

TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA BRÔNQUICO

José J. Camargo

*"A tragédia do homem é o que
morre dentro dele enquanto ele
ainda está vivo" (Albert Schweitzer)*

INTRODUÇÃO

Qualquer possibilidade de sucesso terapêutico no carcinoma brônquico está invariavelmente alicerçado nos seguintes fundamentos básicos:

- 1. A cirurgia é o único tratamento potencialmente curativo.**
- 2. A sua indicação está reservada, em princípio, aos tumores confinados ao pulmão.**
- 3. Todo o esforço propedêutico e toda a tecnologia disponível devem ser empregados no sentido de evitar a toracotomia sem uma perspectiva definida.**

O comportamento biológico dessa neoplasia, o perfil psicológico do fumante e algum grau de inabilidade médica tem contribuído para o diagnóstico tardio do câncer de pulmão.

Os múltiplos esforços para detecção precoce envolvendo projetos extremamente caros têm conduzido a um expressivo percentual de casos potencialmente cirúrgicos nos grupos examinados mais amiúdemente, quando comparados com a avaliação anual na população controle. Infelizmente, a análise a médio prazo não demonstrou diferença significativa de mortalidade nos dois grupos, tornando desaconselhável o emprego generalizado desses programas, levando-se em conta, também, os custos muito elevados. Os coordenadores desses estudos limitaram-se, no final, a sugerir o aconselhamento médico para que a população de mais alto risco submetesse a um radiograma de tórax a cada 6 ou 12 meses, como uma medida potencialmente útil.

Estima-se que a cada ano surjam 2.000.000 de casos novos de câncer de pulmão em todo o mundo, e desses, apenas 10 a 13% serão curados pela cirurgia isolada ou em associação com outras formas de tratamento. Há um consenso de que o tratamento cirúrgico alcançou, no carcinoma brônquico, o seu limite de competência como procedimento isolado, restando apenas a perspectiva de benefício na associação com outras formas de terapia. Há muito que se esperar, principalmente da quimioterapia e da imunoterapia.

Enquanto alguma coisa não muda para melhor, o atendimento do câncer de pulmão precisa ser otimizado em função de uma suspeita diagnóstica elevada e de uma propedêutica que utilize racionalmente a tecnologia disponível para a seleção adequada dos pacientes.

Estadiamento oncológico

O sistema de estadiamento do tumor, gânglios (nodes) e metástases (TNM), proposto inicialmente em 1946, tem sofrido modificações no sentido de torná-lo prático e objetivo dentro de uma perspectiva funcional que pretende uniformizar a linguagem, orientar a terapêutica e comparar os resultados.

O TNM atual, vigente desde 1986 e com pequenas modificações em 1997, propõe a seguinte classificação:

Tumor Primário (T)

Tx. Tumor diagnosticado pelo achado de células malignas no escarro, mas não visualizado radiológica ou endoscopicamente.

T1s. Carcinoma in situ.

T1. Tumor com 3 cm ou menos no maior diâmetro, envolto por parênquima pulmonar ou pleura visceral, e não visualizável na endoscopia (os tumores superficiais, pouco invasivos, situados em brônquios calibrosos, são também classificados como T1, independente do tamanho).

T2. Tumor maior de 3 cm no maior diâmetro, ou tumor de qualquer tamanho que invade a pleura visceral, ou tumor situado a mais de 2 cm da carena traqueal, ou que está associado a atelectasia ou pneumonia obstrutiva que comprometa menos que o pulmão todo.

T3. Tumor de qualquer tamanho com extensão direta para a parede torácica (incluindo Tumor de Pancoast), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio, sem invasão do coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral. Tumor situado a menos de 2 cm da carena traqueal, sem invadi-la.

T4. Tumor de qualquer tamanho com invasão de estrutura irrissecável (mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral ou carena traqueal. Tumor associado a derrame pleural neoplásico ou derrame pericárdico.(#). Também é classificado como T4 o tumor acompanhado de nódulo neoplásico dentro do mesmo lobo.

(#) Existem casos em que o derrame é pequeno, transudato, a citologia é negativa e a pleuroscopia não mostra implantes pleurais. Nestes casos o derrame pleural deve ser ignorado como fator de estadiamento. Na maioria dos casos, infelizmente, a presença de derrame pleural em carcinoma bronquico é devida ao tumor e o prognóstico é péssimo.

Envolvimento Ganglionar (N)

N0. Ausência de gânglios regionais.

N1. Envolvimento metastático de gânglios peribrônquicos ou hilares ipsilaterais (incluindo invasão por extensão direta).

N2. Metástases mediastinais homolaterais ou subcarinais.

N3. Metástases mediastinais e hilares contralaterais, ou metástases supraclaviculares homo ou contralaterais.

Metástases a Distância (M)

M0. Sem metástases a distância.

M1. Metástases à distância, incluindo-se aqui a presença de nódulo neoplásico em outro lobo pulmonar.

As modificações no sistema TNM propostas por Mountain em 1997, visaram atualizá-lo, criando os estágios I-A (T1NoMo) e I-B (T2NoMo) e II-A (T1N1Mo) e II-2 (T2N1Mo e T3NoMo) depois que se demonstrou que a expectativa de vida em 5 anos é comparável nos grupos T2N1Mo e T3NoMo (24 e 22%, respectivamente).

As outras formas de T3 associadas a N1 ou N2 (T3N1Mo e T3N2Mo) seguem como estágio III-A e os casos mais avançados mas ainda sem metástases à distância, (T4, com qualquer N, ou N3 com qualquer T), caracterizam o estágio III-B. Também passou a incluído no estágio T4 a presença de nódulo neoplásico satélite no mesmo lobo.

O achado de nódulos neoplásicos satélites, primeiramente valorizado pela publicação de Deslauriers(1989) foi agora reconhecido como importante. Segundo o novo TNM, a presença de um nódulo neoplásico dentro do mesmo lobo classifica o tumor como T4, enquanto que o achado de um nódulo em outro lobo classifica o paciente como M1.

O estágio IV é formado por todas as formas de M1 (especificar o local)

QUADRO 31.1

T1NoMo – Estágio I-A

T2NoMo – Estágio I-B

T1N1Mo - Estágio II-A

T - Estágio II- B

T3NoMo

T1-2-3N2Mo – Estágio III-A

T4qqNMo

- Estágio III-B

qqTN3Mo

qqTqqNM1 - Estágio IV

Estadiamento TNM (qq = qualquer)

O ESTADIAMENTO ONCOLÓGICO

Os principais objetivos do estadiamento oncológico estão voltados para a orientação terapêutica e a estimativa correta do prognóstico em cada caso individualmente.

Fazem parte do estadiamento uma história clínica completa e um exame físico minucioso, seguido dos exames de imagem, cada vez mais importantes e sofisticados, mas que começam por uma boa radiografia de tórax em frente e perfil com esôfago opacificado e se completam, obrigatoriamente com a tomografia computadorizada de

tórax, a menos que o paciente tenha metástases evidentes, ou a presença de N3 esteja documentada ou o paciente não tenha mínimas condições cirúrgicas por comorbidades. (BTS, 2001).

Também faz parte do estadiamento rotineiro a fibrobroncoscopia, mesmo que o diagnóstico tenha sido obtido por outra via.

A utilização eventual de toracocentese, pleuroscopia, biópsias ganglionares e punção aspirativa de lesão suspeita, dependerá da existência de achados específicos.

O estadiamento à distância incluirá, sistematicamente, a pesquisa de metástases abdominais (especialmente hepáticas e adrenais), ósseas, e cerebrais. Outros sítios, menos prováveis dependerão de queixas referidas para esses órgãos ou sistemas. De qualquer maneira as provas de função hepática, calcemia, fosfatase alcalina, e DHL, fazem parte da rotina.

A solicitação de cintilografia óssea tem baixo rendimento na ausência de dor óssea e seu uso rotineiro não recomendável (Hatter, 1994). Da mesma maneira a CT de crânio tem escassa utilidade nos pacientes assintomáticos e muito especialmente nos pacientes portadores de No. Numa publicação de Grant e cols (1988) que analisou 114 pacientes portadores de carcinoma brônquico operável, e que foram submetidos CT de corpo inteiro, apenas 3 pacientes apresentavam metástases à distância (1 hepática, 1 adrenal e 1 cerebral) na ausência de metástases mediastinais na CT (No).

Na avaliação cerebral a solicitação de CT é justificável, especialmente em adenocarcinomas, na vigência de N2 e em pacientes que se cogita incluir em protocolos de terapia neoadjuvante.

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) do tórax não é superior à CT de tórax na avaliação de metástases mediastinais, e é apenas ligeiramente mais acurada do que aquela na delineação de invasão mediastinal. Entretanto como a RMN visualiza diretamente os ápices pulmonares e a superfície diafragmática, nos planos sagital e coronal, ela pode ser útil na avaliação dos tumores justa-diafragmáticos e, muito especialmente, nos tumores de Pancoast. (Shaffer, 1997)

A grande conquista recente no estadiamento por imagem ocorreu por conta do PET scan, um método precioso, mas ainda indisponível em nosso meio. Servindo-se do metabolismo celular aumentado nas neoplasias, o método usa glicose marcada (FDG fluoro-2-deoxyglucose) que captada pelas células tumores oferece uma imagem de hiperlucência no cintilograma com emissão de pósitrons (PET scan).

Um estudo prospectivo com 109 pacientes portadores de carcinoma não pequenas células, submetidos a PET scan de corpo inteiro, mostrou que este exame mudou corretamente o N em 33% e o M em 14% dos casos, quando comparados com outros métodos de imagem. (Bury, 1997)

Outro trabalho prospectivo estudando 99 pacientes, revelou que o PET scan detectou imagens metastáticas insuspeitadas em 14% dos pacientes e corretamente reconheceu como benignos 13 de 14 falsos positivos de CT. (Valk, 1995)

O PET scan é inferior à CT e RNM apenas na avaliação de metástases cerebrais, devido ao grande metabolismo normal da células nervosas, que dificulta a diferenciação com situações patológicas. Além disso falsos positivos esporadicamente tem sido descritos em lesões hipervascularizadas como, por exemplo, na doença de Castelman, ou falsos negativos em neoplasias muito diferenciadas e de crescimento lento como nos carcinomas bronquiolo-alveolares.

No estadiamento mediastinal, dentro da nossa realidade atual, a CT de tórax ainda é o melhor método disponível, mas todavia longe da acurácia idealizada inicialmente. Na publicação de Dales (1994) que compilou a experiência de 42 centros, usando 1 cm no menor diâmetro do gânglio como parâmetro para considerá-lo anormal, o método mostrou uma especificidade de 79%, e uma sensibilidade de 78%. Outra publicação (McLoud, 1992) que comparou os dados da CT com os achados cirúrgicos da mediastinoscopia ou da toracotomia, revelou que 37% dos gânglios com diâmetro entre 2 e 4 cm, eram inflamatórios. Esses elementos recomendam que a CT seja utilizada como instrumento de indicação de coleta de material por método direto, evitando-se o erro, desastroso para o paciente, de considerar que toda a adenomegalia corresponda a uma metástase ganglionar.

Dos métodos diretos de avaliação do mediastino, a mediastinoscopia segue sendo o mais produtivo, ainda que tenha limitações de acesso a determinadas cadeias, o que resulta num índice de falsos negativos em torno de 10%. A mediastinoscopia cervical quando negativa se associa a um alto índice de ressecabilidade (>95%).

O grupo do Memorial Hospital, Lee (1996), realizando biópsia de Daniels associada a mediastinoscopia cervical, observou um índice de positividade em gânglios cervicais impalpáveis de 15,4% em pacientes com N2 comprovado na mediastinoscopia. Esse achado de N3, foi mais freqüente em tumores centralizados e de tipo não epidermóide. A proposta atual é de realizar a biópsia de Daniels homolateral quando o exame de congelação mostrar que o paciente apresenta um N2 na mediastinoscopia. Com esse acréscimo de segurança no estadiamento estaremos excluindo da terapia neoadjuvante os pacientes portadores de N3.

Para aumentar a eficácia do estadiamento cirúrgico, se tem utilizado a cirurgia torácica video-assistida (CTVA), tanto na avaliação da pleura, especialmente quando a CT mostra derrames pleurais pequenos e inaparentes na radiologia convencional, quanto na exploração do mediastino, onde tem se revelado um método extremamente útil para avaliar especialmente a cadeia mediastinal anterior e a janela aortopulmonar, inacessíveis à mediastinoscopia cervical. Este método representou um grande avanço especificamente na avaliação dos tumores do lobo superior esquerdo, tradicionalmente estudados por mediastinoscopia cervical + paraesternal esquerda, incluindo-se aqui o emprego da mediastinoscopia para-esternal (Jolly, 1973) ou da mediastinotomia anterior de McNeil & Chamberlain (1966)

A proposta mais recente do grupo de Sugarbaker (Mentzer, 1997) recomenda que os pacientes com tumores de lobo superior esquerdo sejam encaminhados para tratamento cirúrgico a ser iniciado pela CTVA, com o paciente já em posição para a toracotomia. Através de CTVA são biopsiados os gânglios da janela aortopulmonar e mediastinais anteriores, para exame contemporâneo por congelação. Com este exame anatomopatológico negativo, prossegue-se com a toracotomia, sem necessidade de mediastinoscopia cervical. Esta proposta se baseia na observação de 42 pacientes nos quais foram feitas seqüencialmente a mediastinoscopia cervical e a biópsia de gânglios da janela aortopulmonar e em nenhum caso, com gânglios da janela aortopulmonar negativos, a mediastinoscopia cervical foi positiva.

Estadiamento Oncológico e Tratamento

A discussão das formas de tratamento baseado no TNM permite uma seqüência lógica que procuraremos seguir:

Tx. O achado de células neoplásicas no escarro de um paciente sem lesão evidente no radiograma de tórax ou na avaliação endoscópica é uma situação rara no nosso meio, mas tende a se tornar mais freqüente na medida em que a população de alto risco seja estimulada a check-ups periódicos.

Modernamente nessa situação a rotina consiste na cuidadosa inspeção da boca, via aérea superior e esôfago para excluir possível contaminação do escarro com células de tumores extra-pulmonares. O método propedêutico não invasivo mais importante é a tomografia computadorizada de tórax (CT) que pode demonstrar lesões inaparentes na radiografia comum e orientar a fibrobroncoscopia. Se a CT resulta negativo procede-se o escovado de cada brônquio segmentar separadamente. Este procedimento é usualmente feito sob anestesia geral. Se um escovado brônquico for positivo para células malignas, o procedimento é repetido com atenção especial para o brônquio segmentar presumivelmente afetado. Com duas amostras positivas obtidas em dias diferentes, a toracotomia é indicada.

A simples repetição da fibrobroncoscopia e do radiograma de tórax em 60 dias também é uma alternativa razoável.

A broncoscopia precedida pela infusão venosa de hematoporfirina e mais modernamente o uso de DFG-PET scan, têm sido recomendadas na investigação desses pacientes.

A Cirurgia do T1

Tumor com menos de 3 cm que não invade a pleura visceral é o caso ideal para o tratamento cirúrgico. Infelizmente esse grupo constitui minoria nas séries cirúrgicas porque usualmente envolve pacientes assintomáticos com nódulos casualmente identificados no radiograma de tórax. A imagem radiológica característica é a de um nódulo bocelado, com halo de infiltração periférica, sem calcificações, excepcionalmente escavado, situado na medular do pulmão e desacompanhado de lesões satélites.

Na ausência de gânglios regionais a maioria desses pacientes é estadiada e encaminhada à toracotomia sem comprovação histológica prévia, considerando-se que o método diagnóstico mais produtivo, a punção transcutânea, apresenta nesses casos, uma remota chance de mudar a indicação cirúrgica. Por outro lado é importante referir que uma punção pulmonar nestas circunstâncias só pode ser positiva ou inconclusiva. Seguramente a maior morbidade do método, ainda que raramente citada, é a possibilidade que para um médico desavisado um laudo de "negativo para células malignas" seja considerado como negativo da doença. Já nos defrontamos com muitos pacientes encaminhados para avaliação de um câncer agora inoperável, e que foram vítimas, meses antes, desta interpretação desastrosa.

Para um paciente da população de risco, portador de uma lesão com características neoplásicas e sem contra-indicações clínicas para a cirurgia, não há

nenhuma justificativa para a protelação de um procedimento que será ao mesmo tempo diagnóstico e terapêutico. Nos casos em que não há confirmação cito/histopatológica prévia, iniciamos a operação por videotoracoscopia ou, na indisponibilidade desta, uma minitoracotomia para a biópsia excisional da lesão. Se o diagnóstico do exame de congelação mostra que se trata de uma lesão inflamatória, o procedimento se encerra neste ponto.

Nas lesões mais profundas, quando a realização de uma cunha é impraticável por comprometer a vasculatura do lobo, uma punção aspirativa permitirá o diagnóstico rápido, sem risco de contaminação do campo operatório.

Confirmado o diagnóstico de neoplasia, a toracotomia é ampliada mas com preservação muscular do grande dorsal. Esta via permite a realização da lobectomia e do esvaziamento ganglionar mediastinal padronizado, e com uma morbidade significativamente menor do que a toracotomia posterolateral antiga.

O procedimento de escolha nesse grupo é a lobectomia, por ser uma operação oncológica radical e estar associada a mortalidade relativamente baixa. Que as ressecções por câncer devam se acompanhar sistematicamente de linfadenectomia radical, se discute há muito tempo. Primeiramente se ponderava que a coleta de amostras ganglionares de cada cadeia já era suficiente para fins de estadiamento correto, visto não existir nenhum trabalho que demonstrasse que a linfadenectomia acrescentasse pontos percentuais na sobrevida dos pacientes assim tratados.

Recentemente Keller e cols (2000) concluíram um trabalho comparativo, randomizado, demonstrando que com a linfadenectomia radical, a expectativa de vida em 5 anos era diferente, e alcançava significância estatística quando se examinava em separado os portadores de tumor do pulmão direito. Isso é especialmente importante porque se sabe que é do lado direito que se consegue fazer uma linfadenectomia mais completa por facilidades anatômicas (a linfadenectomia paratraqueal é apenas parcial na dissecação pela esquerda)

Especificamente nos tumores precoces e muito em função da disponibilização da cirurgia video-assistida, tem sido proposta a utilização de ressecções mais conservadoras, como a segmentectomia, e a ressecção em cunha.

As Ressecções Menores em Câncer de Pulmão

As ressecções menores, definidas como aquelas menos extensas do que uma lobectomia, foram sendo utilizadas, inicialmente nos casos de má reserva funcional, depois nos pacientes com função pulmonar compatível com lobectomia e mais recentemente, em muito estimulado pelo modismo da cirurgia vídeo-assistida, em pacientes integralmente tratados por esta modalidade, na qual a ressecção em cunha é, obviamente, o procedimento tecnicamente mais simples.

A ressecção econômica passou a ser reconhecida como vantajosa por permitir que pacientes portadores de reserva pulmonar comprometida pudessem ser tratados curativamente. Além disso abria a perspectiva para que os portadores de um segundo tumor primário (que ocorre em 11% dos pacientes que curam de carcinoma brônquico) também aspirassem a cura.

Na grande série de 307 pacientes com T1NoMo relatada por Martini e cols. (1995), apesar da ressecção ter sido considerada completa, houve recorrência da

doença em metade dos 62 pacientes que foram tratados com ressecção em cunha ou segmentectomia. Por outro lado nesta série os índices de sobrevida em 5 e 10 anos foram significativamente menores do que os observados em relação ao mesmo seguimento pós-lobectomia (59% e 35% versus 77% e 70%, respectivamente).

Face à estas informações preocupantes, o Lung Cancer Study Group (Ginsberg, 1994) organizou um protocolo que incluiu 247 pacientes no estagio T1NoMo, sendo que 125 submeteram-se a lobectomia e 122 a ressecções econômicas (85 segmentectomias e 40 ressecções em cunha). O seguimento demonstrou que o índice de recidiva local é maior nas ressecções econômicas (ressecção em cunha > segmentectomia > lobectomia).

Ainda que não haja diferença estatisticamente significativa entre a segmentectomia e a ressecção em cunha, os dois procedimentos são inferiores à lobectomia que segue como o método padrão ao para o tratamento do câncer de pulmão, reservando-se as ressecções econômicas aos pacientes portadores de função pulmonar comprometida. (Ginsberg, 1997)

Ichinose e cols, (1994) no Japão, estudaram a correlação entre o tamanho do tumor e a invasão de vasos linfáticos em pacientes operados de carcinoma brônquico não-pequenas células no estagio T1NoMo. Eles descreveram a invasão de vasos linfáticos em 44% dos pacientes com No e demonstraram que ela é mais freqüente na medida em que o tumor cresce (25% em tumor \leq 1cm e 49% em tumores com 2,1 a 3,0 cm). Quando foram revisados 20 casos de com o achado de N1 havia infiltração linfática em 85% das vezes. Esses dados desestimulam as ressecções econômicas e aconselham uma operação que remova todo o território de drenagem linfática do tumor primário.

A discussão, entretanto, prossegue e recentemente um grupo japonês (Okada, 2001) revisando o tratamento de 193 pacientes com tumores iguais ou menores que 2 cm, submetidos a ressecção econômica com patologia de congelação que permitia estudar contemporaneamente os gânglios regionais e eventualmente converter o procedimento em lobectomia se estes gânglios estivessem afetados, demonstrou resultados comparáveis em 5 anos, entre os grupos tratados com ressecção econômica ou com lobectomia (87%).

Controvérsias a parte, as ressecções menores estão reservadas para pacientes selecionados, com lesões pequenas, sem metástases ganglionares e com escassa reserva funcional. A seleção destes pacientes inclui o uso obrigatório de mediastinoscopia e a disponibilidade de patologia de congelação na sala de cirurgia para comprovação da ausência de neoplasia nos gânglios regionais e nos limites cirúrgicos.

A chance de cura cirúrgica dos pacientes com T1NoMo oscila entre 79 e 85%

A questão que se coloca modernamente é se é possível melhorar estes índices, desta que afinal é a melhor população para o tratamento cirúrgico ?

A necessidade de tratamento complementar se baseia nas seguintes observações:

- Muitos pacientes submetidos a cirurgia “curativa” têm neoplasia residual
- O tumor residual voltará a crescer depois de um intervalo variável
- O tratamento da recidiva raramente é curativo
- A efetividade da maioria dos tratamentos anti-câncer é inversamente proporcional à população neoplásica.

A primeira observação objetiva importante foi de Mathews (1973) que na revisão de uma série de autópsias de pacientes que morreram dentro de 30 dias depois de uma cirurgia “curativa” de câncer de pulmão demonstrou que 33% dos pacientes tinham doença residual e 17% tinham metástases à distância. Os números foram ainda piores no adenocarcinoma (40% e 40%).

Outra série de pacientes tratados unicamente com cirurgia mostra que a recidiva local e especialmente à distância é muito preocupante como mostram os números de Pairolero (1984) Tabela 1

ÍNDICE DE RECIDIVA PÓS-CIRURGIA

	No	Tórax	À distância
T1NoMo	170	06	15
T2NoMo	196	11	30

Tabela 1 : Pairolero P, Williams D, Bergstralh M, et al. Post-surgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. Ann Thorac Surg 1984; 38:331-338.

As tentativas de melhorar estes índices com algum tipo de terapia adjuvante, têm fracassado. Uma meta-análise que estudou 22128 pacientes de 9 trabalhos randomizados concluiu que a radioterapia é *deletéria* para estágios precoces (I e II) completamente ressecados. A mesma meta-análise concluiu que o efeito sobre N2 ainda não está completamente definido (PORT meta-analysis trialits group, 1998)

A quimioterapia também tem mostrado resultados contraditórios e em geral decepcionantes. Na maioria das publicações se observou índices superiores aos 2 anos, mas a sobrevida não foi diferente em 5 anos. (Wagner, 2000).

É verdade que a maioria dos trabalhos empregou drogas hoje consideradas de segunda linha como ciclofosfamida, doxorubicin e cisplatinum,(Feld, 1994) permitindo cogitar de melhores resultados com drogas mais efetivas. De qualquer maneira este é um caminho aberto para investigação.

T2. Este grupo representa a maioria das indicações cirúrgicas atuais por apresentarem tumores maiores do que 3 cm, ou com invasão da pleura visceral, e situados a mais de 2 cm da carena traqueal e que se acompanhados de pneumonia obstrutiva ou atelectasia ela deve envolver menos do que o pulmão todo.

Muitos desses pacientes têm o diagnóstico estabelecido a partir de uma pneumonia lentamente resolutiva ou recidivante com componente atelectásico. No T2 a pneumonia obstrutiva e/ou atelectasia precisa comprometer menos do que o pulmão todo.

Escarro hemático, mudança de caráter da tosse e pneumonia são apresentações comuns nesse tipo de lesão. O rendimento do exame citopatológico de escarro é

elevado, e a fibrobroncoscopia, que de resto deve ser indicada na avaliação pré-cirúrgica de todos os pacientes, obtém material diagnóstico em 2/3 dos casos.

A punção pulmonar transcutânea quando indicada em lesões periféricas tem alta positividade (80 a 90%), permitindo o diagnóstico cito- ou histopatológico, pré-terapêutico com baixa morbidade.

Nas lesões maiores que 3 cm a piora prognóstica é mais ostensiva no adenocarcinoma e no carcinoma indiferenciado de grandes células do que no carcinoma epidermóide, com índices de cura, na experiência de Mountain de 28, 31 e 42%, respectivamente.

A invasão da pleura visceral pode eventualmente ser sugerida pela imagem em cunha na superfície cissural na tomografia (FIGURA 32.1) ou pela retração em umbilicadura, que constitui um achado operatório característico em neoplasias periféricas.

A invasão de pleura visceral é, muitas vezes, acompanhada de aderência regional dos folhetos pleurais, exigindo um descolamento pelo plano extrapleural para ampliar a margem cirúrgica.

A presença de uma margem brônquica de pelo menos 2 cm em relação à carena traqueal pode ser antecipada pela tomografia, mas deve ser confirmada pela exploração endoscópica, realizada preferentemente pelo próprio cirurgião, podendo evidenciar um crescimento neoplásico ao longo da parede brônquica, ainda sem expressão radiográfica.

A margem de 2 cm é considerada adequada do ponto de vista oncológico quanto à prevenção de recidiva local. As neoplasias centrais sempre apresentam índices de sobrevida menores do que as neoplasias periféricas, devido à tendência mais precoce de disseminação, especialmente ganglionar.

A ressecção preferencial em T2 é a lobectomia simples com eventuais alargamentos através de segmentectomia ou ressecção em cunha nos tumores que ultrapassam minimamente o plano cissural. Algumas vezes o comprometimento cissural profundo ou a invasão do ramo comum da artéria pulmonar impõem a pneumonectomia.

O uso da tomografia computadorizada na tentativa de se antecipar o tipo de ressecção que será necessária, através da demonstração de eventual envolvimento cissural ou dos elementos do hilo pulmonar, não se mostrou um método acurado para este fim específico.

Mais modernamente os tumores centrais ou centralizados, que pelo envolvimento brônquico não permitiriam a lobectomia convencional, têm sido exitosamente tratados pela broncoplastia, um método que preserva o parênquima não diretamente comprometido, com excelente resultado funcional.

A broncoplastia ("sleeve resection") (FIGURA 32.2) tem sido indicada como método de escolha nos pacientes sem metástases ganglionares (N0) com índices de sobrevida superponíveis aos de lobectomia convencional e com uma mortalidade cirúrgica menor do que a da pneumonectomia. Numa série de 136 casos tratados com esta técnica, Kawahara (1994) relatou uma mortalidade cirúrgica de 5.1%, com um índice de recidiva local de 6, 6% e uma sobrevida global em 5 anos

de 37.1% (60% para pacientes no estágio I (n=41), 31.7% para estágio II (n= 17) e 29.7% para estágio IIIA (n=66)

Okada e cols (2000) compararam os resultados de broncoplastia (151 pacientes) x pneumonectomia (60 pacientes) em portadores de câncer de pulmão e observaram um índice de complicações menores no grupo da broncoplastia (13% x 22%) e índices de sobrevida em 5 e 10 anos mais favoráveis neste grupo de ressecção mais conservadora (48% e 36%), do que na pneumonectomia (28% e 19%). Nesta série como em outras a presença ou não de metástase ganglionar foi o mais importante fator determinante de sobrevida.

A presença de metástases ganglionar mediastinal não deve significar a necessidade de pneumonectomia, principalmente porque na presença de N2 a maior probabilidade é de metástases à distância e não se justificaria uma ressecção localmente agressiva como a pneumonectomia, com maior potencial de complicações e pior qualidade de vida.

TERAPIA ADJUVANTE EM ESTÁGIOS PRECOSES

Ainda que a chance de cura nos estágios precoces seja razoável, (69% para T1No e 59% para T2No) o índice de recidiva chega a 50% no estágio I (T1 e T2) e 70% no estágio II (T1N1 , T2N1 E T3No), o que tem provocado a busca contínua de alternativas terapêuticas que melhorem este prognóstico. Os pacientes do estágio II (T1Ni e T2 N1) tem uma sobrevida em 5 anos reduzida para 39%, segundo a experiência do Memorial Hospital,(Martini, 1992) onde se observou que o número de gânglios comprometidos é um elemento prognóstico importante.

Enquanto que no estágio I a recorrência em geral é somente a distância, no estágio II a recidiva distante, muitas vezes se associa à recidiva loco-regional.

O papel da radioterapia para tentar reduzir o risco de recidiva local foi bem definido pelo Lung Cancer Study Group (LCSG) que através do protocolo LCSG 773, direcionava pacientes portadores de carcinoma epidermóide completamente ressecados, nos estágios II e III, a dois braços de seguimento: um deles fazia radioterapia pós-operatória (50 Gy) enquanto que o outro era apenas observado. Cerca e 2/3 dos pacientes eram estágio II e os outros, estágio III. Na avaliação final houve redução do índice de recidiva local, mas a sobrevida em 5 anos desse grupo, não foi diferente da do grupo controle. (LCSG, 1986).

A frequência com que se detectava metástases à distância apontava para a necessidade de quimioterapia, e o primeiro protocolo do LCSG incluiu 141 pacientes com adenocarcinoma estágios II e III, completamente ressecados, e divididos em dois braços: um que fazia seis ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida, adriamicina e platinum (CAP) e outro que fazia imunoterapia com BCG e levamisole. Houve uma diferença de evolução favorecendo o braço da quimioterapia, com retardo no aparecimento da recidiva e uma vantagem de 15 pontos percentuais na sobrevida do primeiro ano (77 x 62%). Um seguimento de 8,5 anos ainda mostrava diferença favorável à quimioterapia mas não havia mais significância estatística.

O protocolo do LCSG que envolveu casos mais precoces, o LCSG 801, incluiu 283 pacientes com T2NoMo e T1N1, randomizados para observação ou quimioterapia (4 ciclos com CAP). A tolerância da terapia foi problemática e apenas 53% dos pacientes receberam os 4 ciclos. A sobrevida em 5 anos foi 55% nos dois grupos e a quimioterapia não influenciou a evolução.

Um trabalho da Universidade de Helsinki (Niranen, 1992) usou o mesmo protocolo, exceto por um número maior de ciclos de quimioterapia (seis) e randomizou 110 pacientes com T1No a T3No. Houve diferença favorável ao grupo da quimioterapia tanto no índice de recidiva (31% x 48%) quanto na sobrevida em 5 anos (67% x 56%) e em 10 anos (61% x 48%). A crítica que se faz a este trabalho é que os dois grupos não eram exatamente iguais, tendo havido mais pneumonectomias no grupo da cirurgia isolada do que no grupo que fez cirurgia + quimioterapia.

Um protocolo do ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), (Keller, 2000) tratou 488 pacientes em estágio II e III-A, completamente ressecados, dividindo-se em dois grupos: um que recebia radioterapia (50.4 Gy em 28 dias) e outro que recebia radioterapia + quimioterapia (cisplatino + etoposide). A sobrevida média e os índices de recidiva intratorácica foram idênticos. Observaram também um aumento dos efeitos adversos desagradáveis da associação de quimio e radioterapia.

Uma meta-análise de quimioterapia em carcinoma não pequenas células, incluiu dados de 14 protocolos randomizados, comparando cirurgia isolada com cirurgia + quimioterapia adjuvante. (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995), totalizando 4357 pacientes. No seguimento ocorreram 2574 mortes. Cinco desses protocolos estudaram o uso de esquemas que previam o uso prolongado de quimioterápicos alcalóides, e nesses protocolos a comparação favoreceu o grupo de pacientes submetido apenas à cirurgia, com um risco de morte 15% maior no grupo que recebeu quimioterapia. Por outro lado nos oito protocolos que utilizaram esquemas baseados em cisplatino, o risco de morte foi 13% menor do que o observado no grupo tratado unicamente com cirurgia e a isso se traduziu num ganho percentual de 5% na expectativa de vida em 5 anos.

Esses números pífios não permitem recomendar momentaneamente a quimioterapia como rotina depois da ressecção de câncer de pulmão. Entretanto inúmeros protocolos com drogas novas e mais ativas como carboplatino, paclitaxel, docetaxel, navelbina, gemcitabina, e CPT-11, estão sendo aplicados. (Feld, 1996, Keller, 2000)

Um desses protocolos, o do National Cancer Institute of Canada, compara cirurgia isolada com cirurgia + quatro ciclos de cisplatino + navelbina, em estágios I e II (T2No, T1N1 e T2N1) de carcinomas não de pequenas células, completamente ressecados.

Da mesma maneira o Cancer e Leukemia Group B e o the North Central Oncology Group iniciarão brevemente um protocolo especificamente para pacientes com T2No, que como se sabe tem cerca de 50% de risco de recorrência da doença em 5 anos. Este protocolo pretende incluir 500 pacientes, randomizados para cirurgia isolada ou cirurgia + quatro ciclos de carboplatino e paclitaxel. O otimismo em relação a estas drogas decorre da observação da superioridade delas em comparação a 5-FU,

ciclofosfamida, leucovorin e metotrexate, no tratamento de câncer de cólon e de mama.

T3. Diagnóstico e Tratamento

Os tumores assim classificados *representam extensões extrapulmonares de uma lesão ainda passível de ressecção.*

A definição correta deste estágio, que ainda preserva a indicação cirúrgica, impõe o reconhecimento preciso dos seus limites, e exige da propedêutica, especialmente a imagética, a maior acurácia possível. A CT de tórax é o método usado de rotina mas a ressonância nuclear magnética (RNM) é provavelmente melhor na avaliação dos tumores de Pancoast, nas lesões da janela aortopulmonar, nos ganglios hilares, na detecção de invasão de parede torácica ou diafragma. (Grover, 1994)

Das formas de T3 a mais frequente é a *invasão da parede costal*, que incide em cerca de 8% dos carcinomas brônquicos operados.

Essa ocorrência pode sempre ser presumida clinicamente pela história de dor contínua de intensidade crescente em paciente com lesão periférica que mantenha continuidade com a parede torácica. A dor antecede em muitas semanas a imagem radiológica de lesão osteolítica, merecendo por isso a mais cuidadosa valorização. A tomografia computadorizada de tórax revelou baixa sensibilidade(14%) e alta especificidade(99%) no diagnóstico de invasão da parede (White, 1994), sendo superada em acurácia pela ressonância nuclear magnética.

Detectada a invasão da parede torácica durante a tentativa trans-operatória de deslocamento pleural a atitude usualmente recomendada é a toracectomia em bloco com margem ampla em todos os quadrantes. (FIGURA 32.3)

Um procedimento mais conservador e ao mesmo tempo simples e inteligente foi proposto por Ribeiro Neto, através da ressecção extra-perióstica da parede muscular do tórax para as lesões que não envolvam o arcabouço ósseo.

Esse método poupa o arcabouço costal não afetado pelo tumor e pode ser associado à toracectomias que serão sempre mais econômicas porque preservam as costelas usualmente sacrificadas em busca de margens macroscópicas mais amplas.

Temos empregado essa técnica com sucesso em tumores periféricos em que há suspeição ou evidência de invasão de pleura parietal, ampliando-se desta maneira a margem cirúrgica sem a agressividade da toracectomia.

Nos casos em que há comprometimento ósseo, indica-se a toracectomia convencional com substituição do gradil costal por algum tipo de prótese, se necessário.

A chance de cura, que é alta nesta forma de T3 isolado (35%), cai significativamente na presença de metástase ganglionar, N1-2 (8%).

Um trabalho que descreve a experiência com 47 pacientes portadores de invasão de parede torácica, 25 dos quais com tumor de Pancoast e 22 com outras formas de invasão de parede, revelou um alto índice de ressecção completa (94%) e que apesar de complicações frequentes (36%) a mortalidade foi zero e a sobrevida diferente nos dois grupos: no tumor de Pancoast o prognóstico foi pior, com uma sobrevida média de 36 meses, comparada com 60 meses para os casos com outras

formas de invasão de parede. Essa diferença se deveu em grande parte a margens exíguas e ao envolvimento ganglionar. Em 22 dos 47 pacientes ocorreu recidiva local num tempo médio de 8 meses. (Harpole e cols, 1996).

Uma outra grande série, (Downey, 1999) revisou a experiência de 334 pacientes, e demonstrou a importância da ressecção ser completa e ausência de gânglios metastáticos, como elementos prognósticos. Dos 159 pacientes em que a ressecção foi incompleta, 6 estão vivos com doença, e apenas 1 está vivo e sem sinal de doença, 136 meses depois da cirurgia. A sobrevida em 5 anos para este grupo oscilou entre 0 % (sem ressecção) e 4% (com ressecção incompleta.). Dos 175 pacientes com ressecção completa (51% deles portadores de adenocarcinoma), a invasão incluía a pleura parietal em 55% dos casos, pleura e tecidos moles em 14%, pleura, tecidos moles e costelas em 31%. Em 52% das vezes foi realizada uma ressecção em bloco, em 46% uma dissecação extrapleural e em 2% uma ressecção descontínua.

A sobrevida em 5 anos para os pacientes submetidos a ressecção completa com T3 N0 M0 foi 49%, T3 N1 M0 27%, e T3 N2 M0 apenas 15%. A sobrevida foi idêntica nos grupos tratados com ressecção em bloco ou com dissecação extra-pleural, desde que a ressecção tivesse sido completa. Da mesma maneira não houve diferença de sobrevida nos grupos que fizeram ou não radioterapia, com T3N0M0 e submetidos à ressecção completa. Por outro lado, na ressecção incompleta, a adição de radioterapia, não teve impacto positivo na sobrevida.

Uma forma especial de T3 é o chamado *tumor do sulco superior* descrito por Pancoast, em 1924. Quando a síndrome é completa com *dor radicular com irradiação para a escápula e face ulnar do braço, evidência radiológica de osteólise costal e síndrome de Claude-Bernard-Horner*, o tumor é irressecável. A síndrome de Claude-Bernard Horner é o achado mais ominoso porque, quando presente, geralmente implica em ausência de margem cirúrgica medial (T4) devido a localização justavertebral de gânglio estrelado invadido pelo tumor.

São candidatos ao tratamento cirúrgico os portadores de tumor de Pancoast com estadiamento à distância negativo (M0), ausência de metástases ganglionares (N0) e sem invasão da coluna vertebral e/ou partes moles do pescoço.

O envolvimento da coluna vertebral nestes casos deve ser excluído, preferentemente, por tomografia computadorizada do estreito superior do tórax ou quando disponível pela ressonância nuclear magnética, considerada o método de eleição para avaliação das lesões de parede em geral e do tumor de Pancoast em particular. Como a chance de cura cirúrgica é praticamente zero nos portadores de metástases ganglionares mediastinais (N2), o estadiamento inicial deve obrigatoriamente incluir a mediastinoscopia.

No esquema proposto por Paulson, há quase 30 anos, o paciente assim selecionado era encaminhado para a radioterapia pré-operatória com uma dose variável entre 32 e 42 Gy em duas semanas. Depois de quatro semanas de completada a radioterapia o paciente era re-admitido para cirurgia. A persistência da dor depois de 32 Gy piora o prognóstico, ainda que não exclua definitivamente o paciente da cirurgia, especialmente se a ressonância magnética não sugerir irressecabilidade.

A radioterapia, que por si só raramente destrói a lesão, tem a finalidade de esterilizar a periferia da massa tumoral, permitindo que a toracectomia subsequente seja realizada em tecido sadio.

A ressecção consiste, usualmente, em lobectomia superior com toracectomia em bloco, envolvendo o arco posterior da primeira, segunda e terceira costelas e as respectivas apófises transversas, para ampliação das margens cirúrgicas.

Se a ressecção for incompleta isso é praticamente sinônimo de incurabilidade e nas formas mais avançadas, com invasão vascular por exemplo, a expectativa de cura cai substancialmente em função da maior dificuldade de obter-se uma ressecção satisfatória. (Ginsberg, 1995)

A peça cirúrgica costuma mostrar uma massa tumoral freqüentemente mais vultosa na parede costal do que no pulmão, o que levou o próprio Pancoast ao equívoco de considerar esse tumor como sendo primário da parede torácica com invasão do lobo superior adjacente. Esse achado anatomopatológico rotineiro induziu Darteville (1993) a propor a ressecção em cunha do lobo superior nos tumores menores, com resultados semelhantes aos descritos na ressecção lobar convencional. O mesmo autor recentemente propôs uma abordagem cervical para os tumores de ápice. Através de uma incisão cervical anterior em forma de L os autores propõem a ressecção dos tumores que invadem o estreito superior do tórax.

Os elementos mais importantes na expectativa de cura no tumor de Pancoast é a presença ou não de metástase ganglionar e a ressecção ser completa.

Na série de Paulson a sobrevida em cinco anos que com N0 é 33% cai para zero com N2. Na experiência de Martini a presença de N2 significou sobrevida baixa (10%), pior até do que a dos pacientes que apresentavam apenas metástases ganglionares cervicais (N3), e os melhores resultados (29%) foram obtidos em pacientes com T3N0, que receberam radioterapia pré-operatória e foram tratados com ressecção completa.

Nos pacientes com invasão da coluna e vasos subclávios (T4), ou com metástases mediastinais(N2), a associação de radioterapia com cirurgia não mostrou resultados superiores aos obtidos com altas doses de radioterapia isolada.

Extrapolando-se para o tumor de Pancoast a observação de outras formas de câncer de pulmão localmente avançado, nas quais se demonstrou que radioterapia associada à quimioterapia é melhor do que radioterapia isolada, vários protocolos com esta associação vêm sendo desenvolvidos, com resultados iniciais animadores, não apenas pelo percentual de ressecções completas pós-indução, mas também pelo achado expressivo de remissão completa ao exame anatomopatológico das peças operatórias. A proposta atual é em tudo idêntica ao protocolo anteriormente descrito, acrescentando-se apenas a quimioterapia baseada em cisplatina ao esquema de terapia neoadjuvante. A cisplatina como se sabe, potencializa a ação da radioterapia.

O relato da grande série do MD Anderson Hospital, analisa a experiência com 143 pacientes com tumor de Pancoast, e observaram os seguintes elementos como preditivos de sobrevida : perda de peso ($p=0.05$), envolvimento de fossa supraclavicular ($p=0.03$) ou de corpo vertebral ($p= 0.05$), estágio da doença ($p< 0.01$) e tratamento cirúrgico ($p<0.01$). Este grupo também considerou vantajoso o emprego de altas doses de radioterapia (entre 55 e 64 Gy), associando a quimioterapia apenas nos casos de lesões irressecáveis ou acompanhados de N2. A sobrevida em 5 anos foi

47% para o estágio II-B, comparado com 14% para III-A (N2) e 16% para o estágio III-B (T4 ou N3) (Komaki, 2000).

Relatando a experiência do Memorial Hospital (NY) com 225 pacientes tratados ao longo de 25 anos, Rusch e cols (2000), observaram que 52% dos pacientes foram operados no estágio II-B (T3NoMo), 15% no III-A e 27% III-B. Apenas 55% da população toda fez radioterapia pré-operatória, e 35% dos pacientes não fizeram nenhum tratamento pré-operatório. Na maioria dos casos a lobectomia associada à ressecção de parede foi a cirurgia realizada, com uma mortalidade cirúrgica de 4% mas com um índice de ressecção completa muito baixo, (64%, 54% e 39%, respectivamente para T3No, T3 N2, e T4 N0). A sobrevida mediana foi de 33 meses para pacientes com estágio IIB, e 12 meses para ambos os estágios IIIA e IIIB. Para os três grupos a sobrevida actuarial em 5 anos foi de 46%, 0%, e 13%, respectivamente.

Uma outra forma de T3, pouco freqüente, mas geralmente passível de ressecção completa, é a *invasão do diafragma*, um achado raramente presumido no pré-operatório. O diafragma, por suas características de estrutura elástica e redundante, permite ressecções amplas e muitas vezes dispensa o uso de próteses para o restabelecimento de sua continuidade. Nas perdas de substância muito extensas o uso de próteses do tipo tela de marlex é recomendado. A invasão diafragmática resulta em mau prognóstico, provavelmente pela facilidade de disseminação a partir da invasão de uma estrutura extremamente rica em drenagem linfática. (Weksler, 1997)

A possibilidade de *invasão do mediastino* deve ser cogitada sempre que o tumor estiver adjacente a uma estrutura mediastinal.

Muitas vezes essa invasão é exteriorizada por uma manifestação clínica grosseira, como na síndrome de veia cava superior ou na síndrome recorrential. Outras vezes há um indício radiológico altamente sugestivo, como a hemiparalisia frênica ou o derrame pericárdico.

Nos pacientes ainda potencialmente cirúrgicos, no entanto, se houver invasão mediastinal ela será menos ostensiva e deverá ser buscada diligentemente no afã de se definir pré-operatoriamente a eventual irressecabilidade do tumor.

Todo o esforço propedêutico deve ser empreendido no sentido de se evitar a toracotomia meramente exploradora. O cirurgião deve impor-se o compromisso de só proceder à toracotomia quando houver a clara perspectiva de uma operação útil.

Nesse sentido, a radiologia através da tomografia computadorizada, dos exames contrastados e mais recentemente da ressonância magnética, têm contribuído para um percentual de ressecabilidade que deve girar em torno de 95%.

A tomografia computadorizada têm sido usada como rotina no estadiamento dos casos potencialmente cirúrgicos e os seus achados precisam ser criteriosamente valorizados na identificação de tumores no estágio III: a baixa sensibilidade do método torna desaconselhável a sua utilização como único critério excludente da cirurgia, a menos que os elementos sejam considerados inequívocos. (White, 1994)

As maiores dificuldades surgem nos casos em que não há invasão grosseira e o radiologista deve se limitar a descrever a ausência de plano de clivagem entre o tumor e a estrutura adjacente, sem que isso signifique obrigatoriamente irressecabilidade.

Isto é especialmente freqüente em relação a aorta, onde a eventual invasão de adventícia não impede uma ressecção curativa. Tanto a CT como a RNM têm falhado na tentativa de identificar invasão mediastinal quando há atelectasia associada que suprime a superfície de contraste.

A CT e/ou a RNM com contraste têm praticamente substituído os exames contrastados por cateterismo, como a venocavografia superior ou a arteriografia pulmonar, esta antigamente indicada especialmente nos tumores que se estendiam até o 1/3 médio do bronquio principal esquerdo, e que podem invadir o tronco da arteria pulmonar. As invasões de veia cava surpreendidas intraoperatóriamente podem ser eventualmente ressecadas, e apenas 2 dos 14 pacientes (14,2%) em que procedemos este tipo de ressecção sobreviveram 5 anos e, como era de se esperar, o índice de metástases pulmonares foi muito alto (50%).

Nas lesões centrais à esquerda o pericárdio representa uma excelente barreira à progressão do tumor, e a pneumonectomia intrapericárdica é freqüentemente indicada nesses casos. A brecha pericárdica deve ser reparada, especialmente à direita, para a prevenção da hérnia do coração, uma complicação muitas vezes fatal.

A aortografia é considerada um exame de indicação excepcional, dada a infreqüência com que a aorta é invadida e, sobretudo, pela grande probabilidade de se demonstrar por outros métodos mais simples a irressecabilidade de um tumor tão grosseiramente alastrado. De qualquer maneira a invasão da aorta é rara, e o cirurgião não deve renunciar à idéia de ressecção se o único óbice a indicação cirúrgica for a informação do radiologista de que não há superfície de contraste entre a lesão e a aorta na CT ou na RNM de tórax. Essa informação é especialmente inconcludente quando há atelectasia associada e não deve contra-indicar a toracotomia exploradora.

O *envolvimento do nervo vago e/ou laríngeo inferior* (recorrente) está sempre associado à história clínica de disфонia persistente, de instalação aguda. Do ponto de vista clínico, o fumante com disфонia há mais de uma semana precisa ser imediatamente submetido a uma laringoscopia indireta que pode revelar um de três achados: a) lesão intrínseca da corda vocal, podendo ser neoplásica (preferentemente na comissura anterior) ou granulomatosa (comissura posterior); b) paralisia de corda vocal esquerda (muito provável carcinoma brônquico à esquerda com metástase mediastinal); c) paralisia de corda vocal direita (neoplasia de tireóide ou esôfago cervical).

A elevada freqüência com que se encontra carcinoma brônquico à esquerda com paralisia de corda vocal homolateral se deve ao fato de que o primeiro ganglio da mais importante cadeia ganglionar desse lado se situa exatamente sobre o nervo laríngeo inferior, na janela aorto-pulmonar.

A presença de disфонia usualmente expressa um grosseiro envolvimento ganglionar com invasão extra-nodal e comprometimento de estruturas adjacentes como o nervo recorrente, artéria pulmonar esquerda, adventícia da aorta etc., tornando pouco provável uma ressecção completa da neoplasia.

Excepcionalmente, em pacientes de bom risco cirúrgico com história de disфонia recente, com carcinoma epidermóide, e apoiado por uma mediastinoscopia cervical e para-esternal esquerda conjunta que mostre a presença de planos de clivagem ao nível do recesso aorto-pulmonar, a pneumonectomia radical pode ser

recomendada. A nossa experiência com esta situação se restringe a casos esporádicos de pacientes com indicações paliativas importantes (hemorragia, abscesso teleneoplásico).

A invasão do *nervo frênico* acima do pericárdio constitui uma contra-indicação cirúrgica absoluta (T4) e está muitas vezes associada a outras manifestações de invasão mediastinal, como por exemplo a síndrome da veia cava superior. A exceção é representada pela invasão ao nível do pericárdio, onde a pneumonectomia associada a uma hemipericardiectomia ampla pode representar uma ressecção oncológica satisfatória. A exequibilidade dessa operação é mais provável nos tumores do lado esquerdo onde o trajeto frênico sobre o pericárdio é mais anterior e, conseqüentemente, mais afastado do pedículo vascular.

Um tumor situado a menos de 2 cm da carena traqueal é do ponto de vista brônquico, um T3 e, portanto passível de ressecção. Nas lesões do lado esquerdo a ressecabilidade é incomum, dada a frequência com que outras estruturas irremovíveis estão simultaneamente atingidas (aorta, tronco da artéria pulmonar, nervo recorrente etc.). Nas lesões situadas à direita, por razões anatômicas mais favoráveis, algumas vezes a ressecção é possível através de carinectomia parcial ou total (sleeve pneumonectomy). (FIGURA 32.5)

Na série de Faber e cols. 37 pacientes, todos com carcinoma epidermóide, foram tratados com carinectomia total, 33 à direita e quatro à esquerda. A subtotalidade dos pacientes recebeu radioterapia pré-operatória e em quatro casos a carinectomia total foi indicada por recidiva no coto pós-pneumonectomia convencional. A mortalidade total foi de 27% com um percentual de cura de 16% (6/37 pacientes).

O relato recente de Mitchell e cols (2001) descreve a grande experiência do grupo do Massachusetts General Hospital, com 60 carenectomias por carcinoma bronquico, incluindo 18 ressecções carinais isoladas por tumores da carena ou de porções justacarinais dos bronquios principais, 35 pneumonectomias com carenectomia, 5 carinectomias com ressecção lobar associada, e 2 carinectomias para ressecção de recidiva no coto de pneumonectomias prévias, com uma mortalidade global de 15%, sendo que na última metade da série essa mortalidade decresceu para 10%. A síndrome de angústia respiratória precoce foi responsável pela mortes precoces e complicações da anastomose responderam pela mortalidade tardia.

Em 34 pacientes todos os gânglios eram negativos (No), 15 pacientes apresentavam N1 e 11 pacientes eram portadores de N2 ou N3.

A sobrevida global em 5 anos foi de 42 % com 19 pacientes alcançando os 5 anos de seguimento. A expectativa de vida foi diretamente relacionada com a condição dos ganglios mediastinais: pacientes com No alcançaram uma sobrevida de 5 anos de 51%, comparada com 32% para os N1 e 12% para N2/N3 . A baixa probabilidade de cura nos portadores de N2/N3 (12%) aliada a alta mortalidade global da carinectomia levaram os autores a propor que o envolvimento ganglionar mediastinal deva ser considerado como uma contra-indicação para a carinectomia.

A chance de cura cirúrgica na análise global de todas as formas de T3 revela melhores índices na invasão de parede costal, incluindo-se o tumor de Pancoast, com percentuais acima de 30% em cinco anos nos pacientes com N0. Nos casos de T3 por

invasão mediastinal ainda que passível de ressecção o prognóstico é significativamente pior.

Na grande série de Martini e cols., na análise de 225 pacientes com diferentes tipos de invasão mediastinal a mortalidade cirúrgica foi de apenas 2,7%. O percentual de cura cirúrgica, no entanto, foi muito baixo, com apenas 9% num grupo de 49 pacientes submetidos a uma ressecção considerada completa.

T4. Este estágio reúne os pacientes portadores de *lesões localmente invasivas, envolvendo estruturas irresssecáveis como a aorta, esôfago, coração e grandes vasos, carena traqueal e coluna vertebral.* Também foram aqui incluídos os portadores de *derrame pleural*, neoplásico ou não, devido aos péssimos resultados obtidos nesses pacientes, não só porque a maioria deles tem doença disseminada mas também pelo elevado percentual de irresssecabilidade observado nesses casos.

Quando definiu o novo sistema TNM, Mountain(1986) chamou a atenção para a existência de um pequeno grupo de pacientes com câncer de pulmão e pequeno derrame pleural, amarelo citrino, com citologia repetidamente negativa, e um transudato na avaliação bioquímica. Para esses pacientes foi sugerido, a juízo clínico, que o derrame seja desconsiderado como um elemento de estadiamento.

T4 - Tratamento.

No derrame pleural neoplásico sempre que a expansão pulmonar pós-esvaziamento puder ser demonstrada, está indicada a pleurodese química, seguida de quimioterapia antitumoral nos pacientes que ainda tenham boas condições clínicas, com capacidade de desempenho satisfatória.

As outras formas de T4 são usualmente tratadas com radioterapia em doses altas 55- 60 Gy, mas com índices de cura tão baixas que outras formas de tratamento mais eficientes estão sendo, permanentemente buscadas, especialmente através da associação de radioterapia com quimioterapia..

Recentemente surgiram publicações mostrando vantagens terapêuticas no uso de terapia neoadjuvante nestes casos. Em um destes estudos (Rusch, 1993) 146 pacientes com estagio III-A e III-B foram incluídos num protocolo que utiliza quimioterapia (Cysplatinum + VP-16) + Radioterapia (45Gy). A cirurgia foi indicada depois de 3-5 semanas pós-tratamento de indução. Neste grupo 84% dos pacientes foram operados e 73% conseguiram ressecção completa, sendo que em 21% dos operados não havia neoplasia residual na peça operatória (remissão anatomopatológica completa. A sobrevida em 2 anos foi 40% tanto para o estagio III-A como para o III-B, muito superior comparada com os controles históricos, tornando recomendável o seguimento destes protocolos.

Metástases ganglionares

A experiência tem demonstrado que o envolvimento ganglionar determina uma redução expressiva nos índices de sobrevida dos portadores de carcinoma brônquico. Essa piora prognóstica é moderada nas metástases ganglionares intrapulmonares e hilares e extremamente acentuada nas metástases mediastinais.

A atitude cirúrgica inicial que recomendava extensos esvaziamentos mediastinais em tumores localmente avançados foi abandonada na medida em que esses procedimentos, acompanhados de mortalidade elevada, conduziam a resultados apenas superponíveis aos da radioterapia. Quando isso foi demonstrado houve um recuo para uma posição diametralmente oposta, restringindo a indicação cirúrgica às lesões restritas ao pulmão.

Depois da atitude inicial excessivamente arrojada e o posicionamento subsequente demasiadamente temeroso, evoluiu-se para uma posição intermediária, orientada sobretudo pela diversidade de comportamento dos diferentes tipos histológicos e, mais recentemente, pela perspectiva promissora de utilização de modalidades terapêuticas múltiplas associadas (terapia neoadjuvante).

Estadiamento ganglionar (N)

N0 - Ausência de metástases ganglionares. A identificação de uma eventual metástase mediastinal tem um significado tão decisivo na orientação terapêutica que todos os recursos propedêuticos disponíveis precisam ser utilizados nessa busca.

A contribuição da radiologia é inexcusável e a rotina inicial deve incluir um radiograma penetrado de mediastino e uma radiografia de perfil com o esôfago opacificado.

A tomografia computadorizada de tórax, com a rotineira janela para o mediastino, é o método de eleição para o estudo de eventual comprometimento mediastinal por metástases de um carcinoma brônquico.

Heitzman sugere que o gânglio menor do que 1 cm seja considerado normal, ainda que possa conter um foco microscópico do tumor. Entre 1 e 1,5 cm seria considerado suspeito, e acima de 1,5 cm, anormal, ainda que essa adenomegalia possa ser reacional a algum processo supurativo adjacente.

Há um consenso de que se usarmos 1 cm como limite superior da normalidade, a mediastinoscopia seria indicada em todos os casos de tomografia computadorizada positiva (gânglio > 1 cm), por causa do elevado índice de falsos positivos na tomografia.

Um erro lamentavelmente freqüente é considerar toda a adenomegalia como sinônimo de adenopatia metastática, e o que é pior, com isso desviar o paciente da indicação cirúrgica, a única potencialmente curativa. (FIGURA 32.6)

Ainda que a probabilidade de metástase aumente com o tamanho do gânglio, em trabalho recente (McLoud, 1992), 37% dos linfonodos medindo 2-4 cm eram hiperplásicos e não continham metástases, o que demonstra a importância da comprovação por mediastinoscopia.

Uma rotina recomendada pela maioria dos serviços em relação a adenopatia mediastinal, em câncer de pulmão potencialmente operável, é a seguinte:

a. Rx de tórax anormal ---> Mediastinoscopia

b. Rx de tórax normal ---> CT de Tórax ---> Normal ---> Toracotomia

\----> Anormal --> Mediastinoscopia

A ressonância nuclear magnética atualmente incorporada à propedêutica do mediastino não tem revelado rendimento maior do que o obtido comparativamente com a tomografia computadorizada, exceto talvez em relação a janela aorta pulmonar

e na avaliação de gânglios hilares. O que ainda se discute é se o custo elevado do procedimento justifica o pequeno acréscimo de acurácia na investigação de N2.

Estudos recentes têm demonstrado que o PET scan é superior a CT e a RNM na avaliação do mediastino dos pacientes potencialmente cirúrgicos.(Gupta, 2000). Um trabalho recente, que comparou a CT de tórax com PET scan no estadiamento de cancer de pulmão, revelou uma sensibilidade, especificidade e acurácia da CT de tórax e PET scan na detecção de adenopatia metastática de 68%, 61%, 63%, e 87%, 91%, e 82%, respectivamente. (Gupta, 2001)

Os resultados com PET scan são também excelentes no diagnóstico da recidiva tumoral, mas levemente inferiores na avaliação pós-terapia neoadjuvante. (Erasmus, 1998)

A Exploração Cirúrgica do Mediastino

Na análise pré-terapêutica dos portadores de carcinomas não de pequenas células, a presença de metástases ganglionares tem um significado tão grave que quase se equipara com o da irrecesecabilidade. Por ser crítico o envolvimento mediastinal, todo o esforço tem sido feito para estadiar corretamente os pacientes, e assim selecionar a melhor maneira de tratá-los.

Durante anos a tomografia computadorizada (CT) foi considerada o método de imagem mais confiável, comparada com outros métodos sofisticados como a ressonância nuclear magnética.

Mais recentemente o uso de PET scan tem se mostrado superior ao CT, mudando o estadiamento do N em 33% e do M em 14% dos casos. (Bury, 1997)

Dos métodos diretos para estudo de gânglios mediastinais a mediastinoscopia cervical, descrita por Carlens em 1959, é o recurso propedêutico cirúrgico mais importante. O método é simples e seguro, com baixa morbidade e uma mortalidade próxima de zero. O seu percentual de positividade é variável, dependendo fundamentalmente do momento em que é indicada no curso do estadiamento. Quando utilizada em todos os casos, pode ser positiva em até 39%. Quando executada como última etapa do estadiamento, o que parece mais adequado pode ser um procedimento invasivo, a positividade cai para aproximadamente 20-25%, porque avalia uma população selecionada, na qual as contra-indicações cirúrgicas mais grosseiras foram identificadas pela propedêutica não-invasiva.

A mediastinoscopia cervical utiliza como via de acesso um plano artificialmente criado por dissecação digital na fascia pré-traqueal e permite uma exploração adequada das cadeias pré-traqueal, para-traqueal bilateral e subcarinal anterior. A dissecação que se estende pelos brônquios principais até os hilos pulmonares permite detectar extensões extra-pulmonares do tumor e justifica o elevado percentual de ressecabilidade, de aproximadamente 95%, quando a mediastinoscopia é negativa.

O percentual de falsos-negativos da mediastinoscopia cervical oscila em torno de 10% e se deve, em grande parte, ao envolvimento metastático da cadeia mediastinal anterior esquerda, inacessível por essa via. Uma alternativa eficiente para os tumores do lobo superior esquerdo é a mediastinoscopia paraesternal,

proposta por Jolly e cols. em 1973, que utilizando a via transpleural no 2º ou 3º espaço intercostal, explora amplamente a face mediastinal e o hilo pulmonar correspondente através do mediastinoscópio. Essa técnica, que vem sendo chamada, muito convenientemente, de "hiloscopia", deve contar com o benefício do colapso pulmonar homolateral, propiciado pela intubação brônquica seletiva. Além disso o acesso simultâneo pela mediastinoscopia cervical e para-esternal permite uma exploração bidigital útil no reconhecimento de eventual invasão mediastinal.

Uma técnica que pretendia unificar a via de acesso aos gânglios mediastinais, foi proposta por Ginsberg e cols., através da mediastinoscopia cervical estendida. Esses autores, completada a mediastinoscopia cervical, abordam a região sub-aórtica com o mediastinoscópio inserido entre o tronco braquiocefálico e a artéria carótida esquerda. A complexidade técnica do procedimento não tem estimulado muitos serviços a utilizá-la.

Atualmente a disponibilidade de videotoracoscopia na maioria dos hospitais especializados, tem permitido a avaliação segura do mediastino, em tumores situados no lobo superior esquerdo, por meio de um método que ampliou os limites da hiloscopia, e permite além da biópsia mediastinal dos gânglios suspeitos, uma ampla exploração da cavidade pleural correspondente. (Landreneau, 1993).

Seguindo essa linha o grupo de Sugarbaker propôs que os tumores do lobo superiores esquerdo sejam avaliados com videotoracoscopia, com o paciente em posição de toracotomia lateral. Se a a biópsia dos gânglios da janela aorto-pulmonar e mediastinais anteriores resultarem negativos no exames de patologia por congelação, a proposta é de que se prossiga com a toracotomia e a lobectomia, sem necessidade de mediastinoscopia cervical. Essa recomendação se baseia na experiência de uma série de pacientes nos quais se fez sistematicamente as duas abordagens e nenhum caso com gânglios da janela aortopulmonar negativos, apresentou mediastinoscopia cervical positiva. Quando a biópsia dos gânglios da janela aorto-pulmonar resulta positiva, a ressecção evidentemente é cancelada e se prossegue com a mediastinoscopia cervical para excluir N3 e eventualmente incluir o paciente em terapia neoadjuvante.

Outro aspecto importante do estadiamento diz respeito a avaliação pós-terapia neoadjuvante. Os resultados cirúrgicos têm sido tão pobres nos pacientes que persistem com envolvimento ganglionar pós-quimioterapia (N1 ou N2), quando comparados com os que conseguem baixar o estadiamento ganglionar para No (9% x 35% de sobrevida em 5 anos) , que existem grupos propondo a re-mediastinoscopia, para selecionar os melhores candidatos para o tratamento cirúrgico (Bueno, 2000) Mateu- Navarro e cols (2000) realizaram re-mediastinoscopia em 24 pacientes depois de terapia neoadjuvante e em 12 deles (50%) um persistente envolvimento ganglionar foi demonstrado. Os outros 12 pacientes foram operados e 6 deles eram realmente No, sendo que 4 desses 6 tinha remissão anatomopatológica completa (ToNo). Os demais pacientes revelaram-se falsos negativos da re-mediastinoscopia pois continuavam com doença ativa nos gânglios (5 N2 e 1 N1).

Se o PET scan feito antes e depois da terapia neoadjuvante pode dispensar a mediastinoscopia e a sua repetição, ainda não sabemos, mas isso é pouco provável porque relatos iniciais mostram que o PET scan tem menor acurácia depois de terapia neoadjuvante.

N1 - Metástases intralobares, interlobares e hilares, incluindo envolvimento ganglionar por extensão direta.

A presença de N1 piora significativamente o prognóstico comparada com No mesmo quando o tumor é T1. Esta piora é mais expressiva em adenocarcinoma do que em carcinoma epidermóide. Com T1N1Mo os percentuais de sobrevida em cinco anos são de 52% e 75%, respectivamente, em adenocarcinoma e carcinoma epidermóide.

Face à evidência radiológica de metástases interlobares ou hilares (N1), a possibilidade de que o mediastino também esteja comprometido (N2) varia de 25% no carcinoma epidermóide a 50% no adenocarcinoma, o que coloca a tomografia computadorizada como método de alto rendimento nesse grupo e justifica, a nosso ver, também a recomendação de mediastinoscopia.

Uma revisão de 78 pacientes com N1 anatomopatológico (Yano, 1994) revelou uma sobrevida global em 5 anos de 49,2%, com melhor prognóstico para os N1 intralobares (64,5% em 5 anos) do que para os hilares (39,7%). Tipo histológico, terapia neoadjuvante, localização do tumor, ou tipo de ressecção não influenciaram no prognóstico.

N2 - Metástases ganglionares mediastinais homolaterais. A presença de metástase mediastinal pode ser sugerida clinicamente, evidenciada pela radiologia, surpreendida pela avaliação propedêutica invasiva ou constituir um inesperado achado transoperatório. Sua presença determina invariavelmente uma substancial modificação no planejamento terapêutico e na estimativa prognóstica.

N2 - Cirurgia e Terapia Adjuvante e Terapia Neoadjuvante

A busca do melhor tratamento para N2 continua a evoluir. No passado recente passamos pela proposta de radioterapia isolada, cirurgia isolada, quimioterapia mais radioterapia, ou concomitantes ou em seqüência, e quimioterapia mais radioterapia seguidas de cirurgia. A quantidade e variedade de protocolos em fase II e III descritos na literatura revelam a falta de uma melhor abordagem para este estágio da doença e apontam para um prognóstico, em geral, sombrio.

Do ponto de vista cirúrgico a experiência de Martini é historicamente importante e bem representativa da época em que se fez um grande e agressivo esforço com a terapia cirúrgica primária. De 1974 a 1981 o grupo do Memorial Hospital atendeu 1598 pacientes com carcinoma não de pequenas células. Desses, 706 tinham evidências de N2, sendo que somente 151 (21% dos portadores de N2) lograram uma ressecção completa, com uma sobrevida em 5 anos de 29%. Dos 151 pacientes, apenas 33 (22%) tinham evidência clínica de N2 no pré-operatório, os outros tinham doença microscópica, sub-clínica, detectada na toracotomia. Aqueles com evidência clínica de N2, apresentaram uma sobrevida em 3 anos de 8% e 0% em 5 anos, enquanto que os N2 sub-clínicos apresentaram uma sobrevida em 3 anos de 50%.

Watanabe e cols também relataram a experiência com N2 clínico(n=190) e sub-clínico (n=47), com um índice de ressecção completa de 28% e 66%, nos portadores de N2 clínico ou sub-clínico, e com sobrevidas em 5 anos de 20% e 33% para os pacientes em que foi possível a ressecção completa, respectivamente em portadores de

N2 clínico (20%) e sub-clínico (33%) Chama a atenção no relato de Watanabe as limitações da CT no estadiamento mediastinal: dos 203 pacientes identificados como N2 na CT pré-operatória, apenas 115 (57%), realmente eram N2 na toracotomia.

Sabe-se muito bem que a presença de reação inflamatória decorrente, por exemplo, de pneumonia obstrutiva, além de processos granulomatosos prévios ou concomitantes, podem determinar aumento de gânglios, tornando imperiosa a utilização de estadiamento cirúrgico do mediastino, sob pena de termos populações absolutamente distintas para análises pretensamente comparativas.

Por estas razões, a terapia neoadjuvante começa pela mediastinoscopia, identificada por Pearson e cols (1982) como a técnica adequada para a seleção de pacientes cirúrgicos. Em um período de 17 anos, 141 pacientes com N2 foram operados no Toronto General Hospital, todos submetidos mediastinoscopia prévia. Setenta e nove foram mediastinoscopia "positiva" e 62 mediastinoscopia "negativa". a sobrevida nos dois grupos foi de 9% e 24%, chegando a 41% naqueles com mediastinoscopia "negativa" que lograram uma ressecção completa. O tipo de envolvimento ganglionar mediastinal também mostrou ter implicações prognósticas: o comprometimento de múltiplas cadeias, ou de cadeias mediastinais mais altas, metástase subcarinal, e invasão extracapsular (Larsson,1978), foram todos elementos negativos para o prognóstico de N2. Em contrapartida o envolvimento isolado de gânglio da janela aortopulmonar, na experiência de Patterson e cols (1987) representa um prognóstico melhor, com 28% de sobrevida em 5 anos, melhorando ainda mais quando analisados os casos em que se conseguiu ressecção completa (42%).

O mau prognóstico em N2 estimulou o emprego de terapia adjuvante, e a primeira tentativa foi a associação da cirurgia com radioterapia, obtendo-se resultados decepcionantes na medida em que ficou claro que apenas se reduzia o risco de recidiva local, sem aumentar a expectativa de vida em 5 anos. Ainda que um protocolo recente do Radiation Therapy Oncology Group (Sause, 1995) com um regime de radioterapia hiperfracionada em altas doses (69,6 Gy) tenha demonstrado aumento na sobrevida , a experiência prévia com esquemas convencionais mostraram resultados inferiores a 10% em 5 anos.

Uma das razões, senão a principal, do fracasso da terapia tópica, decorre da freqüência com que a recidiva da doença se manifesta à distância, como bem observou Martini, quando relatou a experiência com 151 casos de N2, com um índice de recidiva total de 68%, sendo que em 86% delas estavam envolvidos órgãos à distância (82% somente à distância e 4% local e à distância).

Estas observações apontavam para a necessidade de terapia sistêmica, e os primeiros trabalhos foram de terapia adjuvante, ou seja de terapia pós-cirúrgica. Os resultados iniciais com quimioterapia pós-operatória foram frustrantes, até o advento da cisplatinum, capaz de em associação com outras drogas, induzir a uma resposta objetiva em mais de 55% dos casos, quando se iniciou uma nova e promissora era no tratamento do câncer de pulmão localmente avançado, apesar de alguns resultados inexpressivos ou conflitantes desses trabalhos.

Wada e cols, tratando pacientes com estágios I, II, III-A, e III-B, escalou-os para três braços de tratamento: cirurgia isolada, cirurgia seguida de 3 cursos de cisplatinum e vindesina, além de 1 ano de tegafur oral e uracil, ou cirurgia seguida de uracil oral por um ano. A análise comparativa em 5 anos mostrou resultados

favoráveis aos grupos da quimioterapia (60% e 64%) comparados com a cirurgia isolada (49%). A crítica que se faz a este trabalho é que ele reuniu apenas 20% dos pacientes com tumores mais avançados (III-A e III-B) e os resultados não foram analisados separadamente.

O LCSG (Lung Cancer Study Group) tratou 188 pacientes com estágios II e III, submetidos a ressecção completa e que foram divididos em dois grupos: o primeiro que recebia tratamento com CAP (Ciclofosfamida, Adriamicina e Platínio) de imediato, e o segundo grupo que era tratado somente mais tarde, por ocasião de uma eventual recidiva. Os resultados não foram diferentes nos dois grupos, quanto ao tempo médio até a recidiva ou a sobrevida em 5 anos. (Figlin, 1994)

Muitas explicações foram dadas para estes fracassos iniciais, entre elas a pouca efetividade das drogas, a heterogeneidade na seleção dos pacientes, a dificuldade de cumprir os protocolos integralmente quanto a doses e tempos de administração dos quimioterápicos, devido principalmente à toxicidade dessas drogas.

Depois que ficou evidente que a quimioterapia não determinava resposta objetiva em um percentual significativo de pacientes (35-40%) com câncer de pulmão, se propôs a terapia neoadjuvante, com esquemas de quimioterapia isolada ou associada à radioterapia, iniciados antes da cirurgia, justamente para selecionar os pacientes, que por apresentarem resposta objetiva, justificavam a indicação ulterior de cirurgia. A presença do tumor servia como monitor da resposta e os pacientes que não reduziam o tamanho do tumor de 2-3 ciclos de quimioterapia, eram considerados sem resposta à terapia sistêmica, tendo uma doença potencialmente sistêmica.

Um relato precoce, importante pelo número de casos, foi feito por Martini e cols (1993), descrevendo a experiência com quimioterapia pré-operatória (mitomicina + vinblastina + cisplatina) em 136 pacientes, com um índice de resposta objetiva de 77%, ressecção completa em 78% dos operados e esterilização do tumor em 14%. Os índices de sobrevida foram 72%, 28% e 17% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente.

Uma observação muito interessante foi feita por este grupo quando estudou separadamente os 19 pacientes que alcançaram remissão anatomopatológica completa, e observaram índices de sobrevida de 90%, 62% e 54% em 1, 3 e 5 anos (Pisters, 1993).

Um outro protocolo realizado em Barcelona (Rosell, 1994), comparou dois grupos de pacientes com estágio III-A tratados com cirurgia, precedidos ou não por quimioterapia (cisplatina + mitomicina + ifosfamida). A novidade desse protocolo foi a associação de quimioterapia com radioterapia, buscando uma pretensa potencialização terapêutica. Todos receberam radioterapia pós-operatória. A sobrevida média foi 26 meses no grupo que fez quimioterapia + cirurgia, comparada com apenas 8 meses no grupo que fez apenas cirurgia. ($p < 0.001$).

Em trabalho realizado no nosso serviço (Fleck, 1993) (FIGURA 32.7) demonstramos a superioridade da combinação quimioterapia + radioterapia, comparada com quimioterapia isolada, como terapia pré-operatória, em termos de maior índice de ressecção completa e maior intervalo livre de doença. Os parâmetros não foram diferentes nos dois braços do estudo.

Os resultados iniciais da terapia neoadjuvante foram muito heterogêneos, assim como se revelaram ser os critérios de seleção, os esquemas de drogas e até os parâmetros para definir uma resposta como positiva. A maioria dos protocolos atuais

considera a redução de 50% ou mais do volume tumoral, como resposta objetiva à terapia neoadjuvante, mas alguns serviços consideram a estabilização da lesão ao longo do tempo da quimioterapia, como .

Um importante fator para justificar a discrepância dos resultados, decorreu da tendência de agrupar esses pacientes sob o rótulo de tumores localmente avançados, reunindo no mesmo protocolo pacientes com estágios III-A (N2) e III-B (T4). Desde o início se percebeu que a resposta à quimioterapia era invariavelmente melhor nos gânglios do que no tumor primário e além disso em T4 o índice de ressecção cirúrgica completa pós-terapia neoadjuvante é sempre menor do que no grupo do N2, e portanto se num determinado protocolo predominam pacientes com T4, os resultados serão inferiores aos descritos num outro grupo em que predominem os N2 (III-A). Isso ficou muito evidente no relato de Choi (1997) que analisou os resultados de terapia neoadjuvante em 42 pacientes portadores de estágio III-A exclusivamente por N2 com quimioterapia (Cisplatinum + 5-FU + Vinblastina) + Radioterapia duas vezes ao dia, seguidos de cirurgia, com índices de sobrevida de 66% em dois anos e 37% no terceiro e no quinto ano.

Inúmeros protocolos estão sendo desenvolvidos, usando quimioterapia associada ou não a radioterapia, seguida de cirurgia, em pacientes selecionados pelo tipo de resposta apresentada. (Wagner, 2000) O uso de esquemas pré-operatórios permite a determinação in vivo do grau de resposta do tumor, reservando-se a cirurgia apenas para os casos em que haja redução objetiva da massa tumoral. Não havendo resposta, admite-se que o paciente portador de uma enfermidade sistêmica, não apresentou a resposta adequada ao tratamento sistêmico e a partir disso com uma perspectiva meramente paliativa, prefere-se então a radioterapia à cirurgia, face à sua menor morbidade.

Outro aspecto importante e recentemente valorizado é o discutível benefício da cirurgia para os pacientes que tendo sido submetidos a terapia neoadjuvante com quimioterapia, persistem com doença viável nos gânglios (N1 ou N2 quando comparados com os que conseguem baixar o estadiamento ganglionar para No (9% x 35% de sobrevida em 5 anos). Esses achados tem levado alguns grupos a propor a remediastinoscopia, para selecionar os melhores candidatos para o tratamento cirúrgico (Bueno, 2000, Mateo-Navarro, 2001)

Ainda não há consenso sobre o melhor esquema de quimioterapia a ser usado em terapia neoadjuvante, mas os protocolos centrados em cisplatinum já demonstraram a capacidade de aumentar a sobrevida dos 10-15% originais, para 25-30%. Espera-se que com drogas novas como paclitaxel, docetaxel, gemcitabine e outras, estes números possam melhorar ainda mais. (Bunn, 2000)

Um protocolo em curso (Pisters, 2000) vem testando dois ciclos de paclitaxel (225 mg/m² em 3 horas de infusão) + carboplatin administrada a cada 21 dias por 2 ciclos. Os pacientes também recebem 3 ciclos de quimioterapia pós-operatória e os primeiros resultados mostraram uma sobrevida de 85% e 56% em 1 e 2 anos, com baixa mortalidade (3%) e boa tolerância.

Na medida em que as drogas se tornaram mais eficazes e a associação de algumas delas com a radioterapia se mostrou vantajosa, retoma-se a discussão da melhor opção terapêutica, e da seqüência ideal de seu uso.

Depois que ficou evidente que a quimioterapia associada à radioterapia é o melhor tratamento que se pode oferecer ao carcinoma brônquico irressecável, surgiram protocolos recentes comparando o uso de quimioterapia e radioterapia, como terapia isolada ou associada à cirurgia, nos tumores aparentemente ressecáveis (North American Intergroup Trial). Os primeiros resultados desses protocolos favorecem a cirurgia, pelo menos quando se compara a população geral com aqueles em que se consegue a ressecção completa. (Rosell, 2000)

N3 - metástases ganglionares mediastinais contralaterais, hilares contralaterais e supraclaviculares, homo- ou contralaterais. O estágio N3, criado na classificação TNM de 1986, define claramente o campo de atuação da radioterapia. O paciente com metástase supraclavicular (N3) tem uma expectativa de sobrevida superponível à da metástase à distância (M1), exceto nos tumores de tipo pequenas células.

M0 - Ausência de metástase a distância. Fígado, cérebro, ossos e supra-renal constituem os locais mais frequentes de metástases à distância em câncer de pulmão, e um estadiamento adequado implica na criteriosa utilização da propedêutica disponível para a detecção dessas eventuais metástases.

No paciente assintomático temos procedido a um exame físico minucioso, provas de função hepática e ecografia abdominal, um exame que pela simplicidade, apreciável rendimento e custo relativamente baixo, foi definitivamente incorporado ao estadiamento de câncer de pulmão. Na nossa experiência a ecografia tem revelado alta sensibilidade e moderada especificidade na avaliação de lesões hepáticas e supra-renais.

Como a possibilidade de falso-positivo deve ser sempre considerada, a nossa orientação é de que toda imagem considerada suspeita seja imediatamente puncionada durante o exame ecográfico, definindo rapidamente a atitude terapêutica a ser adotada. O uso de propedêutica mais sofisticada e específica se justifica sempre que há indícios clínicos de metástase em determinado órgão.

A indicação de tomografia de corpo inteiro tem rendimento extremamente baixo nos pacientes sem evidências de metástase mediastinal no CT de tórax. Com No é remota a chance de detecção de metástase abdominal ou cerebral, através de CT dessas regiões em pacientes assintomáticos. Entretanto como a tomografia computadorizada de tórax está incorporada à rotina, há consenso que os cortes devem incluir o abdome superior e com isso abranger o território hepático e das adrenais. Entre 8 e 12% dos pacientes portadores de neoplasias operáveis, apresentam aumento unilateral de adrenal e segundo a observação de Oliver (1984) em 67% das vezes se trata de uma lesão benigna. Um dado importante para a suspeição diagnóstica de metástase adrenal é o tamanho da lesão, considerando-se que as hiperplasias e adenomas tem um tamanho médio de 2 cm e as metástases medem, em média, 3,9 cm. Diante de um aumento unilateral de adrenal a recomendação é puncionar a lesão. Se a punção for negativa a atitude a seguir dependerá do tamanho da lesão: nas lesões iguais ou menores que 2 cm a punção inconclusiva determina o seguimento do projeto cirúrgico, com acompanhamento seriado da lesão adrenal. Nas lesões maiores que 2 cm a recomendação é indicar a adrenalectomia, realizada preferentemente na mesma anestesia, e se negativa para metástase, prosseguir-se com a lobectomia. (Burt, 1994)

Seguindo essa orientação o Grupo do Memorial de N. York (Luketich, 1996) relatou a experiência com 14 casos de metástases adrenais, sendo que oito pacientes foram operados e 6 receberam apenas quimioterapia. A sobrevida mediana foi significativamente diferente nos dois grupos e favorável ao grupo cirúrgico. (31 meses x 8,5 meses) Todos os pacientes tratados com quimioterapia isolada, viveram menos que 22 meses, enquanto que a sobrevida em 3 anos alcançou 38%, no grupo cirúrgico.

O último avanço nesta área foi a divulgação de uma nova técnica de RNM (chemical shift resonance imaging) que alcançou 96% de sensibilidade e 100% de especificidade na identificação de adenomas adrenocorticais a partir da maior quantidade de gordura desses tumores. Em metade dos casos a punção aspirativa pode ser evitada na série relatada pelo grupo do Memorial Hospital de Nova Iorque. (Schwartz, 1998).

Das cintilografias, a óssea é a única que poderia ser utilizada de maneira rotineira, devido ao seu rendimento (10-15%) em pacientes assintomáticos. Face à queixas de dor, nossa rotina é radiografar a área correspondente à procura de alguma lesão osteolítica. Se o radiograma não mostrar alterações solicitamos a cintilografia óssea que é mais precoce do que a radiografia em evidenciar alguma lesão suspeita de metástase.

M1 - Presença de metástase a distância (fígado, cérebro, osso, pulmão, supra-renal etc.). A presença de metástase a distância define, em princípio, a inviabilidade de tratamento curativo e praticamente restringe a atitude médica ao alívio de manifestações sintomáticas, ou a tratamento com quimioterapia, com alguns protocolos modernos de quimioterapia determinando aumento de sobrevida e melhora da qualidade de vida, na comparação com grupos tratados apenas com medidas de suporte.

A metástase cerebral, pela reconhecida possibilidade de ser isolada, representa, numa população muito selecionada, uma situação diferenciada.

Os pacientes portadores de lesões pulmonares primitivas restritas ao pulmão (T1ouT2 No), com bom risco cirúrgico, e portadores de metástase cerebral aparentemente única e localizada numa região do cérebro de onde a ressecção não envolva uma mutilação significativa, são encaminhados para tratamento cirúrgico combinado. A ressecção deve ser iniciada pela metástase cerebral devido ao maior risco de seqüela. Completada a ressecção cerebral com boa recuperação neurológica e com a impressão de extirpação oncológicamente satisfatória, o paciente é readmitido para a cirurgia pulmonar, no pós-operatório da qual se inicia a radioterapia do cérebro.

A maior série da literatura é a do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de N. Iorque, publicada inicialmente por Burt e cols. em 1992 e com números atualizados por Wronski em 1995, descreveu a experiência com 231 pacientes tratados entre 1976 e 1991, com mortalidade cirúrgica de 3% e sobrevida em 1, 3 e 5 anos, de 46%, 14% e 12%, respectivamente. Os pacientes com lesões cerebrais únicas (200 pacientes) sobreviveram em média mais tempo do que os 31 portadores de lesões múltiplas (11,1 meses x 8,5%)

O eventual tratamento cirúrgico de outras metástases, afora as cerebrais e adrenais se constitui em indicação anedótica e cada caso precisa ser individualizado.

Alguns relatos da literatura têm compilado experiências inusitadas. O grupo do Memorial (Luketich e cols, 1995) relatou a experiência cirúrgica de 14 casos de metástases à distância, excluídos os sítios cerebral e adrenal. As metástases localizavam-se em gânglios extratorácicos em 6 casos, músculo esquelético em 4, osso em 3, e intestino delgado em 1. O intervalo médio livre de doença, antes do aparecimento das metástases, foi de 19,5 meses, e doze deles foram operados enquanto os outros dois fizeram radioterapia curativa de suas lesões. A sobrevida global de 86% em 10 anos, nesta população pequena e rigorosamente selecionada mostra que a presença de metástase à distância não representa obrigatoriamente a incurabilidade e que como sempre, devemos fugir dos paradigmas e tentar individualizar a melhor terapêutica para cada paciente.

CÂNCER DE PULMÃO - AVANÇOS

Progressos recentes da biogenética tem identificado inúmeras anormalidades gênicas relacionadas com câncer e que podem ter implicação com a terapêutica, especialmente a quimioterápica.

Assim é que alterações de nucleotídeos podem determinar resistência ao cisplatino e este achado pode impor o uso de combinações que excluam aquela importante droga.

A presença de mutações na tubulina pode determinar resistência às drogas que interagem com a microtubulina e decidir pelo uso ou não de taxane. Algumas alterações cromossômicas afetam genes envolvidos na síntese de deoxyribonucleotídeos, como a ribonucleotídeo reductase, a qual intervém no metabolismo da gemcitabine, e pode determinar o fracasso do uso desta droga. A presença de p53 influencia a expressão de proteínas associadas com microtubulina e modifica a sensibilidade de um tumor ao taxanos, invalidando o uso de docetaxel, uma droga tão efetiva quanto as antecessoras, mas muito melhor tolerada.

Numa publicação recente Rosell e cols (2001), convencidos de que a resistência a quimioterapia é o maior obstáculo a sua eficácia, buscaram alterações gênicas que ser responsáveis por alguns padrões de quimio-resistência. Assim é que a resistência adquirida ao paclitaxel por exemplo, aumento da expressão de p-glycoprotein, expressão alterada de beta-tubulina, mutações intrínsecas ou adquiridas da beta-tubulina. As mutações na beta-tubulina foram recentemente identificadas em 33% de 44 pacientes com câncer de pulmão e nenhum deles tinha tido resposta objetiva ao uso de paclitaxel.

A resistência ao Cisplatino está associada com muitas alterações moleculares, incluindo aumento da expressão de metallothionein e do nível de mRNA, e estas alterações devem ser utilizadas no futuro próximo para selecionar o melhor esquema de quimioterapia a ser empregado num determinado paciente.

Finalmente um grande número de publicações têm analisado os genes envolvidos com a regulação do ciclo celular e a identificação de marcadores moleculares preditivos de sobrevida.

Rosell e cols em 1996 já demonstravam o significado de K-ras positivo, como um elemento preditivo de sobrevida, a ponto de considerar preferível um estágio

TNM mais avançado com K-ras negativo do que estágios mais precoces com K-ras positivo.

Um dos trabalhos mais recentes (D'Amico, 2001) fez a análise de 202 casos de T1NoMo que curaram (n=108), ou desenvolveram metástases sistêmicas (n=69) ou metástases isoladas no cérebro (n= 25) e observou que nos portadores de metástases isoladas no cérebro havia alta expressão de p53 e erb-B2 e E-cadherina. A E-cadherina foi encontrada em 100% dos portadores de metástases cerebrais e em 48% dos não portadores. Este grupo chega a cogitar que os pacientes com este marcador, mesmo que tratados em estágios precoces, deveriam ser submetidos à radioterapia profilática do cérebro.

O Cancer and Leukemia Group B está realizando um trabalho prospectivo, estudando a reação em cadeia reversa da transcriptase-polymerase para detectar o MUC-1 RNA na medula óssea e nos gânglios hilares e mediastinais removidos na cirurgia, para separar os pacientes com estágios precoces que tem perspectiva de longa sobrevida sem sinal de doença e aqueles com alto risco de recaída. (Rosell, 2001)

Sem dúvida estes marcadores já conhecidos, e os que ainda serão identificados, permitirão um melhor entendimento de porque alguns casos precoces evoluem mal, e serão, com toda a certeza, parte integrante e obrigatória do moderno estadiamento oncológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS :

- Bennett, W.F. & Smith, R.A. Segmental resection for bronchial carcinoma. A surgical alternative for the compromised patient. Ann. Thor. Surg. 27:169,1979.
- BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001; 56:89.
- Bueno R; Richards WG; Swanson SJ; Jaklitsch MT; Lukanich JM; Mentzer SJ; Sugarbaker DJ: Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. Ann Thorac Surg -2000; 70 : 1826-31
- Bunn PA Jr; Mault J; Kelly K Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a time for reassessment? Chest - 2000; 117: 119S-122S
- Burt, M; Wronski M; Arbit E; Galicich JH :Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. J Thorac Cardiovasc Surg -1992; 103: 399-410
- Burt, M., Martini, N., Rusch, V., Ginsberg, R.J. : Prospective evaluation evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small cell lung cancer. Impact of magnetic resonance imaging. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 107 : 584, 1994.
- Bury, T, Dowlati, A, Paulus, P, et al. Whole-body (18)FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. Eur Respir J 1997; 10:2529.

- Camargo, J.J.; Moreira, J.S. & Schneider, A. Manifestações clínicas do carcinoma brônquico. Rev. Amrigs, 31:173, 1987.
- Carlens, E. Mediastinoscopy: A method of inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. Dis. Chest, 36:343, 1959.
- Choi NC; Carey RW; Daly W; Mathisen D; Wain J; Wright C; Lynch T; Grossbard M; Grillo 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 - 1997 15 : 712-22
- Cortese, D.A.& Kinsey, J.H. Hematoporphyrin derivative phototherapy in the treatment of bronchogenic carcinoma. Chest, 86:8, 1984.
- Coughlin, M.; Deslauriers, J.; Beaulieu, M.et al.: Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. Ann. Thor. Surg.,40:556, 1985.
- Dales, RE, Stark, RM, Raman, S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. Am Rev Respir Dis 1990; 141:1096.
- D'Amico,T., Moore, MB, et al: Predicting the sites of metastases from lung cancer using molecular biologic markers. 37th Annual Meeting- STS – New Orleans, Jan 29-31,2001.
- Daniels, A.S. A method of biopsy useful in diagnosis of intrathoracic diseases. Dis. Chest, 16:360, 1949.
- Dartevelle, P.G., Chapelier, A.R., Macchiarini, P., Lenot, B., Cerrina, J., et al: Anterior transcervical - thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 105 : 1025, 1993.
- Denoix, P.F. Enquete permanente dans les centres anticancereux. Bull. Inst. Nat.Hyg. (Paris), 1:70, 1946.
- Deslauriers J, Brisson J, Cartier R, et al. Evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97:504-512
- Downey RJ, Martini N, Rusch VW, et al: Extent of Chest Wall Invasion and Survival in Patients With Lung Cancer Ann Thorac Surg, 68:188-193, 1999.
- Dunagan, DP, Chin, R, McCain, TW, et al. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. Chest 2001; 119:333
- Erasmus JJ :Thoracic FDG PET: state of the art. Radiographics,18 : 5, 1998.
- Faber, L.P. Results of surgical treatment of stage III lung carcinoma with carinal proximity. S. Clin. North Amer., 67:1001, 1987.
- Feld, R.; Ginsberg, R.J. & Payne, D.G. Treatment of small cell lung cancer. In: Thoracic oncology, by ROTH, J.A.; RUCKDESCHEL, J.C.; WEISENBURGER, T.H. W.B. Saunders, Philadelphia, 1989, p. 229.
- Feld, R., Rubinstein, L., Thomas, P.: Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer: an LCSG trial. Chest, 106: 307S, 1994.
- Fleck, J., Camargo, J.J., Godoy, D.V. et al: Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment for stage III NSCLC : a preliminary report of a phase III prospective randomized trial. Proc. ASCO, 12 : 333, 1993
- Figlin RA, Piantodosi S: A phase III randomized trial of immediate combination chemotherapy, versus delayed combination chemotherapy in patients with completely

- resected stage II and III non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 106:310, 1994
- Fontana, R.S.; Sanderson, D.R. & Taylor, W.F. Early lung cancer detection: Results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 130:561, 1984.
 - Fram, R.; Skarin, A. & Balikian, J. Combination chemotherapy followed by radiation therapy in patients with regional stage III unresectable non-small cell cancer. *Cancer Treat. Rep.*, 69:587, 1985.
 - Ginsberg, R.J.; Rice T.W.; Goldberg, M.; et al: Extended cervical mediastinoscopy - a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J. Thor. Cardiovasc.Surg.*, 94:673, 1987.
 - Ginsberg, R.J., Rubinstein, L.: The comparison of limited resection to lobectomy for T1N0 non-small cell lung cancer: LCSG 821. *Chest*, 106 : 318S, 1994.
 - Ginsberg, RJ : Resection of a superior sulcus tumor. *Chest Surg Clin N Am* - 1995 5 : 315-31
 - Ginsberg, RJ: Resection of Non-small Cell Lung Cancer How Much and by What Route - *Chest* 112 : 203S, 1997
 - Glazer, G.M.; Orringer, M.B. & Gross, B.H. The mediastinum in non-small cell lung cancer: CT surgical correlation. *Am. J. Radiology*, 142:1101,1984.
 - Goldstraw, P.; Kurzer, M. & Edwards, D. Preoperative staging of lung cancer: accuracy of computed tomography versus mediastinoscopy. *Thorax*,38:10, 1983.
- Grant D; Edwards D; Goldstraw Computed tomography of the brain, chest, and abdomen in the preoperative assessment of non-small cell lung cancer. *Thorax* - 1988; 43 : 883-6
- Grover,F.L.: The role of CT and MRI in staging of the mediastinum. *Chest*, 106 : 319S, 1994.
 - Gupta NC et al: Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest*,117:773, 2000.
 - Gupta NC; Tamim WJ; Graeber GG; Bishop HA; Hobbs GR Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest*, 2001; 120 : 521-7
 - Harpole DH Jr; Healey EA; DeCamp MM Jr; et al Chest Wall Invasive Non-Small-cell Lung Cancer: Patterns of Failure and Implications for a Revised Staging System *Ann Surg Oncol*, 3:261-269, 1996 14-29
 - Hayata, Y.; Kato, H. & Konaka, C. Photoradiation therapy with hematoporphyrin derivative in early and stage I of lung cancer. *Chest*, 86:169,1984.
 - Hatter J; Kohman LJ; Mosca RS; Graziano SL; Veit LJ; Coleman M: Preoperative evaluation of stage I and stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994, 58 :1738-41
 - Heitzman, P.C. The role of computed tomography in the diagnosis and

- management of lung cancer: An overview *Chest*, 89(S):237, 1986.
- Hilaris, B.S. & Nordi, D. The role of external radiation and brachytherapy in unresectable non-small cell lung cancer. *Surg. Clin. North Amer.*, 67:1061,1987.
 - Ichinose, Y.,Yano, T., Yokoyama, H., Inoue, T., Asoh, H., Katsuda, Y.: The correlation between tumor size and lymphatic vessel invasion in resected peripheral stage I non-small-cell lung cancer. A potential risk of limited resection. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 108: 684, 1994.
 - Jensik, R.Miniresection of small peripheral carcinomas of the lung. *S. Clin. North Amer.*, 67: 951, 1987.
 - Keller, SM et al: Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:358-365
 - Keller, SM, Adak, S, Wagner, H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1217.
 - Komaki R; Roth JA; Walsh GL; Putnam JB; Vaporciyan A; Lee JS; Fossella FV; Chasen M; Delclos ME; Cox JD :Outcome predictors for 143 patients with superior sulcus tumors treated by multidisciplinary approach at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. - *Int J Radiat Oncol Biol Phys* - 2000 48 : 347-54
 - Lad, T., Piantadosi, S., Thomas, P., et al : A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest*, 106 : 320S, 1994.
 - Landreneau, R., Hazelrigg, S.R., Mack, M.J. et al: Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling : useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy .*J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 106 : 554, 1993.
 - Larsson, S.Pre-treatment classification and staging of bronchogenic carcinoma. *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, suppl. 10,1973.
 - LCSG - Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1986; 315:1377.-
 - Lee JD, Ginsberg, RJ: Lung cancer staging: The value of ipsilateral scalene lymph node biopsy performed at mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 62:338-341, 1996
 - Lowe, VJ, Naunheim, KS. Positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1821.
 - Lowe, VJ, Naunheim, KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax* 1998; 53:703.
 - Luke, W.P.; Pearson, F.G.; Todd, T.R.; Patterson, G.A.et al : Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 91:53, 1986.
 - Luketich JD; Martini N;Ginsberg,RJ; et al: Successful Treatment of Solitary Extracranial Metastases From Non-Small-cell Lung Cancer *Ann Thorac Surg*, 60:1609-1611, 1995
 - Luketich JD : Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* - 1996 62 : 1614-6

- McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182:319-323
- Magilligan, D.J. Treatment of lung cancer metastatic the brain: results of combined excision. *Surg. Clin. North Amer.*, 67:1973, 1987.
- Martini, N, Burt, M, Bains, M, et al Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann ThoraSurg* 1992; 54:460
- Martini, N., Kris, M.G., Flehinger, B.J. et al: Preoperative chemotherapy of stage III-A (N2) non-small cell lung cancer: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience with 136 patients. *Ann. Thor. Surg.* 55: 1365, 1993.
- Martini, N., Bains, M.S., Burt, M.E., Zakowski, M.F., McCormack, P., Rusch, V.W., Ginsberg, R.J.: Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 109 : 120, 1995.
- Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R, et al Remediastinoscopy After Induction Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer *Ann Thorac Surg*, 70:391-395, 2000
- Matthews MJ, Kanhouwa S, Pickren J, et al: Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemother Rep* 4:63, 1973.
- Melamed, M.R.; Flehinger, B.J. & Zaman, M.B. Screening for early lung cancer: results of the memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest*,86:44, 1986.
- McLoud, T. C., Bourgouin, P.M., et al: Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology*, 182 : 319, 1992.
- Mitchell JD; Mathisen DJ; Wright CD; Wain JC; Donahue DM; Allan JS; Moncure AC; Grillo HC Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* - 2001; 121 : 465-71
- Mountain, C.F. A new international staging system for lung cancer. *Chest*,89:225(S), 1986.
- Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111:1718-1723
- Niranen, A, Niitamo-Korhonen, S, Kouri, M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1927.
- Non-small Cell Lung Cancer Colloborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899.
- Okada, M et al: Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* - 2001; 71 : 956-60
- Okada MTsubota N; Yoshimura M; Miyamoto Y; Matsuoka H; Satake S; Yamagishi H Extended sleeve lobectomy for lung cancer: the avoidance of pneumonectomy. - *J Thorac Cardiovasc Surg* - 1999 118 : 710-3

- Okada, M Yamagishi H, Satake S, et al :Survival Related to Lymph Node Involvement in Lung Cancer After Sleeve Lobectomy Compared With Pneumonectomy J Thorac Cardiovasc Surg, 119 : 814-819, 2000
- Okada, M, Tsubota N; Yoshimura M; Miyamoto Y; Matsuoka H:Induction therapy for non-small cell lung cancer with involved mediastinal nodes in multiple stations. Chest - 2000 Jul; 118(1): 123-8
- Oliver TW; Bernardino ME; Miller JI; Mansour K; Greene D; Davis WA Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma.Radiology - 1984; 153: 217-8
- Pairolero, P.C.; Trastek, V.F. & Payne,W.S. Treatment of bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. Surg. Clin. North Amer. 67:959, 1987.
- Pairolero P, Williams D, Bergstrahl M, et al. Post-surgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. Ann Thorac Surg 1984; 38:331-338.
- Pancoast, H.K. Superior pulmonary sulcus tumor. JAMA, 99:1391, 1932.
- Patterson GA, Ginsberg, R.J.; Poon, P.Y.;et al: A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal nodes status in bronchogenic carcinoma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 94:679,1987.
- Patterson, G.A., Piazza, D. & Pearson, F.G. Significance of metastatic disease in subaortic lymph nodes. Ann. Thor. Surg., 43:155, 1987.
- Payne, W.S.; Bernatz, P.E.;et al: Localization and treatment of radiographically occult lung cancer. In: Lung cancer, International trends in general thoracic surgery, by DELARUE, N.C.; ESCHAPASSE, H.W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1985, P. 80.
- Paulson, D.L. Technical considerations in Stage III disease: The superior sulcus lesion, In: Lung Cancer, international trends in general thoracic surgery, by DELARUE, N.C.; ESCHAPASSE, H.W.B. Sauders Company, Philadelphia, 1985, P. 121.
- Pearson, F.G.; Delarue, N.C. & Ilves, R. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. J. Thor. Cardiovasc. Surg., 83:1, 1982.
- Pisters, K.M., Kris, M.G., Gralla, R.J., Zaman, M.B., Heelan, R.T., Martini.N.: Pathologic complete response in advanced non-small cell lung cancer following preoperative chemotherapy : implications for the design of future non-small cell lung cancer combined modality trials. J. Clin. Oncol. 11 : 1757, 1993.
- Pisters KMW,et al (Bimodality Lung Oncology Team (BLOT)Induction Chemotherapy Before Surgery for Early-Stage Lung Cancer: A Novel Approach J Thorac Cardiovasc Surg, 119:429-439, 2000
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. Lancet 1998; 352:257-263
- Rafke, J.R.; Conway, W.A. & Eyler, W.R. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. Factors predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy. Chest, 76:176, 1979.

- Rosell, R., Gomez-Codina, J., Camps, C. et al: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with NSCLC. *N. Eng. J. Med.* 330 : 153, 1994.
- Rosell R; Monzo M; Pifarre, A, et al: Molecular staging of non-small cell lung cancer according to K-ras genotypes. *Clin Cancer Res*; 2 :1083, 1996
- Rosell R; Felip E Role of multimodality treatment for lung cancer. *Semin Surg Oncol* - 2000 18 : 143-51
- Rosell R; Green M; Gumerlock P Advances in the treatment of non-small cell lung cancer: molecular markers take the stage. *Semin Oncol* - 2001; 28 : 28-34
- Rosell R; Tarón M; O'Brate A Predictive molecular markers in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* - 2001; 13 : 101-9
- Rosell R; Felip E :Predicting response to paclitaxel/carboplatin-based therapy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* - 2001; 28: 37-44
- Rusch, VW., Albain, K.S., Crowley, J.J., Rice, T.W. et al: Surgical resection of stage III-A and III-B non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial.*J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 105 : 97, 1993.
- Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al Factors Determining Outcome After Surgical Resection of T3 and T4 Lung Cancers of the Superior Sulcus *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119:1147-1153, 2000
- Sause WT, Scott C, Taylor S, et al: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 87:198-205, 1995
- Schwartz LH, Ginsberg MS, Burt ME, et al : MRI as an Alternative to CT-guided Biopsy of Adrenal Masses in Patients With Lung Cancer . *Ann Thorac Surg*, 65:193-197, 1998
- Shaffer, K. Radiologic evaluation in lung cancer. *Chest* 1997; 112:235S.
- Shennib H.A., Landreneau, R., Mulder, D.S., Mack, M.: Video-assisted thoracoscopic wedge resection of T1 lung cancer in high-risk patients. *Ann. Surg.* 218 : 555, 1993.
- Tanaka F, Miyahara R, Ohtake Y, et al. Advantage of post-operative oral administration of UFT (tegafur and uracil) for completely resected p-stage I-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14:256-262
- Taylor, S.G.; Trybula, M.; Bonomi, P.D. & Faber, L.P. Simultaneous cisplatin-fluoracil infusion and radiation followed by surgical resection in regionally localized stage III non-small cell lung cancer. *Ann. Thor. Surg.*, 43:87,1987.
- Tockman, M.S. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: The Johns Hopkins Study. *Chest*, 89:324(s), 1986.
- Wada H, Hitami S, Teramatsu T, et al: Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 14:1048-1054, 1996
- Wagner H Jr Postoperative adjuvant therapy for patients with resected non-small cell lung cancer: still controversial after all these years. *Chest* - 2000; 117 : 110S-118S
- Wang, K.P.; Brower, R. et al: Flexible transbronchial needle aspiration for staging bronchogenic carcinoma. *Chest*, 84:571, 1983.

- Wagner H Jr Postoperative adjuvant therapy for patients with resected non-small cell lung cancer: still controversial after all these years. - Chest -2000; 117 - 110S
- Weder, W, Schmid, RA, Bruchhaus, H, et al. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. Ann Thorac Surg 1998; 66:886.
- Weksler B; Bains M; Burt M; Downey R; Martini N; Rusch V; Ginsberg, R- Resection of lung cancer invading the diaphragm. J Thorac Cardiovasc Surg - 1997 114 : 500-1
- 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 tumors? Thorax, 49 : 951, 1994.
- Wronski M; Arbit E; Burt M; Galicich JH Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. J Neurosurg – 1995, 83 : 605-16
- Yano, T., Yokoyama, H., Inoue, T., et al: Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. Significance of N1 level: lobar or hilar nodes. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107 : 1398, 1994.