

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA**  
**ȘCOALA DOCTORALĂ**

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**TEMA:**

**ROLUL METODELOR MODERNE IMAGISTICE ÎN  
DIAGNOSTICUL MASELOR ADENOPATICE MEDIASTINALE**

**- REZUMAT -**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:**

**PROF. UNIV. DR. ION ROGOVEANU**

**STUDENT-DOCTORAND:**

**ANDREI CRISTIAN BOBOCEA**

**CRAIOVA**

**2014**

## CUPRINS SELECTIV AL TEZEI DE DOCTORAT

PARTEA GENERALĂ.....	9
PARTEA I – MEDIASTINUL.....	10
CAP. I. INTRODUCERE.....	11
CAP. II. ANATOMIA CHIRURGICALĂ A MEDIASTINULUI.....	13
II.1. DATE GENERALE.....	13
II.2. FEȚELE MEDIASTINULUI.....	14
II.3. CONȚINUTUL MEDIASTINULUI.....	25
PARTEA A II-A – NEOPLASMUL BRONHO-PULMONAR.....	43
CAP. III. SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ.....	44
CAP. IV. STADIALIZAREA NEOPLASMULUI BRONHOPULMONAR.....	50
IV.1. DRENAJUL LIMFATIC PULMONAR.....	50
IV.2. CLASIFICAREA STAȚIILOR GANGLIONARE.....	51
IV.3. STADIALIZAREA CONFORM CLASIFICĂRII TNM.....	53
IV.4. MODALITĂȚI TEHNICE DE STADIALIZARE.....	58
PARTEA A III-A - METODE ACTUALE DE EVALUARE A MEDIASTINULUI.....	67
CAP. V. METODE MINIM INVAZIVE NON-CHIRURGICALE.....	68
CAP. VI. METODE MINIM INVAZIVE CHIRURGICALE.....	76
CAP. VII. RECOMANDĂRI FINALE.....	96
PARTEA SPECIALĂ.....	99
PARTEA A IV-A - ROLUL METODELOR MODERNE IMAGISTICE ÎN DIAGNOSTICUL MASELOR ADENOPATICE MEDIASTINALE.....	100
CAP. VIII. MATERIAL ȘI METODĂ.....	101
CAP. IX. STUDIU CLINICO-STATISTIC.....	124
CAP. X. STUDIU IMAGISTIC.....	129
CAP. XI. STUDIU ECOENDOSCOPIC.....	152
CAP. XII. STUDIU MEDIASTINOSCOPIC.....	158
CAP. XIII. DISCUȚII.....	172
CAP. XIV. CAZURI PARTICULARE – EXPERIENȚĂ PERSONALĂ.....	175
CAP. XV. CONCLUZII.....	191
BIBLIOGRAFIE.....	193

## **PARTEA GENERALĂ**

### **PARTEA I – MEDIASTINUL**

#### **CAP. I. INTRODUCERE**

Mediastinul a captat atenția anatomicștilor și medicilor încă din vremea lui Galen și Vesalius. Informațiile s-au adunat în timp și au urmat descrieri complete ale anatomiei și încercări de pătrundere a tainelor sale.

La începutul secolului XX, chirurgia, inițial empirică, ghidată doar pe tratamentul simptomelor, cu aportul informațiilor aduse de necropsii și cu pionieratul studiilor experimentale, a permis tratarea cu succes a patologiei mediastinale.

Ultimele decenii au adus explozia tehnologică: tehnicile de biologie moleculară, hibridizare in situ, imunohistochimia, diagnosticul genetic, fenotipări și genotipări. Îmbunătățirea metodelor de diagnostic a evoluat în paralel cu introducerea noilor achiziții ale tehnicilor moderne în practica chirurgicală: fibroscopia, asistarea video sau minichirurgia.

Afecțiunile mediastinale și neoplasmul bronho-pulmonar se diagnostichează în prezent prin imagistică medicală de mare precizie, sindroamele de însoțire beneficiază de metode de laborator specifice de identificare iar tratamentul chirurgical este, de cele mai multe ori, minim-invaziv.

#### **CAP. II. ANATOMIA CHIRURGICALĂ A MEDIASTINULUI**

##### **II.1. DATE GENERALE**

Mediastinul reprezintă regiunea situată pe linia mediană a corpului uman, aflată în centrul cutiei toracice. Mediastinul este delimitat anterior de stern și de articulațiile stern-condrale, posterior este mărginit de fața anterioară a coloanei vertebrale, prezintă lateral pleurele mediastinale, inferior se află situate cele două hemi-diafragme, iar superior mediastinul comunică larg cu regiunea cervicală prin apertura toracică superioară.

##### **II.2. FEȚELE MEDIASTINULUI**

Mediastinul nu este delimitat de structuri proprii, astfel încât fețe sale sunt reprezentate de structuri osoase ale scheletului toracic sau ale celor două cavități pleurale. Mediastinul, astfel, comunică larg cu regiunile anatomice învecinate, în principal cu regiunea cervicală, cranial, prin apertura toracică superioară, cu hilul celor doi pulmoni și spațiile subpleurale, lateral, și, cu cavitatea abdominală, caudal, transdiafragmatic.

Fața anterioară a mediastinului este reprezentată de tăblia internă a sternului, de articulațiile sterno-claviculare și sterno-costale, și de straturile musculare și fasciile care acoperă fața posterioară a sternului: inserțiile muschilor sternohioidieni și sternotiroidieni în jumătatea superioară, muschiul triunghiular al sternului în jumătatea inferioară, toți fiind acoperiți de fascia endotoracică.

Fața posterioară a mediastinului este alcătuită din coloana vertebrală toracală și de extremitățile posterioare, vertebrale, ale coastelor, cuprinse între cele două pleure mediastinale.

Fața laterală dreaptă a mediastinului este centrată pe hilul pulmonar drept, care prezintă anterosuperior artera pulmonară, anteroinferior vena pulmonară superioară dreaptă, posterosuperior bronșia primitivă dreaptă, posteroinferior vena pulmonară inferioară dreaptă, și este dominată cranio-caudal de proeminența feței drepte a cordului.

Fața laterală stângă este centrată, similar cu fața dreaptă, pe hilul pulmonar stâng, artera pulmonară stângă fiind elementul cel mai cranial, bronșia primitivă stângă imediat sub ea, având în față vena pulmonară superioară stângă iar inferior vena pulmonară inferioară stângă.

### **II.3. CONȚINUTUL MEDIASTINULUI**

Mediastinul conține o serie de organe vitale precum inima și pericardul, vasele mari, o parte a arborelui traheo-bronșic, respectiv, porțiunea mediastinală a traheei și originea bronhiilor principale, esofagul, precum și țesut conjunctiv, adipos și limfatic, sediul unor afecțiuni primitive, dar mai ales secundare, prin continguitate sau metastazare de la regiuni învecinate sau de la distanță.

## **PARTEA A II-A – NEOPLASMUL BRONHO-PULMONAR**

### **CAP. III. SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ**

Tumorile maligne ale aparatului respirator sunt descoperite astăzi foarte rar în faza de sindrom mediastinal tipic. Observațiile clinice demonstrează rolul tot mai restrâns și tardiv pe care îl are compresiunea mecanică față de acela al alterării structurale precoce prin procese infiltrative de natură inflamatorie și mai ales neoplazică.

Sindromul mediastinal se poate prezenta discret ca manifestare clinică inițială, cu o simptomatologie incompletă sau frustră. Afectarea mediastinală rareori rămâne asimptomatică, fiind descoperită cu ocazia investigațiilor efectuate pentru alte afecțiuni sau prin screening radiologic.

Sindromul mediastinal trebuie depistat sau cel puțin suspectat precoce, dat fiind faptul că atunci când este complet reprezentă, de cele mai multe ori, stadiul final de evoluție a bolii.

## **CAP. IV. STADIALIZAREA NEOPLASMULUI BRONHOPULMONAR**

### **IV.1. DRENAJUL LIMFATIC PULMONAR**

Este important să recunoaștem corect stațiile ganglionare mediastinale ale drenajului limfatic pulmonar deoarece dovedirea infiltrării lor tumorale poate modifica încadrarea în stadiul clinic și patologic, conform clasificării internaționale TNM.

### **IV.2. CLASIFICAREA STAȚILOR GANGLIONARE**

În 1986 se pune la punct o revizie a Sistemului Internațional de Stadializare de către AJCC și International Union Against Cancer (UICC), păstrând nivelele ganglionare.

În 1997 s-a revizuit pentru ultima dată sistemul internațional, clasificarea clinică efectuându-se doar pe criteriile de tomografie computerizată, lucru dificil de separat și remarcat în practica uzuală.

### **IV.3. STADIALIZAREA CONFORM CLASIFICĂRII TNM**

Cea mai recentă stadializare TNM folosită pentru cancerul bronho-pulmonar este cea propusă de Goldstraw în 2007 în numele International Association for Study of Lung Cancer (IASLC), ce aduce câteva modificări notabile față de precedentă.

Toate tumorile peste 7 cm, anterior clasificate ca T2, sunt trecute la T3, indiferent dacă îndeplinesc sau nu criteriile de invazie a structurilor mediastinale. Toate efuziunile toracice, pleurale sau pericardice, sunt reîncadrate la categoria M1a.

### **IV.4. MODALITĂȚI TEHNICE DE STADIALIZARE**

Stadializarea mediastinală primară a ganglionilor mediastinali se bazează pe tehnici imagistice non invazive și pe tehnici minim invazive non chirurgicale și chirurgicale. Computer tomograf-ul reprezintă baza imagisticii în evaluarea și stadializarea cancerului bronho-pulmonar, dar singur nu are o acuratețe suficientă. Când nu există la dispoziție metode non-invazive, se recomandă asocierea unei metode chirurgicale, cu excepția stadiului I sau cu ganglioni mediastinali sub 1 cm diametru. Tehnicile invazive non chirurgicale sunt completate de tehnicile chirurgicale minim-invazive pentru generarea unui diagnostic cito-histologic.

## **PARTEA A III-A - METODE ACTUALE DE EVALUARE A MEDIASTINULUI**

### **CAP. V. Metode minim invazive non-chirurgicale**

Masele ganglionare sau tumorale se învecinează cu pereții organelor luminale iar diferențierea lor de alte organe (plămân, inimă) sau vase sanguine se face cu ajutorul sondelor cu ultrasunete situate în vârful endoscopului.

Metodele non-chirurgicale permit, cu morbiditate și mortalitate reduse, cu o valoare predictivă pozitivă și valoare predictivă negativă mare, fără efectuarea unor spații virtuale, ci prin lumene și orificii preexistente (esofag, trahee, bronhii), introducea unor fibroscoape cu ace de puncție până în vecinătatea maselor adenopatice identificate inițial imagistic.

### **CAP. VI. Metode minim invazive chirurgicale**

Mediastinoscopia este metoda care permite inspecția și biopsierea ganglionilor mediastinali superiori. Ea reprezintă o tehnică chirurgicală minim invazivă care actualmente se folosește atunci când examinarea computer tomografică evidențiază ganglioni cu diametrul de peste 1 cm sau când este necesară o identificare a invaziei mediastinale, ca în cazurile T2-T3 cu localizare centrală sau tumori nediferențiate, ce nu necesită tratament chirurgical. Metoda este obligatorie la pacienții cu neoplasm bronho-pulmonar la care este necesar un tratament de inducție.

### **CAP. VII. Recomandări finale**

În prezența adenopatiilor mediastinale la examenul computer tomograf, se recomandă apelarea la metodele minim invazive non chirurgicale ca EUS și EBUS, care au acuratețe, valoare predictivă pozitivă și sensibilitate similare mediastinoscopiei, asigurând astfel o evaluare și stadializare inițială.

## **PARTEA SPECIALĂ**

### **PARTEA A IV-A - ROLUL METODELOR MODERNE IMAGISTICE ÎN DIAGNOSTICUL MASELOR ADENOPATICE MEDIASTINALE**

#### **CAP. VIII. MATERIAL ȘI METODĂ**

Studiul s-a desfășurat în cadrul Universității de Medicină și Farmacie din Craiova, Departamentul de Radiologie și Imagistică Medicală și Centrul de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie în perioada noiembrie 2009 – iunie 2013, având un caracter prospectiv.

Numărul total de pacienți cu mase adenopatică mediastinale incluși în studiu a fost de 388, aceștia fiind investigați atât clinico-biologic și radio-imagistic, cât și prin metode invazive non-chirurgicale (ecoendoscopie) și metode chirurgicale minim-invazive (mediastinoscopie), în vederea stabilirii diagnosticului, bilanțului de extensie, conduitei terapeutice și postterapeutice.

### **CAP. IX. STUDIU CLINICO-STATISTIC**

Distribuția maselor mediastinale identificate arată ponderea maselor mediastinale adenopatică cu un vârf maxim al prevalenței acestor tipuri de leziuni la grupele de vârstă de 51-60 și, respectiv, 61-70 de ani.

Repartiția pe sexe a lotului studiat a demonstrat incidența crescută a adenopatiilor tumorale la sexul bărbătesc față de sexul femeiesc.

### **CAP. X. STUDIU IMAGISTIC**

Examenul radiografic pulmonar a constituit examinarea de primă intenție la toate cele 388 de cazuri de mase mediastinale investigate imagistic. Au fost identificate mase care produc modificarea conturilor mediastinale și a liniilor de reflexie pleurală. Masele adenopatică mediastinale situate în interiorul conturilor mediastinale, precum și cele mascate de structuri anatomice normale sau alte formațiuni patologice, au scăpat diagnosticului radiografic.

Computer tomografia a fost realizată sistematic la toți pacienții investigați prin analiza imaginilor native și postcontrast, efectuarea unor reconstrucții multiplanare, 3D VRT și studii de bronhoscopie virtuală la cazurile care au necesitat protocoale particulare sau, o prelucrare suplimentară a imaginilor, determinată de natura patologiei identificate.

### **CAP. XI. STUDIU ECOENDOSCOPIC**

Studiul a cuprins un lot de pacienți la care un adenopatiile mediastinale tumorale au fost examinate atât ecoendoscopic, cu analiză calitativă și cantitativă elastografică, cât și examen ecoendoscopic cu puncție fină aspirativă (EUS-FNA) și examen imunocitochimic.

### **CAP. XII. STUDIU MEDIASTINOSCOPIC**

Un număr total de 147 de pacienți au fost supuși mediastinoscopiei în scopul diagnosticului maselor adenopatică, în cazul unor adenopatii izolate cu etiologie necunoscută sau a unor formațiuni tumorale pulmonare aparent fără determinări secundare adenopatică mediastinale.

Pacienții incluși în acest studiu au fost împărțiți în două loturi și anume, pacienți cu mase adenopaticice asociate unui neoplasm bronhopulmonar, aparent fără evidențierea determinărilor secundare ganglionare, și pacienți cu adenopatii izolate de etiologie necunoscută.

### **CAP. XIII. DISCUȚII**

Stadializarea corectă a pacienților cu cancer bronho-pulmonar se face prin evaluarea invaziei ganglionilor mediastinali și reprezintă cel mai important factor de prognostic, atunci când nu există metastaze la distanță.

Stadializarea ganglionilor mediastinali se bazează pe tehnici imagistice și pe tehnici minim invazive non-chirurgicale și chirurgicale, care rămân standardul de aur pentru determinarea prezenței ganglionilor mediastinali infiltrați tumoral.

### **CAP. XIV. CAZURI PARTICULARE – EXPERIENȚĂ PERSONALĂ**

Remediastinoscopia pune în evidență eficiența tratamentului oncologic și, implicit, atunci când mai sunt găsite celule neoplazice în ganglionii mediastinali, inutilitatea unei rezecții pulmonare cu intenție curativă oncologică.

Remediastinoscopia, deși mai dificilă tehnic decât prima mediastinoscopie efectuată înainte de tratamentul de inducție, oferă avantajul de a aduce material histologic ca martor al răspunsului la terapia oncologică.

Remediastinoscopia are caracteristici de performanță care o fac competitivă față de noile tehnici minim invazive nechirurgicale EBUS și EUS.

### **CAP. XV. CONCLUZII**

Pentru onfirmarea unui diagnostic de cancer bronho-pulmonar și de stabilire a tipului histologic, în prezența adenopatiilor mediastinale decelate la examenul computer tomograf, factorii determinanți în alegerea procedurii sunt sensibilitatea, posibilitățile de a efectua un anumit procedeu la pacientul respectiv și morbiditatea.

În acest context, rolul tomografiei cu emisie de pozitroni în stadializarea cancerului bronhopulmonar indică faptul că PET scan-ul este superior în confirmarea leziunilor diagnosticate la CT.

EUS-FNA este o metodă eficientă și sigură în evaluarea pacienților cu cancer bronho-pulmonar, fiind utilă și atunci când bronhoscopia nu a putut aduce material histopatologic. Folosirea EUS-FNA reduce necesitatea utilizării altor mijloace de stadializare, scăzând riscurile metodelor minim invazive chirurgicale.



## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Verhagen AT, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VCG, van der Wilt GJ. PET in staging lung cancer. *Lung Cancer* 2009;44:175-81.
2. Lardinois D, Weder W, Hany TF. Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2009;348:2500-7.
3. Holty JEC, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a metaanalysis. *Thorax* 2010;60:949-55.
4. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J Clin Oncol* 2010;23:8357-61.
5. Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;70:391-5.
6. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) nonsmall cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;131:1229-35.
7. Van Schil P, Van Der Schoot J, Poniewierski J, Pauwels M. Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012;37:281-5.
8. Micames CG, Douglas C, McCrory, et. al. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Non-small Cell Lung Cancer Staging. *Chest* 2007 131:539-548
9. Gonzalo V., Anthony L., Faisal M., D'Amico A. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 126:1900-1904
10. Jean Deslauriers, Jocelyn Grégoire. Clinical and Surgical Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest* 2010; 117:96-103.
11. Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. *Lung Cancer* 2009;48:85-92.
12. Witte B, Neumeister W, Huertgen M. Can endo-esophageal ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) replace mediastinoscopy în mediastinal staging of thoracic malignancies? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2007; 196:9
13. Bonadies J, D'Agostino RS, Ruskis AF, Ponn RB. Outpatient mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 106:686-688
14. Olsen PS, Stentoft P, Ellefsen B, Petterson G. Remediastinoscopy in the assessment of resectability of lung cancer. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2007; 11:661-3.
15. Meerschaut D, Vermassen F, Brutel de la Riviere A, Knaepen PJ, Van den Bosch JM, Vanderschueren R. Repeat mediastinoscopy in the assessment of new and recurrent lung neoplasm. *Ann Thorac Surg* 2012; 53:120-2.