

Metodiche di stadiazione del mediastino nel tumore polmonare non a piccole cellule

Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer

Domenico Ferrigno, Gianfranco Buccheri

Dal “Cuneo Lung Cancer Study Group (www.culcasg.org), presso l’U.O. di Pneumologia, Azienda Ospedaliera “S.Croce e Carle”, 12100 Cuneo

Corrispondenza a:

Dr. Domenico Ferrigno
U.O. di Pneumologia
Ospedale "S. Croce e Carle", 12100 Cuneo
Tel.: 0171. 616733
Fax: 0171. 616724
e-mail: ferrigno@culcasg.org

This work is a partial translation of the article by *C. Lloyd and G. Silvestri, Cancer Control 2001, vol.8, N°4, 311-317* from its original language of publication by Dr.s Ferrigno and Buccheri who are responsible the translation and for any additional information included. Neither the authors *C. Lloyd and G. Silvestri* nor the H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Inc. has participated in or has responsibility for such translation.

Questo lavoro è una parziale traduzione dell’articolo scritto da *C. Lloyd and G. Silvestri, Cancer Control 2001, vol.8, N°4, 311-317*, a cura dei Dr.i Ferrigno e Buccheri che sono responsabili della traduzione e delle informazioni aggiuntive. Né gli autori *C. Lloyd and G. Silvestri* né H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Inc. hanno partecipato alla sua stesura o hanno responsabilità per tale traduzione.

Riassunto

Premessa. Lo scopo della stadiazione nel tumore polmonare non a piccole cellule (TPNPC), è quello di identificare i pazienti che potranno beneficiare di una resezione chirurgica radicale. Oggi, sono disponibili diverse metodiche di imaging ed altri esami meno invasivi che permettono di meglio definire l'estensione della malattia con conseguente miglioramento della decisione terapeutica. **Scopo e Metodi.** Questa revisione intende fare il punto sulle metodiche di stadiazione, incluso le tecniche convenzionali, le altre indagini meno invasive di stadiazione patologica e la stadiazione chirurgica. **Risultati.** La tomografia computerizzata da sola non è sufficientemente accurata per lo studio del mediastino rendendosi necessarie ulteriori e definitive indagini. La tomografia ad emissione di positroni, insieme alle tecniche biottiche che utilizzano l'agoaspirato transbronchiale o l'ultrasuono-endoscopia, ha tutte le potenzialità per migliorare l'accuratezza della stadiazione prima della decisione terapeutica. **Conclusioni.** Deve essere fatto ogni sforzo per discriminare accuratamente una lesione benigna mediastinica da una malattia maligna. Ulteriori ricerche volte a meglio definire il campo applicativo delle nuove tecniche di imaging e di stadiazione patologica meno invasive, potranno migliorare l'accuratezza della stadiazione pre-terapeutica del TPNPC.

Parole chiave: tumore polmonare non a piccole cellule, stadiazione, mediastino, trattamento, prognosi

Summary

Background. The goal of preoperative staging of non-small cell lung cancer (NSCLC) is to identify patients who will benefit from surgical resection. Various imaging and non invasive methods are now available to improve therapy decision making. **Methods.** The available methods are reviewed, including conventional methods, less invasive means of pathologic staging, and surgical staging. **Results.** Computed tomography alone is not sufficiently accurate to stage the mediastinum, and further definitive testing is usually indicated. Positron emission tomography, along with mediastinal biopsy techniques using transbronchial needle aspiration or endoscopic ultrasound, has the potential to improve the accuracy of pre-treatment staging. **Conclusions.** Every effort should be made to accurately discriminate between benign and malignant mediastinal disease. With further research on the proper roles of these new imaging modalities, they will become more widely used and will improve the accuracy of pre-treatment staging of NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer, staging, mediastinum, treatment, prognosis

Introduzione

Il carcinoma polmonare è la prima causa di morte tra tutti i tumori sia nell'uomo che nella donna. Nel 2001, le stime indicano che più di 169.000 persone negli Stati Uniti sono state colpite da un tumore polmonare e che 157.000 di queste ne sono morte (1). Il tumore polmonare non a piccole cellule (TPNPC), che racchiude gli istotipi epidermoide, adenocarcinoma e anaplastico a grandi cellule, rappresenta circa l'80% di tutti i tumori polmonari, mentre il tumore polmonare a piccole cellule incide per il restante 20%. Dopo la conferma istologica della neoplasia, la stadiazione rappresenta uno dei momenti più critici nella valutazione del paziente. Scopo della stadiazione è quello di valutare l'esatta localizzazione ed il diametro del tumore primitivo (fattore T), l'interessamento linfonodale mediastinico (fattore N), e la presenza di metastasi (fattore M). Ciò consente di stabilirne la resecabilità chirurgica. La miglior conoscenza della prognosi e le più recenti modalità di trattamento combinato hanno portato ad una costante revisione del TNM, che dopo una prima radicale modifica avvenuta nel 1986 (2) è stato ulteriormente aggiornato nel 1997 (3) (tab.1). Purtroppo, soltanto in un numero limitato di pazienti con TPNPC è possibile un'exeresi chirurgica potenzialmente curativa (4), in quanto solo il 30% dei pazienti al momento della diagnosi è in stadio Ia-IIb, stadi (3) che sono universalmente considerati operabili, senza ulteriore terapia adiuvante. I pazienti in stadio IIIa vengono considerati "bordeline" e quelli in stadio IIIb e IV vengono giudicati al di fuori di qualsiasi possibilità chirurgica. Storicamente la malattia locoregionale (stadio IIIa-b) è stata trattata con la radioterapia e/o chemioterapia. Recenti studi suggeriscono che in alcuni sottogruppi, la chirurgia può seguire il trattamento chemioterapico e/o radioterapico (terapia neoadjuvante) (5-8).

Il primo step per lo studio del mediastino è rappresentato dalla tomografia computerizzata (TC). Convenzionalmente un linfonodo è considerato patologico quando il suo diametro assiale più corto, in corso di TC, è >1 cm (9). Sfortunatamente la TC da sola non è sufficientemente accurata per lo

studio del mediastino, e la miglior definizione di questo parametro clinico necessita di ulteriori e definitive indagini, allo scopo di selezionare correttamente i casi effettivamente operabili, risparmiando un inutile intervento a coloro che si presentano con un tumore già troppo avanzato per essere radicalmente asportato.

Questa revisione intende esaminare le metodiche utilizzate nel corso degli ultimi 20 anni per lo studio mediastinico nel TPNPC, includendo le metodiche d'imaging (la TC, la risonanza magnetica nucleare, e le indagini di medicina nucleare in uso dagli anni '80 fino alla più recente tomografia ad emissione di positroni), e le tecniche di stadiazione patologica (la biopsia transbronchiale, l'ultrasuono-endoscopia, la mediastinoscopia e la mediastinotomia).

Metodiche di imaging

Tomografia computerizzata (TC)

La tomografia computerizzata è un esame radiologico che offre la possibilità di studiare su diversi piani, ma in particolare sul piano trasversale, le strutture anatomiche del torace. Le immagini ottenute con l'ausilio del mezzo iodato di contrasto permettono di valutare con sufficiente accuratezza la componente linfoghiandolare, vascolare e tutte le altre strutture mediastiniche del torace. Informazioni essenziali si possono ottenere anche per quanto riguarda la parete toracica, la colonna vertebrale e, ovviamente, il parenchima polmonare e la pleura (10). La tomografia computerizzata è la metodica radiologica normalmente utilizzata per lo studio del mediastino nei pazienti con tumore primitivo del polmone (tab.2). Lo studio dell'accuratezza della TC nella stadiazione del torace, tuttavia, ha fornito dati contrastanti, a causa della eterogeneità dei pazienti studiati e dell'impostazione degli studi. Una ormai datata meta-analisi di 42 studi di valutazione della TC toracica aveva documentato un'accuratezza media dell'80% (11). Tuttavia, dati più recenti, suggeriscono percentuali ancora più prudenti, intorno al 50-60% in U.S.A. e al 60-70% in

Europa ed in Giappone (12;13). Lo scopo principale di una stadiazione con TC, è quello di risparmiare, ai pazienti con malattia mediastinica, la morbidità derivante da metotiche di staging chirurgico. L'ingrandimento linfonodale intratoracico, è risaputo, può avere molte cause non neoplastiche, compresa la pregressa tubercolosi, l'istoplasmosi, le pneumoconiosi, la sarcoidosi o l'iperplasia reattiva in corso di polmonite/atelettasia secondaria alla stessa neoplasia. E' stato ripetutamente dimostrato che il 50-70% delle linfadenomegalie in aree polmonari sede di polmonite/atelettasia post-ostruttiva sono di natura reattiva. L'indagine microscopica, al contrario, può evidenziare la presenza di neoplasia in linfonodi anche di dimensioni normali. E' noto, a questo proposito, che il 3-14% di pazienti con linfonodi di diametro <1 cm alla TC può risultare inoperabile alla mediastinoscopia (14;15). Di contro, circa il 30% dei pazienti con slargamento mediastinico alla TC non presenterebbe malattia tumorale all'esplorazione chirurgica del mediastino (16). Per esemplificare, se tutti i linfonodi >1 cm fossero considerati metastatici, si rischierebbe di negare al 30% dei pazienti altrimenti resecabili la chirurgia con intento curativo. E' chiaro, pertanto, che non esiste una dimensione oltre la quale tutti i linfonodi possano essere assunti come maligni, o al di sotto della quale tutti possano essere considerati benigni (10).

Numerosi fattori possono influenzare e ridurre l'accuratezza della TC, come per esempio la localizzazione centrale di una neoplasia, la già ricordata presenza di una polmonite ostruttiva, e la concomitanza di una malattia granulomatosa (17). La localizzazione periferica della neoplasia può, al contrario, incrementare l'accuratezza della metodica (17).

Risonanza magnetica nucleare (RMN)

La risonanza magnetica nucleare (RMN) è una metodica che trova largo impiego nella patologia neurologica. Le immagini si ottengono sottoponendo il paziente ad un campo magnetico almeno 60.000 volte superiore a quello terrestre (18). Viene in genere utilizzata per la ricerca di metastasi midollari della colonna vertebrale, e per l'identificazione di lesioni molto piccole a livello

dell'encefalo, sospette per localizzazioni secondarie, quando la sola TC del cranio non è sufficiente a risolvere il problema diagnostico. In ambito toracico, la RMN è lievemente migliore della TC sia nella valutazione dei grandi vasi mediastinici che nello studio della parete toracica (18). Le due principali spiegazioni della sua miglior resa sono:

- a) l'eccellente contrasto tra tessuto tumorale e i tessuti molli propri della parete toracica;
- b) lo strato sottile di tessuto adiposo extrapleurico che può essere meglio evidenziato con la RMN di quanto non faccia la TC. Per invadere la parete toracica il tumore deve necessariamente attraversare questo strato di tessuto adiposo e la discontinuità della linea di tessuto adiposo può essere meglio apprezzabile alla più sensibile delle due tecniche.

Altre situazioni in cui la RMN potrebbe offrire utili informazioni aggiuntive sono:

- a) il sospetto interessamento della vena cava superiore, delle arterie polmonari centrali, del pericardio e del cuore;
- b) il tumore del solco superiore (Pancoast), per la valutazione di una sospetta infiltrazione del plesso brachiale, della colonna vertebrale adiacente o dei vasi sottoclaveari;
- c) lo studio dell'adenopatia ilare controlaterale, dove si sfrutta la migliore sensibilità della RMN nel rilevare le masse di tessuto molle nelle regioni ilari.

Le principali limitazioni di questa metodica, rispetto alla TC, riguardano il maggior tempo necessario per la sua esecuzione, il costo maggiore, la sua limitata risoluzione spaziale, e la sovrastima dei diametri linfonodali, dato che gli atti respiratori possono erroneamente indurre a considerare slargato un linfonodo laddove in realtà vi sono due linfonodi separati (19).

Tecniche di medicina nucleare (PET inclusa)

Le tecniche di medicina nucleare si basano sull'uso di diversi radiofarmaci in grado di sfruttare le caratteristiche morfofunzionali specifiche delle cellule tumorali quali la densità cellulare, la velocità di crescita, l'espressione antigenica, l'espressione recettoriale, l'attività metabolica. Negli ultimi 20

anni, sulla spinta degli iniziali entusiasmi derivanti dai risultati ottenuti con la ^{57}Co -bleomicina ed il ^{67}Ga , sono state studiate diverse nuove tecniche scintigrafiche (20). Fra queste, il ^{201}Tl ed il $^{99\text{Tc}}$ -sestamibi, gli anticorpi monoclonali radiomarcati e recentemente la PET (tab.3).

Le aspettative dei clinici, da sempre alla ricerca di un'indagine non invasiva capace di selezionare i vari sottogruppi di pazienti con diverso interessamento mediastinico e di limitare, perciò, il ricorso alle tecniche invasive, sono state, escludendo i risultati della PET, quasi sempre disattese (20). Le ragioni della eterogeneità dei risultati riportati in letteratura comprendono: la dose del tracciante, la metodica ed il tipo di strumentazione utilizzati, la localizzazione del tumore ed il tipo istologico, i diversi criteri di positività adottati dagli autori per definire la presenza o l'assenza di interessamento mediastinico, le procedure chirurgiche utilizzate per la conferma dei risultati scintigrafici. Il nostro gruppo, fin dagli anni '80, ha cercato di fornire un proprio contributo in questo campo. Il primo studio, pubblicato nel 1989 (24), aveva valutato la resa diagnostica del ^{67}Ga su una serie di 101 pazienti, ottenendo valori di sensibilità, specificità ed accuratezza, rispettivamente, del 58%, 89% e 77%. A cavallo degli anni '80-'90, l'entusiasmo derivante dalle possibili applicazioni dell'immunoscintigrafia (IS), che mira a rendere visibile il tumore mediante il legame in vivo tra specifici anticorpi marcati e gli antigeni associati al tumore, ci spinsero a seguire questo nuovo filone di ricerca (34-36). In un primo studio, condotto su 63 pazienti, la diagnosi di coinvolgimento mediastinico risultò corretta nel 85% dei casi utilizzando sia i riferimenti clinici che quelli patologici (34). Dati preliminari, riguardanti un successivo gruppo di 38 pazienti con esplorazione chirurgica del mediastino e teso a confrontare l'IS planare e la SPECT con la TC, evidenziarono un'accuratezza, rispettivamente, del 76%, 78% e 68% (differenza del 10% a favore della SPECT vs la TC) (35). I risultati definitivi di accuratezza delle tre metodiche di imaging, derivanti da 80 pazienti sottoposti a mediastinoscopia, mediastinotomia o toracotomia, sono stati però meno favorevoli per l'IS (rispettivamente, 76%, 74%, e 71%) (36).

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una tecnica d'imaging in grado di utilizzare appropriati modelli biochimici, stimati in modo quantitativo, quali il metabolismo regionale del glucosio e dell'ossigeno, il flusso ematico, la concentrazione di farmaci (37). Oltre ad una misura quantitativa, la PET può fornire immagini che riflettono la concentrazione del tracciante in una lesione. Per lo studio del metabolismo del glucosio, si utilizza la forma radiofarmaceutica 2-(18 F)

fluoro-2-deossi-D-glucosio (FDG), un analogo del glucosio, che entra nel normale metabolismo cellulare senza ulteriore fosforilazione da parte del sistema glicolitico, secondo il modello di Sokoloff (38). L'interpretazione delle immagini ottenute tramite PET si basa su un sistema integrato di analisi quantitative o semiquantitative (39), quali il rapporto differenziale dell'uptake ed il valore dell'uptake standard. La PET si differenzia dalla TC e dalla RMN perché riesce a riconoscere le cellule che si dividono rapidamente (come le cellule tumorali) nel contesto di altre cellule a basso indice di proliferazione come le cellule normali. Il potenziale vantaggio di questa metodica riguarda la possibilità di identificare minimi foci tumorali nei linfonodi di diametro normale, con la conseguente riduzione del numero delle procedure chirurgiche eseguite per una malattia non resecabile. La PET, nella valutazione della malattia mediastinica, ha evidenziato una sensibilità, specificità, ed accuratezza complessive rispettivamente di 89% (range 67-100), 92% (range 81-100), e 90% (range 78-100) (40) (tab.4). In un recente studio di confronto fra le tecniche standard di staging e la PET total body, il gruppo di Pieterman (41) ha trovato che, in 62 dei 102 pazienti esaminati, lo stadio di malattia era modificato dall'uso aggiuntivo della PET. In particolare, la sensibilità e specificità della PET sono state, rispettivamente, del 91% e 86% versus 75% e 66% della TC. Valk e collaboratori (42) hanno riportato i risultati della PET e della CT confrontati entrambi con i dati della stadiazione chirurgica di 76 pazienti. La sensibilità e la specificità della PET era, rispettivamente, 83% e 94% rispetto al 63% e 73% della TC. Il gruppo di Gupta (43) ha condotto uno studio sulla valutazione del diametro linfonodale. Gli autori hanno confrontato i linfonodi con diametro \leq o $>$ 1 cm mediante TC, PET, e sampling chirurgico. La PET, nei linfonodi $<$ 1 cm ha fornito una sensibilità e specificità del 97% e 82%. Occorre aggiungere, tuttavia, che alcuni lavori hanno evidenziato il rischio di risultati falsi positivi nei casi di processi infiammatori o malattie antraco-silicotiche (56;57).

Riassumendo, la PET appare più accurata rispetto alla classica TC nella valutazione del mediastino, in quanto basandosi su un incremento dell'attività metabolica piuttosto che sul solo diametro dei linfonodi, identifica la presenza di malattia anche nei linfonodi di diametro $<$ 1 cm. Il principale svantaggio è rappresentato dalla difficoltà della localizzazione anatomica della lesione. Ancora oggi, pertanto, la TC rimane necessaria per la maggior parte dei pazienti, perché integra l'informazione metabolica fornita dalla PET (56;58). Questa metodica, seppur giovane, ha oramai

evidenziato un utile rapporto costo-beneficio (59;60), anche se diverse variabili possono influenzarlo: 1) l'indice semiquantitativo può risentire dei livelli sierici del glucosio in corso di chemioterapia o di somministrazione di glucocorticoidi (61); 2) l'evidenziazione della lesione può dipendere dal suo diametro, dalla capacità di risoluzione della camera utilizzata e dal tempo di lettura (62); 3) la captazione del tracciante può verificarsi in diversi tipi di lesioni infiammatorie (57;63). Altri aspetti da tenere in considerazione riguardano il suo elevato costo e la sua possibile utilizzazione soltanto in centri ospedalieri di terzo livello (richiedendo la presenza di uno staff particolarmente addestrato nelle metodiche di medicina nucleare), l'uso di uno scanner speciale e la produzione in loco del radiotracciante.

Metodiche chirurgiche

Lo studio chirurgico del mediastino è spesso eseguito prima dell'intervento di resezione chirurgica. Storicamente tali procedure diagnostiche comprendono la mediastinoscopia e la mediastinotomia anteriore. La biopsia transbronchiale e le recenti metodiche con ultrasuoni (endobroncoscopia con ultrasuoni e l'ultrasuonoendoscopia transesofagea con aspirazione transbronchiale) rappresentano, oggi, delle metodiche di staging meno invasive a metà fra le tecniche di imaging e la stadiazione chirurgica. E' proprio da queste ultime indagini che inizieremo la revisione, per concludere con la mediastinoscopia e la mediastinotomia.

Biopsia transbronchiale con ago sottile (TBNA)

L'aspirazione transbronchiale con ago sottile mediante broncoscopio (TBNA) è una metodica ideata nel 1983 da Wang e Terry per il campionamento delle lesioni extrabronchiali (64). E' un'indagine diagnostica ampiamente in uso per lo studio delle malattie diffuse interstiziali del polmone con quadri istopatologici particolari, come la sarcoidosi. Molti ricercatori, oramai, ne

consigliano l'uso anche nella diagnosi dei carcinomi polmonari periferici (65). La sua esecuzione richiede la stessa preparazione di una broncoscopia e presenta bassi rischi di morbidità e mortalità. Durante l'esame, un ago sottile viene fatto passare lungo il canale del fibrobroncoscopio ed attraverso la parete della trachea o del bronco l'ago è introdotto, sotto il controllo fluoroscopico che assicura un corretto centraggio della sede da biopsiare, all'interno del linfonodo. Le stazioni linfonodali facilmente raggiungibili con buoni risultati comprendono le stazioni linfonodali paratracheali destre e le sottocarenali (66). Sebbene con maggior difficoltà, biopsie possono essere effettuate nei linfonodi paratracheali sinistri ed in quelli della finestra aortopolmonare. Sono disponibili in commercio sia aghi per prelievo di materiale citologico che aghi di calibro maggiore, forniti di mandrino, capaci di ottenere microfrustoli di tessuto idonei per un esame istologico (64;65;67). Il presupposto essenziale per l'applicazione della metodica è che il linfonodo o la massa mediastinica da campionare sia strettamente adiacente alle vie aeree, e che la biopsia preceda quella bronchiale per evitare il rischio di falsi positivi (possibilità di contaminazione da parte di cellule provenienti dalla lesione bronchiale). Un recente studio condotto dal gruppo di Harrow (68), ha evidenziato una sensibilità superiore al 57% ed una specificità del 99% per i linfonodi >1 cm. Nel 29% dei pazienti studiati, i risultati della TBNA hanno permesso di evitare ulteriori procedure chirurgiche, compreso l'intervento di toracotomia.

La TBNA, in conclusione, sembra offrire in mani esperte ottimi risultati in termini di sensibilità (40-80%), e, soprattutto, specificità (70-90%)(64-67;69). La presenza di un citopatologo, che in corso di esame possa esprimere un parere sulla validità del campione, incrementa la resa diagnostica della metodica. Il principale fattore limitante della TBNA è rappresentato dalla sua scarsa diffusione, e dalla necessità di un training particolare per gli operatori broncoscopici.

Endobroncoscopia con ultrasuoni (EBUS)

La prima applicazione endobronchiale degli ultrasuoni (EBUS) risale al 1992 (70). A partire dal 1999 la strumentazione, il cui costo oscilla tra 50.000-80.000 Euro, è disponibile in commercio. L'uso della EBUS sta così gradualmente entrando nella corrente pratica broncoscopia (71). La completa occlusione delle maggiori vie aeree non ne rappresenta una controindicazione, e la stessa occlusione dei bronchi principali non obbliga all'interruzione dell'indagine purchè le restanti zone anatomiche siano ben ventilate (70-72). Rispetto alle convenzionali metodiche d'imaging, l'EBUS sembra utile nell'individuare l'infiltrazione tumorale degli organi mediastinici ed in particolare della parete tracheale e dei bronchi principali. Nei casi di compressione estrinseca delle vie aeree, la metodica è in grado di differenziare tra anomalie vascolari, versamento pleurico o strutture solide, come nel caso di linfonodi mediastinici (73). Le sedi anatomiche linfonodali individuate con gli ultrasuoni, possono successivamente essere biopsiate mediante TBNA (74). Risultati preliminari su 242 pazienti sottoposti ad EBUS e successiva TBNA hanno permesso di pervenire ad una diagnosi in oltre 80% dei casi, senza dover ricorrere a mediastinoscopia o toracoscopia (75). Ulteriori studi prospettici, tuttavia, sono necessari per definire meglio le proprietà diagnostiche dell'EBUS nei confronti delle altre metodiche di staging mediastinico.

Ultrasuono-endoscopia transesofagea con aspirazione linfonodale (EUS/FNA)

L'ultrasuono-endoscopia transesofagea con agoaspirazione dei linfonodi mediastinici (EUS/FNA) rappresenta, oggi, uno degli aspetti più innovativi della valutazione della malattia mediastinica. Tale tecnica ha trovato iniziale applicazione nello studio eco delle neoplasie gastrointestinali, divenendo l'indagine di scelta per definire l'estensione ed il coinvolgimento linfonodale (76). L'ultrasuono ecografia fornisce delle accurate immagini di tutto il mediastino posteriore, compresi i linfonodi sottocarenali, aortopolmonari, e paraesofagei. Un iniziale studio condotto per esaminare alcuni tumori del mediastino, ha evidenziato un'accuratezza del 84% rispetto al 49% della convenzionale TC (77). I linfonodi sottocarenali, aortopolmonari, paraesofagei e del ligamento rappresentano le

sedi biopsiabili con tale metodica. Il gruppo di Silvestri (78) ha usato questa tecnica per esaminare 27 pazienti con riconosciuto o sospetto tumore polmonare. Dei 22 soggetti con slargamento dei linfonodi mediastinici alla TC, 16 ebbero un esito positivo al EUS e vi furono 15 conferme biotiche, mentre un paziente aveva uno stadio T4 non riconosciuto dalla TC. Degli 11 casi con biopsia negativa, 2 avevano micrometastasi all'intervento chirurgico. In altri 35 pazienti con sospetta neoplasia e broncoscopia non diagnostica, Fritscher-Ravens e coll. (79) pervennero alla diagnosi di malignità in 25 casi, in assenza di complicanze (96% di sensibilità della metodica). In 7 pazienti, la biopsia riguardava linfonodi con diametro <1cm, quando altre biopsie con altri strumenti sarebbero state difficoltose. Recentemente Laudaski e coll. (80), in 92 pazienti sottoposti a TC spirale, EUS e successivamente operati, hanno dimostrato una sensibilità, specificità, ed accuratezza della EUS/FNA rispettivamente, del 70%, 80,6%, e 77,2%.

I principali vantaggi dell'EUS/FNA, rispetto alle altre metodiche chirurgiche, sono rappresentati dai bassi costi e dalla bassa morbilità, oltre al fatto che non necessita di anestesia generale e può essere eseguita in corso di esofagogastroduodenoscopia. La tecnica permette di biopsiare linfonodi paraaortici e paraesofagei non accessibili o difficilmente raggiungibili con la mediastinoscopia. Nei confronti della più convenzionale TBNA offre la possibilità di visualizzare e biopsiare linfonodi di dimensioni <1 cm con apparente buona accuratezza. Di contro, i principali svantaggi sono rappresentati dall'impossibilità ad eseguire prelievi biotici nei linfonodi paratracheali destri e pretracheali, stante l'abbondante aria della trachea che blocca il segnale dell'ultrasuono, e dal fatto che soltanto pochi centri altamente specializzati sono in grado di eseguirla.

MEDIASTINOSCOPIA E MEDIASTINOTOMIA

La mediastinoscopia e la mediastinotomia rappresentano a tutt'oggi le tecniche di staging chirurgico più utilizzate per la valutazione del mediastino (4;81-84).

La **mediastinoscopia** è condotta attraverso un'incisione cervicale, con l'ausilio di uno strumento, il mediastinoscopio, con cui si accede alle strutture adiacenti la trachea, la carena e la vena cava superiore. Si ha così una visione diretta dei linfonodi paratracheali alti e bassi, pretracheali, ilari e carenali nella loro porzione più prossimale. La mediastinoscopia non può spingersi oltre l'estremo prossimale dei linfonodi sottocarenali (85).

La **mediastinotomia anteriore** si esegue tramite un'incisione toracotomica di minima a livello del secondo spazio intercostale bilateralmente e consente la valutazione dei linfonodi e delle neoplasie site nel mediastino anteriore: in particolare, è praticata per lo studio delle stazioni linfonodali paraaortiche e sottoaortiche (81;82;84). Nei pazienti con tumori del lobo superiore sinistro è un valido complemento alla mediastinoscopia cervicale, permettendo la palpazione digitale della fossa sottoaortica.

Restano fuori del raggio di azione di entrambe le tecniche i linfonodi sottocarenali posteriori, i paraesofagei e quelli del ligamento triangolare. Entrambe le procedure devono, inoltre, essere effettuate in anestesia generale con conseguente aumento dei costi ospedalieri (82).

È prassi comune ritenere normali i linfonodi mediastinici che presentano alla TC un diametro <1 cm. (nel loro asse più corto), probabilmente neoplastici quelli >2 cm (i linfonodi di diametro superiore a 2 cm hanno una probabilità del 95% di essere neoplastici), mentre in quelli il cui diametro è compreso tra 1 e 2 cm. la diagnosi resta dubbia. Tuttavia, come già più volte sottolineato, anche un linfonodo di 1 cm alla TC può essere sede di micrometastasi, così come uno di 2 cm può risultare semplicemente reattivo o sede di patologie granulomatose. Prima dell'avvento della PET, vi era un consenso generale sul fatto che il riscontro di un mediastino normale ad un'indagine TC di elevata qualità (nessun linfonodo con diametro più corto >1 cm) potesse evitare la mediastinoscopia. Di contro, l'evidenza radiologica di linfonodi di diametro >1 cm oppure un tumore invadente il mediastino necessitavano l'esplorazione chirurgica mediastinica, stante ancora l'alta probabilità (quasi 50%) di reseccabilità della neoplasia. Chiaramente, ci sono delle condizioni in cui la probabilità che la biopsia mediastinica risulti negativa sono estremamente esigue. In tali

condizioni, il chirurgo può considerare il reperto TC di estese linfadenopatie una controindicazione sufficiente alla resezione chirurgica. Questi casi dovrebbero essere l'eccezione alla regola generale secondo la quale l'individuazione di metastasi linfonodali mediastiniche alla TC debba essere corroborata dalla conferma patologica. La mediastinoscopia, in genere, è una procedura sicura, con mortalità quasi nulla e complicanze molto rare, manifestando una sensibilità ed una specificità rispettivamente di 87% e 100% (4;81-84). E' stato riportato un tasso di mortalità dello 0.2% ed una morbilità del 1.5%. La complicanza più frequente è l'emorragia, che raramente necessita di toracotomia, seguita dallo pneumotorace, che a volte può richiedere il posizionamento di un drenaggio. Complicanze più rare sono la paralisi delle corde vocali, le infezioni della ferita, la mediastinite, la perforazione dell'esofago e la disseminazione di cellule tumorali (84).

Conclusione

A conclusione di questa breve revisione, occorre sempre più ribadire il concetto che non può essere negato a nessun paziente l'intervento chirurgico curativo senza la conferma della diffusione mediastinica della malattia. La possibilità per i clinici di poter usufruire di sempre più nuove metodiche di imaging e di "sampling" chirurgico offre indubbiamente maggiori e più validi elementi per una miglior valutazione di estensione della malattia e, conseguentemente, per una migliore strategia terapeutica. I dati della letteratura confermano, in particolare, la capacità predittiva negativa della PET, tanto da poter far affermare a molti che i pazienti con PET negativa possano essere operati senza ulteriori indagini (56). Al contrario i risultati positivi devono obbligatoriamente essere confermati da ulteriori indagini (mediastinoscopia, TBNA, EUS/FNA) proprio per escludere possibili falsi positivi. Fra le indagini chirurgiche, fermo restando i dati consolidati della mediastinoscopia, la TBNA offre il vantaggio di poter meglio definire l'interessamento dei linfonodi paratracheali destri o sottocarenali, mentre l'EUS/FNA permette lo

studio dei linfonodi paraesofagei ed aortopolmonari $<1\text{cm}$, non altrimenti raggiungibili. Un possibile algoritmo per la stadiazione del mediastino basato sul diametro e la sede dei linfonodi è dato dalla fig. 1.

BIBLIOGRAFIA

1. Greenlee, R. T., Hill-Harmon, M. B., Murray, T. Cancer statistics,2001. *CA Cancer J.Clin.* 51, 15-37.
2. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89 (Suppl):225S-33S.
3. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer [see comments]. *Chest* 1997;111:1710-1717.
4. Goldstrow P. The practice of cardiothoracic surgeons in the perioperative staging of non-small cell lung cancer. *Thorax* 1992;47:1-2.
5. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Cantó A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazàbal A, Canela M, Ariza A, Skàcel Z, Morera-Prat J, Abad A. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine* 1994;330:153-158.
6. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB, Jr., Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, McGavran M, Atkinson EN, Hong WK. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1994;86:673-80.
7. Rosell, R., Font, A., Pifarre, A. The role of induction (neoadjuvant) chemotherapy in stage IIIA NSCLC. *Chest* 1996; 109: 102S-106S.
8. Roth, J. A., Atkinson, E. N., Fossella, F., Komaki, R., Ryan, M. B., Putnam, J. B. Jr, Lee, J. S., Dhingra, H., De Caro, L., Chasen, M., and Hong, W. K. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21:1-6.

9. Glazer, G. M., Gross, B. H., Quint, L. E. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am.J Roentgenol.* 1985;144: 261-265.
10. Colice GL. Chest CT for known or suspected lung cancer. *Chest* 1994;106:1538-50.
11. Dales RE, Strak RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1990;141:1096-1101.
12. Armstrong P. Preoperative computed tomographic scanning for staging lung cancer. *Thorax* 1994;49:941-943.
13. Mori K, Yokoi K, Saito Y, Tominaga K, Miyazawa N. Diagnosis of Mediastinal Lymph Node Metastases in Lung Cancer. *Jpn.J.Clin.Oncol.* 1992;22:35-40.
14. Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:96S-103S.
15. Staples, C. A., Muller, N. L., Miller, R. R. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinocopy. *Radiology* 1988;167: 367-372.
16. Whittlesey D. Prospective computed tomography scanning in the staging of bronchogenic cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1988;95:876-882.
17. Patz EFJ. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest* 2000;117:90S-5S.
18. Bittner RC, Felix R. Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state of the art. *The European Respiratory Journal* 1998;1392-1404.
19. Naidich DP, Muller NL, Zerhouni EA. Computed Tomography and Magnetic Resonance of the Thorax, 3rd ed ed. Philadelphia,PA: 1999.

20. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Applicazioni cliniche delle metodiche scintigrafiche nella diagnosi e nello staging del tumore polmonare. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 1997;12:216-229.
21. Alazraki NP, Ramsdell JW, Taylor A. Reliability of gallium scan, chest radiography compared to mediastinoscopy for evaluating mediastinal spread in lung cancer. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1978;117:415-420.
22. Waxman AD, Julien PJ, Brachman MB, Tanasescu DE, Ramanna L, Birn Baum F, Berman DS, Koerner SK. Gallium scintigraphy in bronchogenic carcinoma. The effect of tumor location on sensitivity and specificity. *Chest* 1984;86:178-183.
23. McKenna RJ, Haynie TP, Libshitz HI, Mountin CF, McMurtrey MJ. Critical evaluation of the gallium-67 scan for surgical patients with lung cancer. *Chest* 1985;87:428-431.
24. Buccheri G, Vola F, Ferrigno D, Curcio A. Yield of total body GA-67 scintigraphy in the staging of non-small cell lung cancer. *Tumori.* 1989;75:38-42.
25. Salvatore M, Carratu L, Porta E. Thallium-201 as a positive indicator for lung neoplasms: preliminary experiments. *Radiology* 1976;121:487-488.
26. Sehweil AM, McKillop JH, Milroy R, Sayed MA, Ziada G, Banham SW, Davdson HG, Ragib A, Omar YT, Abdel-Dayem HM. Tl-201 scintigraphy in the staging of lung cancer, breast cancer and lymphoma. *Nucl.Med.Commun.* 1990;11:263-269.
27. Tonami N, Yokoyama K, Taki J, Shuke N, Kinuya S, Nakajima K, Michigishi T. Preoperative assessment for mediastinal involvement of lung cancer using Tl-201 SPECT. *The Journal of Nuclear Medicine* 1991;32:961-967.

28. Matsuno S, Tanabe M, Kawasaki Y, Satoh K, Urrutia AF, Ohkawa M, Maeda M. Effectiveness of planar image and single photon emission tomography of thallium-201 compared with gallium-67 in patients with primary lung cancer. *European Journal of Nuclear Medicine* 1992;19:86-95.
29. Ragheb AM, El-Gazzar AH, Ibrahim AK, Higazi E, Mohannadi S, El-Saleh K., Omar YT, Abdel-Dayem H.M. A comparative study between planar Gallium-67 (Ga-67), Thallium-201 (Tl), chest x-ray (CXR) and x-ray CT (CT) scans in inoperable non-small cell carcinoma of the lung (NSCLC). *European Journal of Nuclear Medicine* 1993;20, 838 (abstract).
30. Le Bouthiller G, Taillefer R, Lambert R, Bavaria G, Duranceau A, LaFontaine M, Pellerin K, Leveille J. Detection of primary lung cancer with Tc-99m SestaMIBI. *The Journal of Nuclear Medicine* 1993;24:140P (abstract).
31. Aktolun C, Bayhan H, Pabuccu Y, Bilgic H, Acar H, Koylu R. Assessment of tumour necrosis and detection of mediastinal lymph node metastasis in bronchial carcinoma with technetium-99m sestamibi imaging: comparison with CT scan. *European Journal of Nuclear Medicine* 1994;21:973-979.
32. Chiti A, Maffioli LS, Infante M, Grasselli G, Incarbone M, Gasparini MD, Savelli G, Bombardieri E. Assessment of mediastinal involvement in lung cancer with technetium-99m-sestamibi SPECT. *The Journal of Nuclear Medicine* 1996;37:938-942.
33. Riva P, Moscatelli G, Paganelli G, Benini S, Siccardi A. Antibody-guided diagnosis: an Italian experience on CEA-expressing tumours. *International Journal of Cancer* 1988;42 (suppl 2):114-120.

34. Buccheri G, Biggi A, Ferrigno D, D'Angeli B, Vassallo G, Leone A, Taviani M, Comino A. Imaging lung cancer by scintigraphy with Indium-111 labeled F(ab')₂ fragments of the anticarcinoembryonic antigen monoclonal antibody FO23C5. *Cancer* 1992;70:749-759.
35. Buccheri G, Biggi A, Ferrigno D, Leone A, Taviani M, Quaranta M. Anti-CEA immunoscintigraphy might be more useful than computed tomography in the preoperative thoracic evaluation of lung cancer. A comparison between planar immunoscintigraphy, single photon emission computed tomography (SPECT), and computed tomography. *Chest* 1993;104:734-742.
36. Buccheri G, Biggi A, Ferrigno D, Quaranta M, Leone A, Vassallo G, Pugno F.. Anti-CEA immunoscintigraphy and computed tomographic scanning in the preoperative evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Thorax* 1996;51:359-363.
37. Jacobson HJ. Application of positron emission tomography in the heart. *The Journal of the American Medical Association* 1988;259:2438-2445.
38. Sokoloff L, Reiviech M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M. The (14C)-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J.Neurochem.* 1977;28:897-916.
39. Abdel-Dayem HM, Scott A, Macapinlac H, Larson S. Tracer imaging in lung cancer. *European Journal of Nuclear Medicine* 1994;21:57-81.
40. Coleman RE. PET in lung cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 1999;40:814-820.
41. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, Fidler V, Pruijm J, Groen HJ. Preoperative Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Positron-Emission Tomography. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:254-261.

42. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM. Staging of non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Annals of Thoracic Surgery* 1995;60:1573-1582.
43. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph nodes lesions. *Chest* 2000;117:773-778.
44. Chin R, Jr., Ward R, Keyes JW, Jr., Choplin RH, Reed JC, Wallenhaupt S, Hudspeth AS, Haponik EF. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1995;152:2090-2096.
45. Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal nonsmall cell lung cancer with FDG PET, CT and fusion images. Preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994;191:371-377.
46. Patz EF, Jr., Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with ¹⁸F-FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1995;108:1617-1621.
47. Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, Dewan NA, Sunderland JJ. Mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996;111:642-648.
48. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, altro1, altro2, altro3 et al. The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparison study with x-ray computed tomography. *European Journal of Nuclear Medicine* 1996;23:741-747.
49. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, Von Schulthess GK, Weder W. Non-small cell lung cancer: Nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997;202:441-446.

50. Sazon DAD, Santiago SM, Hoo GWS, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M, Bland W, Williams AJ. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1996;153:417-421.
51. Vansteenkiste J, Stroobants SG, De Leyn PR. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. Leuven Lung Cancer Group. *Chest* 1997;112:1480-1486.
52. Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder Plassmann L, Reske SN. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by 18-FDG positron emission tomography (PET). *Thorax* 1997;52:438-441.
53. Bury T, Paulus P, Dowlati A. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *The European Respiratory Journal* 1996;9:2560-2564.
54. Weng E, Tran L, Rege S, Safa A, Sadeghi A, Juillard G, Mark R, Santiago S, Brown C, Mandelkern M. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2000;23:47-52.
55. Berlangieri SU, Scott AM, Knight SR, Fitt GJ, Hennessy OF, Tochon-Danguy HJ, Clarke CP, McKay WJ. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; *Suppl. 1*:S25-30.
56. Vansteenkiste J, Stroobants SG. The role of positron emission tomography with 18 F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology. *Eur.Respir.J* 2001;17:802-820.
57. Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. *The Journal of Nuclear Medicine* 1994;35:1647-1649.

58. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbeken EK, Nuyts JL, Maes FP, Bogaert JG, Leuven LCG. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? *European Journal of Nuclear Medicine* 1998.
59. Scott WJ, Shepherd J, Gambhir SS. Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: A decision analysis. *Annals of Thoracic Surgery* 1998;66:1876-1883.
60. Kotz D. HCFA expands Medicare coverage of PET. *The Journal of Nuclear Medicine* 1999;40:23N.
61. Langen KJ, Braun U, Kops ER, Herzog H, Kuwert T, Nebeling B, Feinendegen LE. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. *The Journal of Nuclear Medicine* 1993;34:355-359.
62. Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FCL, Bassa P, Wong WH, Yang DY, Endo K, Podoloff DA. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *The Journal of Nuclear Medicine* 1995;36:788-793.
63. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K, Iwata R, Ido T. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *The Journal of Nuclear Medicine* 1990;31:1927-1933.
64. Wang KP, Terry PB. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1983;127:344-347.
65. Gasparini S. Bronchoscopic biopsy techniques in the diagnosis and staging of lung cancer. *Monaldi.Arch.Chest Dis.* 1997;52:392-398.

66. Vansteenkiste J, Lacquet LM, Demets M, Deneffe G, Verbeken E. Transcarinal needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer. *The European Respiratory Journal* 1994;265-268.
67. Gasparini S, Zuccatosta L, Zitti P, Bichi SE, Ferretti M, Gusella P. Integration of TBNA and TCNA in the diagnosis of peripheral lung nodules. Influence on staging. *Ann.Ital.Chir.* 1999;70:851-855.
68. Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2000;161:601-607.
69. Turner JF, Wang KP. Staging of mediastinal involvement in lung cancer by bronchoscopic needle aspiration. *J.Bronch.* 1996;3:74-76.
70. Hurter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax* 1992;47:565-567.
71. Torrington KG. Bronchoscopy training and competency. How many are enough? *Chest* 2000;118:572-573.
72. Becker HD, Herth F. Endobronchial ultrasound of the airways and the mediastinum. In: Bolliger CT, Mathur PN. *Interventional Bronchoscopy. Progress in Respiratory Research*, vol.30 ed. Basel: Karger, 2000:80-93.
73. Herth F, Becker HD. Endobronchial ultrasound of the airways and the mediastinum. *Monaldi.Arch.Chest Dis.* 2000;55:36-44.
74. Burgers JA, Herth F, Becker HD. Endobronchial ultrasound. *Lung Cancer* 2001;34:S109-S113.

75. Becker HD, Herth F. Transbronchial Needle Biopsy (TBNA) guided by endobronchial ultrasound. In: Pisano M, Santo L. *Il Cancro del Polmone e il Mesotelioma Pleurico*, G.De Nicola Editore ed. Naples: 2002:81-86.
76. Tytgat GN, Tio TL. Esophageal ultrasonography. *Gastroenterol.Clin.North Am.* 1991;20:659-671.
77. Gress FG, Savides TJ, Sandler A. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small cell lung cancer: a comparison study. *Ann.Intern.Med.* 1997;127:604-612.
78. Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery* 1996;61:1441-1446.
79. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000;117:339-345.
80. Laudanski J, Kozlowski M, Niklinski J, Chyczewski L. The preoperative study of mediastinal lymph nodes metastasis in lung cancer by endoscopic ultrasonography (EUS) and helical computed tomography (CT). *Lung Cancer* 2001;34:123S-126S.
81. Unruh H, Chu-Jeng Chu CR. Mediastinal assessment for staging and treatment of carcinoma of the lung. *Annals of Thoracic Surgery* 1986;41:224-229.
82. Foster ED, Munro DD, Dobell ARC. Mediastinoscopy: a review of anatomical relationships and complications (collective review). *Annals of Thoracic Surgery* 1972;13:273-86.
83. Bowen TE, Zajtchuk R, Green DC, Brott WH. Value of anterior mediastinotomy in bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1978;76:269-271.

84. Ginsberg RJ. Evaluation of the mediastinum by invasive techniques. *Surg.Clin.North.Am.* 1987;67:1025-1035.
85. Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis.Chest* 1959;36:343-351.

Tab. 1 - Definizione del fattore linfonodale (N)	
Nx	L'interessamento dei linfonodi regionali non può essere valutato
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi loco regionali
N1	Metastasi ai linfonodi peribronchiali (stazioni 14-10) e/o ilari omolaterali (stazione 10), compresa l'estensione diretta del tumore
N2	Metastasi ai linfonodi mediastinici omolaterali (stazioni linfonodali 1-4, 8,9 a destra, e 1-6,8,9 a sinistra) e/o sottocarenali (stazione 7)
N3	Metastasi nei linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, e/o ai linfonodi scalenici e sovraclaveari (ipsi- e controlaterali)

I linfonodi intratoracici sono classificati come segue:

1. Medistinici alti (stazione 1)
2. Paratracheali alti (stazione 2)
3. Prevascolari e retrotracheali (stazione 3)
4. Paratracheali bassi, inclusi i linfonodi Azygos (stazione 4)
5. Subaortici, della finestra aorto polmonare (stazione 5)
6. Paraaortici (stazione 6)
7. Sottocarenali (stazione 7)
8. Paraesofagei (stazione 8)
9. Del ligamento polmonare (stazione 9)
10. Ilari (stazione 10)
11. Interlobari (stazione 11)
12. Lobari (stazione 12)
13. Segmentari (stazione 13)
14. Subsegmentari (stazione 14)

Tab. 2 - Requisiti tecnici minimi per un'adeguata indagine TC
Apparecchio TC di 3° o 4° generazione
Tempi di acquisizione per ciascun piano: 2 secondi o meno
Massimo spessore dei piani ed intervalli fra i piani: 10 mm
Area di scansione estesa dall'apice dei polmoni alle ghiandole surrenali
Immagini appropriate per il polmone ed il mediastino
Deve includere la parete toracica e le strutture muscoloscheletriche dorsali

Tab 3. Risultati di alcuni studi riguardanti le principali metodiche di medicina nucleare nella valutazione della malattia mediastinica nel TPNPC (PET esclusa)

Radiotracciante	Autori	N° di pazienti	Sensibilità (%)
⁶⁷ Gallio	Alazraki et al., 1978 (21)	25	100
	Waxmann et al., 1984 (22)	51	56
	McKenna et al., 1985(23)	75	23
	Buccheri et al., 1989(24)	101	58
²⁰¹ Tallio	Salvatore et al., 1976 (25)	43	87
	Schweil et al., 1990 (26)	71	17
	Tonami et al., 1991 (27)	29	76
	Matsuno et al., 1992 (28)	38	67
	Ragheb et al., 1993 (29)	70	10
^{99m} Tc-sestamibi Immunoscintigrafia con anticorpi monoclonali anti-CEA	Le Bouthiller et al., 1993 (30)	4	100
	Aktolun et al., 1994 (31)	38	100
	Chiti et al., 1996 (32)	47	91
	Riva et al., 1988 (33)	11	80
	Buccheri et al., 1992 (34)	63	85
	Buccheri et al., 1993 (35)	38	78
	Buccheri et al., 1996 (36)	80	74

Tab 4. Alcuni risultati della TC e della PET nella stadiazione mediastinica del TPNPC					
Autori	N° di pazienti	Sensibilità PET (%)	Specificità PET (%)	Sensibilità TC (%) Criteri diametro	Specificità CT (%)
Pieterman et al.(41)	102	91	86	75 (1 cm.)	66
Valk et al. (42)	74	83	94	63 (1 cm.)	73
Gupta et al (43)	54	97	82	68 (1 cm)	65
Chin et al. (44)	30	78	81	56 (1.5 cm.)	86
Wahl et al. (45)	23	82	81	64 (1 cm.)	44
Patz et al. (46)	42	83	82	43 (1 cm.)	85
Scott et al. (47)	62	100	98	60 (1 cm.)	93
Sasaki et al. (48)	29	76	98	65 (1 cm.)	87
Steinert et al. (49)	47	93	99	72 (0.7-1.1 cm.)	94
Sazon et al. (50)	37	100	100	81 (1 cm.)	56
Vansteenkiste et al.(51)	50	67 93*	97 97*	67 (1.5 cm)	63
Guhlmann et al. (52)	32	80	100	50 (1 cm.)	75
Bury et al. (53)	50	90	86	72 (1 cm.)	81
Weng et al (54)	50	73	94	73 (1 cm)	77
Berlangieri et al (55)	50	80	97	65 (1 cm)	90

Abbreviazioni : TC= tomografia computerizzata ; PET= tomografia ad emissione di positroni; * PET+CT

Fig. 1 - Possibile algoritmo per la stadiazione mediastinica del TPNPC

