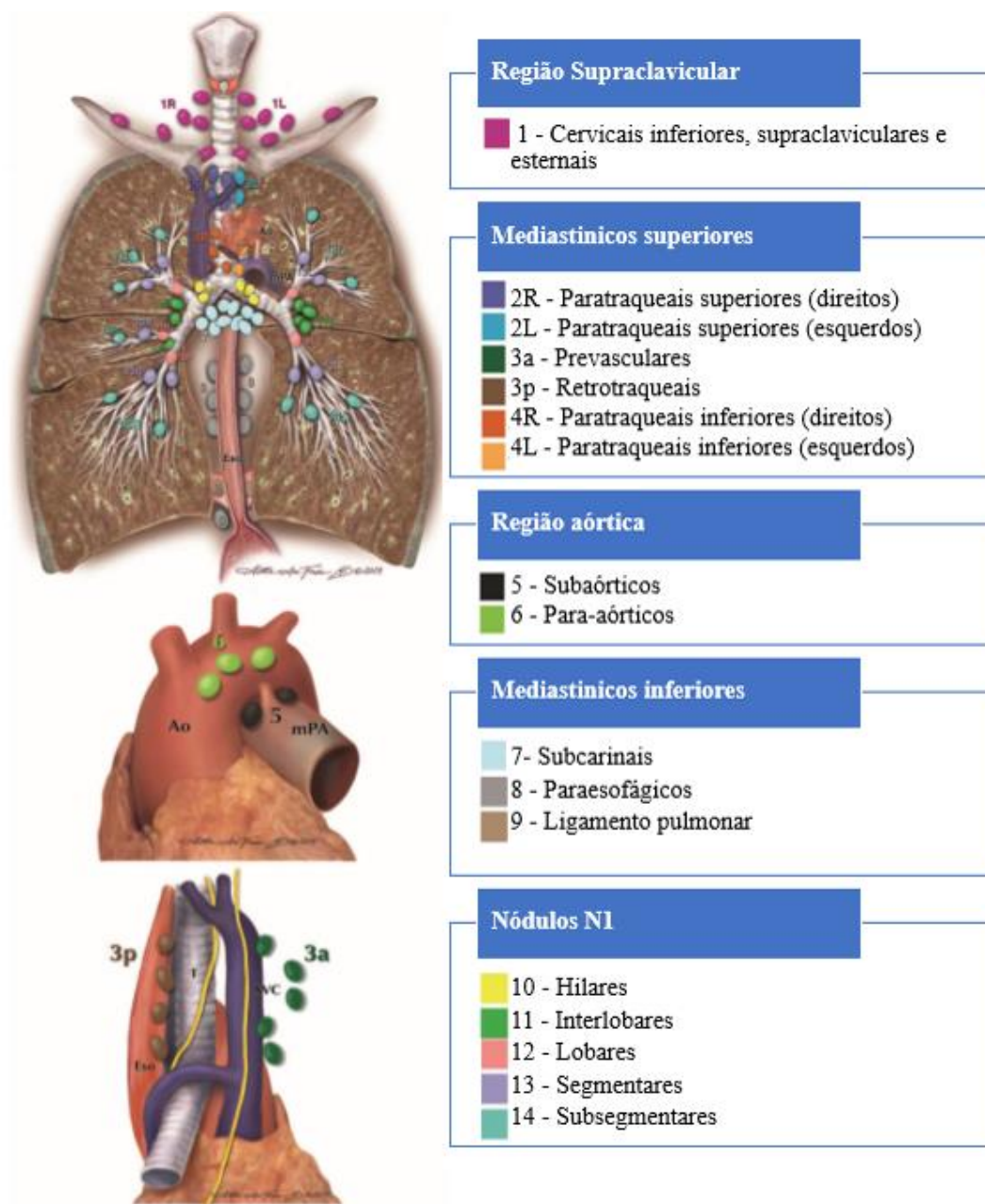


Figura 1 - Distribuição e nomenclatura dos diferentes nódulos mediastínicos. Retirado de *Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer*³³

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-aorticos). 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.

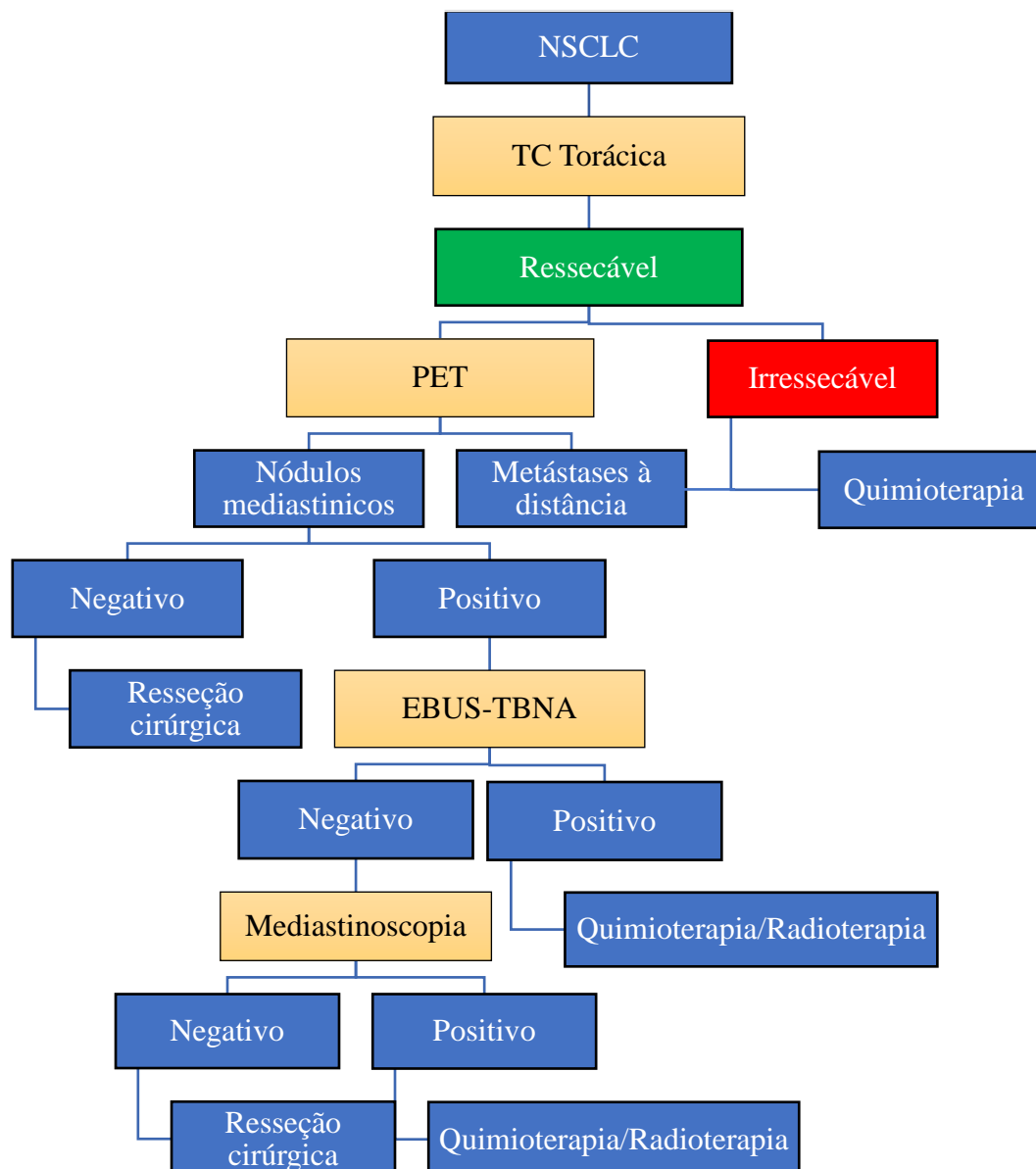


Gráfico 3 - Algoritmo para estadiamento e tratamento de NSCLC. Retirado de *Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: Invasive modalities*⁴.

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, Schuurbiens 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.