

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PNEUMOLOGIA

**AVALIAÇÃO DO MEDIASTINO NO CARCINOMA BRÔNQUICO:
COMPARAÇÃO ENTRE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA,
MEDIASTINOSCOPIA E TORACOTOMIA**

SAULO COCIO MARTINS FILHO

Orientador:

Prof. Dr. José da Silva Moreira

Co-Orientador:

Prof. Dr. José Antônio Lopes de Figueiredo Pinto

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração em Pneumologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do grau de Mestre em Medicina - Pneumologia

Porto Alegre, 1999

MARTINS FILHO, SAULO COCIO

AVALIAÇÃO DO MEDIASTINO NO
CARCINOMA BRONQUÍCI:
MÉDICO
1983A
1999MED
2000/249613-6
2000/01/17

1999/01/17

M386a Martins Filho, Saulo Cocio

Avaliação do mediastino no carcinoma brônquico: comparação entre tomografia computadorizada, mediastinoscopia e toracotomia / Saulo Cocio Martins Filho; orient. José da Silva Moreira; co-orient. José Antônio Lopes de Figueiredo Pinto. Porto Alegre:UFRGS, 1999.

Dissertação (Mestrado)—Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina (Área de concentração: Pneumologia)

Mediastino. 2. Mediastinoscopia. 3. Estadiamento de neoplasias. 4. Tomografia computadorizada por raios X. 5. Carcinoma broncogênico. 6. Estudo comparativo. 7. Toracotomia. I. Moreira, José da Silva. II. Pinto, José Antônio Lopes de Figueiredo. III. Título.

C.D.D. 616.27

C.D.U. 616.27: 616.233-006.6(043.3)

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
CRB10/196

DEDICATÓRIA

À minha esposa **Cláudia**, pela compreensão e carinho nos diversos momentos de ausência durante a confecção deste trabalho.

À minha amada filha **Mariana**, motivo e razão de tudo.

Ao meu pai **Saulo**, por seu exemplo e bravura que incentivam a seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é o resultado do estímulo e colaboração de diversas pessoas que, de uma forma ou de outra, ajudaram na minha formação profissional e pessoal, às quais dedico meu maior afeto e admiração, em especial

Ao Dr. José Antônio Lopes de Figueiredo Pinto, mestre e amigo, pessoa que me fez surgir o fascínio pela cirurgia torácica através de sua dedicação e inteligência.

Ao Dr. Jayme da Rocha Heck, exemplo de homem e médico, que me ensinou, não somente a agir profissionalmente, como a zelar pelo caráter.

Ao Dr. José da Silva Moreira, meu orientador, que acreditou neste desafio, e, com sua maneira simples e direta, tornou-o possível.

Ao Dr. Bruno Carlos Palombini, pelo incentivo inicial na busca do conhecimento científico.

Ao Dr. Jayme Oliveira Rios, pela sua amizade e incentivo nos momentos difíceis desta jornada.

Ao Dr. Carlos Henrique E. Barrios, pela valiosa colaboração e incentivo na realização desta dissertação de mestrado.

Ao Prof. Pedro Augusto Furasté, pela inestimável ajuda na padronização técnica do texto e revisão de linguagem.

Ao Prof. Mário Wagner, pela ajuda na análise estatística dos dados.

Ao Sr. Marco Aurélio da Silva que sempre me incentivou na realização deste trabalho e auxiliou nas diversas fases do curso de mestrado.

Aos membros integrantes do *Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital São Lucas da PUCRS*, local em que tive a singular oportunidade de aprender e admirar esta especialidade e que sempre será minha segunda casa.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABELAS	6
RESUMO	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	9
OBJETIVOS	30
PACIENTES E MÉTODOS	32
RESULTADOS	47
DISCUSSÃO	58
CONCLUSÕES	79
OBRAS CONSULTADAS	81
ANEXOS DE ESTATÍSTICA	104

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 . MAPA GANGLIONAR MEDIASTINAL PROPOSTO PELA <i>AMERICAN THORACIC SOCIETY</i>	34
FIGURA 2 . MATERIAL DE MEDIASTINOSCOPIA	39
FIGURA 3 . TÉCNICA DE MEDIASTINOSCOPIA	41
FIGURA 4 . TÉCNICA DE MEDIASTINOSCOPIA	42
FIGURA 5 . TÉCNICA DE MEDIASTINOSCOPIA	42
FIGURA 6 . TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX: REGIÕES 2R E 2L	56
FIGURA 7 . TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX: REGIÕES 4R E 5	57
FIGURA DO PROTOCOLO	46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	33
TABELA 2	33
TABELA 3	34
TABELA 4	35
TABELA 5	36
TABELA 6	47
TABELA 7	47
TABELA 8	48
TABELA 9	48
TABELA 10	51
TABELA 11	52
TABELA 12	53
TABELA 13	53
TABELA 14	54
TABELA RESUMIDA DOS RESULTADOS	55

RESUMO

Os objetivos da tomografia computadorizada de tórax pré-operatória na investigação dos pacientes com carcinoma brônquico são avaliar o mediastino e o possível comprometimento extrapulmonar em pacientes com doença potencialmente ressecável. No período de janeiro de 1992 a dezembro de 1996, foram avaliados 141 pacientes portadores de carcinoma brônquico não de pequenas células, realizados no Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, visando à comparação de achados entre a tomografia computadorizada de tórax, a mediastinoscopia com biópsia e a toracotomia, no que se refere à avaliação dos gânglios linfáticos mediastinais. Os objetivos do trabalho foram determinar o rendimento global e por regiões nodais da tomografia computadorizada de tórax. Usou-se como critério de normalidade dos mesmos, 1,5cm de diâmetro ou menos no seu maior eixo. A presença ou ausência de metástases ganglionares foram documentadas por exame anatomopatológico através da mediastinoscopia e/ou toracotomia. A série é constituída de 99 (70,3%) homens e 42 (29,9%) mulheres, com idade variando entre 32 e 79 anos (média 60,3 anos). Em relação à metástase nodal, 67 (47,5%) pacientes eram N0; 29 (20,5%), N1; 30 (21,2%), N2 e 15 (10,6%), N3. A prevalência global de metástases nodais foi de 52,2%. A avaliação global da tomografia computadorizada de tórax, quando considerados gânglios normais com até 1,5 cm de diâmetro, apresentou uma sensibilidade de 79,2%, uma especificidade de 52,2%, um valor preditivo positivo de 63,3%, e um valor preditivo negativo de 50,6%. As regiões com melhores valores de sensibilidade foram 2L, 4R e 4L. As regiões nodais com melhores resultados de especificidade foram 2L, 4L, 2R e 4R. A mediastinoscopia, conforme os resultados desta série, permanece como um importante exame no estadiamento de pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células.

ABSTRACT

The goals of the computed tomography of the thorax, before surgical intervention, are to evaluate the mediastinum and the possible extrapulmonary involvement in patients with potentially resectable disease. From January, 1992 to december, 1996, 141 patients with non-small cell lung cancer, performed in Thoracic Surgery Department of the Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, were evaluated, searching the analysis of the computed tomography, the mediastinoscopy and the thoracotomy, having in view the mediastinal lymph nodes. The aims of the study were to determine the accuracy of the computed tomography globally and in each nodal station. A criteria of normality was used: 1,5 cm of diameter, or less, in the longest axis. The presence or absence of nodal metastasis were recorded by histopathological study through mediastinoscopy and/or thoracotomy. The group was formed with 99 (70,3%) men and 42 (29,9%) women with the age range between 32 and 79 years old (average 60,3 years old). Considering the nodal metastasis, 67 (47,5%) were N0, 29 (20,5%) N1, 30 (21,2%) N2 and 15 (10,6%) N3. The global prevalence of nodal metastasis was 52,2%. The global evaluation of the computed tomography, when the lymph nodes of 1,5 cm of diameter in the longest axis were considered normal, showed a sensivity of 79,2%, a specificity of 52,2%, a positive predictable value of 63,3% and a negative predictable value of 50,6%. The stations which presented the best results considering sensivity were 2L, 4R and 4L. The nodal stations with the best results considering the specificity were 2L, 4L, 2R and 4R. The mediastinoscopy, in accordance with the results in this serie, remains as an important method of examination in patients with non-small cell lung cancer.

INTRODUÇÃO

Desde a segunda década do século XX a incidência do câncer de pulmão vem aumentando de maneira alarmante em todos os países em desenvolvimento econômico. É, no momento, a causa mais comum de mortes causadas por câncer em homens e mulheres nos Estados Unidos da América, sendo responsável por 28% de causa de óbito em todos tipos de câncer. Os índices de mortalidade mais elevados desta doença são encontrados no Reino Unido (Shields). *The American Cancer Society*, em 1998, estimou que 91.400 novos casos de neoplasia maligna de pulmão serão diagnosticados em homens nos Estados Unidos da América e 80.100 em mulheres, enquanto que o número de mortes será de 93.100 e 67.000, respectivamente.

Anteriormente, o grande aumento da incidência do câncer de pulmão era no sexo masculino, porém, no presente, um aumento mais rápido na incidência é observado nas mulheres. *The U. S. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* registrou uma tendência entre 1973 e 1990 de aumento na porcentagem de incidência de câncer de pulmão nas mulheres de 110,5%, e de apenas 9,2% em homens (Moore *apud* Pass, 1995). Embora o carcinoma de pulmão seja ainda mais

comum em homens, a relação de distribuição entre homens e mulheres é, atualmente, menor que 2:1 nos Estados Unidos da América, ao passo que a razão era de 8:1 há uma década atrás. No período de 1986 a 1990, observou-se a diminuição da incidência de 4,4% em homens e um aumento de 6,2% em mulheres. As taxas de incidência relacionados com a idade específica demonstram um declínio nos homens com menos que 65 anos (- 3,7%) desde 1973; porém, observou-se um aumento de 19,4% em homens com mais de 65 anos. Em contraste, as mesmas taxas de incidência nas mulheres mostram um aumento nas mais jovens (64,4%) e, nas mais velhas, com mais de 65 anos, (182%). Há, todavia, um aumento de 0,5% por ano na taxa global de incidência (Moore *apud* Pass, 1995).

O Ministério da Saúde do Brasil publicou, através da Coordenação de Informação e Análise de Situação de Saúde (CIASS), do Centro Nacional de Epidemiologia (CENAPI) e da Fundação Nacional de Saúde (FNS), em 1997, um estudo da mortalidade no Brasil, referente ao ano de 1994: as neoplasias foram a quarta causa de mortalidade em um total de 96.404 pessoas, perfazendo um total de 10,8%. As neoplasias malignas da traquéia, brônquios e pulmões, as quais estão unificadas no mesmo código para a análise estatística, foram responsáveis neste período por 11.916 (12,7%) óbitos devido a tumores malignos, representando a neoplasia com o maior número de mortes. A região Sul do país representam um total de 21.447 óbitos (15,18%), sendo a segunda causa de mortes, atrás somente das doenças do aparelho circulatório. Avaliadas as neoplasias malignas de traquéia, brônquios e pulmões, perfizeram um total de 3.316 (15,8%), sendo

provocadoras do maior número de óbitos. No Rio Grande do Sul, segundo informações do Ministério da Saúde - DATASUS - no ano de 1995, as neoplasias malignas foram responsáveis por 11.252 óbitos (17,9%) sendo a segunda causa de mortalidade, novamente ultrapassada somente pelas doenças cardiovasculares. As neoplasias originárias da traquéia, brônquios e pulmões, no ano de 1995, considerando a mortalidade por ocorrência por causa, apresentaram um total de 2.056 óbitos, sendo as responsáveis pelo maior número de óbitos devido a neoplasias. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) a estimativa para 1997 é 19.015 casos novos e 11.950 óbitos. Ainda, os dados projetam uma estimativa de mortes por câncer de pulmão no ano de 1999 de 19.600 novos óbitos (distribuição percentual de 7,48 %). A estimativa de número de óbitos e da taxa bruta de mortalidade do câncer de pulmão é de 14.800 óbitos novos e 18,89/100.000 em homens e de 4.800 óbitos novos e 6,04/100.000 em mulheres.

O aumento na freqüência mundial da doença em ambos os sexos tem sido associada com a introdução de certos fatores ambientais prevalentes no século XX: tabagismo, poluição do ar urbano e exposição industrial específica. Sem dúvida, o uso do tabaco é, de longe, o maior fator de risco associado ao câncer de pulmão, sendo implicado em 85% das mortes por câncer de pulmão. Os padrões de incidência e mortalidade seguem, após um período de latência de 20 anos ou mais, o padrão temporal do uso do tabaco. Nos idosos dos Estados Unidos, o câncer de pulmão tem deslocado a doença coronariana como causa de óbitos entre os fumantes (Shopland, JNCI, 1991). O risco de morte devido à neoplasia de pulmão está associada com a duração, número e tipo de tabaco utilizado diariamente ou

com um padrão regular. A exposição a outros carcinógenos ocupacionais ou do meio ambiente podem interagir com o uso do tabaco e influenciar a direção da incidência e da mortalidade.

A ressecção cirúrgica é o tratamento mais efetivo para o carcinoma de pulmão não de pequenas células, mesmo que a cirurgia só seja aplicável em menos de 25% de todos os novos casos estudados. Os candidatos à cirurgia são aqueles em que o estadiamento se encontra nos níveis I ou II e em uma pequena parcela dos pacientes no estágio III (IIIA). Somente em situações excepcionais os pacientes com classificação IIIB ou IV podem ser considerados potencialmente cirúrgicos.

O estágio clínico do tumor e o estado funcional do paciente determinam a possibilidade e a aplicabilidade da ressecção cirúrgica como método primário de tratamento. O uso de terapia adjuvante, antes ou após o tratamento cirúrgico, assim como a personalidade e os princípios filosóficos do cirurgião influenciam o número real de pacientes que serão submetidos à ressecção de sua doença. Uma ressecção *incompleta* do tumor durante a toracotomia ou uma toracotomia com achados de inoperabilidade são situações que devem ser evitadas.

Os carcinomas de pulmão não de pequenas células constituem um grupo biologicamente heterogêneo com uma variedade de apresentações clínicas e resultados. A necessidade de identificar estes grupos de pacientes com diversos prognósticos e planejamentos terapêuticos levou ao desenvolvimento do sistema de estadiamento (Moore *apud* Pass, 1995). O primeiro sistema de estadiamento foi

proposto há 50 anos por Denoix. Este sistema propunha a classificação da extensão anatômica baseada nas características do tumor primário - localização, tamanho, invasão de estruturas adjacentes, nos gânglios linfáticos regionais e no envolvimento de outros órgãos distantes - metástases. Em 1974, *the American Joint Committee for Cancer Staging (AJC)* aprimorou este sistema e anunciou o estadiamento para o câncer de pulmão, que tem sido revisado e atualizado desde então.

As funções mais importantes do sistema de estadiamento são estimar com relativa acurácia o prognóstico e guiar as decisões de tratamento. A designação do sistema estadiamento tem sido o fator importante na determinação do prognóstico do carcinoma de pulmão não de pequenas células. Além disto, um sistema estadiamento único facilita a comunicação entre os investigadores, fazendo com que seja possível a comparação entre os diversos estudos clínicos. Entretanto, mesmo para pacientes classificados dentro de um estágio semelhante, haverá disparidades nos resultados finais, mesmo naqueles que receberam o tratamento idêntico. A fim de permitir uma predição melhor no prognóstico dos pacientes que se encontram na mesma subdivisão, novas pesquisas estão direcionadas para avaliação de marcadores biológicos celulares e moleculares de células cancerígenas como indicadores prognósticos.

O estadiamento é determinado basicamente por disseminação de metástases. Avaliação dos linfonodos mediastinais é fundamental para o estadiamento do paciente. O estadiamento nodal define o prognóstico e indica se o

tratamento será cirúrgico. Para muitos pacientes que possuem manifestações intratorácicas extrapulmonares e todos com doença metastática, com raras exceções, a cirurgia não é indicada. Geralmente a doença intratorácica extrapulmonar é devido a lesões T4 ou envolvimento metastático ganglionar extracapsular - N2 ou N3. Nenhum destes pacientes, como regra, são candidatos à cirurgia.

O envolvimento dos linfonodos hilares distingue os estádios I e II. Considera-se o paciente N0 aquele com ausência de doença metastática ganglionar, e o paciente N1 tem doença metastática peribrônquica ou hilar. A presença de doença N1 afeta adversamente o prognóstico. A sobrevida em 1 ano para o estádios clínicos IA e IB são de 65,3%; já os pacientes relacionados nos estádios IIA e IIB apresentam uma sobrevida de 53,1% (MD Anderson, Chest,1989).

Há uma considerável controvérsia se a cirurgia deve ser aplicada em pacientes com diagnóstico de doença mediastinal ipsilateral ao tumor primário - N2 - descobertos antes da toracotomia - uma exploração mediastinal positiva para células malignas. Uma abordagem racional deste problema é considerar os pacientes com doença N2 em apenas uma região nodal, preferencialmente com doença metastática em um linfonodo sem invasão capsular ou fixação a estruturas vizinhas. Patterson (1987) e Cybulsky (1994), embora com diferentes abordagens, são favoráveis à opinião de que doença metastática na janela aortopulmonar constitui o local mais propício para uma abordagem cirúrgica agressiva inicial. Pacientes com doença na região subcarinal - e tumor primário no pulmão esquerdo -

respondem insatisfatoriamente e não devem ser considerados cirúrgicos. No caso de doença N2 extensa, doença N2 em outros locais ou doença N3 descoberta na exploração mediastinal pré-toracotomia contra-indicam a ressecção cirúrgica. Os pacientes não considerados candidatos à cirurgia devem ser tratados apropriadamente - programa com terapia neoadjuvante ou protocolo com radioterapia.

O clássico trabalho de Pearson e colegas (1982) identificaram dois subgrupos de pacientes com doença N2 com estadiamento IIIA, todos com mediastinoscopia realizada pré-operatoriamente. A mediastinoscopia demonstrou metástase nodal em 79 pacientes. Os 62 pacientes restantes que tiveram a mediastinoscopia negativa para metástase nodal, mas que apresentaram metástase à toracotomia, foram re-estadiados pós-operatoriamente. Apesar dos índices de ressecção completa similares, a taxa de sobrevida em 5 anos foi mais baixa para os pacientes com doença N2 descoberta na mediastinoscopia do que para aqueles que tiveram o diagnóstico de metástase após a toracotomia. A avaliação de todo o grupo demonstrou uma sobrevida de 5 anos de apenas 9% para os pacientes com doença metastática descoberta durante a mediastinoscopia, e de 24% para os pacientes com mediastinoscopia negativa e doença N2 descoberta à toracotomia.

Martini e colegas demonstraram que a presença de lesões N2 afetam adversamente a probabilidade de ressecção completa. Pacientes considerados N0 ou N1 após a mediastinoscopia, e que foram re-estadiados depois da toracotomia para doença N2, apresentaram índices de ressecção completa de 53%. Já os

pacientes com doença N2 diagnosticados na mediastinoscopia obtiveram índices de ressecção completa de apenas 18%. A sobrevida em 5 anos do primeiro grupo foi de 34% e de 9% para o segundo grupo citado.

Estes dois estudos levaram alguns investigadores a constatar que os pobres resultados entre os pacientes com doença N2 descoberta na investigação mediastinal pré-toracotomia tornavam inviável a tentativa de ressecção cirúrgica extensa - curativa, mesmo nos pacientes em que a cirurgia era realizável tecnicamente. Todavia, qualquer conclusão baseada nestes dados deveria considerar que muitos pacientes não realizaram mediastinoscopia, e que aqueles pacientes avaliados no período de 1974 a 1984 foram estadiados sem o benefício da tomografia computadorizada de tórax. Também é digno de nota que a maioria dos pacientes receberam radioterapia no pós-operatório.

Um recente estudo de Suzuki e colaboradores (Journal, July, 1999) apontaram uma sobrevida global de 5 anos em pacientes com diagnóstico de doença N2 de 27%. Nesta análise multivariável, foram descritos quatro fatores prognósticos relevantes: estado N2 clínico, ressecção incompleta, tumor de grande volume e vários sítios nodais comprometidos por doença metastática. Baseados nestes resultados, constatou-se que os pacientes com doença N2 diagnosticada no estadiamento clínico e no resultado anatomopatológico tiveram uma sobrevida em 5 anos de 5%. Já os pacientes sem evidência de doença mediastinal metastática obtiveram uma sobrevida em 5 anos de 57%

Os diversos estudos sobre pacientes com doença mediastinal metastática, especialmente os pacientes com gânglios comprometidos ipsilaterais à lesão -N2- demonstram resultados clínicos pobres, os quais não encorajam o uso de modalidade única - cirurgia - para o tratamento. Vários testes multidisciplinares avaliam o uso de quimioterapia pré-operatória em pacientes N2 descobertos na avaliação invasiva do mediastino. Os resultados iniciais mostram-se animadores, apesar de menos de 1% dos pacientes com diagnóstico de câncer da pulmão nos Estados Unidos participarem destes estudos (Krasna, Annals, 1999)

O propósito primário da tomografia computadorizada é produzir uma representação bidimensional da distribuição do coeficiente de atenuação da radiografia linear através de uma estreita secção transversal do corpo humano. Já que os tecidos das diversas estruturas dentro do corpo humano são diferentes nas composições elementares, há a tendência de exibir qualidades de atenuação desiguais na radiografia linear.

O sucesso quase instantâneo da tomografia computadorizada tem sido atribuído ao desenvolvimento simultâneo de vários ramos da ciência. Além disso, embora o crescimento comercial da tomografia computadorizada tenha começado no início da década de setenta, sua história completa inclui muitos desenvolvimentos de várias tecnologias durante décadas que precederam a sua primeira implementação. Estes incluem as realizações matemáticas de Radon e outros, o desenvolvimento da tecnologia da radiografia plana e a introdução de mini ou microcomputadores e processadores economicamente acessíveis. Os

desenvolvimentos em cada uma destas áreas se deu no final dos anos sessenta, proporcionando os elementos técnicos para a invenção dos exames tomográficos computadorizados.

Desde a contribuição de Radon, uma variedade de aplicações matemáticas para reconstrução foram pesquisadas por vários autores. Estes métodos eram, algumas vezes, mencionados geralmente como a *transformação inversa de radon*. Durante os anos 50 e 60, estas técnicas foram aplicadas em problemas científicos de diversas áreas, como radio-astronomia e microscopia eletrônica.

Cormack foi o primeiro a utilizar a técnica de reconstrução de imagens através da projeção para radiografia e executou experimentos de demonstração usando "*phantoms*". Kuhl e Edwards aplicaram estes princípios em medicina nuclear e desenvolveram emissão tomográfica computadorizada. Hounsfield desenvolveu a primeira tomografia computadorizada clinicamente viável, o *EMI neuroscanner*, o qual se tornou um sucesso imediato no início da década de 70.

Após o reconhecimento da enorme capacidade de diagnóstico da tomografia computadorizada, vários fabricantes de equipamento para radiografia uniram-se à EMI para produção de aparelhos. A performance e a sofisticação técnica dos aparelhos de tomografia computadorizada progrediram rapidamente nesta atmosfera competitiva; por exemplo, a introdução dos aparelhos helicoidais permitiu reduzir o tempo de rastreamento de 300 segundos para 2 segundos em apenas quatro anos.

Apesar de todo este desenvolvimento, a tomografia computadorizada apresenta algumas limitações principalmente nas regiões hilares e em gânglios infracentimétricos, nas regiões da janela aortopulmonar e traqueobrônquica. A principal limitação, contudo, continua a ser a impossibilidade de determinar a presença, ou não, de células malignas nos linfonodos estudados.

A primeira técnica formal e ampla de estadiamento do carcinoma brônquico foi descrita por Daniels, em 1949. Envolveu a biópsia dos gânglios pré-escalênicos, principalmente os linfonodos do ângulo júbulo-subclávio. A técnica preconizada por Daniels era realizada através de anestesia local. Logo se notou que, nesse procedimento, principalmente em casos de câncer de pulmão, uma biópsia negativa para a presença de metástases ganglionares de carcinoma brônquico não significava a inexistência de metástases no mediastino. Harken e colaboradores (1954) utilizaram a idéia da exploração digital descrita por Daniels e a estenderam à região superior do mediastino partindo da área escalênica. Eles adicionaram o uso de um aparelho - laringoscópio - como um afastador com uma fonte de luz própria para visualizar e obter biópsias das regiões paratraqueais. O achado de biópsias positivas para neoplasia aumentaram em torno de 40% nos pacientes com gânglios não palpáveis na região cervical quando comparados com cerca de 12% dos pacientes que foram submetidos apenas a exploração da região escalênica somente. Entretanto, a técnica de Harken não foi amplamente utilizada, pois requeria uma desagradável exposição cervical bilateral para uma completa exploração do mediastino realizada sob anestesia local. Em 1955, Radner demonstrou a possibilidade de uma incisão cervical única na linha média do

pescoço, a qual propiciava um acesso às regiões paratraqueais.

Em 1959, Carlens descreveu o procedimento da mediastinoscopia. Esta técnica preconizava os seguintes pontos-chaves: (1) incisão cervical mediana única; (2) dissecação digital através dos planos cérvico-mediastinais anatomicamente contínuos, criando um túnel; (3) o uso de um espéculo iluminado - mediastinoscópio - especificamente projetado para auxiliar a dissecação e biópsia visual direta através do "túnel" criado no espaço cérvico-mediastinal e (4) o uso de anestesia geral com entubação endotraqueal. Esta técnica descrita por Carlens foi rapidamente difundida da Suécia para o resto da Europa e do Mundo. A mediastinoscopia rapidamente se tornou o avanço mais significativo no manejo do câncer de pulmão, já que fornecia, pela primeira vez, uma segura avaliação pré-operatória da existência e da extensão da doença metastática. A mediastinoscopia estabeleceu uma maneira prática para determinação do "N" na classificação do estadiamento TNM, e até os dias de hoje permanece como padrão-áureo do diagnóstico mediastinal. As taxas de morbi-mortalidade sempre foram bastante baixas, variando de 0,5 a 2,3%, e tal fato fez com que a mediastinoscopia adquirisse cada vez mais adeptos, sendo realizada, em algumas séries descritas, como procedimento ambulatorial.

Entretanto, logo se tornou aparente que o procedimento de Carlens apresentava pontos cegos, principalmente a região da janela aortopulmonar (5) e a região mediastinal anterior (6). Além disto, há situações, apesar de raras, de contra-indicação absoluta para a mediastinoscopia. Elas incluem artrite cervical severa,

que impossibilita a extensão cervical, pacientes pequenos - recém-nascidos e crianças menores - nos quais não há espaço suficiente para inserção do aparelho.

Em 1966, a mediastinotomia anterior foi introduzida por McNeill e Chamberlain como um método de estabelecimento de diagnóstico e ressecabilidade dos tumores envolvendo o lobo superior do pulmão esquerdo e o mediastino ântero-superior. Esta técnica se tornou um complemento da mediastinoscopia preconizada por Carlens. Com este procedimento, Chamberlain acreditava evitar uma toracotomia desnecessária em pacientes com suspeita de carcinoma brônquico irressecável através da possibilidade de biopsiar linfonodos da janela aortopulmonar e hilares, assim como acessar estruturas fixas ao mediastino anterior. Em sua série original, 44 pacientes foram submetidos a este procedimento entre 1956 e 1965. As indicações mais comuns foram (1) confirmação tissular pré-radiação ou antes do uso de drogas cito-tóxicas; (2) patologia hilar ou mediastinal bilateral; e (3) patologia no parênquima pulmonar contralateral e mediastinal.

Uma série de Deneffe e colaboradores publicada antes da era da tomografia computadorizada abrangia 45 mediastinotomias paraesternais em pacientes com presumível carcinoma de pulmão à esquerda (19 centrais e 26 periféricos) com um mediastino clinicamente negativo, e 28,9% destes procedimentos demonstraram doença metastática em regiões nodais consideradas N2. O estudo demonstrou uma incidência de 7,6% de exame falso-negativo em relação aos linfonodos posteriores da janela aortopulmonar. O autor concluiu que a mediastinotomia paraesternal deveria ser realizada em pacientes com tumores no lobo superior do pulmão

esquerdo.

Paget e colaboradores (1980) relataram uma série de 22 pacientes com tumor no lobo superior esquerdo, ao quais foram avaliados por mediastinoscopia cervical e mediastinotomia paraesternal. Considerando que todas as biópsias obtidas na mediastinoscopia foram negativas, 13/22 espécimes fornecidas pelo procedimento paraesternal foram positivas para malignidade, e que apenas 1 paciente apresentou falso-negativo, o autor concluiu que o índice de ressecabilidade aumentara de 41% para 72% no grupo que foi submetido à mediastinotomia paraesternal no pré-operatório. Em um trabalho semelhante, Lacquet e colaboradores (1990) estudaram dois grupos de pacientes: no primeiro grupo foi realizada apenas a mediastinoscopia, e no outro, a mediastinoscopia cervical associada à mediastinotomia paraesternal. Este estudo mostrou uma taxa de ressecabilidade no primeiro grupo de 79,4%, enquanto os pacientes submetidos às duas modalidades apresentaram uma taxa de 96,5%, o que diminuiu o número de ressecções incompletas.

Deslauriers e colaboradores (1976) descreveram uma técnica de exploração do mediastino e cavidades torácicas bilateralmente denominada mediastino-pleuroscopia. Este procedimento usava a mesma incisão cervical descrita por Carlens.

Em 1983, Wang e Terry publicaram sua experiência com uma nova técnica de investigação dos gânglios mediastinais. Através de broncoscopia flexível,

realizava-se uma biópsia transbrônquica. Este procedimento de investigação estava indicado para pacientes com mediastino radiologicamente normal e que durante a broncoscopia eram identificadas alterações como alargamento da carina traqueal e distorção da anatomia brônquica, causada por alargamento ganglionar e que não tiveram sucesso no diagnóstico da lesão torácica, no estadiamento de pacientes com tumor primário e o mediastino normal e para o estadiamento dos pacientes com mediastino normal, nos quais o tipo celular, tamanho ou localização sugeriam alta possibilidade de metástases. Os dois primeiros estudos de Wang demonstraram a eficácia e a segurança da biópsia transbrônquica por broncoscopia flexível. Os vários estudos realizados em instituições educacionais e hospitais comunitários forneceram dados adicionais. Schenk e colaboradores (1986) compararam a biópsia transbrônquica por broncoscopia com a mediastinoscopia; esse estudo demonstrou uma sensibilidade de 50 % e uma especificidade de 96 % com a técnica não-invasiva. Estudos subseqüentes usando diversos calibres de agulhas chegaram a uma sensibilidade de 80 a 85 %.

Entre as limitações da biópsia transbrônquica, há a impossibilidade de distinguir entre doença intra ou extranodal que é dado importante, de valor prognóstico no estadiamento.

O termo mediastinoscopia estendida foi inicialmente usado por Kirschner em 1971. A técnica descrita visava ao acesso do mediastino anterior, a fim de obter biópsias de lesões originárias desta região. Ginsberg e colaboradores (1987) publicaram sua experiência com a mediastinoscopia cervical estendida como

método de estadiamento do carcinoma de pulmão do lobo superior esquerdo com especial consideração dos gânglios subaórticos (V) e mediastinais anteriores (VI). Esta técnica foi desenvolvida devido à insatisfação com a exposição, com a aparência cicatricial, e com a morbidade associada ao procedimento de Chamberlain. A mediastinoscopia cervical estendida tem sido utilizada quase exclusivamente para o estadiamento dos tumores pulmonares do lado esquerdo, sempre em associação com a mediastinoscopia cervical descrita por Carlens. A técnica é mais usada para tumores do lobo superior do pulmão esquerdo, porém, quando indicada pelos métodos radiológicos, também é realizada para lesões do lobo inferior esquerdo, principalmente do segmento superior.

A série inicial de Ginsberg incluiu 100 pacientes com lesão do lobo superior esquerdo sem considerar os achados da tomografia computadorizada. Esta série encontrou envolvimento mediastinal das regiões anterior e/ou subaórtico em 20% dos casos; em 13 pacientes foi detectada metástase ganglionar em um ou outro compartimento somente. Após a mediastinoscopia cervical estendida, foi determinado que 75 dos 100 pacientes poderiam ir à ressecção completa do tumor.

Em mãos experientes, as complicações da mediastinoscopia e da mediastinotomia são raras (1 a 2%), entretanto as complicações são potencialmente catastróficas. Puhakka (1989) publicou uma revisão de 2021 mediastinoscopias com uma taxa de morbidade de 2,3%, sem ocorrência de óbitos. Somente 10 pacientes (0,5%) apresentaram complicações maiores: 4 pacientes com hemorragia; 3 com ruptura de traquéia; e 3 com infecção de ferida operatória. Basca e colaboradores

(1974) publicaram um trabalho com 11263 mediastinoscopia de 15 diferentes séries. Sangramento que necessitasse intervenção cirúrgica ocorreu em 0,1% dos pacientes; pneumotórax em 0,5%; paralisia de corda vocal em 0,4%.

O desenvolvimento da toracoscopia no início de década de 90 desencadeou uma série de procedimentos para avaliação das lesões neoplásicas primária e dos gânglios mediastinais. Os cirurgiões que defendiam este método de investigação sugeriam que esta técnica era satisfatória para avaliação dos linfonodos mediastinais. A técnica é apropriada para investigação dos linfonodos aumentados ou com suspeita de malignidade nas cadeias inferiores. Lewis e colegas (1992) e Landreneau (1992) sugerem a importância da toracoscopia vídeo-assistida na avaliação dos gânglios da janela aortopulmonar e os localizados na região posterior da área subcarinal. De uma certa forma, segundo Landreneau, este procedimento pode substituir o uso da mediastinotomia anterior - procedimento de Chamberlain - para avaliar a região da janela aortopulmonar. Lewis (1992) também sugere o uso da toracoscopia vídeo-assistida anteriormente à toracotomia com o intuito de afastar semeadura tumoral na pleura parietal ou envolvimento de estruturas além da pleura visceral não visualizadas ou insuspeitas previamente. Naruke e colaboradores descreveram, em 1993, as suas primeiras experiências com o uso da toracoscopia no estadiamento do câncer de pulmão. Muitos autores posteriormente também relataram suas experiências; a maioria com associação à mediastinoscopia cervical, deixando para a toracoscopia vídeo-assistida a investigação dos gânglios da janela aortopulmonar, subcarinais posteriores e hilares.

O desenvolvimento da ressonância nuclear magnética tem, desde o final da década de 70, gerado considerável interesse por ser um método seguro de obter imagens do corpo humano sem expô-lo à radiação X. Vários estudos demonstraram sua alta sensibilidade em detectar alterações patológicas no ser humano. A ressonância nuclear magnética produz uma inigualável resolução no contraste tissular e uma excelente separação entre vasos sanguíneos e tecidos moles. A ressonância nuclear magnética mostra-se mais sensível e acurada na avaliação de invasão de parede torácica, especialmente em lesões do ápice do pulmão. Esta habilidade é evidente não somente na identificação de invasão da parede, mas na avaliação de múltiplas estruturas que podem ser acometidas localmente, *i.e.* vasos sanguíneos, plexo braquial, corpo vertebral e canal medular. O comprometimento da pleura mediastinal não apresenta vantagens sobre a tomografia computadorizada. O pericárdio e o diafragma são estruturas anatômicas nas quais a ressonância nuclear magnética pode ser útil na detecção de seu envolvimento, entretanto, até a presente data, não há estudos especialmente dedicados a ele. A demonstração das relações do tumor com a árvore brônquica são de extrema importância no estadiamento e no plano cirúrgico. A tomografia computadorizada, quando usada com apropriadas técnicas, é superior à ressonância nuclear magnética no estudo de lesões endobrônquicas.

A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética têm mostrado uma acurácia de cerca de 60% no que se refere à natureza das lesões intratorácicas. Assim, dependendo do grau de envolvimento, o paciente não deve ser privado de um tratamento cirúrgico, apenas baseados nos achados de imagem.

Os estudos de imagem, porém, podem direcionar uma exploração cirúrgica mais limitada a fim de evitar que pacientes com doença irresssecável sejam submetidos a cirurgias mais extensas. Esperava-se que a ressonância nuclear magnética trouxesse melhorias na avaliação do gânglios mediastinais, pela sua capacidade de definir alterações no tecidos através de sua característica funcional de sinal-intensidade. Esta expectativa, entretanto, não se concretizou. Glazer e colegas mostraram que há uma considerável imbricação na avaliação de malignidade dos linfonodos mediastinais. A controvérsia de qual o eixo e qual o tamanho do gânglio considerado maligno não foi melhor resolvido com a introdução da ressonância nuclear magnética. Poon e colaboradores (1987) definem que, se considerarmos apenas o tamanho do linfonodo mediastinal como critério único de metástase, a ressonância nuclear magnética não apresenta melhor interpretação que a tomografia computadorizada.

A ressonância nuclear magnética e a tomografia computadorizada possuem algumas diferenças que devem ser realçadas. Devido à má resolução espacial da ressonância nuclear magnética, os linfonodos pequenos, que são bem definidos na tomografia computadorizada, podem aparecer como uma grande massa mediastinal, levando a uma errada interpretação de alargamento nodal. Além disso, a ressonância nuclear magnética não consegue identificar calcificação; portanto, gânglios benignos aumentados com calcificação no interior podem ser erroneamente considerados como malignos. Por outro lado, a ressonância nuclear magnética tem potenciais vantagens na avaliação das regiões das janelas aortopulmonar e subcarinal, já que há a possibilidade de investigação no plano

coronal com a ressonância nuclear magnética.

Os estudos do mediastino utilizando emissão de fótons - *Gallium 67* e *Tallium 201* - têm sido realizados por vários anos com resultados diversos. Embora o *Gallium 67* tenha obtido uma substancial popularidade na era pré tomografia computadorizada, o seu uso declinou com a disponibilidade da tomografia computadorizada. O *Gallium 67*, entretanto, pode detectar vários tumores com foco primário pulmonar e mediastinais metastáticos. A relativa baixa capacidade do *Gallium 67* em detectar câncer de pulmão com menos de 2cm de diâmetro e a possibilidade de ser captado também por gânglios inflamatórios, diminui a sensibilidade e a especificidade do método. O *Tallium 201*, um análogo do potássio, acumula-se nas células cancerígenas viáveis, e pode demonstrar carcinomas pulmonares com diâmetros maiores que 1,5cm. A sensibilidade para lesões menores, entretanto, não tem bons resultados. Há estudos que utilizaram principalmente a imagem plana: a sensibilidade do *Tallium 201* para tumores primários de pulmão foi de 86, porém somente uma pequena fração de gânglios mediastinais metastáticos foi detectada. Estes resultados mostram que o *Tallium 201*, principalmente com imagens planares, possui um valor limitado no estadiamento do Câncer de pulmão.

Com o uso de tomografia com emissão de pósitrons, podem-se criar imagens tridimensionais com uma câmera gamma rotatória ao redor do paciente enquanto os dados são coletados. Os dados são processados em um computador, e múltiplas imagens tomográficas em um de vários planos possíveis são criados. Esta técnica

baseia-se primariamente das características metabólicas do tecido para o diagnóstico da doença, e pode identificar alterações metabólicas na célula neoplásica como aumento na síntese de aminoácido transportador durante a síntese proteica, como o acelerado metabolismo da glicose. Vários estudos demonstram que o uso da tomografia com emissão de pósitrons em associação com a tomografia computadorizada aumenta a acurácia dos métodos não-invasivos; entretanto, há ainda um considerável número de falso-negativos, o que sugere que a tomografia com emissão de pósitrons, mesmo em associação com outras técnicas de imagem, não devem suplantam a confirmação histológica da neoplasia. Além disso, o alto custo desta investigação inviabiliza a sua utilização em larga escala.

A concepção de imagens dos tumores com anticorpos monoclonais reativos com um antígeno tumoral específico tem sido alvo de intensivo estudo nos grandes centros de pesquisa. Atualmente não há, ainda, nenhum anticorpo monoclonal aprovado pelo *Food and Drug Administration FDA* para o uso em seres humanos. Em carcinomas de pulmão, não de pequenas células, vários estudos têm demonstrado que tumores primários podem ser identificados com uma sensibilidade entre 75 a 100%, embora algum acúmulo deste marcador possa ser encontrado em tecidos benignos, com índices de especificidade entre 25 a 75%, e há dificuldade em detectarem-se tumores menores que 2cm em várias instâncias. Mas, embora factível, esta técnica não parece ser particularmente útil para a avaliação de nódulos primários de pulmão.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia da tomografia computadorizada de tórax na avaliação do mediastino de paciente portador de carcinoma brônquico não de pequenas células.

Objetivos específicos

Estadiamento da série estudada de 141 pacientes.

Análise geral da tomografia computadorizada de tórax na avaliação do mediastino no carcinoma brônquico não de pequenas células.

Análise da tomografia computadorizada de tórax na avaliação do mediastino no carcinoma brônquico não de pequenas células por regiões nodais.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia da tomografia computadorizada de tórax na avaliação do mediastino de paciente portador de carcinoma brônquico não de pequenas células.

Objetivos específicos

Estadiamento da série estudada de 141 pacientes.

Análise geral da tomografia computadorizada de tórax na avaliação do mediastino no carcinoma brônquico não de pequenas células.

Análise da tomografia computadorizada de tórax na avaliação do mediastino no carcinoma brônquico não de pequenas células por regiões nodais.

Avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia da mediastinoscopia.

Identificar as regiões mais problemáticas na análise dos gânglios mediastinais.

PACIENTES E MÉTODOS

No período de janeiro de 1992 a dezembro de 1996 foram estudados prospectivamente todos os pacientes com diagnóstico de carcinoma de pulmão não de pequenas células atendidos no Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), os quais realizaram tomografia computadorizada de tórax previamente aos procedimentos cirúrgicos de estadiamento - mediastinoscopia - e/ou de tratamento operatório definitivo - toracotomia. A série inicialmente selecionada foi de 236 pacientes. Destes, 141 foram incluídos no trabalho. Os 95 pacientes excluídos da série não preenchiam os critérios de inclusão neste trabalho assim determinados: tomografia computadorizada de tórax realizadas conforme os métodos a seguir citados; ausência de exame anatomopatológico das peças cirúrgicas; interpretação das imagens tomográficas pelos radiologistas participantes do trabalho; confirmação histológica de carcinoma de pulmão não de pequenas células; realização de mediastinoscopia e/ou toracotomia em outro serviço de cirurgia torácica; cirurgia prévia no hemitórax da lesão nativa, quimioterapia e/ou radioterapia como tratamento adjuvante antes dos procedimentos cirúrgicos e laudo anatomopatológico de outro laboratório de anatomia patológica e citologia afora o

apresentou mais acometido por lesões neoplásicas com 53 (37,5%) pacientes, seguido pelo lobo superior esquerdo 33 (23,4%), lobo inferior direito com 21 (14,9%) casos, brônquio principal esquerdo 15 (10,6%), lobo inferior esquerdo 10 (7,1%), lobo médio 5 (3,5%) e brônquio principal direito com 4 (2,8%). (TABELA 3).

TABELA 3

LOCALIZAÇÃO	FREQUÊNCIA	
pulmão direito	83	58,9%
pulmão esquerdo	58	41,1%
lobo superior direito	53	37,5%
lobo superior esquerdo	33	23,4%
lobo inferior direito	21	14,9%
lobo inferior esquerdo	10	7,1%
brônquio principal direito	4	2,8%
brônquio principal esquerdo	15	10,6%

Os procedimentos cirúrgicos realizados nesta série através de toracotomia foram em número de 103. A lobectomia superior direita em 26 (18,4%) pacientes, lobectomia média 4 (2,8%) pacientes, lobectomia inferior direita 9 (6,4%) pacientes, bilobectomia superior e média 4 (2,8%) pacientes, bilobectomia inferior e média 3 (2,1%) pacientes, pneumonectomia direita 13 (9,2%) pacientes. As cirurgias à esquerda foram as seguintes: lobectomia superior 22 (15,6%) casos, lobectomia inferior 7 (4,9%) casos, pneumonectomia 12 (8,5%) casos, segmentectomia pulmonar 1 (0,7%) casos. Em 2 (1,4%) pacientes realizou-se toracotomia exploradora, nos quais encontraram-se múltiplas metástases pleurais sem destaque radiológico de alterações como derrame pleural. A mediastinoscopia foi o único procedimento em 38 (26,9%) pacientes, já que esta intervenção evidenciou doença ganglionar mediastinal metastática, contra-indicando a continuidade do tratamento cirúrgico. TABELA 4.

TABELA 4

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	FREQUÊNCIA	
lobectomia superior direita	26	18,4%
lobectomia média	4	2,8%
lobectomia inferior direita	9	6,4%
bilobectomia superior e média	4	2,8%
bilobectomia inferior e média	3	2,1%
pneumonectomia direita	13	9,2%
lobectomia superior esquerda	22	15,6%
lobectomia inferior esquerda	7	4,9%
pneumotectomia esquerda	12	8,5%
segmentectomia	1	0,7%
toracotomia exploradora	2	1,4%
mediastinoscopia	38	26,9%

O total de gânglios biopsiados em toda série foi de 1527 linfonodos mediastinais, o que leva a uma média de 10,83 gânglios por paciente.

A maioria das tomografias computadorizadas foram realizadas no Hospital São Lucas da PUCRS (80,9%) em um aparelho Toshiba 600S, fabricado pela *Toshiba Corporation* (Japão). O exame era conduzido em decúbito dorsal. Na avaliação do mediastino havia filtro para partes moles; durante a avaliação do parênquima pulmonar o filtro usado foi para ossos. O tempo de corte para o parênquima do pulmão foi de 1,8 segundos e para o mediastino de 3,0 segundos. Os campos de visão usados foram pequeno, médio e grande. A espessura e intervalo do corte para o tecido pulmonar e do mediastino foram de 10 milímetros e 5 ou 10 milímetros, respectivamente. Áreas que necessitaram melhor definição, usou-se espessura e intervalo de 1 e/ou 2 milímetros com mAs mais elevado. Os radiologistas usaram contraste endovenoso Hipaque 50%

fabricado pela Sanofi Winthrop Farmacêutica Ltda (Brasil) quando foi julgado necessário. A equipe de radiologistas era constituída de 4 médicos - J.R.H.F., J.F.V., J.W., M.R. Em 27(19,1%)casos as tomografias computadorizadas foram feitas em outro serviço de radiologia, porém estavam de acordo com as normas preestabelecidas para inclusão neste trabalho e foram revisadas por um integrante do grupo de radiologistas.

A classificação dos gânglios mediastinais seguiu os critérios da *American Thoracic Society* (ATS), 1983. A definição do local dos linfonodos visualizados na tomografia computadorizada, mediastinoscopia e toracotomia foram baseados nesta classificação TABELA 5.

TABELA 5

**MAPA GANGLIONAR MEDIASTINAL PROPOSTO
PELA AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1983.**

REGIÃO NODAL	DEFINIÇÃO ANATÔMICA
Paratraqueal direito alto (2R)	Gânglios à direita da linha média, entre a intersecção a margem caudal da artéria braquiocefálica (inominada) com a traquéia e o ápice do pulmão ou sobre o nível do arco aórtico.
Paratraqueal esquerdo alto (2L)	Gânglios à esquerda da linha média da traquéia entre o topo do arco aórtico e o ápice do pulmão.
Paratraqueal direito baixo (4R)	Gânglios à direita da linha média da traquéia, entre a borda da veia ázigos e a intersecção da margem caudal da artéria braquiocefálica com o lado direito da traquéia ou o topo do arco aórtico (inclui gânglios pré-traqueais e paracaval).
Paratraqueal esquerdo baixo(4L)	Gânglios à esquerda da linha média da traquéia entre o topo do arco aórtico e o nível da carina, medial ao ligamento arterioso (inclui alguns gânglios pré-traqueais).
Janela aortopulmonar subaórtico (5)	Gânglios laterais ao ligamento arterioso ou à aorta ou à ou artéria pulmonar esquerda, proximal ao brônquio principal

	junto da artéria pulmonar esquerda.
Mediastinal anterior (6)	Gânglios anteriores à aorta descendente ou à artéria inominada (inclui alguns gânglios pré-traqueais e pré-aórticos).
Subcarinal (7)	Gânglios circundando a carina traqueal, mas não associados com os brônquios do lobo inferior ou artérias pulmonares.
Paraesofágica (8)	Gânglios dorsais à parede posterior da traquéia e à direita ou à esquerda da linha média do esôfago.
Ligamento pulmonar (9)	Gânglios junto ao ligamento pulmonar direito ou esquerdo.
Traqueobrônquico direito (10R)	Gânglios à direita da linha média da traquéia, do nível da borda cefálica da veia ázigos até a origem do brônquio do lobo superior direito.
Peribrônquico esquerdo (10L)	Gânglios à esquerda da linha média da traquéia entre a carina e o brônquio do lobo superior esquerdo, medial ao ligamento arterioso.
Intrapulmonar direito ou (11R ou 11L)	Gânglios à direita ou à esquerda distais ao brônquio esquerdo principal ou à carina lobar (secundária) - inclui interlobar, lobar e segmentares.
Diafragmático superior (14)	Gânglios adjacentes ao pericárdio a uma distância de 2 cm do diafragma.

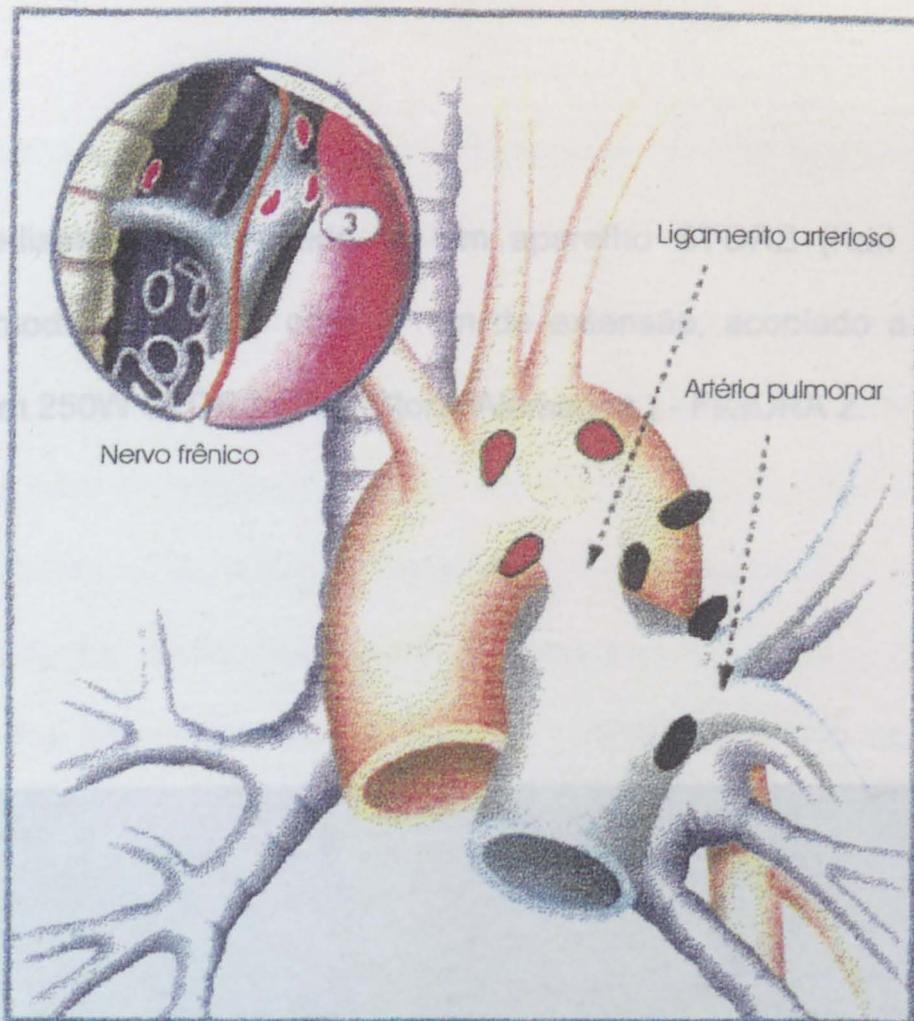
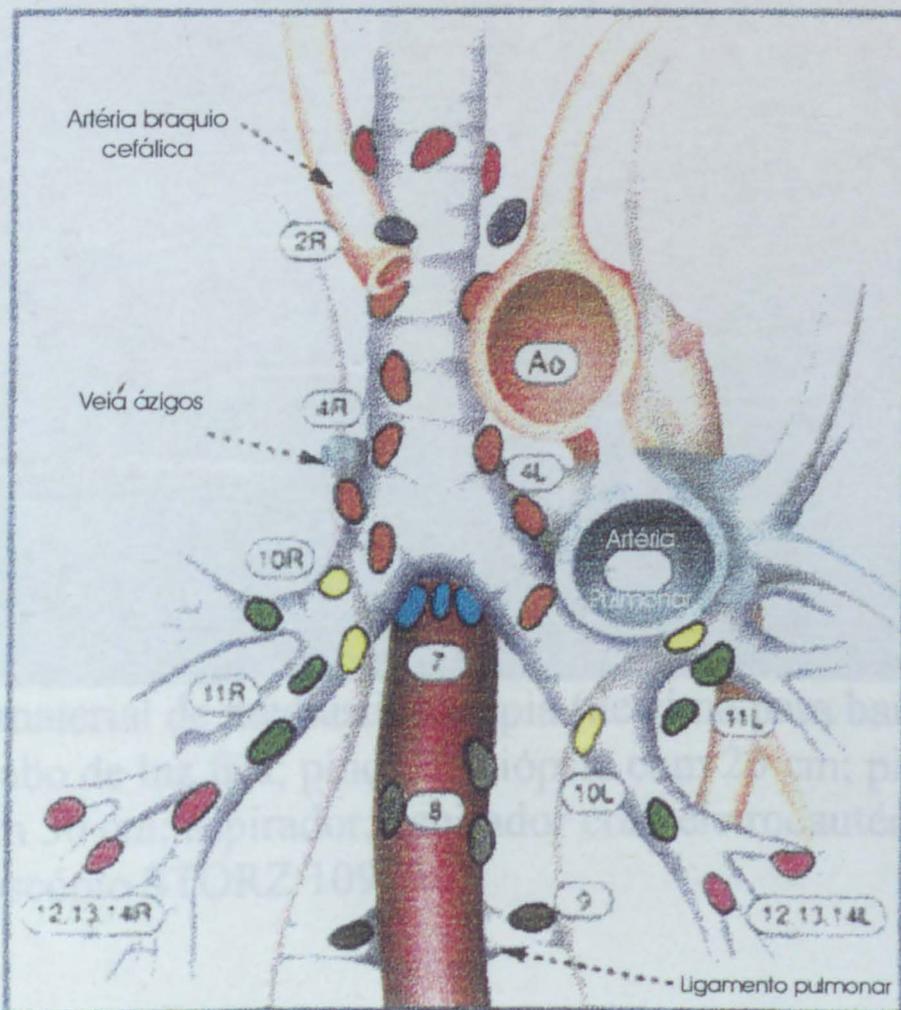


Figura 1 – Mapa ganglionar mediastinal



Os pacientes realizaram a mediastinoscopia cirúrgica padronizada por Carliens (1959). O mediastinoscópio usado foi um aparelho STORZ (Karl Storz Endoscopy-Alemanha) modelo 10970 B com 17 cm de extensão, acoplado a uma fonte de luz halógena com 250W STORZ (Karl Storz, Alemanha) - FIGURA 2.

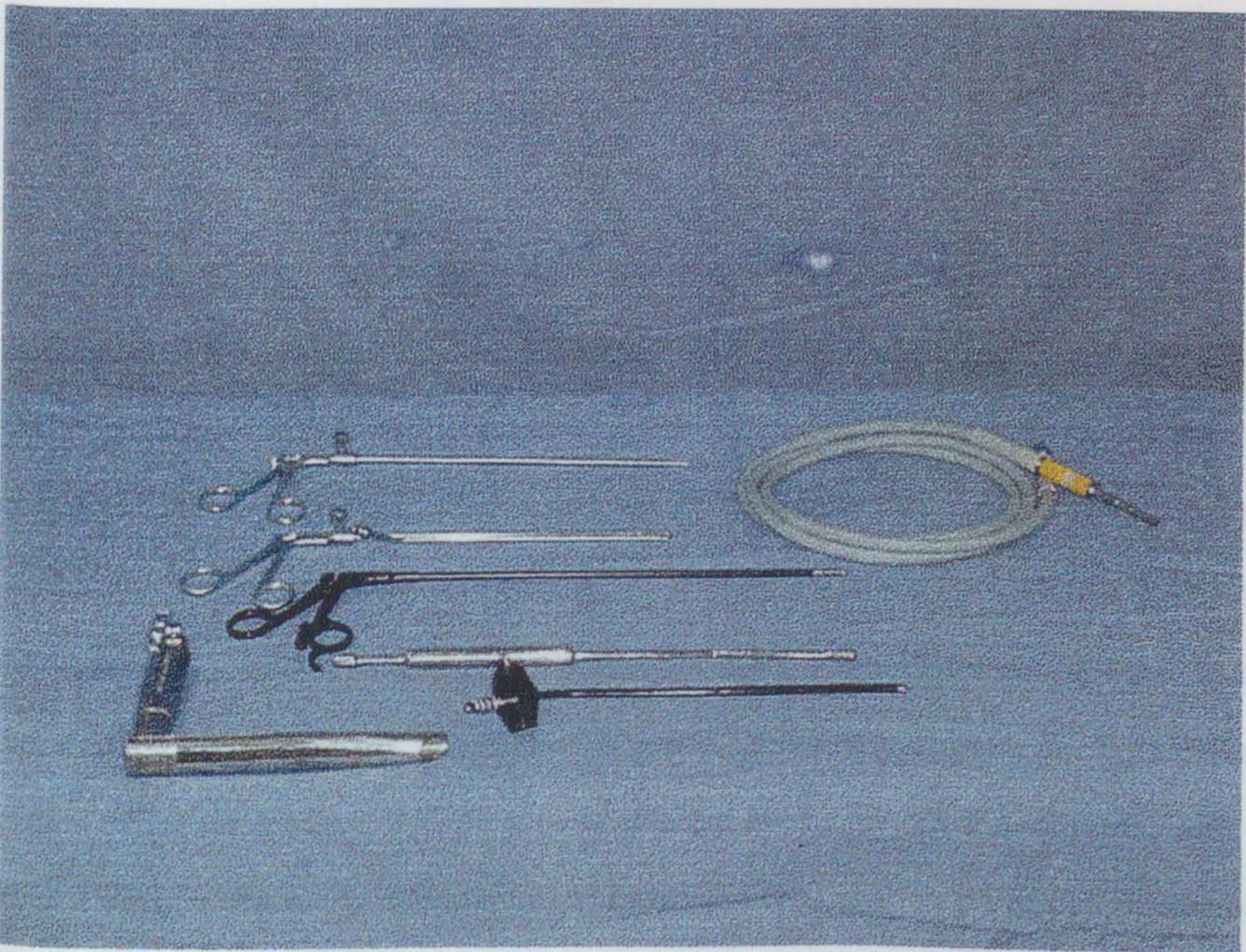


Figura 2 - material de mediastinoscopia (de cima para baixo) clipador; cabo de luz fria; pinça de biópsia com 20 cm; pinça de biópsia com 30 cm; aspirador; aspirador com electrocautério; mediastinoscópio STORZ 10970 B

Os pacientes realizaram a mediastinoscopia cervical preconizada por Carlens (1959) sob a anestesia geral. A circulação arterial do braço direito foi controlada através de um oxímetro de pulso. O paciente foi posicionado em decúbito dorsal sem a elevação da cintura escapular, a cabeça ficou livre para movimentação lateral, se necessário. O tubo orotraqueal emergia do lado oposto ao que o cirurgião estava habituado a trabalhar. Os campos cirúrgicos foram colocados de forma a expor do mento à articulação manúbrio-esternal, e, lateralmente, junto à borda medial dos músculos esternocleidomastoídeos. As regiões laterais de ambos os hemitórax foram preparadas para toracotomia de emergência. A sala de cirurgia possuía todo material de toracotomia.

Uma incisão transversa de 4 cm era feita acima da fúrcula esternal - FIGURA 3. O tecido celular subcutâneo e o músculo platisma eram incisados com eletrocautério. Os músculos cervicais eram afastados na linha média e tracionados lateralmente expondo tecido gorduroso. Os vasos que surgiam nesta região foram ligados ou afastados juntamente com a musculatura cervical. A dissecação seguia até a fáscia paratraqueal, a qual era incisada para exposição dos anéis traqueais. A seguir criava-se um espaço entre os anéis traqueais e a artéria inominada através de uma dissecação digital no tecido areolar – FIGURA 4. As regiões anterior e laterais justa traqueais eram exploradas; o espaço subcarinal era atingido em uma grande parte dos pacientes. Os gânglios aumentados de tamanho podiam ser palpados e freqüentemente enucleados através da exploração digital. Após a exploração digital ter criado um túnel anterior à traquéia e retrovascular, o mediastinoscópio era colocado neste espaço. A progressão

do aparelho era conduzida gentilmente auxiliada por uma dissecação roma com aspirador apropriado – FIGURA 5 . Os linfonodos foram identificados e biopsiados nas áreas acessíveis. As regiões exploradas pela mediastinoscopia foram as seguintes: paratraqueal direita alta (2R), paratraqueal esquerda alta (2L), paratraqueal direita baixa (4R), paratraqueal esquerda baixa (4L), subcarinal (7) e traqueobrônquico direito (10R). Os gânglios eram separados e rotulados em frascos individuais conforme as regiões nodais biopsiadas.



Figura 3 - uma incisão transversa de 3 a 4 cm é realizada na linha média acima da fúrcula esternal, um pouco abaixo da incisão tradicional de traqueostomia.

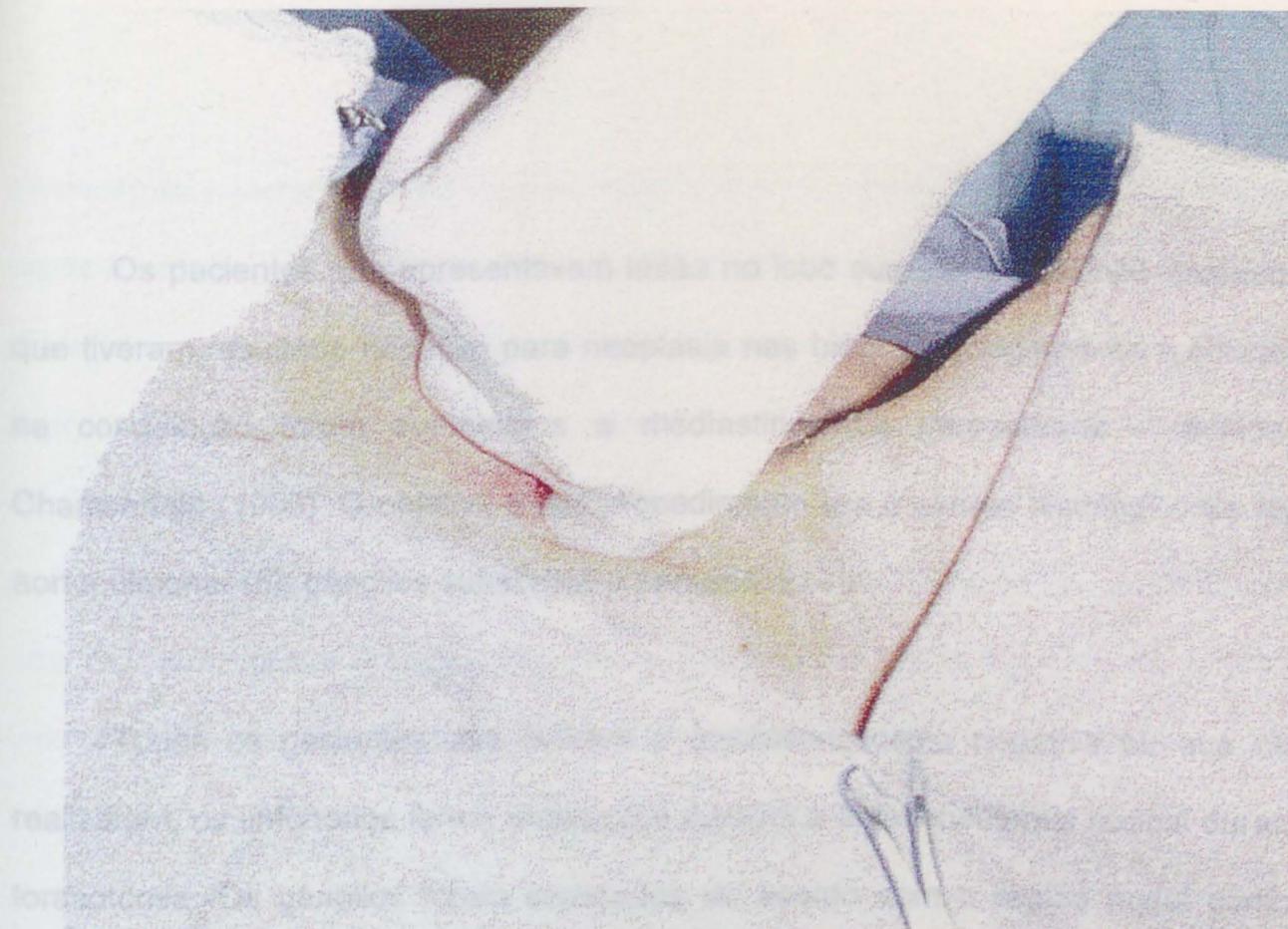


Figura 4 - a dissecção digital é feita no espaço retrovascular, tendo como orientação os anéis traqueais.

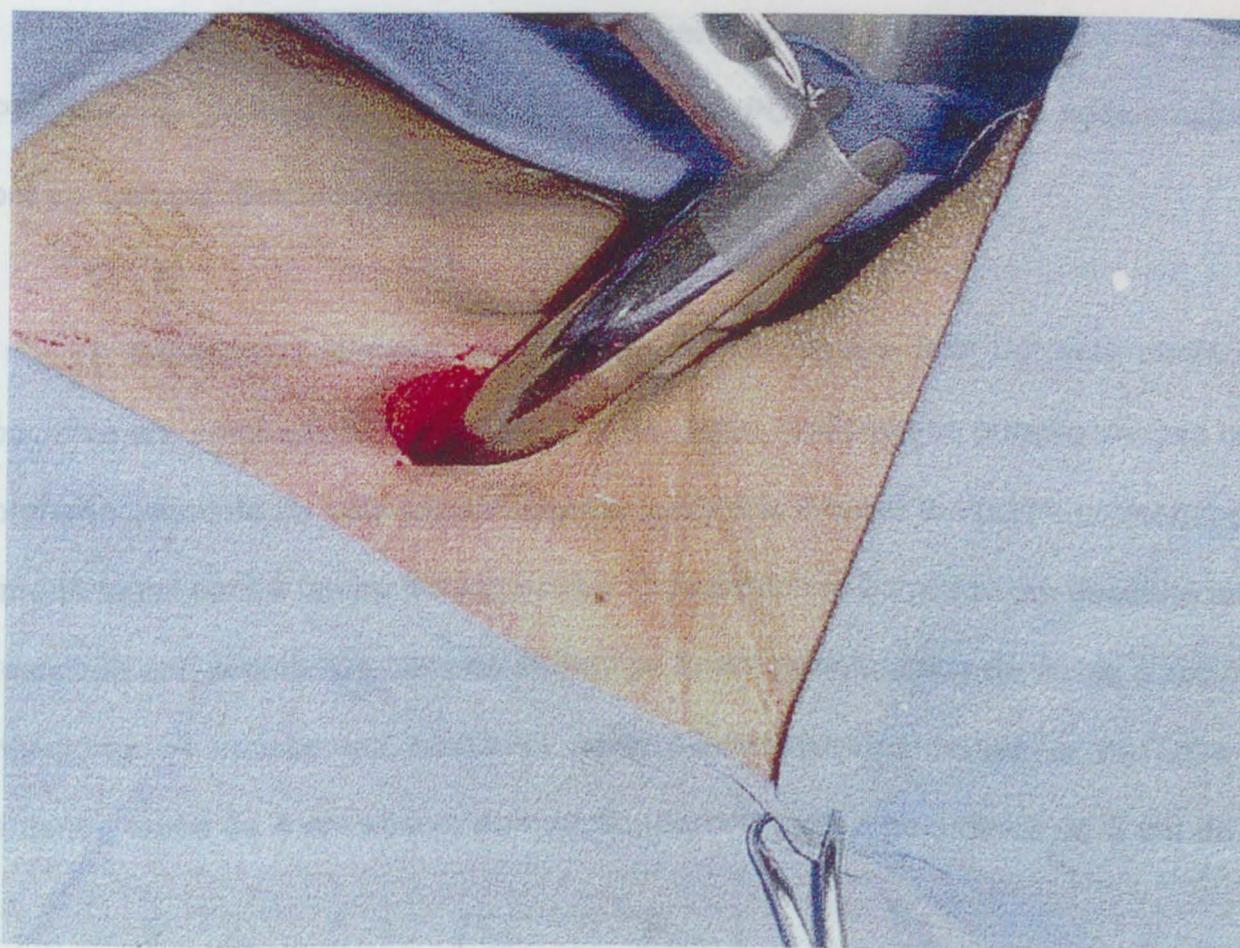


Figura 5 - o mediastinoscópio é introduzido no túnel previamente dissecado digitalmente.

Os pacientes que apresentavam lesão no lobo superior do pulmão esquerdo, e que tiveram resultado negativo para neoplasia nas biópsias ganglionares mediastinais na congelação foram submetidos a mediastinotomia paraesternal - técnica de Chamberlain (1996). O objetivo deste procedimento era o estudo histológico da região aortopulmonar (5); gânglios subaórtico e paraaórtico.

Todos os pacientes que tiveram a mediastinoscopia negativa ou que não a realizaram, os linfonodos foram analisados durante a linfadenectomia radical durante a toracotomia. Os gânglios foram separados de acordo com a região nodal conforme previamente descrito.

Todos os espécimes histológicos foram analisados no Laboratório de Anatomia Patológica e Citologia do Hospital São Lucas da PUCRS. As regiões nodais estudadas por congelação tiveram material revisado em blocos de parafina.

A toracotomia iniciava por indução anestésica era feita por veia periférica. O paciente era entubado com tubo de Carlens. Após, realizava-se punção venosa central, preferencialmente na veia jugular interna, ipsilateral à lesão tumoral e cateterização de artéria radial contra-lateral à toracotomia. O paciente era colocado em decúbito lateral e realizado anti-sepsia. Os campos cirúrgicos foram posicionados de forma à expor todo hemitórax. A incisão era realizada póstero-lateralmente. Iniciava-se na linha axilar anterior, cerca de 4 cm abaixo do mamilo, percorrendo a pele cerca de 3 cm da ponta

da escápula e terminando na região posterior a meio caminho entre a borda medial da escápula e a coluna vertebral ao nível do 4º espaço intercostal. As bordas da pele eram protegidas com campos cirúrgicos. A derme e o tecido subcutâneo era incisado com eletrocautério, expondo os músculos grande dorsal, serrátil anterior e porção inferior do trapézio. Os músculos eram incisados com eletrocautério, expondo a fáscia endotorácica; esta também era incisada e os espaços intercostais identificados. A abertura da cavidade torácica dependia da cirurgia a ser feita; lobectomia média e inferior no 5º espaço intercostal, pneumonectomia e lobectomia superior no 4º espaço intercostal.

A lesão pulmonar era abordada e extirpada. Procedia-se o esvaziamento ganglionar de todas as regiões nodais acessíveis pela toracotomia. As regiões eram identificadas e enviadas ao laboratório de anatomia patológica separadamente para análise em parafina.

O padrão-áureo do estudo foram os resultados dos exames anátomo-patológicos de material obtido pelos procedimentos cirúrgicos - mediastinoscopia e/ou toracotomia.

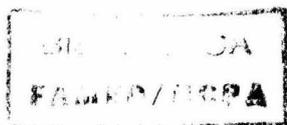
Os resultados foram tabulados e demonstrados na FIGURA DO PROTOCOLO. Os gânglios localizados na tomografia computadorizada de tórax eram marcados com a cor vermelha no local correspondente no mapa nodal e anotado o seu diâmetro no maior eixo em milímetros. Quando realizada a mediastinoscopia, os gânglios biopsiados eram assinalados com a cor roxa no correspondente local. Finalmente, o paciente

levado à toracotomia tinha seus gânglios marcados com a cor verde. Os locais em que tanto a mediastinoscopia, quanto os achados da toracotomia eram positivos para neoplasia maligna eram indicados, e, assim, verificavam-se os resultados obtidos.

Inicialmente foram obtidos estatísticas descritivas incluindo média e desvio-padrão para as variáveis quantitativas e percentuais para as qualitativas. Todas as avaliações tomográficas foram dicotomizadas em critérios positiva ou negativa de acordo com o nível avaliado e comparadas com o padrão-áureo formado pela combinação entre a mediastinoscopia e/ou toracotomia.

Foram então criadas uma série de tabelas de contingência 2x2 para as diversas regiões nodais e calculadas as medidas de desempenho diagnóstico para a tomografia computadorizada de tórax. Para estas medidas, calcularam-se a estimativa de ponto e intervalo de confiança de 95% utilizando a distribuição binomial. Além disto, os achados tomográficos foram combinadas em um índice aditivo representando o número de regiões afetadas. Este índice teve amplitude de zero a dois, uma vez que não se observaram diferenças importantes nos valores preditivos dos extratos superiores; com este índice elaborou-se uma curva ROC (*Receiver Operator Characteristic curve*) com seu respectivo intervalo de confiança. Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas SPSS versão 6 e PEPI versão 2.

O estudo teve delineamento transversal, montagem não condicionada com desfecho estático.



AVALIAÇÃO DO MEDIASTINO NO CARCINOMA BRÔNQUICO: COMPARAÇÃO ENTRE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA, MEDIASTINOSCOPIA E TORACOTOMIA

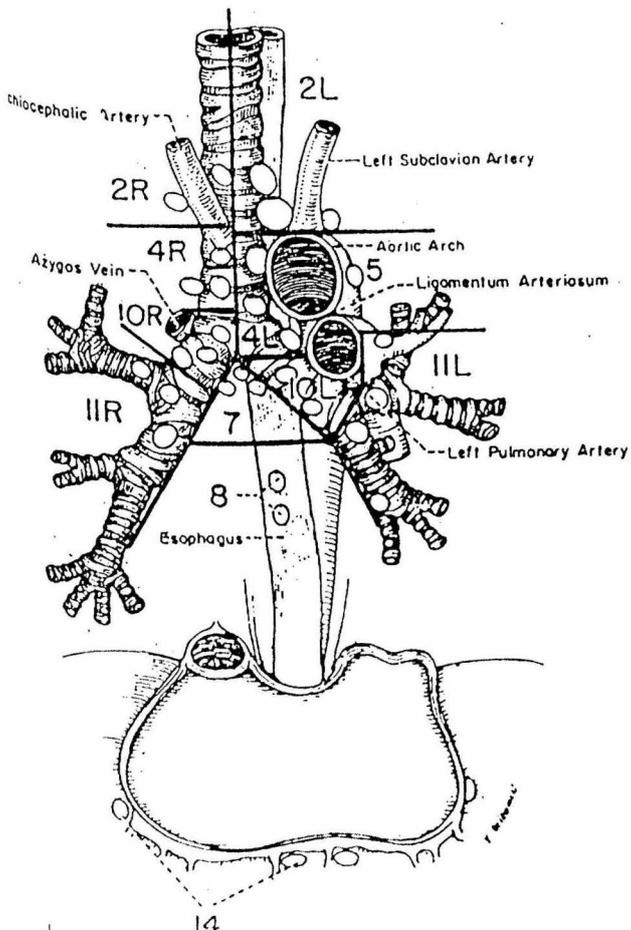
NOME: _____
 SEXO: _____ IDADE: _____
 REGISTRO: _____
 DATA: _____
 TIPO HISTOLÓGICO: _____

MODO DE ESTUDO | TOMOGRAFIA COMP. _____
 | MEDIASTINOSCOPIA _____
 | TORACOTOMIA _____

N _____
 ESTÁDIO _____

CIRURGIA REALIZADA _____

number of nodes	nodal station	size mm
	X	
	2R	
	2L	
	4R	
	4L	
	5	
	6	
	7	
	8	
	9	
	10R	
	10L	
	11	
	14	



MODIFIED AMERICAN THORACIC SOCIETY DEFINITIONS OF REGIONAL NODAL STATIONS

- Number Station*
- X Supraclavicular nodes.
 - 2R Right upper paratracheal nodes. Nodes to the right of the midline of the trachea, between the intersection of the caudal margin of the brachiocephalic artery with the trachea and the apex of the lung or above the level of the aortic arch.
 - 2L Left upper paratracheal nodes. Nodes to the left of the midline of the trachea, between the top of the aortic arch and the apex of the lung.
 - 4R Right lower paratracheal nodes. Nodes to the right of the midline of the trachea, between the cephalic border of the azygos vein and the intersection of the caudal margin of the brachiocephalic artery with the right side of the trachea or the top of the aortic arch.
 - 4L Left lower paratracheal nodes. Nodes to the left of the midline of the trachea, between the top of the aortic arch and the level of the carina, medial to the ligamentum arteriosum.
 - 5 Aortopulmonary nodes. Subaortic and paraaortic nodes, lateral to the ligamentum arteriosum or the aorta or left pulmonary artery, proximal to the first branch of the left pulmonary artery.
 - 6 Anterior mediastinal nodes. Nodes anterior to the ascending aorta or the innominate artery.
 - 7 Subcarinal nodes. Nodes arising caudal to the carina of the trachea but not associated with the lower lobe bronchi or arteries within the lung.
 - 8 Paraesophageal nodes. Nodes dorsal to the posterior wall of the trachea and to the right or the left of the midline of the esophagus below the level of the subcarinal region. (Nodes around the descending aorta should also be included.)
 - 9 Right or left pulmonary ligament nodes. Nodes within the right or left pulmonary ligament.
 - 10R Right tracheobronchial nodes. Nodes to the right of the midline of the trachea, from the level of the cephalic border of the azygos vein to the origin of the right upper lobe bronchus.
 - 10L Left tracheobronchial nodes. Nodes to the left of the midline of the trachea, between the carina and the left upper lobe bronchus, medial to ligamentum arteriosum.
 - 11 Intrapulmonary nodes. Nodes removed in the right or left lung specimen, plus those distal to the mainstem bronchi or secondary carina (includes interlobar, lobar, and segmental nodes).
 - 14 Superior diaphragmatic nodes. Nodes adjacent to the pericardium within 2 cm of the diaphragm.

RESULTADOS

O estadiamento da série seguiu a nova classificação revisada e adotada em 1997 pelo *American Joint Committee on Cancer* e *Union Internationale Contre le Cancer*. Havia 6 (4,2%) pacientes no estágio IA, 34 (24,1%) no estágio IB, 4 (2,8%) no estágio IIA, 39 (27,6%) no estágio IIB, 38 (26,9%) no estágio IIIA, 18 (12,7%) pacientes no estágio IIIB e 2 (1,4%) no estágio IV TABELA 6.

TABELA 6

ESTADIAMENTO	FREQUÊNCIA	
estádio IA	6	4,2%
estádio IB	34	24,1%
estádio IIA	4	2,8%
estádio IIB	39	27,6%
estádio IIIA	38	26,9%
estádio IIIB	18	12,7%
estádio IV	2	1,4%

Quando se analisou o envolvimento nodal do mediastino, os resultados foram 67 (47,5%) pacientes N0, 29 (20,5%) pacientes N1, 30 (21,2%) pacientes N2 e 15 (10,6%) pacientes N3 TABELA 7.

TABELA 7

ENVOLVIMENTO NODAL	FREQUÊNCIA	
N0	67	47,5%
N1	29	20,5%
N2	30	21,2%
N3	15	10,6%

Considerando o diagnóstico histológico e a distribuição regional dos linfonodos (N) o pacientes com carcinoma epidermóide tiveram os seguintes resultados: 37 (50%) N0, 17 (22,9%) N1, 15 (20,2%) N2 e 5 (6,7%) N3. Já o pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma 26 (50,9%) N0, 9 (17,6%) N1, 12 (23,5%) N2 e 4 (7,8%) N3. Finalmente, os pacientes com carcinoma indiferenciado 4 (25%) N0, 3 (18,7%) N1, 3 (18,7%) N2 e 6 (37,5%) N3 conforme TABELA 8. A prevalência total de metástases nodais foi de 52,4%.

TABELA 8

	CARCINOMA EPIDERMÓIDE		ADENO-CARCINOMA		CARCINOMA INDIFERENCIADO	
N0	37	50%	26	50,9%	4	25%
N1	17	22,9%	9	17,6%	3	18,7%
N2	15	20,2%	12	23,5%	3	18,7%
N3	5	6,7%	4	7,8%	6	37,5%

A tomografia computadorizada considerou gânglios normais até 1,5 cm no seu maior diâmetro. A análise do grupo total de 141 pacientes mostrou uma sensibilidade de 79,2%, uma especificidade de 52,2%, um valor preditivo positivo de 63,3%, um valor preditivo negativo de 50,6%. Os intervalos de confiança foram 67,7% a 87,5%; 39,9% a 64,2%; 52,5% a 73,1% e 56,6 a 82,1%, respectivamente. (TABELA 9).

TABELA 9

	valor
sensibilidade	79,2%
especificidade	52,2%
valor preditivo negativo	50,6%

Este trabalho também investigou a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e a acurácia do método das regiões nodais paratraqueal direita alta (2R), paratraqueal esquerda alta (2L), paratraqueal direita baixa (4R), paratraqueal esquerda baixa (4L), subcarinal (7), traqueobrônquico direito (10R) e peribrônquico esquerdo (10L), pois, com exceção do último, todos são acessíveis pela mediastinoscopia ou pela toracotomia.

A região paratraqueal direita alta (2R) apresentou uma sensibilidade de 33,3%, especificidade de 88,5%, valor preditivo positivo de 6,3% e valor preditivo negativo de 98,3%. Os intervalos de confiança foram, respectivamente, 1,8% a 87,5%, 81,4% a 93,25, 0,3% a 32,3% e 93,3% a 99,7%.

A região paratraqueal esquerda alta (2L) teve uma sensibilidade de 100%, especificidade de 98,4%, valor preditivo positivo de 50% e valor preditivo negativo de 100%. Os intervalos de confiança foram 19,8% a 100%, 93,6% a 97,9%, 9,2% a 90,8% e 96,1% a 100%, respectivamente.

A região paratraqueal direita baixa (4R) mostrou uma sensibilidade de 87%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 47,6% e valor preditivo negativo de 96,7%. O intervalos de confiança foram 65,3% a 96,6%, 71,1% a 86,8%, 32,2 a 63,4% e 90% a 99,1%.

A região paratraqueal esquerda baixa (4L) teve uma sensibilidade de 85,7%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 46,2% e valor preditivo negativo de 99,1%. Os intervalos de confiança foram 42% a 99,2%, 87,6% a 97,4%, 20,4% a 73,9% e 94,4% a 100%, respectivamente.

A região da janela aortopulmonar (5) teve uma sensibilidade de 33,3%, especificidade de 82,6%, valor preditivo positivo de 4,5% e valor preditivo negativo de 98%. Os intervalos de confiança foram, respectivamente, 1,8% a 87,5%, 74,1% a 88,5%, 0,2% a 24,9% e 92,3% a 99,7%

A região mediastinal anterior (6) teve uma sensibilidade de 60%, especificidade de 95%, valor preditivo positivo de 37,5% e valor preditivo negativo de 97,9%. Os intervalos de confiança foram, respectivamente, 17% a 92,7%, 88,2% a 98,1%, 10,2% a 74,1% e 92% a 99,6%.

A região subcarinal (7) teve uma sensibilidade de 60%, especificidade de 74,6%, valor preditivo positivo de 22% e valor preditivo negativo de 94%. Os intervalos de confiança foram, respectivamente, 32,9% a 82,5%, 65,9% a 81,7%, 11,1% a 38% e 86,9% a 97,5%.

A região nodal traqueobrônquica direita (10R) apresentou sensibilidade de 65,4%, especificidade 78,5%, valor preditivo positivo 42,5% e valor preditivo negativo 90,3%. Os intervalos de confiança foram, respectivamente, 44,9% a 82,1%, 69,3% a

85,6%, 27,4% a 59% e 82% a 95,2%

A região nodal peribrônquica esquerda (10L) teve uma Os intervalos de confiança foram, respectivamente, 7,3% a 60,7%, 51,1% a 83,8%, 6,2% a 54% e 55,1% a 87,5%. Os resultados gerais estão resumidos na TABELA 10.

TABELA 10

	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	VALOR PREDITIVO POSITIVO	VALOR PREDITIVO NEGATIVO
REGIÃO NODAL PARATRAQUEAL DIREITA ALTA (2R)	33,3%,	88,5%,	6,3%	98,3%.
REGIÃO NODAL PARATRAQUEAL ESQUERDA ALTA (2L)	100%,	98,4%,	50%	100%.
REGIÃO NODAL PARATRAQUEAL DIREITA BAIXA (4R)	87%,	80%,	47,6%	96,7%.
PARATRAQUEAL ESQUERDA BAIXA (4L)	85,7%,	94%,	46,2%	99,1%.
JANELA AORTOPULMONAR (5)	33,3%,	82,6%,	4,5%	98%.
REGIÃO MEDIASTINAL ANTERIOR (6)	60%,	95%,	37,5%	97,9%.
REGIÃO NODAL SUBCARINAL (7)	60%,	74,6%,	22%	94%.
TRAQUEO-BRÔNQUICO DIREITO (10R)	65,4%,	78,5%	42,5%	90,3%.
PERIBRÔNQUICO ESQUERDO (10L)	27,3%,	69,7%,	23,1%	74,2%.

A TABELA 11 mostra a curva ROC (*Receiver Operator Characteristic curve*) referente à análise do número de regiões com diagnóstico positivo na tomografia

computadorizada de tórax e para células malignas no(s) procedimento(s) cirúrgico(s). Apresenta os elementos componentes da elaboração de curva ROC (*Receiver Operator Characteristic curve*) com três pontos de corte para diagnóstico de metástases ganglionares no mediastino em 141 pacientes.

TABELA 11

PONTO DE CORTE	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	RAZÃO DE PROBABILIDADES
1	100	0	1,0
2	79,2	49,3	1,6
3	59,7	71,0	2,1

Área sob a curva ROC = 0,68 Intervalo de confiança 95%: 0,59 a 0,77; $p < 0,001$

Quando se analisaram os resultados conforme o tipo histológico do tumor, observou-se que os pacientes com carcinoma epidermóide tiveram uma sensibilidade de 77,8%, especificidade de 42,1%, valor preditivo positivo de 56% e valor preditivo negativo de 66,6%. Os intervalos de confiança de 95% foram 60,4 a 89,3%; 26,7 a 59,1%; 41,3 a 69,7% e 44,7 a 83,6%, respectivamente. Já os pacientes com adenocarcinoma apresentam uma sensibilidade de 75%, especificidade de 66,7%, valor preditivo positivo de 66,7% e valor preditivo negativo de 75%. Os intervalos de confiança de 95% foram 52,9 a 89,4%; 46 a 82,8%; 46 a 82,8% e 52,9 a 89,4%, respectivamente, TABELA 12 .

TABELA 12

	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	VALOR PREDITIVO POSITIVO	VALOR PREDITIVO NEGATIVO
carcinoma epidermóide	77,8%	42,1%	56%	66,6%
adenocarcinoma	75%	66,7%	66,7%	75%

Os resultados de acordo com a localização da neoplasia, ou seja, central ou periférica, mostraram os seguintes resultados: as lesões centrais em 19 pacientes - brônquios principais direito e esquerdo - tiveram uma sensibilidade de 75%, especificidade de 28,6%, valor preditivo positivo de 64,3% e valor preditivo negativo de 40%. Os intervalos de confiança de 95% foram 42,8 a 93,3%; 5,1 a 69,7%; 35,6 a 86% e 7,3 a 83%, respectivamente. As lesões periféricas em 122 pacientes tiveram uma sensibilidade de 80%, especificidade de 54,8%, valor preditivo positivo de 63,2% e valor preditivo negativo de 73,9%. Os intervalos de confiança de 95% foram 67,3 a 88,8%; 41,8 a 67,3%; 51,3 a 73,7% e 58,6 a 85,2%, respectivamente, TABELA 13.

TABELA 13

	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	VALOR PREDITIVO POSITIVO	VALOR PREDITIVO NEGATIVO
brônquios principais direito e esquerdo	75%	28,6%	64,3	40%
brônquios fontes	80%	54,8%	63,2%	73,9%

A mediastinoscopia foi realizada em 118 pacientes. A presença de doença metastática foi encontrada em 53 (44,9%) pacientes. A sensibilidade encontrada foi de

75,5%, especificidade 100%, valor preditivo positivo 100%, valor preditivo negativo 83,3%. Os intervalos de confiança foram, respectivamente, 61,4% a 85,8%, 93% a 100%, 89,1% a 100% e 72,8 a 90,5% TABELA 14.

TABELA 14

	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	VALOR PREDITIVO POSITIVO	VALOR PREDITIVO NEGATIVO
MEDIASTINOSCOPIA	75,5%	100%	100%	83,3%

TABELA RESUMIDA DOS RESULTADOS

REG. NODAL	Nº DE CASOS EM CADA REGIÃO	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	VAL.PRED.POS	VAL.PRED.NEG	ACURÁCIA	PREVAL.DE MTX NODAL
2R	133	33,3 (1,8 - 87,5)	88,5 (81,4 - 93,2)	6,3 (0,3 - 32,3)	98,3 (93,3 - 99,7)	82,3	2,3
2L	124	100 (19,8 - 100)	98,4 (93,6 - 97,9)	50 (9,2 - 90,8)	100 (96,1 - 100)	98,4	6,5
4R	133	87 (65,3 - 96,6)	80 (71,1 - 86,8)	47,6 (32,3 - 63,4)	97,6 (90 - 99,1)	81,2	17,3
4L	141	85,7 (42 - 99,2)	94 (87,6 - 97,4)	46,2 (20,4 - 73,9)	99,1 (94,4 - 100)	93,5	3
5	124	33,3 (1,8 - 87,5)	82,6 (74,4 - 88,5)	4,5 (0,2 - 24,9)	98 (92,3 - 99,7)	81,5	2,4
7	141	60 (32,9 - 82,5)	74,6 (65,9 - 81,7)	22 (11,1 - 38)	94 (86,9 - 97,5)	73	10,6
10R	133	65,4 (44,9 - 82,1)	78,5 (69,3 - 85,6)	42,5 (27,4 - 59)	90,3 (82 - 95,2)	76,4	19,5
10L	44	27,3 (7,3 - 60,7)	69,7 (51,1 - 83,8)	23,1 (6,2 - 54)	74,2 (55,1 - 87,5)	59,1	25

Entre parênteses intervalo de confiança $p \leq 0,05$.

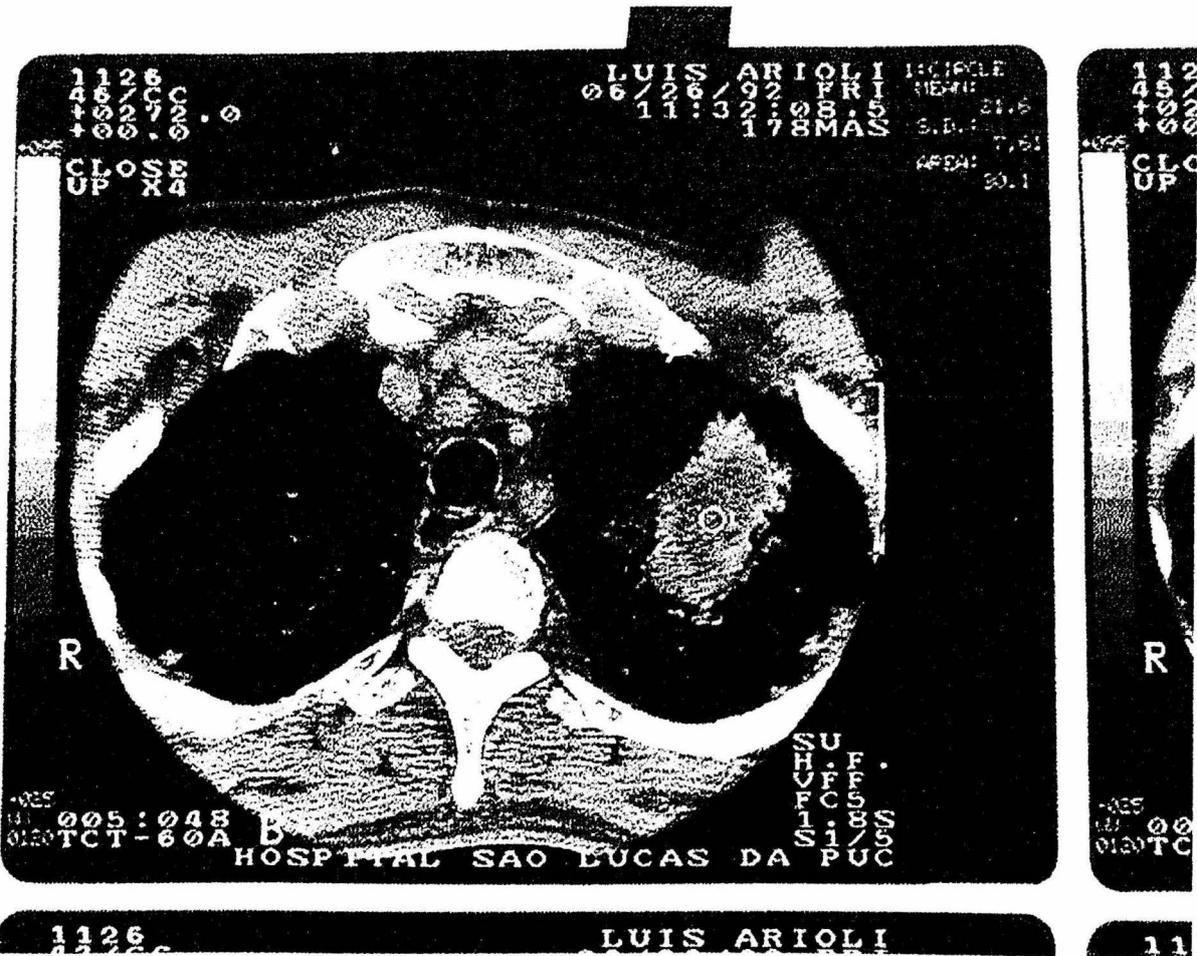


Figura 6 - as regiões 2R e 2L (paratraqueal direito e esquerdo altos) tiveram um bom desempenho diagnóstico nesta série.



Figura 7 - A região 4R (paratraqueal direito baixo) demonstrou ser uma área de resultados verdadeiramente positivos; já a região 5 (janela aortopulmonar) apresenta um elevado número de casos falsos negativos. Um mesmo corte tomográfico pode ter áreas com resultados diversos.

DISCUSSÃO

O sistema para classificação regional dos linfonodos no estadiamento do câncer de pulmão foi desenvolvido em razão de uma reconhecida necessidade de um sistema simples de nomenclatura que pudesse ser usada internacionalmente. As recomendações atuais são resultado dos melhores achados dos diversos mapas nodais usados nas décadas passadas e do estudo da literatura direcionados à análise da anatomia da pleura mediastinal e dos padrões de drenagem linfática. O atual sistema gráfico do mediastino soluciona o problema em definir e classificar os gânglios mediastinais e intrapulmonar, incluindo os hilares. Os limites anatômicos identificam todos os linfonodos dentro dos limites das reflexões das pleuras mediastinais como N2, assim como todos linfonodos distais às reflexões das pleuras mediastinais e envoltos à pleura visceral como N1. Como pontos de fusão das duas pleuras não podem ser definidas clinicamente, os limites adequados são definidos nos brônquios dos lobos superiores. Os linfonodos mais proximais na categoria N1 - 10R e 10L - são designados hilares, e 11R/L até 14R/L são linfonodos intrapulmonares com designações específicas relacionadas com o local ou entre os brônquios.

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para o carcinoma brônquico não de pequenas células. A sobrevida em 5 anos para a doença localizada varia em torno de 50%. A sobrevida geral, entretanto é de 10 a 15% (Bollen, 1994). Recentemente, vários centros tem publicado uma melhora na sobrevida dos pacientes com metástase mediastinal limitada, e que se submetem ao tratamento cirúrgico, alcançando uma sobrevida global de 50% depois de ressecções cirúrgicas para doença localizada (Staples, 1988) Os benefícios para este grupo são evidentes naquela categoria em que há metástase nodal ipsilateral, envolvimento nodal intracapsular, gânglios mediastinais metastáticos descobertos durante a toracotomia, após uma mediastinoscopia negativa e metástase mediastinal por carcinoma epidermóide, quando comparado com os outros tipos celulares (Pearson, 1982).

O principal objetivo do estadiamento pré-operatório é evitar uma toracotomia desnecessária, portanto, uma alta sensibilidade torna-se fundamental na investigação. Muitos trabalhos sugerem que o critério de normalidade dos linfonodos mediastinais seja 1cm de diâmetro no maior eixo, obtendo uma sensibilidade alta - 79 a 91% (Staples, 1988; Martini, 1985; Musset, 1986; Patterson, 1987; Laurent, 1988; Grenier, 1989). Embora este diâmetro obtenha uma boa sensibilidade, a especificidade torna-se baixa. Considerando-se como critério de normalidade gânglios com até 0,5cm de diâmetro no maior eixo, a sensibilidade consegue resultados de 95%, porém a especificidade pode diminuir para 69%, aumentando os casos de falso negativo, reforçando a necessidade de

mediastinoscopia. Mesmo assim, 5% das metástases seriam não detectadas na tomografia computadorizada de tórax (Staples, 1988).

Em um trabalho realizado no Pavilhão Pereira Filho (1998), foram avaliados os gânglios mediastinais com três diâmetros distintos. Quando a tomografia computadorizada de tórax considerou linfonodos normais com até 1cm de diâmetro no seu maior eixo, a sensibilidade foi de 90% e a especificidade de 36%. Elevando o critério de normalidade para até 1,5cm de diâmetro no maior eixo, a tomografia computadorizada de tórax apresentou uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 52%. Apesar de haver uma diminuição da sensibilidade, estatisticamente não houve significância. Já quando se consideraram gânglios normais com até 2cm de diâmetro no maior eixo, a sensibilidade foi de 70% e a especificidade de 69%. De modo geral, quanto maior o tamanho do gânglio utilizado como critério para considerá-lo comprometido, maior será a perda na sensibilidade do método (Di Pietro, 1998).

A determinação do comprometimento dos gânglios mediastinais é fundamental para a decisão do tratamento a ser instituído e determinar o prognóstico do paciente. Vários estudos têm sido feitos para determinar a sensibilidade, especificidade, os valores preditivos positivo e negativo da tomografia computadorizada de tórax principalmente na determinação da ausência ou não de metástases ganglionares mediastinais (Webb, 1991). Embora haja um número apreciável de estudos da validade da tomografia computadorizada de tórax para a determinação do envolvimento mediastinal em pacientes com carcinoma brônquico

não de pequenas células não existe uma regra precisa, e esta investigação segue controversa. Em muitos estudos, porém, não há uniformidade na coleta e interpretação dos dados. Muitas vezes o grupo em estudo não possui um número significativo analisado (Staples, 1988); em outros não existe uniformidade de critérios entre os radiologistas, as tomografias computadorizadas são realizadas em diversos locais com uma sistemática de exame diferente, e o grupo de radiologistas pode ser heterogêneo na avaliação do mediastino (Webb, 1993). Os estudos nas séries iniciais eram realizados com aparelhos sub-ótimos, i.é. com tempo do corte maior que uma pausa respiratória, os limites de normalidade para o diâmetro do gânglio variavam de 0,6 a 2cm, a medição era feita, ora no maior eixo, ora no menor, e as janelas também variavam de um estudo para outro. Devido às desigualdades encontradas nas diversas fases da execução dos trabalhos, há um largo espectro de acurácia na literatura (Bollen, 1994). A tomografia computadorizada de tórax com contraste permite uma boa visualização do formato, tamanho e margens dos linfonodos mediastinais. Não há, porém, achado morfológico que evidencie doença metastática; tamanho é o único critério disponível.

Este estudo apresentou uma média de 10,8 gânglios biopsiados por paciente (1527 espécimes em 141 pacientes). A prevalência de metástases nodais foi de 52,4%. Embora em alguns pacientes apenas uma ou duas regiões nodais tenham sido biopsiadas, poder-se-ia obter uma estimativa baixa da porcentagem de metástases nodais. Entretanto, este problema parece não ter afetado os resultados da série, pois a prevalência de metástase nodal encontrada em pacientes que

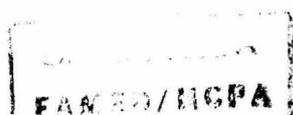
tiveram até duas regiões estudadas foi maior do que em pacientes que possuíam um maior número de regiões biopsiadas. Nos pacientes em que foram retirados linfonodos de até dois locais, as biópsias podem ter sido positivas nos primeiros locais acessados, não requerendo maiores investigações do mediastino.

Goldstraw, em 1983, analisou a sensibilidade e especificidade da tomografia computadorizada de tórax, tendo como padrão-áureo o achados de células malignas na mediastinoscopia e toracotomia de 44 pacientes. O seu trabalho divide-se conforme o lobo pulmonar afetado. A sensibilidade para tumores dos lobos superiores foi de 56% e de lobos inferiores de 60%. O resultado total foi de 57%. Já a especificidade para os lobos superiores foi de 79% e lobos inferiores de 92%; o resultado combinado foi de 86%. Este trabalho também estudou os resultados da mediastinoscopia. A sensibilidade para os lobos superiores foi de 78%, lobos inferiores, 60%. O resultado total foi de 71%. A especificidade para os lobos superiores, inferiores apresentaram 100% como resultados. Nesse trabalho fica evidenciado que a exploração mediastinal tem falhas, especialmente nos tumores dos lobos inferiores. A conclusão é que em pacientes que a tomografia computadorizada de tórax é normal no mediastino e no hilo pulmonar, a mediastinoscopia pode ser omitida; em pacientes que a tomografia computadorizada de tórax mostra um mediastino normal, porém um hilo pulmonar com alterações, a mediastinoscopia também poderia ser evitada. Entretanto, em pacientes em que a tomografia computadorizada de tórax mostra alterações no mediastino, ou que no estudo tomográfico não haja definição das estruturas, a mediastinoscopia deve ser realizada.

É de conhecimento de qualquer cirurgião torácico que gânglios aumentados no mediastino podem ser reativos, enquanto gânglios de tamanho considerado normal podem apresentar metástases microscópicas. Os cirurgiões que não realizam a mediastinoscopia antes da toracotomia, ou seja, baseiam o estadiamento do mediastino somente na tomografia computadorizada de tórax, advogam que a mediastinoscopia não é isenta de riscos operatórios, e que não é possível o acesso de todas as regiões nodais (Pearson, 1968, Foster, 1972, Gunstensen, 1972, Nohl-Oser, 1976). As lesões centrais, principalmente as que causam atelectasias ou pneumonite obstrutiva, afetariam os resultados, aumentando a taxa de falso positivo (Ferguson, 1986, Ikesoe, 1990).

Os resultados do *Radiology Diagnostic Oncology Group* relatam uma sensibilidade e uma especificidade da tomografia computadorizada de tórax de somente 52% e 69%, respectivamente (Webb, 1991). Existem uma abundância de estudos avaliando os linfonodos mediastinais. Os resultados são muitas vezes díspares, com resultados falso positivos variando de 4 a 61% e falsos negativos de 3 a 38% (Zeman, 1985).

Em muitos estudos iniciais de câncer de pulmão, a avaliação cirúrgica dos gânglios mediastinais era limitado à palpação; gânglios de tamanho normal eram considerados como ausência de neoplasia metastática. Os problemas resultantes desta interpretação foram analisados por Libshitz (1983) o qual recomendava a biópsia de todas as regiões nodais acessíveis, evitando, assim, a possibilidade de



que micrometástases fossem subestimadas. Esta conduta evitaria que a sensibilidade fosse falsamente alta. Outros autores que realizaram o mesmo procedimento, contudo, notaram uma diminuição na sensibilidade, em comparação aos estudos prévios (McKenna, 1985).

A escolha da terapêutica apropriada para pacientes com carcinoma brônquico não de pequenas células é inteiramente dependente do estadiamento cirúrgico-patológico. Para estádios iniciais (I e II) do câncer de pulmão, a ressecção é o tratamento de escolha. Trabalhos recentes (Watanabe, 1990; Hata, 1990; Nakahara, 1994; Gaer, 1990; Haiderer, 1990; Bollen, 1993; Nakure, 1978) sugerem que a quimioterapia neoadjuvante seguida de ressecção cirúrgica resulta em diminuição do estágio e melhora na sobrevida em pacientes com estágio IIIA. Estádios IIIB e IV são considerados tumores irresssecáveis. A identificação pré-operatória destes pacientes com doença avançada evita uma cirurgia inútil.

A importância do envolvimento nodal do mediastino na disseminação do câncer de pulmão tem sido reconhecido por décadas e a mediastinoscopia contribui significativamente para o estadiamento pré-ressecção dos carcinomas brônquicos não de pequenas células. Pearson e colegas foram o primeiro grupo nos Estados Unidos a realizar sistematicamente a mediastinoscopia no estadiamento pré-operatório do carcinoma brônquico não de pequenas células. Seus resultados demonstraram a importância prognóstica dos linfonodos positivos para células malignas na mediastinoscopia. Pacientes com evidência de doença N2 na mediastinoscopia, e que foram levados à ressecção cirúrgica apresentaram uma

sobrevida pior quando comparados com aqueles pacientes com mediastinoscopia negativa e que a condição N2 foi estabelecida durante a toracotomia. Além disto, entre os pacientes considerados como candidatos à ressecção cirúrgica, mas que tiveram envolvimento dos gânglios mediastinais descobertos durante a investigação do mediastino 80 a 90% foram considerados irresssecáveis. Fishman & Bronstein (1975) em um estudo de 96 mediastinoscopias, concluíram que este procedimento é absolutamente necessário na avaliação do câncer de pulmão por ser o único teste seguro para investigação de invasão dos linfonodos mediastinais superiores. A investigação indireta, usada separadamente ou em grupo, não apresentam o mesmo valor que a mediastinoscopia por si só. Ratto (1988) e Staples(1988) comparam a acurácia da tomografia computadorizada e da mediastinoscopia em um grande número de pacientes com câncer de pulmão. Os estudos mostraram que a mediastinoscopia e a tomografia computadorizada tiveram a mesma razoável alta sensibilidade em detectar metástases ganglionares mediastinais. Entretanto, como era de esperar, a mediastinoscopia teve uma especificidade de 100%, enquanto a tomografia computadorizada apresentou especificidade de 50 a 65%. Em uma visão global, a mediastinoscopia tem uma acurácia maior.

A escolha de qual procedimento específico de investigação do mediastino a ser usado depende do lado da lesão primária. O padrão de disseminação do tumor nos gânglios mediastinais varia conforme as diferentes regiões do pulmão, pois cada lobo possui uma drenagem linfática característica (Nohl-Oser, 1989). A biópsia deve ser direcionada para os linfonodos que preferencialmente drenam o lobo onde a lesão está localizada. A variação das metástases linfáticas exige a biópsia de

múltiplos grupos nodais. A mediastinoscopia cervical consegue atingir as regiões onde se pode identificar envolvimento nodal N2 e N3, com exceção do nível 5 (janela aortopulmonar), 6 (anterior), 8 (paraesofágicos) e 9 (ligamento pulmonar). As estações nodais 5 e 6 podem ser estudadas através da mediastinotomia anterior ou pelo procedimento de Chamberlain. A mediastinoscopia estendida preconizada por Ginsberg e colegas (1987) também consegue estudar esta região. A toracoscopia vídeo-assistida é um método utilizado para investigar as regiões 5, 6, assim como 8 e 9 (Nakanishi, 1994).

Um dos maiores problemas da tomografia computadorizada de tórax no estadiamento é a deficiência de padronização no tamanho dos gânglios em regiões anatómicas definidas. Glazer e colegas (1985), Quint e colegas (1986) determinaram que o diâmetro do gânglio no menor eixo é a medida mais acurada do que a aferição do diâmetro no maior eixo, porque esta última é mais dependente da orientação espacial do linfonodo. O diâmetro no maior eixo é acurado nos cortes transversos das imagens da tomografia computadorizada de tórax somente quando o maior eixo é ovóide, e a orientação tridimensional do linfonodo está no plano da secção *i.é.*, plano transversal. Se o linfonodo está orientado verticalmente, o diâmetro no maior eixo da tomografia computadorizada de tórax não tem relação com a verdadeira medida do gânglio. O diâmetro no menor eixo também é afetado pela orientação, embora de forma menos intensa.

Os critérios morfológicos dos gânglios mediastinais para indicar malignidade na tomografia computadorizada de tórax incluem formato, densidade, limites com

estruturas vizinhas e tamanho. No entanto, nenhum destes critérios são úteis na prática, a não ser o aumento de tamanho do linfonodo. Uma exceção pode ser considerada quando há necrose no interior do gânglio, alterando, assim, a densidade; este é um bom critério para malignidade.

Quando a ressecção ganglionar é extensa, a sensibilidade diminui consideravelmente, pois a probabilidade de se encontrar metástase em gânglio de tamanho normal aumenta. Em séries que consideraram gânglios normais com até 1cm de diâmetro, e que realizaram o esvaziamento nodal, a sensibilidade ficou ao redor de 60% (McKenna, 1985). De certa forma, quanto maior o tamanho do gânglio usado como critério de comprometimento metastático, menor será a sensibilidade.

Em 1986, Epstein e colegas realizaram um levantamento com 533 cirurgiões torácicos para avaliar o quanto a tomografia computadorizada de tórax afetava a avaliação pré-operatória no carcinoma brônquico não de pequenas células: 36% pediam de rotina a tomografia computadorizada de tórax, 62% usavam o exame tomográfico seletivamente, dependendo do tamanho do tumor, da localização e da presença ou não de alterações mediastinais na radiografia de tórax, 78% dos cirurgiões usavam a informação da tomografia computadorizada de tórax para direcionar a biópsia na mediastinoscopia ou mediastinostomia anterior. No entanto, 99% deles não aceitavam como critério de irressecabilidade um gânglio aumentado. A tomografia computadorizada de tórax foi usada principalmente para determinar o tamanho do linfonodo e secundariamente para determinar se a ressecção do tumor é exeqüível, e 57% dos cirurgiões disseram que uma tomografia computadorizada

de tórax normal eliminava a mediastinoscopia pré-toracotomia.

Muitos estudos sobre a tomografia computadorizada de tórax têm relatado altos valores preditivos negativos na determinação de metástases no mediastino. Daly (1993) obteve uma estimativa global da sobrevida de 2 e 5 anos em 37 pacientes com resultado falso negativo na tomografia computadorizada de tórax de 40 e 28%, respectivamente. Estes resultados sugerem que uma tomografia computadorizada de tórax negativa evita a mediastinoscopia, e que estes pacientes deveriam ir direto para toracotomia. Em contraposição, Pearson (1993) recomenda que a mediastinoscopia deve ser realizada em todos os tumores T2 e T3 e em tumores T1 com diagnóstico de adenocarcinoma e carcinoma de grande células, mesmo com os achados negativos da tomografia computadorizada de tórax. Há um consenso que em todos os pacientes com tomografia computadorizada de tórax apresentando achados anormais no mediastino está indicada a investigação invasiva dos linfonodos.

As regiões nodais que apresentaram os valores de sensibilidade mais baixos foram as 10L (27,3%), 2R (33,3%), 5 (33,3%); as que tiveram os melhores resultados foram as regiões 2L (100%), 4R (87%), 4L (85,7%). Staples e colaboradores (1988) obtiveram resultados semelhantes em seu trabalho que também avaliava a acurácia da tomografia computadorizada por regiões. A região da janela aortopulmonar tem como problema a confluência dos vasos que interferem na avaliação. Esta situação é particularmente importante nos tumores centrais à esquerda, fazendo com que muitas vezes o topo da artéria pulmonar seja confundida com um gânglio. Da mesma forma, o seio transversal do pericárdio pode

ser erroneamente considerado com um linfonodo.

As regiões que apresentaram o maior número de falsos-negativos foram as regiões 10L (72,7%), 2R (66,7%) e 5 (66,7%); os resultados falsos-positivos foram encontrados com maior frequência nas regiões 10L (30,3%), 7 (25,4%), 10R (21,5%) e 4R (20%). Note-se que as regiões “hilares” não apresentam bons resultados quanto à acurácia, mas essas regiões hilares não possuem tanta importância na disseminação metastática, já que não impedem a ressecção na maioria dos casos. Geralmente não é possível prever a presença ou ausência de metástases mediastinais pelo tamanho do linfonodo hilar; a ausência de metástases para linfonodos hilares nem sempre significa ausência de metástases para gânglios mediastinais, o que torna imprescindível a adequada avaliação deste compartimento. Existem uma abundância de estudos acerca da avaliação do mediastino. Os resultados são díspares, podendo-se encontrar falsos-positivos variando de 4 a 61%. Da mesma forma, os falsos-negativos variam de 3 a 38%. Comparando esses trabalhos com o presente estudo, verificamos que, considerando os intervalos de confiança, os resultados são concordantes.

Os dados referentes à investigação com a tomografia computadorizada em sítios nodais individuais conforme a tabela da American Thoracic Society mostram que a sensibilidade e a especificidade pode variar em cada estação linfonodal.. Com os resultados globais de sensibilidade e especificidade de 79,2% e 52,2%, respectivamente, verifica-se que estes valores não se repetem quando se analisam as estações isoladamente. Entretanto, é possível que os limites entre áreas nodais

adjacentes possam ser identificadas como sendo de uma região na tomografia computadorizada e de outra adjacente na investigação cirúrgica. Esta problema torna-se mais evidente nas regiões 4R e 10R, e 10L e 5 e 6.

A discrepância entre linfonodos aumentados na tomografia computadorizada e regiões nodais envolvidas com tumor sugere que todos os gânglios acessíveis devam ser biopsiados através da mediastinoscopia, ao invés de coletarem-se amostras somente dos linfonodos aumentados identificados pela tomografia computadorizada. A mediastinoscopia neste trabalho teve uma sensibilidade de 75,5% e uma especificidade de 100%; os valores preditivos positivo e negativo foram de 100% e 83,3%, respectivamente. O valor da mediastinoscopia é reforçado novamente com tais resultados.

Bollen e colegas (1993) realizaram uma análise seqüencial retrospectiva demonstrando que a dissecação mediastinal dos linfonodos não é associada com uma morbidade significativa, e este esforço seria plenamente válido, não só para o estadiamento. Não há dúvidas de que uma dissecação mediastinal completa dará um estadiamento mais acurado. O ponto de extrema importância é se esta linfadenectomia radical melhora a sobrevida em pacientes com carcinoma de pulmão não de pequenas células. Não há trabalhos randomizados que respondam esta questão aceitavelmente. Os cirurgiões torácicos, todavia, devem ter em mente que as metástases "escapadas" - lesões N2 sem envolvimento de linfonodos N1 - podem ocorrer. Por estes motivos, parece que a dissecação mediastinal torna-se apropriada para orientar o tratamento do câncer de pulmão. Além disto, a sobrevida

difere de acordo com o nível de comprometimento metastático dos linfonodos. O envolvimento de gânglios interlobares tem um prognóstico melhor que o envolvimento hilar e mediastinal. Velzen e colaboradores mostram em seu estudo que a sobrevida de pacientes com doença metastática lobar é de 57,3%, enquanto os pacientes com metástases hilares a sobrevida diminui para 30,3% ($p = 0,03$). Vansteenkiste (1997), com resultados de sobrevida em cinco anos de 20,8% (intervalo de confiança de 17,2 a 24,4%), confirma os achados de Pearson em sua série quanto a sobrevida de pacientes N2 descobertos pela mediastinoscopia

A maioria dos trabalhos publicados avalia os gânglios mediastinais em seus diâmetros. A grande controvérsia é determinar o eixo e sua maior dimensão para considerá-lo metastático. Muitos autores acreditam que linfonodos com menos de 1,0cm de diâmetro são provavelmente normais, linfonodos maiores que 1,5cm são considerados anormais e linfonodos entre 1,0 e 1,5cm são considerados suspeitos. Não há concordância completa para que o critério seja definitivo, embora haja um consenso de que os gânglios com tamanho normal, com menos de 1,0cm de diâmetro, possam conter metástases microscópicas e que gânglios alargados não necessariamente apresentam doença neoplásica. A grande maioria dos trabalhos, entretanto, não considera as diferenças geográficas. Os grupos de pacientes que vivem em regiões com alta prevalência de doenças granulomatosas ou antracossilicose, podem apresentar gânglios aumentados com diâmetro de até 6,0 cm, produzindo resultados falsos positivos. Existem, todavia, poucos artigos envolvendo o estudo das várias regiões nodais isoladamente. Quando se

consideram sensibilidade e especificidade da tomografia computadorizada, pode haver uma região que apresente um linfonodo positivo para doença metastática. Este exame é considerado sensível se realmente houver a metástase. Porém, não há referência quanto aos outros sítios nodais. O estudo por regiões isoladamente consegue determinar os locais em que há uma maior dificuldade de avaliação; portanto, locais em que se necessita maior atenção.

A impossibilidade de determinar se um gânglio aumentado é maligno ou benigno apenas pela visualização torna imperioso que o estadiamento ganglionar mediastinal intra-operatório com linfadenectomia radical deva fazer parte da rotina das cirurgias de ressecção pulmonar por neoplasia. Os autores que não indicam o esvaziamento linfonodal citam que os pacientes, de certa forma, têm uma morbidade trans e pós-operatória mais acentuada. Bollen e colaboradores avaliaram 155 pacientes divididos em 3 grupos. Ao primeiro grupo não foi dada ponderação aos gânglios mediastinais; no segundo grupo foi realizada linfadenectomia convencional; e no terceiro grupo, linfadenectomia radical. A perda sangüínea não diferiu nos os três grupos. O grupo que foi feita a linfadenectomia radical apresentou uma maior produção de líquidos pelos drenos. Não houve fístulas brônquicas em nenhum grupo, evidenciando que não há maior desvascularização nos pacientes que são submetidos à linfadenectomia radical. Ocorreram não intencionais lesões do nervo laríngeo recorrente em 5% dos pacientes estudados e 1,3% desenvolveram quilotórax. O conceito de linfadenectomia radical *versus* convencional se diferencia na porcentagem de pacientes com envolvimento N2, em múltiplos níveis. A linfadenectomia radical é capaz de identificar em maior

número os pacientes nesta situação, já que há um maior número de gânglios ressecados.

Borrie e colaboradores (1952) investigaram os padrões de disseminação linfática do câncer brônquico em pulmões ressecados. Os resultados mostraram que as lesões neoplásicas do lobo superior direito tendem a disseminar ao redor do brônquio do lobo superior nos linfonodos na região entre os brônquios do lobo superior e médio - chamado de ducto coletor linfático comum, junto à superfície medial do brônquio principal direito. Os tumores do lobo superior direito não disseminam para níveis abaixo do lobo médio. Os tumores do lobo médio disseminam para regiões ao redor do brônquio do lobo médio e para a região que envolve o ângulo entre os brônquios do lobo médio e superior. Os tumores do lobo inferior direito metastatizam não somente para a região peribrônquica, mas também para os linfonodos do ligamento pulmonar e para a região entre os brônquios do lobo médio e superior. A presença de lesão endobrônquica no lobo médio ou inferior têm sido correlacionada à metástases para o ducto coletor linfático comum.

Os tumores do lobo superior esquerdo dão metástases para os linfonodos ao redor do brônquio do lobo superior esquerdo e para os linfonodos que estão nos brônquios segmentares apical e basilar do lobo inferior esquerdo. Os sítios de metástases linfáticas do lobo inferior esquerdo incluem linfonodos ao redor do brônquio do lobo inferior esquerdo, o ligamento pulmonar inferior, e a região que circunda o brônquio do lobo superior esquerdo.

Nohl-Oser e colegas confirmaram estas observações e adicionaram os padrões de disseminação mediastinal. Eles examinaram os locais de disseminação nodal de 749 pacientes que haviam sido submetidos à mediastinoscopia ou biópsia do ângulo venoso. Caso os pacientes fossem submetidos à toracotomia, os linfonodos mediastinais removidos durante a cirurgia eram incluídos na análise. O lobo superior direito raramente dá metástases para a região subcarinal, ou para linfonodos da região escalênica ou mediastino contralateral; entretanto, comumente há disseminação para o mediastino ipsilateral. Similarmente, tumores do lobo inferior direito apresentam raramente metástases para as regiões escalênicas e mediastinais contralaterais, mas há freqüentes metástases para a região subcarinal e mediastinais ipsilaterais. Esse trabalho analisou um pequeno número de tumores do lobo médio para um resultado fidedigno.

Os tumores originários do lobo superior esquerdo metastatizam para a região subcarinal e mediastino contralateral mais freqüentemente. Tumores do lobo inferior esquerdo também dão metástases para a região subcarinal e mediastino contralateral.

Watanabe e colegas (1991) publicaram uma revisão dos padrões de metástases intratorácicas de 124 pacientes com doença N2 de carcinoma não de pequenas células, os quais foram submetidos a ressecção pulmonar e dissecação mediastinal. Em contradição à Nohl-Oser, Watanabe encontrou freqüente metástases dos tumores do lobo superior direito para a região subcarinal. Ele também demonstrou que tumores do lobo médio e lobo inferior direito comumente

disseminam para região paratraqueal ipsilateral. A região subcarinal foi sítio de metástases dos lobos superior e inferior esquerdos.

Hata e colegas forneceram amparo experimental para estes resultados citados anteriormente. Os autores realizaram 192 linfo-cintilografias em 179 pacientes sem evidência de envolvimento ganglionar, usando marcadores radio-sensíveis injetados na submucosa de cada brônquio segmentar através de broncoscopia flexível. Os pacientes submetidos a este estudo comprovaram os padrões de drenagem linfática e de disseminação dos tumores pulmonares.

A literatura médica confirma que a metástase ganglionar tem um profundo efeito na sobrevida, e o prognóstico é melhor quando ela está confinada à região peribrônquica dentro dos limites da pleura visceral, N1, em contrapartida aos gânglios comprometidos além destes limites, já no espaço das pleuras mediastinais, N2. No sistema de estadiamento, isto é expresso, em termos de porcentagem de sobrevida como $N0 > N1 > N2 > N3$. Esta observação geral é válida e fidedigna. Dentro do espectro de categorias N1 e N2, no entanto, o prognóstico também é influenciado por metástases em regiões nodais específicas, número de linfonodos envolvidos, nível nodal envolvido, metástases intranodal ou extranodal, características e histologia do tumor primário. O presente esquema de mapeamento nodal fornece bases mais seguras e unificadas para coleta de dados a fim de futuros estudos definirem os padrões de disseminação linfática, possibilitando informações clínicas úteis e substrato para pesquisas.

A mediastinoscopia cervical para os pacientes com carcinoma de pulmão não de pequenas células tem sido usada para documentar a presença de doença N2 ou N3, desta forma evitando-se uma toracotomia desnecessária em pacientes com doença irresssecável.

Entre os pacientes com câncer de pulmão, gânglios aumentados - maior que 1,5 cm - detectados pela tomografia computadorizada freqüentemente demonstram-se benignos no exame anatomopatológico. Duas séries de revisão acerca deste assunto revelaram que um terço dos pacientes com gânglios alargados no mediastino detectados na tomografia computadorizada não apresenta disseminação tumoral. Além disto, uma recente meta-análise demonstrou que 29% das tomografias computadorizadas de tórax com gânglios aumentados eram resultados falsos-positivos. Portanto, gânglios mediastinais aumentados detectados no exame tomográfico é uma indicação absoluta para mediastinoscopia.

A identificação de pacientes com doença estágio IIIA antes da ressecção pulmonar tem ganhado importância. No passado, pacientes com doença nodal N2 eram muitas vezes relegados a modalidades terapêuticas não cirúrgicas. Embora a cirurgia fosse tecnicamente realizável, várias séries mostraram uma sobrevida muito pobre quando a ressecção pulmonar era a primeira modalidade terapêutica para pacientes com doença N2 diagnosticada pela mediastinoscopia. Vários trabalhos e ensaios randomizados tem tentado provar a utilidade da quimioterapia antes da ressecção nestes pacientes. Sugerem que esta quimioterapia neoadjuvante melhora a ressecabilidade e os resultados, abaixando o estágio

patológico IIIA. A quimioterapia pré-operatória também pode melhorar a sobrevida. Estes resultados tem transformado o objetivo da mediastinoscopia. Ao invés de somente diagnosticar a doença mediastinal irressecável, a mediastinoscopia, atualmente, define os pacientes com doença N2 mínima que podem ser arrolados em protocolos usando a quimioterapia neoadjuvante, com ou sem radioterapia, e, posteriormente, a ressecção cirúrgica.

Dos 141 pacientes estudados neste trabalho, 38 (26,9%) realizaram exclusivamente a mediastinoscopia pois neste exame já apresentaram doença mediastinal metastática, e 2 pacientes realizaram toracotomia na qual não foi possível a ressecção cirúrgica curativa. Os demais 101 pacientes realizaram algum tipo de ressecção pulmonar terapêutica. (TABELA 4); portanto, estes pacientes tinham mediastino livre de metástases. A sensibilidade foi de 75,5% (intervalo de confiança 61,4% a 85,8%) e a especificidade de 100% (intervalo de confiança 93% a 100%). O número de gânglios biopsiados foi de 1527 linfonodos mediastinais, o que leva a uma média de 10,83 gânglios por paciente. Várias séries publicaram suas experiências com a mediastinoscopia. Os resultados obtidos considerando a sensibilidade variaram de 79 a 93,1%.

No presente, então, a única conclusão aceitável é a de que gânglios aumentados não podem ser aceitos com metastáticos e devem ser analisados histologicamente. Quanto à tomografia computadorizada de tórax, ela permanece como um mapa para selecionar e guiar a intervenção cirúrgica que dará o diagnóstico anatomopatológico. Verdadeiramente, dependendo o local do gânglio, o

cirurgião tem a possibilidade de realizar a mediastinoscopia para gânglios paratraqueais, subcarinais anteriores; mediastinotomia anterior para gânglios anteriores e da janela aortopulmonar e toracotomia limitadas para gânglios subcarinais e de outras regiões.

CONCLUSÕES

A Tomografia Computadorizada, TC de Tórax, quando considerou gânglios mediastino-pulmonares normais até 1,5 cm, apresentou uma sensibilidade de 79,2% e especificidade de 52,2% na detecção de metástases de câncer não de pequenas células de pulmão.

As regiões com melhores resultados à Tomografia Computadorizada - verdadeiramente positivos - foram as 2L,4R, 4L.

As regiões com as melhores especificidades à Tomografia Computadorizada foram as regiões 2L, 4L, 6, 2R.

Os resultados falsos positivos à Tomografia Computadorizada foram mais frequentes nas regiões 10L, 7, 10R, 4R.

As regiões com o maior número de achados falsos negativos à Tomografia Computadorizada foram 10L, 5, 2R.

Os achados fornecidos pela Tomografia Computadorizada de tórax devem ser corroborados pela mediastinoscopia com a visualização direta e biópsia dos gânglios mediastino-pulmonares no estadiamento pré-cirúrgico de pacientes portadores de câncer do pulmão não de pequenas células.

OBRAS CONSULTADAS

- 1 AABY, C.; KRISTENSEN, S.; NIELSEN, S.M. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: Computed Tomography and cervical mediastinoscopy. *ORL* 57:279-285, 1995.
- 2 ALBERTUCCI, M.; DEMEESTER, T.R.; GOLOMB, H.M.; MacMAHON, H.K.; RYAN, J.W.; IASCONE, C. Use and prognostic value of staging mediastinoscopy in non-small-cell lung cancer. *Surgery* 102:652-659, 1987.
- 3 ARITA, T.; KURAMITSU, T.; KAWAMURA, M.; MATSUMOTO, T.; MATSUNAGA, N.; SUGI, K.; ESATO, K. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax*, 50:1267-1269, 1995.
- 4 ARMSTRONG, P. Preoperative computed tomographic scanning for staging lung cancer. *Thorax* 49:941-943, 1994.
- 5 ARMSTRONG, P.; VINCENT, J.M. Staging non-small cell lung cancer. *Clin Radiol* 48:1-10, 1993.
- 6 ARONCHICK, J.M. CT of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung carcinoma. *Radiol Clin N Amer* 28:573-581, 1990.
- 7 BACKER, C.L.; SHIELDS, T.W.; LOCKHART, C.G.; VOGELZANG, R.; LOCICERO III, J. Selective preoperative evaluation for possible N2 disease in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93:337-343, 1987.
- 8 BARON, R.L.; LEVITT, R.G.; SAGEL, S.S.; WHITE, M.J.; ROPER, C.L.; MARBARGER, J.P. Computed Tomography in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma. *Radiology* 145:727-732, 1982.
- 9 BATRA, P.; BROWN, K.; COLLINS, J.D.; OVENFORS, C.O.; STECKEL, R.J. Evaluation of intrathoracic extent of lung cancer by plain chest radiography, Computed Tomography, and Magnetic Resonance imaging. *Am Rev Respir Dis* 137:1456-1462, 1988.

- 10 BAUMANN, M.H.; HEFFNER, J.E. Bilateral vocal cord paralysis with respiratory failure - A presenting manifestation of bronchogenic carcinoma. *Arch Intern Med* 149:1453-1454, 1989.
- 11 BERGIN, C.; CASTELLINO, R.A. Mediastinal lymph node enlargement on CT scans in patients with usual interstitial pneumonitis. *AJR* 154:251-254, 1990.
- 12 BEKERMAN, C.; CARIDE, V.J.; HOFFER, P.B.; BOLES, C.A. Noninvasive staging of lung cancer - Indications and limitations of gallium-67 citrate imaging. *Rad Clin N Amer* 28:497-510, 1990.
- 13 BOILLEAU, G.; PUJOL, J.L.; YCHOU, M.; FAUROUS, P.; MARTY-ANÉ, C.; MICHEL, F.B.; GODARD, P. Detection of lymph node metastases in lung cancer: comparison of ¹³¹I-anti-CEA-anti-CA 19-9 immunoscintigraphy versus Computed Tomography. *Lung Cancer* 11:209-219, 1994.
- 14 BOLLEN, E.C.M.; GOEI, R.; HOFGROOTENBOER, B.E.; VERSTEEGE, C.W.M. Staging of bronchogenic carcinoma: role of mediastinoscopy and Computed Tomography. *Ann Thorac Surg* 58:158-162, 1994.
- 15 BOLLEN, E.C.M.; GOEI, R.; HOFGROOTENBOER, B.E.; VERSTEEGE, C.W.M.; ENGELSHOVE, H.A.; LAMERS, R.J.S. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 58:158-162, 1994.
- 16 BOLLEN, E.C.M.; VAN DUIN, C.J.; THEUNISSEN, P.H.M.H.; V'T HOF-GROOTENBOER, B.E.; BLIJHAM, G.H. Mediastinal lymph node dissection in resected lung cancer: morbidity and accuracy of staging. *Ann Thorac Surg* 55:961-966, 1993.
- 17 BORRIE, J. Primary carcinoma of the bronchus: prognosis following surgical resection. *Ann Thorac Surg Engl* 10:165, 1952.
- 18 BROUGHTON, D.L.; GIBSON, C.J.; CRAKE, T.; PEARCE, S.J.; LEONARD, R.C.F. Gallium scanning by conventional imaging and emission Computed Tomography in the pretreatment evaluation of lung cancer. *Thorax* 40:96-100, 1985.
- 19 BRYANT, G.P. Case report: non-malignant cause of brachiocephalic vein compression following treatment for lung cancer. *Brit J Radiol* 68:1028-1030, 1995.
- 20 BUCCHERI, G.; VOLA, F.; FERRIGNO, D.; CURCIO, A. Yield of total body Ga-67 scintigraphy in the staging of non-small cell lung cancer. *Tumori* 75:38-42, 1989.
- 21 BUY, J.N.; GHOSSAIN, M.A.; POIRSON, F.; BAZOT, M.; MEARY, E.; MALBEC, L.; ROCHEMAURE, J.; LEBEAU, B.; PRUDENT, J.; CAPRON, F.; VADROT,

- D.; ECOIFFIER, J. Computed Tomography of mediastinal lymph nodes in nonsmall cell lung cancer - A new approach based on the lymphatic pathway of tumor spread. *J Comp Assist Tomogr* 12:545-552, 1988.
- 22 CANADIAN Lung Oncology Group. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60:1382-1389, 1995.
 - 23 CARLENS, E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Diseases of the Chest* XXXVI:343-352, 1959.
 - 24 CARR, D.T.; MOUNTAIN, C.F. The staging of lung cancer. *Sem Oncol* 1:229-234, 1974.
 - 25 CASKEY, C.I.; TEMPLETON, P.A.; ZERHOUNI, E.A. Current evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Rad Clin N Amer* 28:511-520, 1990.
 - 26 CHILES, Caroline. CT of the pulmonary hilum. *Rad Clin N Amer* 28:539-553, 1990.
 - 27 CHIN, R., Jr.; WARD, R.; KEYES, J.W., Jr.; CHOPLIN, R.H.; REED, J.C.; WALLENHAUPT, S.; HUDSPETH, A.S.; HAPONIK, E.F. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 152:2090-2096, 1995.
 - 28 CHOI, N.C.; CAREY, R.W.; DALY, W.; MATHISEN, D.; WAIN, J.; WRIGHT, C.; LYNCH, T.; GROSSBARD, M.; GRILLO, H. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15:712-722, 1997.
 - 29 COHEN, A.M. Magnetic Resonance imaging of the thorax. *Rad Clin N Amer* 22:829-846, 1984.
 - 30 COLE, P.H.; ROSZKOWSKI, A.; FIROUZ-ABADI, A.; DARE, A. Computerised tomography does not predict N2 disease in patients with lung cancer. *Aust NZ J Med* 23:688-691, 1993.
 - 31 CONCES, D.J., Jr.; KLINK, J.F.; TARVER, R.D.; MOAK, G.D. 51N0M0 lung cancer: evaluation with CT. *Radiology* 170:643-646, 1989.
 - 32 COUGHLIN, M.; DESLAURIERS, J.; BEAULIEU, M.; FOURNIER, B.; PIRAUX, M.; ROULEAU, J.; TARDIF, A. Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *Annals Thorac Surg* 40:556-560, 1985.
 - 33 CYBULSKY, I.J.; BENNETT, W.F. Mediastinoscopy as a routine outpatient procedure. *Ann Thorac Surg* 58:176-178, 1994.



- 34 DALES, R.E.; STARK, R.M.; RAMAN, S. Computed Tomography to stage lung cancer - Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 141:1096-1101, 1990.
- 35 DALY, B.D.T., Jr.; FALING, L.J.; BITE, P.A.C.G.; GALE, M.E.; BANKOFF, M.S.; JUNG-LEGG, Y.; COOPER, A.G.; SNIDER, G.L. Mediastinal lymph node evaluation by Computed Tomography in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:664-672, 1987.
- 36 DALY, B.D.T., Jr.; FALING, L.J.; PUGATCH, R.D.; JUNG-LEGG, Y.; GALE, M.E.; PITE, G.; SNIDER, G.L.; RHEINLANDER, H.F. Computed Tomography - An effective technique for mediastinal staging in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88:486-494, 1984.
- 37 DALY, B.D.T.; MUELLER, J.D.; FALING, L.J.; DIEHL, J.T.; BANKOFF, M.S.; KARP, D.D.; RAND, W.M. N2 lung cancer: outcome in patients with false-negative computed tomographic scans of the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:904-911, 1993.
- 38 DEDRICK, C.G. The solitary pulmonary nodule and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 5:345-361, 1984.
- 39 DILLEMANS, B.; DENEFFE, G.; VERSCHAKELEN, J.; DEERAMER, M. Value of Computed Tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 8:37-42, 1994.
- 40 DILLMAN, R.O.; HERNDON, J.; SEAGREN, S.L. et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88:1210-1215, 1996.
- 41 DILLMAN, R.O.; SEAGREN, S.L.; PROPERT, K.J.; GUERRA, J.; EATON, W.L.; PERRY, M.C.; CAREY, R.W.; FREI, E.F.; GREEN, M.R. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 323:940-945, 1990.
- 42 DOSIO, F.; MAGNANI, P.; PAGANELLI, G.; SAMUEL, A.; CHIESA, G.; FAZIO, F. Three-step tumor pre-targeting in lung cancer immunoscintigraphy. *J Nucl Biol Med* 37:228-232, 1993.
- 43 DRESLER, C.M.; FRATELLI, C.; BABB, J. Prognostic value of positive pleural lavage in patients with lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 67:1435-1439, 1999.
- 44 ELLIOT, J.A. Pre-operative mediastinal evaluation in primary bronchial carcinoma - A review of staging investigations. *Postgrad Med J* 60:83-91,

1984.

- 45 EPSTEIN, D.M.; STEPHENSON, L.W.; GEFTER, W.B.; VAN DER VOORDE, F.; ARONCHIK, J.M.; MILLER, W.T. Value of CT in the preoperative assessment of lung cancer: a survey of thoracic surgeons. *Radiology* 161:423-427, 1986.
- 46 FALING, L.J. Should OHT compete with CT to stage the mediastinum noninvasively in lung cancer? *Chest* 86:509-510, 1984.
- 47 FALING, L.J.; PUGATCH, R.D.; JUNG-LEGG, Y.; DALY, B.D.T., Jr.; HONG, W.K.; ROBBINS, A.H.; SNIDER, G.L. Computed tomographic scanning of the mediastinum in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 124:690-695, 1981.
- 48 FARROW, G.M. Importance of precise pathologic characterization of roentgenographically occult lung cancer. *Mayo Clin Proc* 59:513-514, 1984.
- 49 FEINSTEIN, A.R.; WELLS, C.K. Lung cancer staging - A critical evaluation. *Clinics Chest Med* 3:291-305, 1982.
- 50 FELD, R. Lung Cancer. *Cnd J Surg* 26:266-268, 1983.
- 51 FELD, R.; RUBINSTEIN, L.; THOMAS, P.A.; LUNG Cancer Study Group. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:299-306, 1993.
- 52 FERGUSON, M.K.; MacMAHON, H.; LITTLE, A.G.; GOLOMB, H.M.; HOFFMAN, P.C.; SKINNER, D.B. Regional accuracy of Computed Tomography of the mediastinum in staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:498-504, 1986.
- 53 FERNANDO, H.C.; GOLDSTRAW, P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. *Cancer* 65:2503-2506, 1990.
- 54 FIGLIN, R.A.; PIANTODOSI, S. A phase 3 randomized trial of immediate combination chemotherapy vs delayed combination chemotherapy in patients with completely resected stage II and III non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 106:310S-312S, 1994.
- 55 FISHMAN, N.H.; BRONSTEIN, M.H. Is medistinoscopy necessary in the evaluation of lung cancer? *Annals Thorac Surg* 20:678-686, 1975.
- 56 FRANK, A.; LEFKOWITZ, D.; JAEGER, S.; GOBAR, L.; SUNDERLAND, J.; GUPTA, N.; SCOTT, W.; MAILLIARD, J.; LYNCH, H.; BISHOP, J.; THORPE, P.; DEWAN, N. Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer

recurrence based on positron emission tomography findings. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 32:1495-1512, 1995.

- 57 FRIEDMAN, P.J. Computed Tomography in lung cancer. *Am J Surg* 143:685-690, 1982.
- 58 FRIEDMAN, P.J.; FEIGIN, D.S.; LISTON, S.E.; ALAZRAKI, N.P.; HAGHIGHI, P.; YOUNG, J.A.; PETERS, R.M. Sensitivity of chest radiography, Computed Tomography, and gallium scanning to metastasis of lung carcinoma. *Cancer* 54:1300-1306, 1984.
- 59 FUNATSU, T.; MATSUBARA, Y.; HATAKENAKA, R.; KOSABA, S.; YASUDA, Y.; IKEDA, S. The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:1688-1695, 1992.
- 60 FUNATSU, T.; MATSUBARA, Y.; IKEDA, S.; HATAKENAKA, R.; HANAWA, T.; ISHIDA, H. Preoperative mediastinoscopic assessment of N factors and the need for mediastinal lymph node dissection in T1 lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:321-328, 1994.
- 61 FURUKAWA, M.; FURUKAWA, M.K.; OOISHI, K. Statistical analysis of malignant tumors detected as the cause of vocal cord paralysis. *ORL* 56:161-165, 1994.
- 62 GALLARDO, J.F.M.; NARANJO, F.B.; CANSINO, M.T.; RODRIGUEZ-PANADERO, F. Validity of enlarged mediastinal nodes as markers of involvement by non-small cell lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 146:1210-1212, 1992.
- 63 GEORGIAN, D.; RICE, T.W.; MEHTA, A.C.; WIEDMANN, H.P.; STOLLER, J.K.; O'DONOVAN, P.B. Intrathoracic lymph node evaluation by CT and MR with histopathologic correlation in non-small cell bronchogenic carcinoma. *Clin Imaging* 14:35-40, 1990.
- 64 GINSBERG, R.J.; RICE, T.W.; GOLDBERG, M.; WATERS, P.F.; SCHMOCKER, B.J. Extended cervical mediastinoscopy - A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:673-678, 1987.
- 65 GLAZER, G.M.; GROSS, B.H.; QUINT, L.E.; FRANCIS, I.R.; BOOKSTEIN, F.L.; ORRINGER, M.B. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR* 144:261-265, 1985.
- 66 GLAZER, G.M.; ORRINGER, M.B.; CHENEVERT, T.L.; BORRELLO, J.A.; PENNER, M.W.; QUINT, L.E.; LI, K.C.; AISEN, A.M. Mediastinal lymph nodes: relaxation time/pathologic correlation and implications in staging of lung cancer with MR imaging. *Radiology* 168:429-431, 1988.

- 67 GLAZER, G.M.; ORRINGER, M.B.; GROSS, B.H.; QUINT, L.E. The mediastinal in non-small cell lung cancer: CT-surgical correlation. *AJR* 142:1101-1105, 1984.
- 68 GLAZER, H.S.; ARONBERG, D.J.; SAGEL, S.S.; FRIEDMAN, P.J. CT demonstration of calcified mediastinal lymph nodes: a guide to the new ATS classification. *AJR* 147:17-25, 1986.
- 69 GOLDBERG, E.M.; SHAPIRO, C.M.; GLICKSMAN, A.S. Mediastinoscopy for assessing mediastinal spread in clinical staging of lung carcinoma. *Sem Oncol* 1:205-215, 1974.
- 70 GOLDSTRAW, P.; KURZER, M.; EDWARDS, D. Preoperative staging of lung cancer: accuracy of Computed Tomography versus mediastinoscopy. *Thorax* 38:10-15, 1983.
- 71 GOLDSTRAW, P.; MANNAM, G.C.; KAPLAN, D.K.; MICHAIL, P. Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:19-28, 1994.
- 72 GÖRICH, J.; BEYER-ENKE, S.A.; FLENTJE, M.; ZUNA, I.; VOGT-MOYKOPF, I.; VAN KAICK, G. Evaluation of recurrent bronchogenic carcinoma by Computed Tomography. *Clin Imag* 14:131-137, 1990.
- 73 GRANT, D.; EDWARDS, D.; GOLDSTRAW, P. Computed Tomography of the brain, chest, and abdomen in the preoperative assessment of non-small cell lung cancer. *Thorax* 43:883-886, 1988.
- 74 GROSS, B.H.; GLAZER, G.M.; ORRINGER, M.B.; SPIZARNY, D.L.; HINT, A. Bronchogenic carcinoma metastatic to normal-sized lymph nodes: frequency and significance. *Radiology* 166:71-74, 1988.
- 75 GRUDEN, J.F.; WEBB, W.R.; YAO, D.C.; KLEIN, J.S.; SANDHU, J.S. Bronchogenic carcinoma in 13 patients infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV): clinical and radiographic findings. *J Thorac Imag* 10:99-105, 1995.
- 76 GUHLMANN, A.; STORCK, M.; KOTZERKE, J. et al. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [¹⁸F]FDG Positron Emission Tomography (PET). *Thorax* 52:438-441, 1997.
- 77 HARKER, C.P.; STERN, E.J.; FRANK, M.S. Hemidiaphragm paralysis: CT diagnosis. *J Thorac Imag* 9:166-168, 1994.
- 78 HARLING, H.; BALSLEV, I. Long-term prognosis of patients with severe radiation enteritis. *Amer J Surg* 155:517-519, 1988.
- 79 HATTER, J.; KOHMAN, L.J.; MOSCA, R.S.; GRAZIANO, S.L.; VEIT, L.J.;

- COLEMAN, M. Preoperative evaluation of stage I and stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 58:1738-1741, 1994.
- 80 HAWES, R.H.; GRESS, F.; KESLER, K.A.; CUMMINGS, O.W.; CONCES, D.J., Jr. Endoscopic ultrasound versus Computed Tomography in the evaluation of the mediastinum in patients with non-small-cell lung cancer. *Endoscopy* 26:784-787, 1994.
- 81 HEAVEY, L.R.; GLAZER, G.M.; GROSS, B.H.; FRANCIS, I.R.; ORRINGER, M.B. The role of CT in staging radiographic T₁N₀M₀ lung cancer. *AJR* 146:285-290, 1986.
- 82 HEELAN, R.T.; DEMAS, B.E.; CARAVELLI, J.F. Superior sulcus tumours: CT and MR imaging. *Radiology* 170:637-641, 1989.
- 83 HERMAN, S.J. Staging of bronchogenic carcinoma. *World J Surg* 17:694-699, 1993.
- 84 HERSCHORN, S.; HANLEY, J.; WOLKOVE, N.; COHEN, C.; FRANK, H.; PALAYEW, M.; KREISMAN, H. Measurability of non-small-cell lung cancer on chest radiographs. *J Clin Oncol* 4:1184-1190, 1986.
- 85 HIRANO, T.; OTAKE, H.; YOSHIDA, I.; ENDO, K. Primary lung cancer SPECT imaging with pentavalent technetium-99m-DMS. *J Nucl Med* 36:202-207, 1995.
- 86 HOUSTON, J.G.; FLEET, M.; McMILLAN, N.; COWAN, M.D. Ultrasonic assessment of hemidiaphragmatic movement: an indirect method of evaluating mediastinal invasion in non-small cell lung cancer. *Brit J Radiol* 68:695-699, 1995.
- 87 INOUE, K.; SATO, M.; FUJIMURA, S.; SAKURADA, A.; TAKAHASHI, S.; USUDA, K.; KONDO, T.; TANITA, T.; HANDA, M.; SAITO, Y.; SAGAWA, M. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:407-411, 1998.
- 88 INOUE, S.K.; SOX, H.C. Standard and Computed Tomography in the evaluation of neoplasms of the chest - A comparative efficacy assessment. *Annals Int Med* 105:906-924, 1986.
- 89 ISHIBASHI, M.; HONDA, N.; YOSHIOKA, F.; YOSHII, T.; NOMURA, Y.; TAKAHASHI, K.; NAGAYASU, O.; SATO, M.; FUJIMOTO, K.; UMEZAKI, N.; MORITA, S. Validation of Single-Photon Emission Computed Tomography using thallium-201 in patients with lung cancer. *Kurume Med J* 38:87-92, 1991.
- 90 IZBICKI, J.R.; PASSLICK, B.; KARG, O.; BLOECHLE, C.; PANTEL, K.;

- KNOEFEL, W.T.; THETTER, O. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 59:209-214, 1995.
- 91 IZBICKI, J.R.; THETTER, O.; KARG, O.; KREUSSER, T.; PASSLICK, B.; TRUPKA, A.; HÄUSSING, K.; WOECKEL, W.; KENN, R.W.; WILKER, D.K.; LIMMER, J.; SCHWEIBERER, L. Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:413-420, 1992.
- 92 JAKOB, H.; LORENZ, J.; CLEMENT, T.; BÖRNER, N.; SCHWEDEN, F.; ERBEL, R.; OELERT, H. Mediastinal lymph node staging with transesophageal echography in cancer of the lung. *Eur J Cardio-thorac Surg* 4:355-358, 1990.
- 93 JOHNSTON, M.R. Invasive staging of the mediastinum. *World J Surg* 17:700-704, 1993.
- 94 JOLLY, P.C.; HUTCHINSON, C.H.; DETTERBECK, F.; GUYTON, S.W.; HOFER, B.; ANDERSON, R.P. Routine computed tomographic scans, selective mediastinoscopy, and other factors in evaluation of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:266-271, 1991.
- 95 KAIREMO, K.J.A.; ARONEN, H.J.; LIEWENDAHL, K.; PAAVONEN, T.; HEIKKONEN, J.J.; VIRKKUNEN, P.; MÄKI-HOKKONEN, H.; KARONEN, S.L.; BROWNELL, A.L.; MÄNTYLÄ, M.J. Radioimmunoimaging of non-small cell lung cancer with ¹¹¹In- and ^{99m}Tc-labelled monoclonal anti-CEA-antibodies. *Acta Oncol* 32:771-778, 1993.
- 96 KAMEDA, K.; ADACHI, S.; KONO, M. Detection of T-factor in lung cancer using Magnetic Resonance imaging and Computed Tomography. *J Thorac Imag* 3:73-80, 1988.
- 97 KAPLAN, D.K. Mediastinal lymph node metastases in lung cancer: is size a valid criterion? *Thorax* 47:332-333, 1992.
- 98 KLEIN, J.S.; WEBB, W.R. The radiologic staging of lung cancer. *J Thorac Imaging* 7:29-47, 1991.
- 99 KOBAYASHI, H.; DANBARA, T.; TAMAKI, S.; KITAMURA, S.; HATA, E.; FUKUSHIMA, K.; KIRA, S. Detection of the mediastinal lymph nodes metastasis in lung cancer by endoscopic ultrasonography. *Jpn J Med* 27:17-22, 1988.
- 100 KONDO, D.; IMAIZUMI, M.; ABE, T.; NARUKE, T.; SUEMASU, K. Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 98:586-593, 1990.
- 101 KONO, M.; ADACHI, S.; KUSUMOTO, M.; SAKAI, E. Clinical utility of Gd-DTPA-

- enhanced Magnetic Resonance imaging in lung cancer. *J Thorac Imaging* 8:18-26, 1993.
- 102 KONO, M.; HIRATA, Y.; KIMURA, S. The value of Computed Tomography in the follow-up study of lung cancer and mediastinal tumors. *Comput Tomogr* 5:169-189, 1981.
- 103 KRAMER, E.L.; NOZ, M.E.; LIEBES, L.L.; MURTHY, S.; TIU, S.; GOLDENBERG, D.M. Radioimmuno-detection of non-small cell lung cancer using technetium-99m-anticarcinoembryonic antigen IMMU-4 Fab' fragment. *Cancer* 73:890S-895S, 1994.
- 104 KRASNA, M.J.; REED, C.E.; NUGENT, W.C.; OLAK, J.; SUGARBAKER, D.J.; GREEN, M.R.; KOHMAN, L.J. Lung cancer staging and treatment in multidisciplinary trials: cancer and leukemia group B cooperative group approach. *Ann Thorac Surg* 68:201-207, 1999.
- 105 KRISTENSEN, S.; AABY, C.; NIELSEN, S.M. Mediastinal staging of lung cancer - Is mediastinoscopy still essential? *Dan Med Bull* 42:192-194, 1995.
- 106 KUBOTA, K.; YAMADA, S.; ISHIWATA, K.; ITO, M.; IDO, T. Positron emission tomography for treatment evaluation and recurrence detection compared with CT in long-term follow-up cases of lung cancer. *Clin Nucl Med* 17:877-881, 1992.
- 107 KWEKKEBOOM, D.J.; KHO, G.S.; LAMBERTS, S.W.J.; REUBI, J.C.; LAISSUE, J.A.; KRENNING, E.P. The value of octreotide scintigraphy in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med* 21:1106-1113, 1994.
- 108 LÄHDE, S.; HYRYNKANGAS, K.; MERIKANTO, J.; POKELA, R.; JOKINEN, K.; KÄRKÖLÄ. Computed Tomography and mediastinoscopy in the assessment of resectability of lung cancer. *Acta Radiol* 30:169-173, 1989 (Fasc. 2).
- 109 LÄHDE, S.; PÄIVÄNSALO, M.; RAINIO, P. Assessing non-resectability of lung cancer - The value of thoracic Computed Tomography. *Fortschr Röntgenstr* 155.3:218-222, 1991.
- 110 LÄHDE, S.; PÄIVÄNSALO, M.; RAINIO, P.; MERIKANTO, J.; KÄRKÖLÄ, P. Assessing resectability of lung cancer: the role of Computed Tomography of the mediastinum, upper abdomen and head. *Eur J Radiol* 10:48-55, 1990.
- 111 LANDRENEAU, R.J.; HAZELRIGG, S.R.; MACK, M.J.; FITZGIBBON, L.D.; DOWLING, R.D.; ACUFF, T.E.; KEENAN, R.J.; FERSON, P.F. Thorascopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:554-558, 1993.
- 112 LARSSON, S. Mediastinoscopy in bronchogenic carcinoma. *Scand J Thorac*

Cardiovasc Surg 19 (supplementum):5-23, 1976.

- 113 LE CHEVALIER, T.; ARRIAGADA, R.; QUOIX, E.; RUFFIE, P.; MARTIN, M.; TARAYRE, M.; LACOMBE-TERRIER, M.J.; DOUILLARD, J.Y.; LAPLANCHE, A. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83:417-423, 1991.
- 114 LEE, N.; INOUE, K.; YAMAMOTO, R.; KINOSHITA, H. Patterns of internal echoes in lymph nodes in the diagnosis of lung cancer metastasis. *World J Surg* 16:986-994, 1992.
- 115 LEWIS, J.W.; MADRAZO, B.L.; GROSS, S.C.; EYLER, W.R.; MAGILLIGAN, D.J., Jr.; KVALE, P.A.; ROSEN, R.A. The value of radiographic and Computed Tomography in the staging of lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 34:553-558, 1982.
- 116 LEWIS, J.W., Jr.; PEARLBERG, J.L.; BEUTE, G.H.; ALPERN, M.; KVALE, P.A.; GROSS, B.H.; MAGILLIGAN, D.J., Jr.; Can Computed Tomography of the chest stage lung cancer? - Yes and no. *Ann Thorac Surg* 49:591-596, 1990.
- 117 LIBSHITZ, H.I. CT of mediastinal lymph nodes in lung cancer: is there a "state of the art"? *AJR* 141:1081-1085, 1983.
- 118 LIBSHITZ, H.I.; McKENNA, R.J., Jr.; HAYNIE, T.P.; McMURTREY, M.J.; MOUNTAIN, C.T. Mediastinal evaluation in lung cancer. *Radiology* 151:295-299, 1984.
- 119 LIBSHITZ, H.I.; McKENNA, R.J., Jr. Mediastinal node size in lung cancer. *AJR* 143:715-718, 1984.
- 120 LIBSHITZ, H.I.; McKENNA, R.J., Jr.; MOUNTAIN, C.F. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest* 90:229-232, 1986.
- 121 LIIPPO, K.; PUHAKKA, H.; KATEVUO, K.; REUNAMEN, K.; VÄNTTINEN, E. Mediastinoscopy: not needed preoperatively in CT-negative lung carcinoma? *ORL* 51:192-195, 1989.
- 122 LITTLE, A.G.; DEHOYOS, A.; KIRGAN, D.M.; ARCOMANO, T.R.; MURRAY, K.D. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:220-224, 1999.
- 123 LUKE, W.P.; PEARSON, F.G.; TODD, T.R.J.; PATTERSON, G.A.; COOPER, J.D. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:53-56, 1986.
- 124 MacMAHON, H.; COURTNEY, J.V.; LITTLE, A.G. Diagnostic methods in lung cancer. *Sem Oncol* 10:20-33, 1983.

- 125 MacMAHON, J.; SCOTT, W.; RYAN, J.W.; MONTNER, S.M.; LITTLE, A.G.; HOFFMAN, P.C.; FERGUSON, M.K.; GOLOMB, H.M. Efficacy of Computed Tomography of the thorax and upper abdomen and whole-body gallium scintigraphy for staging of lung cancer. *Cancer* 64:1404-1408, 1989.
- 126 MAGGI, G.; CASADIO, C.; GIOBBE, R.; CIANCI, R.; RUFFINI, E.; OLIARO, A. The value of selective mediastinoscopy in predicting resectability of patients with bronchogenic carcinoma. *Int Surg* 77:280-283, 1992.
- 127 MAGGI, G.; CASADIO, C.; MANCUSO, M.; OLIARO, A.; CIANCI, R.; RUFFINI, E. Resection and radical lymphadenectomy for lung cancer: prognostic significance of lymphatic metastases. *Int Surg* 75:17-21, 1990.
- 128 MAHONEY, M.C.; SHIPLEY, R.T.; CORCORAN, H.L.; DICKSON, B.A. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *AJR* 154:255-258, 1990.
- 129 MALENKA, D.J.; COLICE, G.L.; BECK, J.R. Does the mediastinum of patients with non-small cell lung cancer require histologic staging? *Am Rev Respir Dis* 144:1134-1139, 1991.
- 130 MANDELL, L.; HILARIS, B.; SULLIVAN, M.; SUNDARESAN, N.; NORI, D.; KIM, J.H.; MARTINI, N.; FUKS, Z. The treatment of single brain metastasis from non-oat cell lung carcinoma - Surgery and radiation versus radiation therapy alone. *Cancer* 58:641-649, 1986.
- 131 MARCANTONIO, D.R.; LIBSHITZ, H.I. Axillary lymph node metastases of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 76:803-806, 1995.
- 132 MARTINI, N.; BURT, M.E.; BAINS, M.S.; McCORMACK, P.M.; RUSCH, V.W.; GINSBERG, R.J. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 54:460-466, 1992.
- 133 MARTINI, N.; HEELAN, R.; WESTCOTT, J.; BAINS, M.S.; McCORMACK, P.; CARAVELLI, J.; WATSON, R.; ZAMAN, M. Comparative merits of conventional, computed tomographic, and Magnetic Resonance imaging in assessing mediastinal involvement in surgically confirmed lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:639-648, 1985.
- 134 MAST, W.R.; JAFEK, B.W. Mediastinal anatomy for the mediastinoscopist. *Arch Otolaryngol* 101:596-599, 1975.
- 135 McKENNA, R.J., Jr.; LIBSHITZ, H.I.; MOUNTAIN, C.E.; McMURTREY, M.J. Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. *Chest* 88:206-210, 1985.
- 136 McLOUD, T.C.; BOURGOUIN, P.M.; GREENBERG, R.W.; KOSIUK, J.P.;

- TEMPLETON, P.A.; SHEPARD, J.A.O.; MOORE, E.H.; WAIN, J.C.; MATHISEN, D.J.; GRILLO, H.C. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 182:319-323, 1992.
- 137 MEERSSCHAUT, D.; VERMASSEN, F.; DE LA RIVIÈRE, A.B.; KNAEPEN, P.J.; VAN DEN BOSCH, J.M.; VANDERSCHUEREN, R. Repeat mediastinoscopy in the assessment of new and recurrent lung neoplasm. *Ann Thorac Surg* 53:120-122, 1992.
- 138 MILLER, J.D.; GORENSTEIN, L.A.; PATTERSON, A. Staging: the key to rational management of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 53:170-178, 1992.
- 139 MILROY, R.; SMITH, M.L.; FAICHNEY, A.; ANDERSON, D.E.; STEWART, I.S.; McKILLOP, J.H.; BANHAM, S.W.; DAVIDSON, K.G. Mediastinal imaging in lung cancer. *Quart J Med* 231:715-723, 1986.
- 140 MIRA, J.G.; POTTER, J.L.; FULLERTON, G.D.; EZEKIEL, J. Advantages and limitations of Computed Tomography scans for treatment planning of lung cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 8:1617-1623, 1982.
- 141 MIZUSHIMA, Y.; NOTO, HIROFUMI; SUGIYAMA, SHIGEKI; KUSAJIMA, YOSHINORI; YAMASHITA, R.; KASHII, T.; KOBAYASHI, M. Survival and prognosis after pneumonectomy for lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg* 64:193-198, 1997.
- 142 MOAK, G.D.; COCKERILL, E.M.; FARBER, M.O.; YAW, P.B.; MANFREDI, F. Computed Tomography vs standard radiology in the evaluation of mediastinal adenopathy. *Chest* 82:69-75, 1982.
- 143 MODINI, C.; PASSARIELLO, R.; IASCONE, C.; CICCONETTI, F.; SIMONETTI, G.; ZERILLI, M.; TIRINDELLI-DANESI, D.; STIPA, S. TNM staging in lung cancer: role of Computed Tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:569-574, 1982.
- 144 MOUNTAIN, C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997.
- 145 MOUNTAIN, C.F.; DRESLER, C.M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111:1718-1723, 1997.
- 146 MUHM, J.R.; BROWN, L.R.; CROWE, J.K. Use of Computed Tomography in the detection of pulmonary nodules. *Mayo Clin Proc* 52:345-348, 1977.
- 147 MURATA, K.; TAKAHASHI, M.; MORI, M.; SHIMOYAMA, K.; MISHINA, A.; FUJINO, S.; ITOH, H.; MORITA, R. Chest wall and mediastinal invasion by lung cancer: evaluation with multisection expiratory dynamic CT. *Radiology* 191:251-255, 1994.

- 148 NAIDICH, D.P. CT/MR correlation in the evaluation of tracheobronchial neoplasia. *Rad Clin N Amer* 28:555-571, 1990.
- 149 NAIDICH, D.P.; GARAY, S.M. Imaging strategies in the staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 12:133-150, 1991.
- 150 NAKANISHI, R.; MITSUDOMI, T.; OSAKI, T. Combined thoracoscopy and mediastinoscopy for the evaluation of mediastinal lymph node metastasis in left upper lobe lung cancer. *J Cardiovasc Surg* 35:347-349, 1994.
- 151 NAKANO, N.; NAKAHARA, K.; YASUMITSU, T.; KOTAKE, Y.; IKEZOE, J.; KAWASHIMA, Y. Mediastinal ultrasonography for the assessment of mediastinal lymph node metastases in lung cancer patients. *Jpn J Surg* 24:106-111, 1994.
- 152 NAKATA, H.; ISHIMARU, H.; NAKAYAMA, C.; YOSHIMATSU, H. Computed Tomography for preoperative evaluations of lung cancer. *CT* 10:147-151, 1986.
- 153 NAMBA, R.; NARABAYASHI, I.; MATSUI, R.; SUEYOSHI, K.; NAKATA, Y.; TABUCHI, K.; KOMORI, T. Evaluation of Tl-201 SPECT for monitoring the treatment of pulmonary and mediastinal tumors. *Annals Nucl Med* 9:65-74, 1995.
- 154 NEASE, R.F., Jr.; OWENS, D.K.; SOX, H.C., Jr. Threshold analysis using diagnostic tests with multiple results. *Med Decis Making* 9:91-103, 1989.
- 155 NIEWEG, O.E.; PIERS, D.A.; BEEKHUIS, H.; SLUITER, H.J.; VAN DER WAL, A.M.; WOLDRING, M.G. Co-bleomycin scintigraphy for the staging of lung cancer. *Cancer* 63:1119-1122, 1989.
- 156 NIIRANEN, A.; NIITAMO-KORHONEN, S.; KOURI, M.; ASSENDELFT, A.; MATTSON, K.; PYRHÖNEN, S. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 10:1927-1932, 1992.
- 157 NORLUND, J.D.; BYHARDT, R.W.; FOLEY, W.D.; UNGER, G.F.; COX, J.D. Computed Tomography in the staging of small cell lung cancer: implications for combined modality therapy. *Rad Oncol* 11:1081-1084, 1985.
- 158 OHTOMO, K.; SHUMAN, W.P.; GRIFFIN, B.R.; TEEFEY, S.A.; LARNMORE, G.E.; MOSS, A.A. CT manifestation of neutron radiotherapy-induced changes in lung. *Radiation Med* 6:130-134, 1988.
- 159 OKADA, M.; TSUBOTA, N.; YOSHIMURA, M.; MIYAMOTO, Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*

- 116:949-953, 1998.
- 160 ONO, R.; SUEMASU, K.; MATSUNAKA, T. Bronchoscopic ultrasonography in the diagnosis of lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 23:34-40, 1993.
- 161 OSADA, H.; NAKAJIMA, Y.; TAIRA, Y.; YOKOTE, K.; NOGUCHI, T. The role of mediastinal and multi-organ CT scans in staging presumable surgical candidates with non-small-cell lung cancer. *Jpn J Surg* 17:362-368, 1987.
- 162 OSBORNE, D.R.; KOROBKIN, M.; RAVIN, C.E.; PUTMAN, C.E.; WOLFE, W.G.; SEALY, W.C.; YOUNG, W.G.; BREIMAN, R.; HEASTON, D.; RAM, P.; HALBER, M. Comparison of plain radiography, conventional tomography, and Computed Tomography in detecting intrathoracic lymph node metastases from lung carcinoma. *Radiology* 142:157-161, 1982.
- 163 PADHANI, A.R.; FISHMAN, E.K.; HEITMILLER, R.F.; WANG, K.P.; WHEELER, J.H.; KUHLMAN, J.E. Multiplanar display of spiral CT data of the pulmonary hila in patients with lung cancer - Preliminary observations. *Clin Imag* 19:252-257, 1995.
- 164 PADILLA, J.; CALVO, V.; PEÑALVER, J.C. et al. Surgical results and prognostic factors in early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 63:324-326, 1997.
- 165 PADOVANI, B.; MOUROUX, J.; SEKSIK, L.; CHANALET, S.; SEDAT, J.; ROTOMONDO, C.; RICHELME, H.; SERRES, J.J. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology* 187:33-38, 1993.
- 166 PASSAMONTE, P.M.; SEGER, R.M.; HOLMES, R.A.; HURST, D.J. Technetium-99m glucoheptonate imaging in lung cancer and benign lung diseases: concise communication. *J Nucl Med* 24:997-1000, 1983.
- 167 PATTERSON, G.A.; GINSBERG, R.J.; POON, P.Y.; COOPER, J.D.; GOLDBERG, M.; JONES, D.; PEARSON, F.G.; TODD, T.R.; WATERS, P.; BULL, S. A prospective evaluation of Magnetic Resonance imaging, Computed Tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:679-684, 1987.
- 168 PEARSON, F.G. Lung cancer - The past twenty-five years. *Chest* 89:200S-205S, 1986.
- 169 PEARSON, F.G. Staging of the mediastinum - Role of mediastinoscopy and Computed Tomography. *Chest* 103:346S-348S, 1993.
- 170 PEARSON, F.G. World progress in surgery - Staging and management of lung cancer - Introduction. *World J Surg* 17:689, 1993.

- 171 PEARSON, F.G.; DELARUE, N.C.; ILVES, R.; TODD, T.R.J.; COOPER, J.D. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:1-11, 1982.
- 172 PEARSON, M. Is CT scanning essential in the pre-operative assessment of lung cancer? *Respir Med* 83:93-94, 1989.
- 173 PEDERSEN, B.H.; VILMANN, P.; MILMAN, N.; FOLKE, K.; HANCKE, S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy of a mediastinal mass lesion. *Acta Radiol* 36:326-328, 1995.
- 174 PHILLIPS, W.C.; SCOTT, J.A.; BLASCZYNSKI, G. How sensitive is "sensitivity"; how specific is "specificity"? *AJR* 140:1265-1270, 1983.
- 175 PITZ, C.C.M.; BRUTEL DE LA RIVIÈRE, A.; ELBERS, H.R.J.; et al. Results of resection of T3 non-small cell lung cancer invading the mediastinum of main bronchus. *Ann Thorac Surg* 62:1016-1020, 1996.
- 176 PLATT, J.F.; GLAZER, G.M.; GROSS, B.H.; QUINT, L.E.; FRANCIS, I.R.; ORRINGER, M.B. CT evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer: influence of the lobar site of the primary neoplasm. *AJR* 149:683-686, 1987.
- 177 POON, P.Y.; BRONSKILL, M.J.; HENKELMAN, R.M.; RIDEOUT, D.F.; SHULMAN, H.S.; WEISBROD, G.L.; STEINHARDT, M.I.; DUNLAP, H.J.; GINSBERG, R.J.; FELD, R.; SUTCLIFFE, S.B.; WILLIAMS, J.I. Mediastinal lymph node metastases from bronchogenic carcinoma: detection with MR imaging and CT. *Radiology* 162:651-656, 1987.
- 178 PORTA, R.R.; BRAVO, J.L.B.; ENCUESTRA, A.L.; ROMEU, F.P.; MEDINA, J.L.D.; POMBO, J.A.; TRUEBA, A.A. Resultados de las encuestas del grupo de trabajo de cáncer de pulmón de la SEPAR. *Arch Bronconeumol* 30:40-48, 1994.
- 179 PRIMACK, S.L.; LEE, K.S.; LOGAN, P.M.; MILLER, R.R.; MÜLLER, N.L. Bronchogenic carcinoma: utility of CT in the evaluation of patients with suspected lesions. *Radiology* 193:795-800, 1994.
- 180 PUGATCH, R.D. Radiologic evaluation in chest malignancies - A review of imaging modalities. *Chest* 107:294S-297S, 1995.
- 181 RATTO, G.B.; FROLA, C.; CANTONI, S.; MOTTA, G. Improving clinical efficacy of Computed Tomographic scan in the preoperative assessment of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:416-425, 1990.
- 182 RATTO, G.B., MEREU, C.; MOTTA, G. The prognostic significance of preoperative assessment of mediastinal lymph nodes in patients with lung

cancer. *Chest* 93:807-813, 1988.

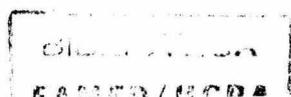
- 183 RATTO, G.B., ZINO, P., MIRABELLI, S. et al. A randomized trial of adoptive immunotherapy with tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 versus standard therapy in the postoperative treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 78:244-251, 1996.
- 184 REMY-JARDIN, M.; DUYCK, P.; REMY, J.; PETYT, L.; WURTZ, A.; MENSIER, E.; COPIN, M.C.; RIQUET, M. Hilar lymph nodes: identification with spiral CT and histologic correlation. *Radiology* 196:387-394, 1995.
- 185 RENDINA, E.A.; BOGNOLO, D.A.; MINEO, T.C.; GUALDI, G.F.; CATERINO, M.; DI BIASI, C.; FACCILOLO, F.; RICCI, C. Computed Tomography for the evaluation of intrathoracic invasion by lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:57-63, 1987.
- 186 RICCI, C.; RENDINA, E.A.; VENUTA, F. En bloc resection for T₃ bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1:23-28, 1987.
- 187 RICHEY, H.M.; MATTHEWS, J.I.; HELSEL, R.A.; CABLE, H. Thoracic CT scanning in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 85:218-221, 1984.
- 188 RIQUET, M.; MANAC'H, D.; LE PIMPEC-BARTHES, F.; DUJON, A.; CHEHAB, A. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 67:1572-1576, 1999.
- 189 ROBBINS, A.H.; PUGATCH, R.D.; GERZOF, S.G.; FALING, L.J.; JOHNSON, W.C.; SEWELL, D.H. Observations on the medical efficacy of Computed Tomography of the chest and abdomen. *AJR* 131:15-19, 1978.
- 190 ROLLANDI, G.A.; RATTO, G.B.; MEREU, C.; CASTAGNOLA, M.; COLAMARTINO, S.; SACCO, A.; MOTTA, G. Evaluation of hilar and mediastinal lymph nodes in lung cancer patients by bronchoscopy and Computed Tomography. *Panminerva Med* 28:241-242, 1986.
- 191 ROSENTHAL, S.A.; CURRAN, W.J.; HERBERT, S.H.; HUGHES, E.N.; SANDLER, H.M.; STAFFORD, P.M.; McKENNA, W.G. Clinical stage II non-small cell lung cancer treated with radiation therapy alone: the significance of clinically staged ipsilateral hilar adenopathy (N1 disease). *Cancer* 70:2410-2417, 1992.
- 192 RUSCH, V.W.; ALBAIN, K.S.; CROWLEY, J.J.; RICE, T.W.; LONCHYNA, V.; McKENNA, R., Jr.; STELZER, K.; LIVINGSTON, R.B.; SOUTHWEST Oncology Group. Neoadjuvant therapy: a novel and effective treatment for stage IIIb non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 58:290-295, 1994.
- 193 SALAZAR, A.M.; WESTCOTT, J.L. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 14:99-110, 1993.

- 194 SANDLER, M.A.; PEARLBERG, J.L.; MADRAZO, B.L.; GITSHLAG, K.F.; GROSS, S.C. Computed tomographic evaluation of the adrenal gland in the preoperative assessment of bronchogenic carcinoma. *Radiology* 145:733-736, 1982.
- 195 SANTIAGO, S.; HOUSTON, D.; EZER, J.; ROSE, J.; NAGAI, E.; WILLIAMS, A. Gallium scanning and tomography in the preoperative evaluation of lung cancer. *Cancer* 58:341-343, 1986.
- 196 SAZON, D.A.D.; SANTIAGO, S.M.; HOO, G.W.S.; KHONSARY, A.; BROWN, C.; MANDELKERN, M.; BLAHD, W.; WILLIAMS, A.J. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 153:417-412, 1996.
- 197 SCOTT, I.R.; MÜLLER, N.L.; MILLER, R.R.; EVANS, K.G.; NELEMS, B. Resectable stage III lung cancer: CT, surgical, and pathologic correlation. *Radiology* 166:75-79, 1988.
- 198 SCOTT, W.J.; GOBAR, L.S.; HAUSER, L.G.; SUNDERLAND, J.J.; DEWAN, N.A.; SUGIMOTO, J.T. Detection of scalene lymph node metastases from lung cancer. *Chest* 107:1174-1176, 1995.
- 199 SCOTT, W.J.; GOBAR, L.S.; TERRY, J.D.; DEWAN, N.A.; SUNDERLAND, J.J. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of Computed Tomography and positron emission tomography. *J Thorac Cardiovasc Sur* 111:642-648, 1996.
- 200 SEELY, J.M.; MAYO, J.R.; MILLER, R.R.; MÜLLER, N.L. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 186:129-132, 1993.
- 201 SHAAKE-KONING, C.; VAN DEN BOGAERT, W.; DALESIO, O.; FESTEN, J.; HOOGENHOUT, J.; VAN HOUTTE, P.; KIRKPATRICK, A.; KOOLEN, M.; MAAT, B.; NIJS, A.; RENAUD, A.; RODRIGUS, P.; SCHUSTER-UITTERHOEVE, L.; SCULIER, J.P.; VAN ZANDWIJK, N.; BARTELINK, H. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 326:524-530, 1992.
- 202 SHANMUGANATHAN, K.; TEMPLETON, P.A. Lung cancer staging. *Curr Opin Rad* 3:351-356, 1991.
- 203 SHENNIB, H.A.F.; LANDRENEAU, R.; MULDER, D.S.; MACK, M. Video-assisted thoracoscopic wedge resection of T1 lung cancer in high-risk patients. *Ann Surg* 218:555-560, 1993.
- 204 SHEPARD, J.A.O. Computed Tomography of the mediastinum. *Clin Chest Med* 5:291-303, 1984.

- 205 SHEPHERD, F.A. Screening, diagnosis, and staging of lung cancer. *Curr Opin Oncol* 5:310-322, 1993.
- 206 SHEVLAND, J.E.; CHIU, L.C.; SCHAPIRO, R.L.; YOUNG, J.A.; ROSSI, N.P. The role of conventional tomography and Computed Tomography in assessing the resectability of primary lung cancer: a preliminary report. *J Comp Tomogr* 2:1-19, 1978.
- 207 SHEVLAND, J.E.; HOUSE, A.J.; REA, H.H. Computed Tomography assessment of the mediastinum in patients with lung cancer. *Australas Radiol* 27:240-245, 1983.
- 208 SHIELDS, T.W. Screening, staging, and diagnostic investigation of non-small cell lung cancer patients. *Curr Opin Oncol* 3:297-305, 1991.
- 209 SILVESTRI, G.A.; HOFFMAN, B.J.; BHUTANI, M.S.; HAWES, R.H.; COPPAGE, L.; SANDERS-CLIETTE, A.; REED, C.E. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 61:1441-1446, 1996.
- 210 SNIJDER, R.J.; DE LA RIVIÈRE, A.B.; ELBERS, H.J.J.; VAN DEN BOSCH, J.M.M. Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 65:212-216, 1998.
- 211 SPARUP, J.; FRIIS, M.; BRENØE, J.; VEJLSTED, J.; VILLUMSEN, B.; OLESEN, K.P.; BORGESKOV, S.; BERTELSEN, S. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 24:207-211, 1990.
- 212 SPIRO, S.G.; EDWARDS, D.; HARPER, P.G.; GEDDES, D.M.; SOUHAMI, R.L. Computed Tomography of the thorax in the diagnosis and management of malignant disease. *Br J Dis Chest* 76:209-222, 1982.
- 213 STAPLES, C.A.; MÜLLER, N.L.; MILLER, R.R.; EVANS, K.G.; NELEMS, B. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 167:367-372, 1988.
- 214 STIGLBAUER, R.; SCHURAWITZKI, H.; KLEPETKO, W. et al. Contrast-enhanced MRI for the staging of bronchogenic carcinoma - Comparison with CT and histopathologic staging - Preliminary results. *Clin Radiol* 44:293-298, 1991.
- 215 STITIK, F.P. Staging of lung cancer. *Rad Clin N Amer* 28:619-630, 1990.
- 216 SUZUKI, K.; NAGAI, K.; YOSHIDA, J.; MORIYAMA, E.; NISHIMURA, M.; TAKAHASHI, K.; NISHIWAKI, Y.. Prognostic factors in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 67:927-932, 1999.

- 217 SUZUKI, K.; NAGAI, K.; YOSHIDA, J.; NISHIMURA, M.; TAKAHASHI, K.; NISHIWAKI, Y. Clinical predictors of N2 disease in the setting of a negative computed tomographic scan in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:593-598, 1999.
- 218 SUZUKI, K.; NAGAI, K.; YOSHIDA, J.; NISHIMURA, M.; TAKAHASHI, K.; NISHIWAKI, Y. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118:145-153, 1999.
- 219 SWENSEN, S.J.; BROWN, L.R. Conventional radiography of the hilum and mediastinum in bronchogenic carcinoma. *Rad Clin N Amer* 28:521-538, 1990.
- 220 TAKASHIMA, T.; SUZUKI, M.; ITOH, H. Cross section anatomy of mediastinal lymphnodes for CT evaluation - Based on lymphnodes mapping of Japan Lung Cancer Society. 1235-1239.
- 221 TATEISHI, M.; FUKUYAMA, Y.; HAMATAKE, M.; KOHDONO, S.; ISHIDA, T.; SUGIMACHI, K. Skip mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 57:139-142, 1994.
- 222 TAZIKAWA, T.; TERASHIMA, M.; KOIKE, T.; AKAMATSU, H.; KURITA, Y.; YOKOYAMA, A. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:248-252, 1997.
- 223 TEMPLETON, P.A.; CASKEY, C.I.; ZERHOUNI, E.A. Current uses of CT and MR imaging in the staging of lung cancer. *Rad Clin N Amer* 28:631-646, 1990.
- 224 THERMANN, M.; BLUEMM, R.; SCHROEDER, U.; WASSMUTH, E.; DOHMANN, R. Efficacy and benefit of mediastinal Computed Tomography as a selection method for mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 48:565-567, 1989.
- 225 TISI, G.M.; FRIEDMAN, P.J.; PETERS, R.M.; PEARSON, G.; CARR, D.; LEE, R.E.; SELAWRY, O. Clinical staging of primary lung cancer. *Am Thorac Soc.* 659-664, 1981.
- 226 TONAMI, N.; SHUKE, N.; YOKOYAMA, K.; SEKI, H.; TAKAYAMA, T.; KINUYA, S.; NAKAJIMA, K.; ABURANO, T.; HISADA, K.; WATANABE, Y. Thallium-201 single photon emission Computed Tomography in the evaluation of suspected lung cancer. *J Nucl Med* 30:997-1004, 1989.
- 227 TONAMI, N.; YOKOYAMA, K.; MICHIGISHI, T.; ABURANO, T.; HISADA, K.; WATANABE, Y. Thallium-201 single photon emission computed tomograms of double cancers: lung and breast. *Clin Nucl Med* 14:594-596, 1989.

- 228 TONAMI, N.; YOKOYAMA, K.; TAKI, J.; SHUKE, N.; KINUYA, S.; NAKAJIMA, K.; MICHIGISHI, T.; ABURANO, T.; HISADA, K.; WATANABE, Y.; TAKASHIMA, T.; NONOMURA, A. ^{201}Tl SPECT in the detection of mediastinal lymph node metastases from lung cancer. *Nucl Med Commun* 12:779-792, 1991.
- 229 TSANG, G.M.K.; WATSON, D.C.T. The practice of cardiothoracic surgeons in the perioperative staging of non-small cell lung cancer. *Thorax* 47:3-5, 1992.
- 230 UNRUH, H.; CHIU, R.C.J. Mediastinal assessment for staging and treatment of carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 41:224-229, 1986.
- 231 VALLIÈRES, E.; PAGÉ, A.; VERDANT, A. Ambulatory mediastinoscopy and anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 52:1122-1126, 1991.
- 232 VAN VELZEN, E.; DE LA RIVIÈRE, A.B.; ELBERS, H.J.J.; LAMMERS, J.W.J.; VAN DEN BOSCH, J.M.M. Type of lymph node involvement and survival in pathologic N1 stage III non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 67:903-907, 1999.
- 233 VANSTEENKISTE, J.F.; DE LEYN, P.R.; DENEFFE, G.J.; STALPAERT, G.; NACKAERTS, K.L.; LERUT, T.E.; DEMEDTS, M.G.; LEUVEN Lung Cancer Group. Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. *Ann Thorac Surg* 63:1441-1450, 1997.
- 234 VANSTEENKISTE, J.F.; LACQUET, L.M.; DEMEDTS, M.; DENEFFE, G.; VERBEKEN, E. Transcarinal needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 7:265-268, 1994.
- 235 VERHOEVEN, G.T.; KHO, G.S.; AUSEMA, L.; KRENNING, E.P.; HILVERING, C. Planar cobalt-57 bleomycin scintigraphy compared with CT-scan in the diagnosis and staging of lung cancer. *Nethr J Med* 44:116-121, 1994.
- 236 VERSCHAKELLEN, J.; DENEFFE, G.; BAERT, A.L. Preoperative CT examination for staging of mediastinal lymph-nodes in patients with (operable) non-small cell lung cancer. *Röntgen-BI* 41:106-107, 1988.
- 237 WAHL, R.L.; QUINT, L.E.; GREENOUGH, R.L.; MEYER, C.R.; WHITE, R.I.; ORRINGER, M.B. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 191:371-377, 1994.
- 238 WANG, K.P.; TERRY, P.B. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 127:344-347, 1983.
- 239 WATANABE, A.; SHIMOKATA, K.; SAKA, H.; NOMURA, F.; SAKAI, S. Chest CT combined with artificial pneumothorax: value in determining origin and extent



of tumor. *AJR* 156:707-710, 1991.

- 240 WATHEN, C.G.; KERR, K.M.; REID, W.; WIGHTMAN, A.J.A.; BEST, J.J.K.; MILLAR, A.M.; WALKER, W.S.; CAMERON, E.W.; DOUGLAS, N.J. A comparison of cobalt (⁵⁷Co) bleomycin scanning and contrast-enhanced CT scanning for assessment of the mediastinum in lung cancer. *Chest* 97:1148-1151, 1990.
- 241 WEBB, W.R. The role of Magnetic Resonance imaging in the assessment of patients with lung cancer: a comparison with computed tomography. *J Thorac Imag* 4:65-75, 1989.
- 242 WEBB, W.R.; GATSONIS, C.; ZERHOUNI, E.A. et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 178:705-713, 1991.
- 243 WEBB, W.R.; JENSEN, B.G.; SOLLITTO, R.; GEER, G.; McCOWIN, M.; GAMSU, G.; MOORE, E. Bronchogenic carcinoma: staging with MR compared with staging with CT and surgery. *Radiology* 156:117-124, 1985.
- 244 WEBB, W.R.; SARIN, M.; ZERHOUNI, E.A.; HEELAN, R.T.; GLAZER, G.M.; GATSONIS, C. Interobserver variability in CT and MR staging of lung cancer. *J Comp Assist Tomogr* 17:841-846, 1993.
- 245 WHITE, C.S.; HARAMATI, L.B.; ELDER, K.H.; KARP, J.; BELANI, C.P. Carcinoma of the lung in HIV-positive patients: findings on chest radiographs and CT scans. *AJR* 164:593-597, 1995.
- 246 WHITE, C.S.; TEMPLETON, P.A.; BELANI, C.P. Imaging in lung cancer. *Semin Oncol* 20:142-152, 1993.
- 247 WHITE, P.G.; ADAMS, H.; CRANE, M.D.; BUTCHART, E.G. Preoperative staging of carcinoma of the bronchus: can computed tomographic scanning reliably identify stage III tumours? *Thorax* 49:951-957, 1994.
- 248 WHITLEY, N.O.; FUKS, J.Z.; McCREA, E.S.; WHITACRE, M.; MASLER, J.A.; WHITLEY, J.E.; AISNER, J. Computed Tomography of the chest in small cell lung cancer: potential new prognostic signs. *AJR* 141:885-892, 1984.
- 249 WHITTLESEY, D. Prospective computed tomographic scanning in the staging of bronchogenic cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:876-882, 1988.
- 250 WIERSEMA, M.J.; KOCHMAN, M.L.; CRAMER, H.M.; WIERSEMA, L.M. Preoperative staging of non-small cell lung cancer: transesophageal US-guided fine-needle aspiration biopsy of mediastinal lymph nodes. *Radiology* 190:239-242, 1994.
- 251 WOOLNER, L.B.; FONTANA, R.S.; CORTESE, D.A.; SANDERSON, D.R.;

BERNATZ, P.E.; PAYNE, W.S.; PAIROLERO, P.C.; PIEHLER, J.M.; TAYLOR, W.F. Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc* 59:453-466, 1984.

252 YOKOI, K.; MORI, K.; MIYAZAWA, N.; SAITO, Y.; OKUYAMA, A.; SASAGAWA, M. Tumor invasion of the chest wall and mediastinum in lung cancer: evaluation with pneumothorax CT. *Radiology* 181:147-152, 1991.

253 YOKOI, K.; OKUYAMA, A.; MORI, K.; TOMINAGA, K.; MIYAZAWA, N.; TAKIZAWA, I.; SASAGAWA, M. Mediastinal lymph node metastasis from lung cancer: evaluation with Tl-201 SPECT - Comparison with CT. *Radiology* 192:813-817, 1994.

254 YOSHINO, I.; NAKANISHI, R.; OSAKI, T.; HASUDA, S.; TAGA, S.; TAKENOYAMA, M.; YOSHIMATSU, T.; YASUMOTO, K. Postoperative prognosis in patients with non-small cell lung cancer with synchronous ipsilateral intrapulmonary metastasis. *Ann Thorac Surg* 64:809-813, 1997.

255 YU, E.; SOUHAMI, L.; GUERRA, J.; CLARK, B.; GINGRAS, C.; FAVA, P. Accelerated fractionation in inoperable non-small cell lung cancer. *Cancer* 71:2727-2731, 1993.

256 ZERHOUNI, E.A.; STITIK, F.P. Controversies in Computed Tomography of the thorax - The pulmonary nodule-lung cancer staging. *Rad Clin N Amer* 23:407-425, 1985.

ANEXOS

```
GET TRANSLATE
FILE='C:\Z\CONS99\SAULO\TESE021.XLS'
/TYPE=XLS /MAP /FIELDNAMES /RANGE=a01:au142 .
EXECUTE .
```

```
recode ct2r ct21 ct4r ct41
ct5 ct6 ct7 ct8 ct9 ct10r ct101 ct11r ct111 med2r med21 med4r med41 med5
med6 med7 med8 med9 med10r med101 med11r med111 cir2r cir21 cir4r cir41
cir5 cir6 cir7 cir8 cir9 cir10r cir101 cir11r cir111 (3=9).
```

```
FREQUENCIES
VARIABLES=idade
/NTILES= 4
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN .
```

```
FREQUENCIES
VARIABLES=sexo tipoca localca n estadio cirreal ct2r ct21 ct4r ct41
ct5 ct6 ct7 ct8 ct9 ct10r ct101 ct11r ct111 med2r med21 med4r med41 med5
med6 med7 med8 med9 med10r med101 med11r med111 cir2r cir21 cir4r cir41
cir5 cir6 cir7 cir8 cir9 cir10r cir101 cir11r cir111 .
```

```
Compute mc2r =2.
Compute mc21 =2.
Compute mc4r =2.
Compute mc41 =2.
Compute mc5 =2.
Compute mc6 =2.
Compute mc7 =2.
Compute mc8 =2.
Compute mc9 =2.
Compute mc10r=2.
Compute mc101=2.
Compute mc11r=2.
Compute mc111=2.
```

```
if (med2r =1 or cir2r =1) mc2r =1.
if (med21 =1 or cir21 =1) mc21 =1.
if (med4r =1 or cir4r =1) mc4r =1.
if (med41 =1 or cir41 =1) mc21 =1.
if (med5 =1 or cir5 =1) mc5 =1.
if (med6 =1 or cir6 =1) mc6 =1.
if (med7 =1 or cir7 =1) mc7 =1.
if (med8 =1 or cir8 =1) mc8 =1.
if (med9 =1 or cir9 =1) mc9 =1.
if (med10r=1 or cir10r=1) mc10r=1.
if (med101=1 or cir101=1) mc101=1.
if (med11r=1 or cir11r=1) mc11r=1.
if (med111=1 or cir111=1) mc111=1.
```

```
if (med2r =9 & cir2r =9) mc2r =9.
if (med21 =9 & cir21 =9) mc21 =9.
if (med4r =9 & cir4r =9) mc4r =9.
if (med41 =9 & cir41 =9) mc21 =9.
if (med5 =9 & cir5 =9) mc5 =9.
if (med6 =9 & cir6 =9) mc6 =9.
if (med7 =9 & cir7 =9) mc7 =9.
if (med8 =9 & cir8 =9) mc8 =9.
```

```
if (med9 =9 & cir9 =9) mc9 =9.  
if (med10r=9 & cir10r=9) mc10r=9.  
if (med10l=9 & cir10l=9) mc10l=9.  
if (med11r=9 & cir11r=9) mc11r=9.  
if (med11l=9 & cir11l=9) mc11l=9.
```

execute.

```
missing value mc2r mc2l mc4r mc4l mc5 mc6 mc7 mc8 mc9 mc10r mc10l mc11r mc11l  
(9).
```

FREQUENCIES

```
VARIABLES=mc2r mc2l mc4r mc4l mc5 mc6 mc7 mc8 mc9 mc10r mc10l mc11r mc11l.
```

CROSSTABS

```
/TABLES=ct2r BY mc2r  
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES  
/STATISTIC=CHISQ RISK  
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

CROSSTABS

```
/TABLES=ct2l BY mc2l  
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES  
/STATISTIC=CHISQ RISK  
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

CROSSTABS

```
/TABLES=ct4r BY mc4r  
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES  
/STATISTIC=CHISQ RISK  
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

CROSSTABS

```
/TABLES=ct5 BY mc5  
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES  
/STATISTIC=CHISQ RISK  
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

CROSSTABS

```
/TABLES=ct6 BY mc6  
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES  
/STATISTIC=CHISQ RISK  
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

CROSSTABS

```
/TABLES=ct7 BY mc7  
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES  
/STATISTIC=CHISQ RISK  
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

CROSSTABS

```
/TABLES=ct8 BY mc8  
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES  
/STATISTIC=CHISQ RISK  
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

CROSSTABS

```
/TABLES=ct9 BY mc9  
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES  
/STATISTIC=CHISQ RISK  
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

CROSSTABS

```
/TABLES=ct10r BY mc10r
```

```

/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
/STATISTIC=CHISQ RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
/TABLES=ct101 BY mc101
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
/STATISTIC=CHISQ RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
/TABLES=ct11r BY mc11r
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
/STATISTIC=CHISQ RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
/TABLES=ct11l BY mc11l
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
/STATISTIC=CHISQ RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .

compute tomo=2.
count ntomo = ct2r ct2l ct4r ct4l ct5 ct6 ct7 ct8 ct9 ct10r ct10l ct11r ct11l
(1).
if (ntomo ge 1) tomo=1.

compute med=2.
count nmed = med2r med2l med4r med4l med5 med6 med7 med8 med9 med10r med10l
med11r
med11l (1).
if (nmed ge 1) med=1.

compute cir=2.
count ncir = cir2r cir2l cir4r cir4l cir5 cir6 cir7 cir8 cir9 cir10r cir10l
cir11r
cir11l (1).
if (ncir ge 1) cir=1.

compute mc=2.
if (med =1 or cir =1) mc =1.

execute.

CROSSTABS
/TABLES=tomo ntomo BY mc
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
/STATISTIC=CHISQ RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .

SAVE OUTFILE='C:\Z\CONS99\SAULO\ARQ21.SAV'
/COMPRESSED.

```

```
-> GET TRANSLATE
-> FILE='C:\Z\CONS99\SAULO\TESE021.XLS'
-> /TYPE=XLS /MAP /FIELDNAMES /RANGE=a01:au142 .
```

```
>Warning # 9438. Text: NOME
>One or more cases contained text wider than the variable width.
```

Data written to the working file.

47 variables and 141 cases written.

```
Variable: NOME      Type: String  Format: A28
Variable: SEXO      Type: Number  Format: F14.2
Variable: IDADE     Type: Number  Format: F14.2
Variable: TIPOCA    Type: Number  Format: F14.2
Variable: LOCALCA   Type: Number  Format: F14.2
Variable: N         Type: Number  Format: F14.2
Variable: ESTADIO   Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIRREAL   Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT2R      Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT2L      Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT4R      Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT4L      Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT5       Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT6       Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT7       Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT8       Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT9       Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT10R     Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT10L    Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT11R    Type: Number  Format: F14.2
Variable: CT11L    Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED2R     Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED2L    Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED4R     Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED4L    Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED5      Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED6      Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED7      Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED8      Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED9      Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED10R   Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED10L  Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED11R   Type: Number  Format: F14.2
Variable: MED11L  Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR2R    Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR2L    Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR4R    Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR4L    Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR5     Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR6     Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR7     Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR8     Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR9     Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR10R   Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR10L  Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR11R   Type: Number  Format: F14.2
Variable: CIR11L  Type: Number  Format: F14.2
```

```
-> EXECUTE .
```

```
->
```

```
-> recode ct2r ct2l ct4r ct4l
```

```
-> ct5 ct6 ct7 ct8 ct9 ct10r ct10l ct11r ct11l med2r med2l med4r med4l med5
```

```
-> med6 med7 med8 med9 med10r med10l med11r med11l cir2r cir2l cir4r cir4l
```

```
-> cir5 cir6 cir7 cir8 cir9 cir10r cir10l cir11r cir11l (3=9).
```

```
->
```

```
-> FREQUENCIES
```

```
-> VARIABLES=idade
```

```
-> /NTILES= 4
```

```
-> /STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN .
```

IDADE

Valid Cum

Value Label	Value	Frequency	Percent	Percent	Percent
-------------	-------	-----------	---------	---------	---------

32,00	1	,7	,7	,7
38,00	2	1,4	1,4	2,1
39,00	2	1,4	1,4	3,5
40,00	1	,7	,7	4,3
42,00	1	,7	,7	5,0
43,00	2	1,4	1,4	6,4
45,00	4	2,8	2,8	9,2
46,00	1	,7	,7	9,9
47,00	1	,7	,7	10,6
48,00	1	,7	,7	11,3
50,00	4	2,8	2,8	14,2
51,00	2	1,4	1,4	15,6
52,00	1	,7	,7	16,3
53,00	7	5,0	5,0	21,3
54,00	4	2,8	2,8	24,1
55,00	9	6,4	6,4	30,5
56,00	4	2,8	2,8	33,3
57,00	7	5,0	5,0	38,3
58,00	2	1,4	1,4	39,7
59,00	4	2,8	2,8	42,6
60,00	10	7,1	7,1	49,6
61,00	7	5,0	5,0	54,6
62,00	5	3,5	3,5	58,2
63,00	7	5,0	5,0	63,1
64,00	8	5,7	5,7	68,8
65,00	8	5,7	5,7	74,5
66,00	4	2,8	2,8	77,3
67,00	4	2,8	2,8	80,1
68,00	7	5,0	5,0	85,1
69,00	2	1,4	1,4	86,5
70,00	3	2,1	2,1	88,7
71,00	4	2,8	2,8	91,5
72,00	2	1,4	1,4	92,9
73,00	3	2,1	2,1	95,0
74,00	3	2,1	2,1	97,2
75,00	1	,7	,7	97,9
77,00	1	,7	,7	98,6
79,00	2	1,4	1,4	100,0

Total	141	100,0	100,0
-------	-----	-------	-------

Mean	59,794	Median	61,000	Std dev	9,098
Minimum	32,000	Maximum	79,000		

Percentile	Value	Percentile	Value	Percentile	Value
------------	-------	------------	-------	------------	-------

25,00	55,000	50,00	61,000	75,00	66,000
-------	--------	-------	--------	-------	--------

Valid cases	141	Missing cases	0
-------------	-----	---------------	---

->

-> FREQUENCIES

-> VARIABLES=sexo tipoca localca n estadio cirreal ct2r ct2l ct4r ct4l
 -> ct5 ct6 ct7 ct8 ct9 ct10r ct10l ct11r ct11l med2r med2l med4r med4l med5
 -> med6 med7 med8 med9 med10r med10l med11r med11l cir2r cir2l cir4r cir4l
 -> cir5 cir6 cir7 cir8 cir9 cir10r cir10l cir11r cir11l .

SEXO

Valid	Cum
-------	-----

Value Label	Value	Frequency	Percent	Percent	Percent
	1,00	99	70,2	70,2	70,2
	2,00	42	29,8	29,8	100,0
	Total	141	100,0	100,0	
Valid cases	141	Missing cases	0		

TIPOCA

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	74	52,5	52,5	52,5
	2,00	51	36,2	36,2	88,7
	3,00	16	11,3	11,3	100,0
	Total	141	100,0	100,0	
Valid cases	141	Missing cases	0		

LOCALCA

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	11,00	54	38,3	38,3	38,3
	12,00	6	4,3	4,3	42,6
	13,00	19	13,5	13,5	56,0
	14,00	4	2,8	2,8	58,9
	21,00	33	23,4	23,4	82,3
	22,00	10	7,1	7,1	89,4
	23,00	15	10,6	10,6	100,0
	Total	141	100,0	100,0	
Valid cases	141	Missing cases	0		

N

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	,00	68	48,2	48,2	48,2
	1,00	28	19,9	19,9	68,1
	2,00	31	22,0	22,0	90,1
	3,00	14	9,9	9,9	100,0
	Total	141	100,0	100,0	
Valid cases	141	Missing cases	0		

ESTADIO

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid	
				Percent	Cum Percent
	11,00	7	5,0	5,0	5,0
	12,00	33	23,4	23,4	28,4
	21,00	3	2,1	2,1	30,5
	22,00	40	28,4	28,4	58,9
	31,00	36	25,5	25,5	84,4
	32,00	19	13,5	13,5	97,9
	41,00	3	2,1	2,1	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CIRREAL

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid	
				Percent	Cum Percent
	11,00	27	19,1	19,1	19,1
	12,00	4	2,8	2,8	22,0
	13,00	8	5,7	5,7	27,7
	14,00	4	2,8	2,8	30,5
	15,00	2	1,4	1,4	31,9
	16,00	14	9,9	9,9	41,8
	18,00	1	,7	,7	42,6
	21,00	22	15,6	15,6	58,2
	22,00	7	5,0	5,0	63,1
	23,00	12	8,5	8,5	71,6
	24,00	2	1,4	1,4	73,0
	31,00	38	27,0	27,0	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CT2R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid	
				Percent	Cum Percent
	1,00	17	12,1	12,1	12,1
	2,00	124	87,9	87,9	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CT2L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	4	2,8	2,8	2,8
	2,00	137	97,2	97,2	100,0
	Total	141	100,0	100,0	
Valid cases	141	Missing cases	0		

CT4R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	44	31,2	31,2	31,2
	2,00	97	68,8	68,8	100,0
	Total	141	100,0	100,0	
Valid cases	141	Missing cases	0		

CT4L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	15	10,6	10,6	10,6
	2,00	126	89,4	89,4	100,0
	Total	141	100,0	100,0	
Valid cases	141	Missing cases	0		

CT5

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	26	18,4	18,4	18,4
	2,00	115	81,6	81,6	100,0
	Total	141	100,0	100,0	
Valid cases	141	Missing cases	0		

CT6

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
-------------	-------	-----------	---------	---------------	-------------

1,00	13	9,2	9,2	9,2
2,00	128	90,8	90,8	100,0
Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CT7

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	41	29,1	29,1	29,1
	2,00	100	70,9	70,9	100,0
Total		141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CT8

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	1	,7	,7	,7
	2,00	140	99,3	99,3	100,0
Total		141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CT9

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	1	,7	,7	,7
	2,00	139	98,6	99,3	100,0
	,	1	,7	Missing	
Total		141	100,0	100,0	

Valid cases 140 Missing cases 1

CT10R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	40	28,4	28,4	28,4
	2,00	101	71,6	71,6	100,0

		Total	141	100,0	100,0
Valid cases	141	Missing cases	0		

CT10L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	26	18,4	18,4	18,4
	2,00	115	81,6	81,6	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases	141	Missing cases	0
-------------	-----	---------------	---

CT11R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	8	5,7	5,7	5,7
	2,00	133	94,3	94,3	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases	141	Missing cases	0
-------------	-----	---------------	---

CT11L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	5	3,5	3,5	3,5
	2,00	136	96,5	96,5	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases	141	Missing cases	0
-------------	-----	---------------	---

MED2R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	3	2,1	2,1	2,1
	2,00	113	80,1	80,1	82,3
	9,00	25	17,7	17,7	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MED2L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	2	1,4	1,4	1,4
	2,00	114	80,9	80,9	82,3
	9,00	25	17,7	17,7	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MED4R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	19	13,5	13,5	13,5
	2,00	97	68,8	68,8	82,3
	9,00	25	17,7	17,7	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MED4L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	6	4,3	4,3	4,3
	2,00	110	78,0	78,0	82,3
	9,00	25	17,7	17,7	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MED5

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	1	,7	,7	,7
	2,00	115	81,6	81,6	82,3
	9,00	25	17,7	17,7	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MED6

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	2	1,4	1,4	1,4
	9,00	139	98,6	98,6	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MED7

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	9	6,4	6,4	6,4
	2,00	107	75,9	75,9	82,3
	9,00	25	17,7	17,7	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MED8

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	9,00	141	100,0	100,0	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MED9

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	9,00	141	100,0	100,0	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MED10R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	14	9,9	9,9	9,9
	2,00	102	72,3	72,3	82,3
	9,00	25	17,7	17,7	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MED10L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	9,00	141	100,0	100,0	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MED11R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	9,00	141	100,0	100,0	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MED11L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	9,00	141	100,0	100,0	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CIR2R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	2,00	59	41,8	41,8	41,8
	9,00	82	58,2	58,2	100,0

		Total	141	100,0	100,0
Valid cases	141	Missing cases	0		

CIR2L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	2,00	43	30,5	30,5	30,5
	9,00	98	69,5	69,5	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases	141	Missing cases	0
-------------	-----	---------------	---

CIR4R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	6	4,3	4,3	4,3
	2,00	54	38,3	38,3	42,6
	9,00	81	57,4	57,4	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases	141	Missing cases	0
-------------	-----	---------------	---

CIR4L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	1	,7	,7	,7
	2,00	42	29,8	29,8	30,5
	9,00	98	69,5	69,5	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases	141	Missing cases	0
-------------	-----	---------------	---

CIR5

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	2	1,4	1,4	1,4
	2,00	41	29,1	29,1	30,5
	9,00	98	69,5	69,5	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases	141	Missing cases	0
-------------	-----	---------------	---

CIR6

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	3	2,1	2,1	2,1
	2,00	100	70,9	70,9	73,0
	9,00	38	27,0	27,0	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CIR7

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	8	5,7	5,7	5,7
	2,00	95	67,4	67,4	73,0
	9,00	38	27,0	27,0	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CIR8

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	2,00	103	73,0	73,0	73,0
	9,00	38	27,0	27,0	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CIR9

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	3	2,1	2,1	2,1
	2,00	100	70,9	70,9	73,0
	9,00	38	27,0	27,0	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CIR10R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	18	12,8	12,8	12,8
	2,00	42	29,8	29,8	42,6
	9,00	81	57,4	57,4	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CIR10L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	11	7,8	7,8	7,8
	2,00	33	23,4	23,4	31,2
	9,00	97	68,8	68,8	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CIR11R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	8	5,7	5,7	5,7
	2,00	52	36,9	36,9	42,6
	9,00	81	57,4	57,4	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

CIR11L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	7	5,0	5,0	5,0
	2,00	37	26,2	26,2	31,2
	9,00	97	68,8	68,8	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

```

->
-> Compute mc2r =2.
-> Compute mc2l =2.
-> Compute mc4r =2.
-> Compute mc4l =2.
-> Compute mc5 =2.
-> Compute mc6 =2.
-> Compute mc7 =2.
-> Compute mc8 =2.
-> Compute mc9 =2.
-> Compute mc10r=2.
-> Compute mc10l=2.
-> Compute mc11r=2.
-> Compute mc11l=2.
->
-> if (med2r =1 or cir2r =1) mc2r =1.
-> if (med2l =1 or cir2l =1) mc2l =1.
-> if (med4r =1 or cir4r =1) mc4r =1.
-> if (med4l =1 or cir4l =1) mc4l =1.
-> if (med5 =1 or cir5 =1) mc5 =1.
-> if (med6 =1 or cir6 =1) mc6 =1.
-> if (med7 =1 or cir7 =1) mc7 =1.
-> if (med8 =1 or cir8 =1) mc8 =1.
-> if (med9 =1 or cir9 =1) mc9 =1.
-> if (med10r=1 or cir10r=1) mc10r=1.
-> if (med10l=1 or cir10l=1) mc10l=1.
-> if (med11r=1 or cir11r=1) mc11r=1.
-> if (med11l=1 or cir11l=1) mc11l=1.
->
-> if (med2r =9 & cir2r =9) mc2r =9.
-> if (med2l =9 & cir2l =9) mc2l =9.
-> if (med4r =9 & cir4r =9) mc4r =9.
-> if (med4l =9 & cir4l =9) mc4l =9.
-> if (med5 =9 & cir5 =9) mc5 =9.
-> if (med6 =9 & cir6 =9) mc6 =9.
-> if (med7 =9 & cir7 =9) mc7 =9.
-> if (med8 =9 & cir8 =9) mc8 =9.
-> if (med9 =9 & cir9 =9) mc9 =9.
-> if (med10r=9 & cir10r=9) mc10r=9.
-> if (med10l=9 & cir10l=9) mc10l=9.
-> if (med11r=9 & cir11r=9) mc11r=9.
-> if (med11l=9 & cir11l=9) mc11l=9.
->
-> execute.
-> missing value mc2r mc2l mc4r mc4l mc5 mc6 mc7 mc8 mc9 mc10r mc10l mc11r
-> mc11l (9).
->
-> FREQUENCIES
-> VARIABLES=mc2r mc2l mc4r mc4l mc5 mc6 mc7 mc8 mc9 mc10r mc10l mc11r mc11l.

```

MC2R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	3	2,1	2,3	2,3
	2,00	130	92,2	97,7	100,0
	9,00	8	5,7	Missing	
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 133 Missing cases 8

MC2L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
-------------	-------	-----------	---------	---------------	-------------

1,00	8	5,7	6,5	6,5
2,00	116	82,3	93,5	100,0
9,00	17	12,1	Missing	
	-----	-----	-----	
Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 124 Missing cases 17

MC4R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	23	16,3	17,3	17,3
	2,00	110	78,0	82,7	100,0
	9,00	8	5,7	Missing	
		-----	-----	-----	
Total		141	100,0	100,0	

Valid cases 133 Missing cases 8

MC4L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	2,00	141	100,0	100,0	100,0
		-----	-----	-----	
Total		141	100,0	100,0	

Valid cases 141 Missing cases 0

MC5

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	3	2,1	2,4	2,4
	2,00	121	85,8	97,6	100,0
	9,00	17	12,1	Missing	
		-----	-----	-----	
Total		141	100,0	100,0	

Valid cases 124 Missing cases 17

MC6

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	5	3,5	4,8	4,8
	2,00	100	70,9	95,2	100,0
	9,00	36	25,5	Missing	

		Total	141	100,0	100,0
Valid cases	105	Missing cases	36		

MC7

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	15	10,6	10,6	10,6
	2,00	126	89,4	89,4	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases	141	Missing cases	0
-------------	-----	---------------	---

MC8

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	2,00	103	73,0	100,0	100,0
	9,00	38	27,0	Missing	
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases	103	Missing cases	38
-------------	-----	---------------	----

MC9

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	3	2,1	2,9	2,9
	2,00	100	70,9	97,1	100,0
	9,00	38	27,0	Missing	
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases	103	Missing cases	38
-------------	-----	---------------	----

MC10R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	26	18,4	19,5	19,5
	2,00	107	75,9	80,5	100,0
	9,00	8	5,7	Missing	
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases	133	Missing cases	8
-------------	-----	---------------	---

MC10L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	11	7,8	25,0	25,0
	2,00	33	23,4	75,0	100,0
	9,00	97	68,8	Missing	
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 44 Missing cases 97

MC11R

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	8	5,7	13,3	13,3
	2,00	52	36,9	86,7	100,0
	9,00	81	57,4	Missing	
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 60 Missing cases 81

MC11L

Value Label	Value	Frequency	Percent	Valid Percent	Cum Percent
	1,00	7	5,0	15,9	15,9
	2,00	37	26,2	84,1	100,0
	9,00	97	68,8	Missing	
	Total	141	100,0	100,0	

Valid cases 44 Missing cases 97

->
->
-> CROSSTABS
-> /TABLES=ct2r BY mc2r
-> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
-> /STATISTIC=CHISQ RISK
-> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .

CT2R by MC2R

MC2R Page 1 of 1

Count |

Row Pct |

	Col Pct		Row	
		1,00	2,00	Total
CT2R				
1,00		1	15	16
		6,3	93,8	12,0
		33,3	11,5	
2,00		2	115	117
		1,7	98,3	88,0
		66,7	88,5	
Column		3	130	133
Total		2,3	97,7	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	1,31619	1	,25128
Continuity Correction	,06235	1	,80282
Likelihood Ratio	,95918	1	,32739
Mantel-Haenszel test for linear association	1,30630	1	,25307
Fisher's Exact Test:			
One-Tail			,32135
Two-Tail			,32135

Minimum Expected Frequency = ,361
 Cells with Expected Frequency < 5 = 2 OF 4 (50,0%)

Statistic	Value	95% Confidence Bounds	
Relative Risk Estimate (CT2R 1,0 / CT2R 2,0) :			
case control	3,83333	,32749	44,86926
cohort (MC2R 1,0 Risk)	3,65625	,35117	38,06731
cohort (MC2R 2,0 Risk)	,95380	,83858	1,08486

Number of Missing Observations: 8

```
-> CROSSTABS
-> /TABLES=ct2l BY mc2l
-> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
-> /STATISTIC=CHISQ RISK
-> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

CT2L by MC2L

MC2L Page 1 of 1

	Count		Row	
		1,00	2,00	Total
CT2L				
1,00		2	2	4
		50,0	50,0	3,2
		25,0	1,7	
2,00		6	114	120
		5,0	95,0	96,8
		75,0	98,3	
Column		8	116	124
Total		6,5	93,5	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
------------	-------	----	--------------

```

-----
Pearson                12,98793                1                ,00031
Continuity Correction    6,60198                1                ,01019
Likelihood Ratio        6,13700                1                ,01324
Mantel-Haenszel test for
  linear association    12,88319                1                ,00033
Fisher's Exact Test:
  One-Tail                                ,02061
  Two-Tail                                ,02061

```

```

Minimum Expected Frequency - ,258
Cells with Expected Frequency < 5 - 2 OF 4 ( 50,0%)

```

```

-----
Statistic                Value                95% Confidence Bounds
-----
Relative Risk Estimate (CT2L 1,0 / CT2L 2,0) :
  case control                19,00000                2,26935                159,0766
  cohort (MC2L 1,0 Risk)      10,00000                2,85808                34,98856
  cohort (MC2L 2,0 Risk)      ,52632                ,19737                1,40353

```

Number of Missing Observations: 17

```

-> CROSSTABS
-> /TABLES=ct4r BY mc4r
-> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
-> /STATISTIC=CHISQ RISK
-> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .

```

CT4R by MC4R

MC4R Page 1 of 1

```

Count |
Row Pct |
Col Pct | Row
| 1,00| 2,00| Total
-----+-----+-----+
CT4R
  1,00 | 20 | 22 | 42
      | 47,6 | 52,4 | 31,6
      | 87,0 | 20,0 |
      +-----+-----+
  2,00 | 3 | 88 | 91
      | 3,3 | 96,7 | 68,4
      | 13,0 | 80,0 |
      +-----+-----+
Column    23    110    133
Total    17,3    82,7    100,0

```

```

-----
Chi-Square                Value                DF                Significance
-----
Pearson                39,47001                1                ,00000
Continuity Correction    36,43195                1                ,00000
Likelihood Ratio        37,99189                1                ,00000
Mantel-Haenszel test for
  linear association    39,17324                1                ,00000

```

Minimum Expected Frequency - 7,263

```

-----
Statistic                Value                95% Confidence Bounds
-----
Relative Risk Estimate (CT4R 1,0 / CT4R 2,0) :
  case control                26,66667                7,26521                97,87892
  cohort (MC4R 1,0 Risk)      14,44444                4,54128                45,94342
  cohort (MC4R 2,0 Risk)      ,54167                ,40497                ,72451

```

Number of Missing Observations: 8

```

-> CROSSTABS
-> /TABLES=ct5 BY mc5
-> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
-> /STATISTIC=CHISQ RISK
-> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .

```

CT5 by MC5

		MC5		Total
Count		1,00	2,00	
Row Pct				
Col Pct				Row
CT5	1,00	1	21	22
		4,5	95,5	17,7
		33,3	17,4	
	2,00	2	100	102
		2,0	98,0	82,3
		66,7	82,6	
Column	3	121	124	
Total	2,4	97,6	100,0	

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	,51209	1	,47423
Continuity Correction	,00000	1	1,00000
Likelihood Ratio	,43309	1	,51048
Mantel-Haenszel test for linear association	,50796	1	,47602
Fisher's Exact Test:			
One-Tail			,44635
Two-Tail			,44635

Minimum Expected Frequency = ,532
Cells with Expected Frequency < 5 = 2 OF 4 (50,0%)

Statistic	Value	95% Confidence Bounds
-----------	-------	-----------------------

Relative Risk Estimate (CT5 1,0 / CT5 2,0) :

case control	2,38095	,20626	27,48460
cohort (MC5 1,0 Risk)	2,31818	,21980	24,44948
cohort (MC5 2,0 Risk)	,97364	,88520	1,07091

Number of Missing Observations: 17

```

-> CROSSTABS
-> /TABLES=ct6 BY mc6
-> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
-> /STATISTIC=CHISQ RISK
-> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .

```

CT6 by MC6

Count |

Row Pct				
Col Pct				Row
		1,00	2,00	Total
CT6	1,00	3	5	8
		37,5	62,5	7,6
		60,0	5,0	
	2,00	2	95	97
		2,1	97,9	92,4
		40,0	95,0	
Column	5	100	105	
Total	4,8	95,2	100,0	

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	20,46553	1	,00001
Continuity Correction	13,39731	1	,00025
Likelihood Ratio	10,13351	1	,00146
Mantel-Haenszel test for linear association	20,27062	1	,00001
Fisher's Exact Test:			
One-Tail			,00277
Two-Tail			,00277

Minimum Expected Frequency = ,381
Cells with Expected Frequency < 5 = 2 OF 4 (50,0%)

Statistic	Value	95% Confidence Bounds
-----------	-------	-----------------------

Relative Risk Estimate (CT6 1,0 / CT6 2,0) :

case control	28,50000	3,84748	211,1120
cohort (MC6 1,0 Risk)	18,18750	3,53682	93,52624
cohort (MC6 2,0 Risk)	,63816	,37280	1,09239

Number of Missing Observations: 36

```
-> CROSSTABS
-> /TABLES=ct7 BY mc7
-> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
-> /STATISTIC=CHISQ RISK
-> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

CT7 by MC7

MC7 Page 1 of 1

Count				
Row Pct				
Col Pct				Row
		1,00	2,00	Total
CT7	1,00	9	32	41
		22,0	78,0	29,1
		60,0	25,4	
	2,00	6	94	100
		6,0	94,0	70,9
		40,0	74,6	
Column	15	126	141	
Total	10,6	89,4	100,0	

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	7,78268	1	,00527
Continuity Correction	6,19520	1	,01281
Likelihood Ratio	7,01647	1	,00808
Mantel-Haenszel test for linear association	7,72748	1	,00544
Fisher's Exact Test:			
One-Tail			,00843
Two-Tail			,01257

Minimum Expected Frequency = 4,362
Cells with Expected Frequency < 5 = 1 OF 4 (25,0%)

Statistic	Value	95% Confidence Bounds
-----------	-------	-----------------------

Relative Risk Estimate (CT7 1,0 / CT7 2,0) :

case control	4,40625	1,45482	13,34536
cohort (MC7 1,0 Risk)	3,65854	1,39115	9,62148
cohort (MC7 2,0 Risk)	,83031	,70070	,98389

Number of Missing Observations: 0

```
-> CROSSTABS
-> /TABLES=ct8 BY mc8
-> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
-> /STATISTIC=CHISQ RISK
-> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

CT8 by MC8

MC8 Page 1 of 1

Count	Row Pct	Col Pct	Row Total
2,00	100,0	100,0	103
103	100,0	103	103
100,0		100,0	100,0
100,0		100,0	100,0
Column	103	103	
Total	100,0	100,0	

>Warning # 10307
>Statistics cannot be computed when the number of non-empty rows or columns
>is one.

Number of Missing Observations: 38

```
-> CROSSTABS
-> /TABLES=ct9 BY mc9
-> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
-> /STATISTIC=CHISQ RISK
-> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

CT9 by MC9

	Count	1,00	2,00	Total
CT9	2,00	3	100	103
		2,9	97,1	100,0
		100,0	100,0	
	Column	3	100	103
	Total	2,9	97,1	100,0

>Warning # 10307
 >Statistics cannot be computed when the number of non-empty rows or columns
 >is one.

Number of Missing Observations: 38

-> CROSSTABS

-> /TABLES=ct10r BY mc10r
 -> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
 -> /STATISTIC=CHISQ RISK
 -> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .

CT10R by MC10R

	Count	1,00	2,00	Total
CT10R	1,00	17	23	40
		42,5	57,5	30,1
		65,4	21,5	
	2,00	9	84	93
		9,7	90,3	69,9
		34,6	78,5	
	Column	26	107	133
	Total	19,5	80,5	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	19,15944	1	,00001
Continuity Correction	17,12929	1	,00004
Likelihood Ratio	17,74187	1	,00003
Mantel-Haenszel test for linear association	19,01539	1	,00001

Minimum Expected Frequency - 7,820

Statistic	Value	95% Confidence Bounds

Relative Risk Estimate (CT10R 1,0 / CT10R 2,0) :

case control	6,89855	2,72090	17,49054
--------------	---------	---------	----------

cohort (MC10R 1,0 Risk) 4,39167 2,14204 9,00392
 cohort (MC10R 2,0 Risk) ,63661 ,48374 ,83778

Number of Missing Observations: 8

-> CROSSTABS
 -> /TABLES=ct10l BY mc10l
 -> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
 -> /STATISTIC=CHISQ RISK
 -> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .

CT10L by MC10L

Page 1 of 1

		MC10L		Row
Count		1,00	2,00	Total
Row Pct	Col Pct			
CT10L 1,00		3	10	13
		23,1	76,9	29,5
		27,3	30,3	
CT10L 2,00		8	23	31
		25,8	74,2	70,5
		72,7	69,7	
Column Total		11	33	44
		25,0	75,0	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	,03639	1	,84870
Continuity Correction	,00000	1	1,00000
Likelihood Ratio	,03678	1	,84792
Mantel-Haenszel test for linear association	,03557	1	,85041
Fisher's Exact Test:			
One-Tail			,58544
Two-Tail			1,00000

Minimum Expected Frequency - 3,250
 Cells with Expected Frequency < 5 - 1 OF 4 (25,0%)

Statistic	Value	95% Confidence Bounds	
Relative Risk Estimate (CT10L 1,0 / CT10L 2,0) :			
case control	,86250	,18855	3,94541
cohort (MC10L 1,0 Risk)	,89423	,28086	2,84719
cohort (MC10L 2,0 Risk)	1,03679	,72119	1,49049

Number of Missing Observations: 97

-> CROSSTABS
 -> /TABLES=ct11r BY mc11r
 -> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
 -> /STATISTIC=CHISQ RISK
 -> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .

CT11R by MC11R

Page 1 of 1

Count |
 Row Pct |

CT11R	Col Pct	Row	
		1,00	2,00
1,00	1	5	6
	16,7	83,3	100,0
	12,5	9,6	
2,00	7	47	54
	13,0	87,0	90,0
	87,5	90,4	
Column	8	52	60
Total	13,3	86,7	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	,06410	1	,80013
Continuity Correction	,00000	1	1,00000
Likelihood Ratio	,06054	1	,80564
Mantel-Haenszel test for linear association	,06303	1	,80176
Fisher's Exact Test:			
One-Tail			,59335
Two-Tail			1,00000

Minimum Expected Frequency - ,800
Cells with Expected Frequency < 5 - 1 OF 4 (25,0%)

Statistic	Value	95% Confidence Bounds	
Relative Risk Estimate (CT11R 1,0 / CT11R 2,0) :			
case control	1,34286	,13610	13,24953
cohort (MC11R 1,0 Risk)	1,28571	,18887	8,75259
cohort (MC11R 2,0 Risk)	,95745	,65979	1,38939

Number of Missing Observations: 81

-> CROSSTABS
-> /TABLES=ct11l BY mc11l
-> /FORMAT=AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
-> /STATISTIC=CHISQ RISK
-> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .

CT11L by MC11L

CT11L	MC11L		Page 1 of 1	
	Count	Row Pct	Col Pct	Row Total
1,00		4		4
		100,0		9,1
		10,8		
2,00	7	33		40
	17,5	82,5		90,9
	100,0	89,2		
Column	7	37		44
Total	15,9	84,1		100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	,83243	1	,36157
Continuity Correction	,03822	1	,84499
Likelihood Ratio	1,45990	1	,22695
Mantel-Haenszel test for linear association	,81351	1	,36708

Fisher's Exact Test:

One-Tail ,48652
 Two-Tail 1,00000

Minimum Expected Frequency - ,636
 Cells with Expected Frequency < 5 - 2 OF 4 (50,0%)

Statistic	Value	95% Confidence Bounds	
Relative Risk Estimate (CT11L 1,0 / CT11L 2,0) : cohort (MC11L 2,0 Risk)	1,21212	1,05090	1,39808

Number of Missing Observations: 97

```
->
-> compute tomo=2.
-> count ntomo = ct2r ct2l ct4r ct4l ct5 ct6 ct7 ct8 ct9 ct10r ct10l ct11r
->   ct11l (1).
-> if (ntomo ge 1) tomo=1.
->
-> compute med=2.
-> count nmed = med2r med2l med4r med4l med5 med6 med7 med8 med9 med10r med10l
->   med11r
->   med11l (1).
-> if (nmed ge 1) med=1.
->
-> compute cir=2.
-> count ncir = cir2r cir2l cir4r cir4l cir5 cir6 cir7 cir8 cir9 cir10r cir10l
->   cir11r
->   cir11l (1).
-> if (ncir ge 1) cir=1.
->
-> compute mc=2.
-> if (med =1 or cir =1) mc =1.
->
-> execute.
->
-> CROSSTABS
->   /TABLES=tomo ntomo BY mc
->   /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
->   /STATISTIC=CHISQ RISK
->   /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

TOMO by MC

TOMO	Count	MC		Row Total
		1,00	2,00	
1,00	92	57	35	92
		62,0	38,0	65,2
		79,2	50,7	
2,00	49	15	34	49
		30,6	69,4	34,8
		20,8	49,3	
Column Total	141	72	69	141
		51,1	48,9	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	12,57008	1	,00039
Continuity Correction	11,34703	1	,00076
Likelihood Ratio	12,81241	1	,00034

Mantel-Haenszel test for linear association 12,48093 1 ,00041

Minimum Expected Frequency - 23,979

Statistic	Value	95% Confidence Bounds	
Relative Risk Estimate (TOMO 1,0 / TOMO 2,0) :			
case control	3,69143	1,76286	7,72984
cohort (MC 1,0 Risk)	2,02391	1,28930	3,17709
cohort (MC 2,0 Risk)	,54827	,39801	,75526

Number of Missing Observations: 0

NTOMO by MC

MC Page 1 of 1

Count	MC		Total
	1,00	2,00	
Row Pct			
Col Pct			Row
	1,00	2,00	Total
NTOMO	-----+-----+-----+		
,00	15	34	49
	30,6	69,4	34,8
	20,8	49,3	
	-----+-----+-----+		
1,00	14	15	29
	48,3	51,7	20,6
	19,4	21,7	
	-----+-----+-----+		
2,00	15	7	22
	68,2	31,8	15,6
	20,8	10,1	
	-----+-----+-----+		
3,00	11	5	16
	68,8	31,3	11,3
	15,3	7,2	
	-----+-----+-----+		
4,00	12	2	14
	85,7	14,3	9,9
	16,7	2,9	
	-----+-----+-----+		
5,00	2	4	6
	33,3	66,7	4,3
	2,8	5,8	
	-----+-----+-----+		
6,00	2	2	4
	50,0	50,0	2,8
	2,8	2,9	
	-----+-----+-----+		
10,00	1		1
	100,0		,7
	1,4		
	-----+-----+-----+		
Column Total	72	69	141
	51,1	48,9	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	21,31626	7	,00333
Likelihood Ratio	22,80827	7	,00184
Mantel-Haenszel test for	9,79720	1	,00175

linear association

Minimum Expected Frequency - ,489
Cells with Expected Frequency < 5 - 6 OF 16 (37,5%)

>Warning # 10313

>Relative Risk Estimate cannot be computed.

Number of Missing Observations: 0

```

-> GET
-> FILE='C:\Z\CONS99\SAULO\ARQ21.SAV'.
-> EXECUTE .
->
-> USE ALL.
-> COMPUTE filter_$(tipoca = 1).
-> VARIABLE LABEL filter_$ 'tipoca = 1 (FILTER)'.
-> VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
-> FORMAT filter_$ (f1.0).
-> FILTER BY filter_$.
-> EXECUTE .
->
-> CROSSTABS
-> /TABLES=tomo tomox BY mc
-> /FORMAT=AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
-> /STATISTIC=CHISQ RISK
-> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .

```

TOMO by MC

Page 1 of 1

TOMO	Count	MC		Row Total
		1,00	2,00	
1,00	28	24	52	
	53,8	46,2	70,3	
	77,8	63,2		
2,00	8	14	22	
	36,4	63,6	29,7	
	22,2	36,8		
Column Total	36	38	74	
	48,6	51,4	100,0	

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	1,89138	1	,16905
Continuity Correction	1,25630	1	,26235
Likelihood Ratio	1,91121	1	,16683
Mantel-Haenszel test for linear association	1,86582	1	,17195

Minimum Expected Frequency = 10,703

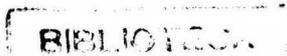
Statistic	Value	95% Confidence Bounds	
Relative Risk Estimate (TOMO 1,0 / TOMO 2,0) :			
case control	2,04167	,73211	5,69366
cohort (MC 1,0 Risk)	1,48077	,80670	2,71808
cohort (MC 2,0 Risk)	,72527	,47121	1,11631

Number of Missing Observations: 0

TOMOX by MC

Page 1 of 1

TOMOX	Count	MC		Row Total
		1,00	2,00	
Column Total				



TOMOX			
1,00	28	22	50
	56,0	44,0	67,6
	77,8	57,9	
2,00	8	16	24
	33,3	66,7	32,4
	22,2	42,1	
Column Total	36	38	74
	48,6	51,4	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	3,33505	1	,06782
Continuity Correction	2,48943	1	,11461
Likelihood Ratio	3,38606	1	,06575
Mantel-Haenszel test for linear association	3,28998	1	,06970

Minimum Expected Frequency - 11,676

Statistic	Value	95% Confidence Bounds
-----------	-------	-----------------------

Relative Risk Estimate (TOMOX 1,0 / TOMOX 2,0) :

case control	2,54545	,92164	7,03025
cohort (MC 1,0 Risk)	1,68000	,90661	3,11314
cohort (MC 2,0 Risk)	,66000	,43292	1,00618

Number of Missing Observations: 0

```

->
-> FILTER OFF.
-> USE ALL.
-> EXECUTE .
->
->
-> USE ALL.
-> COMPUTE filter_$=(tipoca = 2).
-> VARIABLE LABEL filter_$ 'tipoca = 1 (FILTER)'.
-> VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
-> FORMAT filter_$ (f1.0).
-> FILTER BY filter_$.
-> EXECUTE .
->
->
-> CROSSTABS
-> /TABLES=tomo tomox BY mc
-> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
-> /STATISTIC=CHISQ RISK
-> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .

```

TOMO by MC

Page 1 of 1

TOMO	Count	MC		Row Total
		1,00	2,00	
1,00	18	9	27	
	66,7	33,3	52,9	
	75,0	33,3		
2,00	6	18	24	
	25,0	75,0	47,1	

	25,0	66,7	
	+-----+		
Column	24	27	51
Total	47,1	52,9	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	8,85417	1	,00292
Continuity Correction	7,26069	1	,00705
Likelihood Ratio	9,16059	1	,00247
Mantel-Haenszel test for linear association	8,68056	1	,00322

Minimum Expected Frequency - 11,294

Statistic	Value	95% Confidence Bounds	
Relative Risk Estimate (TOMO 1,0 / TOMO 2,0) :			
case control	6,00000	1,76740	20,36895
cohort (MC 1,0 Risk)	2,66667	1,26911	5,60321
cohort (MC 2,0 Risk)	,44444	,24852	,79483

Number of Missing Observations: 0

TOMOX by MC

MC Page 1 of 1

	Count	1,00	2,00	Total
Row Pct				
Col Pct				Row
TOMOX				
1,00	18	9	27	
	66,7	33,3	52,9	
	75,0	33,3		
2,00	6	18	24	
	25,0	75,0	47,1	
	25,0	66,7		
Column	24	27	51	
Total	47,1	52,9	100,0	

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	8,85417	1	,00292
Continuity Correction	7,26069	1	,00705
Likelihood Ratio	9,16059	1	,00247
Mantel-Haenszel test for linear association	8,68056	1	,00322

Minimum Expected Frequency - 11,294

Statistic	Value	95% Confidence Bounds	
Relative Risk Estimate (TOMOX 1,0 / TOMOX 2,0) :			
case control	6,00000	1,76740	20,36895
cohort (MC 1,0 Risk)	2,66667	1,26911	5,60321
cohort (MC 2,0 Risk)	,44444	,24852	,79483

Number of Missing Observations: 0

-->

```

-> FILTER OFF.
-> USE ALL.
-> EXECUTE .
->
->
-> USE ALL.
-> COMPUTE filter_$(localca = 14 or localca = 23).
-> VARIABLE LABEL filter_$(localca = 14 or localca = 23 (FILTER)'.
-> VALUE LABELS filter_$(0 'Not Selected' 1 'Selected').
-> FORMAT filter_$(f1.0).
-> FILTER BY filter_$.
-> EXECUTE .
->
->
-> CROSSTABS
-> /TABLES=tomo tomoz BY mc
-> /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
-> /STATISTIC=CHISQ RISK
-> /CELLS= COUNT ROW COLUMN .

```

TOMO by MC

MC Page 1 of 1

TOMO	Count	MC		Row Total
		1,00	2,00	
1,00	9	5	14	
	64,3	35,7	73,7	
	75,0	71,4		
2,00	3	2	5	
	60,0	40,0	26,3	
	25,0	28,6		
Column Total	12	7	19	
	63,2	36,8	100,0	

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	,02908	1	,86459
Continuity Correction	,00000	1	1,00000
Likelihood Ratio	,02888	1	,86506
Mantel-Haenszel test for linear association	,02755	1	,86817
Fisher's Exact Test:			
One-Tail			,63390
Two-Tail			1,00000

Minimum Expected Frequency = 1,842
Cells with Expected Frequency < 5 = 2 OF 4 (50,0%)

Statistic	Value	95% Confidence Bounds	
-----------	-------	-----------------------	--

Relative Risk Estimate (TOMO 1,0 / TOMO 2,0) :			
case control	1,20000	,14743	9,76755
cohort (MC 1,0 Risk)	1,07143	,47414	2,42115
cohort (MC 2,0 Risk)	,89286	,24748	3,22125

Number of Missing Observations: 0

TOMOX by MC

```

Count |
Row Pct |
Col Pct | Row
        | 1,00| 2,00| Total

```

```

TOMOX  -----+-----+-----+
        |     9 |     5 |    14
1,00   | 64,3 | 35,7 | 73,7
        | 75,0 | 71,4 |
        +-----+-----+
        |     3 |     2 |     5
2,00   | 60,0 | 40,0 | 26,3
        | 25,0 | 28,6 |
        +-----+-----+
Column   12     7     19
Total   63,2   36,8  100,0

```

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	,02908	1	,86459
Continuity Correction	,00000	1	1,00000
Likelihood Ratio	,02888	1	,86506
Mantel-Haenszel test for linear association	,02755	1	,86817
Fisher's Exact Test:			
One-Tail			,63390
Two-Tail			1,00000

Minimum Expected Frequency = 1,842
 Cells with Expected Frequency < 5 = 2 OF 4 (50,0%)

Statistic	Value	95% Confidence Bounds	
Relative Risk Estimate (TOMOX 1,0 / TOMOX 2,0) :			
case control	1,20000	,14743	9,76755
cohort (MC 1,0 Risk)	1,07143	,47414	2,42115
cohort (MC 2,0 Risk)	,89286	,24748	3,22125

Number of Missing Observations: 0

```

->
-> FILTER OFF.
-> USE ALL.
-> EXECUTE .
-> *freq localca.
-> USE ALL.
-> COMPUTE filter_$(localca ~= 14 & localca ~= 23).
-> VARIABLE LABEL filter_$ 'localca ~= 14 & localca ~= 23 (FILTER)'.
-> VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
-> FORMAT filter_$ (f1.0).
-> FILTER BY filter_$.
-> EXECUTE .
-> *freq localca.
->
->
-> CROSSTABS
->   /TABLES=tomo tomo BY mc
->   /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
->   /STATISTIC=CHISQ RISK
->   /CELLS= COUNT ROW COLUMN .

```

TOMO by MC

	Count			Row Total
		1,00	2,00	
TOMO	1,00	48	30	78
		61,5	38,5	63,9
		80,0	48,4	
	2,00	12	32	44
		27,3	72,7	36,1
		20,0	51,6	
Column Total		60	62	122
		49,2	50,8	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	13,21552	1	,00028
Continuity Correction	11,88008	1	,00057
Likelihood Ratio	13,59186	1	,00023
Mantel-Haenszel test for linear association	13,10720	1	,00029

Minimum Expected Frequency - 21,639

Statistic	Value	95% Confidence Bounds	
Relative Risk Estimate (TOMO 1,0 / TOMO 2,0) :			
case control	4,26667	1,90731	9,54455
cohort (MC 1,0 Risk)	2,25641	1,35034	3,77044
cohort (MC 2,0 Risk)	,52885	,37869	,73854

Number of Missing Observations: 0

TOMOX by MC

	Count			Row Total
		1,00	2,00	
TOMOX	1,00	48	28	76
		63,2	36,8	62,3
		80,0	45,2	
	2,00	12	34	46
		26,1	73,9	37,7
		20,0	54,8	
Column Total		60	62	122
		49,2	50,8	100,0

Chi-Square	Value	DF	Significance
Pearson	15,75634	1	,00007

Continuity Correction	14,30801	1	,00016
Likelihood Ratio	16,25767	1	,00006
Mantel-Haenszel test for linear association	15,62719	1	,00008

Minimum Expected Frequency - 22,623

Statistic	Value	95% Confidence Bounds	
-----	-----	-----	-----
Relative Risk Estimate (TOMOX 1,0 / TOMOX 2,0) :			
case control	4,85714	2,16846	10,87951
cohort (MC 1,0 Risk)	2,42105	1,44536	4,05539
cohort (MC 2,0 Risk)	,49845	,35451	,70084

Number of Missing Observations: 0

```

->
->
-> FILTER OFF.
-> USE ALL.
-> EXECUTE .
-> SAVE OUTFILE='c:\z\cons99\saulo\arq21.sav' /COMPRESSED.

```

```
GET
FILE='C:\Z\CONS99\SAULO\ARQ21.SAV'.
EXECUTE .
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(tipoca = 1).
VARIABLE LABEL filter_$ 'tipoca = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE .
```

```
CROSSTABS
/TABLES=tomo tomox BY mc
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
/STATISTIC=CHISQ RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

```
FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE .
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(tipoca = 2).
VARIABLE LABEL filter_$ 'tipoca = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE .
```

```
CROSSTABS
/TABLES=tomo tomox BY mc
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
/STATISTIC=CHISQ RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

```
FILTER OFF.
USE ALL.
EXECUTE .
```

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(localca = 14 or localca = 23).
VARIABLE LABEL filter_$ 'localca = 14 or localca = 23 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMAT filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE .
```

```
CROSSTABS
/TABLES=tomo tomox BY mc
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
/STATISTIC=CHISQ RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
EXECUTE .  
*freq localca.  
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=(localca ^= 14 & localca ^= 23).  
VARIABLE LABEL filter_$ 'localca ^= 14 & localca ^= 23 (FILTER)'.  
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.  
FORMAT filter_$ (f1.0).  
FILTER BY filter_$.  
EXECUTE .  
*freq localca.
```

```
CROSSTABS  
  /TABLES=tomo tomox BY mc  
  /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES  
  /STATISTIC=CHISQ RISK  
  /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```

```
FILTER OFF.  
USE ALL.  
EXECUTE .
```

```
CROSSTABS
  /TABLES=ct2r BY mc2r
  /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
  /STATISTIC=CHISQ RISK
  /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
  /TABLES=ct21 BY mc21
  /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
  /STATISTIC=CHISQ RISK
  /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
  /TABLES=ct4r BY mc4r
  /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
  /STATISTIC=CHISQ RISK
  /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
  /TABLES=ct41 BY mc41
  /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
  /STATISTIC=CHISQ RISK
  /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
  /TABLES=ct5 BY mc5
  /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
  /STATISTIC=CHISQ RISK
  /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
  /TABLES=ct6 BY mc6
  /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
  /STATISTIC=CHISQ RISK
  /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
  /TABLES=ct7 BY mc7
  /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
  /STATISTIC=CHISQ RISK
  /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
  /TABLES=ct8 BY mc8
  /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
  /STATISTIC=CHISQ RISK
  /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
  /TABLES=ct9 BY mc9
  /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
  /STATISTIC=CHISQ RISK
  /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
  /TABLES=ct10r BY mc10r
  /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
  /STATISTIC=CHISQ RISK
  /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
  /TABLES=ct101 BY mc101
  /FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
  /STATISTIC=CHISQ RISK
  /CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
  /TABLES=ct11r BY mc11r
```

```
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
/STATISTIC=CHISQ RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
CROSSTABS
/TABLES=ct111 BY mc111
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
/STATISTIC=CHISQ RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .

CROSSTABS
/TABLES=tomo ntomo BY mc
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
/STATISTIC=CHISQ RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .

CROSSTABS
/TABLES=tomox ntomox BY mc
/FORMAT= AVALUE NOINDEX BOX LABELS TABLES
/STATISTIC=CHISQ RISK
/CELLS= COUNT ROW COLUMN .
```