

Le linee guida ACCP 2013 sulla diagnosi e gestione del tumore polmonare: riflessioni critiche

ACCP Guidelines 2013 on diagnosis and management of lung cancer: critical considerations



Loris Ceron (foto)
Laura Mancino
Lucio Michieletto
Andrea Zamperlin

Riassunto

Le linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) 2013 sulla diagnosi e gestione del tumore polmonare hanno introdotto alcune significative novità rispetto alla precedente versione del 2007, sulla base delle evidenze emerse dagli studi clinici prodotti negli ultimi anni. In particolare viene precisato il ruolo della PET (ritenuta non necessaria nello stadio cIA); viene sancito che in presenza di linfonodi mediastinici di dimensioni patologiche o captanti alla PET deve essere fatto ricorso ad una stadiazione invasiva, e che le metodiche endoscopiche ecoguidate (EBUS, EUS) rappresentano l'indagine di riferimento, prima delle metodiche chirurgiche; viene stabilito che nei tumori centrali o in stadio cN1 si deve procedere ad una stadiazione invasiva con tecniche ecoendoscopiche indipendentemente dal risultato di TC e PET; viene affermato che un risultato citologico negativo può in determinati casi essere sufficiente per inviare un paziente al chirurgo, e che il ricorso a tecniche chirurgiche di conferma deve essere fatto quando, dopo un risultato citologico negativo, il sospetto di localizzazioni mediastiniche rimanga elevato. Molti punti rimangono ancora in ombra nella attuale versione delle linee guida: non viene considerato il peso dell'istotipo sulla probabilità di diffusione a distanza; non si specifica in modo preciso quando una citologia negativa debba indurre a procedere con una metodica stadiativa chirurgica; si considerano di uguale peso la sede centrale di una neoplasia e la presenza di linfonodi ilari patologici. L'acume e l'esperienza clinica o il ricorso a modelli di previsione statistica possono contribuire ad operare le scelte più corrette nel percorso stadiativo.

Summary

American College of Chest Physicians (ACCP) Guidelines 2013 on diagnosis and management of lung cancer include some substantial innovations as compared to the previous 2007 version, on the basis of the evidences from the clinical trials of the last years. In particular, the role of PET is defined (which is not considered necessary in clinical stage IA); it is stated that any enlarged or PET positive lymph node must be sampled, and that ultrasound-guided needle techniques (EBUS, EUS) represent the first choice, over surgical techniques. It is established that in case of central or cN1 tumor a needle technique-based invasive staging must be performed, irrespective of TC or PET results; it is asserted that a negative cytologic result may be sufficient to decide a surgical treatment, while a surgical staging should be considered when the clinical suspicion of mediastinal node involvement remains high after a cytologic negative result. Many keypoints are still missing or not well defined in the present guidelines: no mention to the role of histology on the probability of tumor spreading; it is not precisely stated the threshold for deciding a surgical procedure after a negative cytology; identical prognostic value is attributed to central location of a tumor or to positive ipsilateral hilar nodes. Clinical acumen or expertise, or the use of statistical prevision models can support the correct clinical decision in staging path.

Introduzione

Nel maggio 2013 è stata pubblicata su *Chest* la terza edizione delle linee guida sulla diagnosi e sulla gestione del tumore polmonare, che sostituisce la versione del 2007. Essa è frutto di una revisione estesa e sistematica della letteratura e fornisce una interpretazione strutturata dei dati disponibili e una serie di raccomandazioni pratiche. Per quanto riguarda la stadiazione

ne, la stadiazione non invasiva e la stadiazione invasiva, che nella precedente edizione erano trattate separatamente, sono state ora riunite in un unico capitolo, data la crescente complessità del processo, che crea una sovrapposizione parziale di questi due approcci. In questa nuova versione delle linee guida alcune importanti novità sono state introdotte, in particolare sul ruolo della PET, che viene ritenuta non necessaria nello stadio cIA, e sul valore da

UOC Pneumologia, Ospedale dell'Angelo, ULSS 12 Veneziana, Mestre (VE)

Parole chiave

Linee guida ACCP • Stadiazione mediastinica • PET-TC • EBUS • EUS

Key words

ACCP guidelines • Mediastinal staging • PET-CT • EBUS • EUS

Ricevuto il 20-3-2016.

Accettato il 14-6-2016.



Loris Ceron
UOC Pneumologia,
Ospedale dell'Angelo
ULSS 12 Veneziana
via Paccagnella, 11
30174 Mestre (VE)
lorceron@gmail.com

attribuire ad un citoaspirato linfonodale negativo, ritenuto sufficiente per una decisione chirurgica a meno che il sospetto clinico di coinvolgimento mediastinico rimanga elevato a fronte di tale risultato.

Le attuali linee guida rappresentano un importante aggiornamento delle precedenti, anche se alcune questioni vengono lasciate senza risposta.

Le attuali linee guida rappresentano un importante aggiornamento delle precedenti, anche se tuttavia alcune questioni vengono lasciate senza risposta. In particolare, non viene dato valore al peso dell'istotipo, squamoso (SCC) verso adenocarcinoma (ADK), sul rischio di diffusione metastatica e sulle conseguenti scelte decisionali per la stadiazione; non si fa cenno al significato prognostico e alle implicazioni ai fini stadiali per i tumori che mostrino un contatto con la pleura, per quelli che presentino un SUV molto elevato e per gli adenocarcinomi con componente lepidica; non vengono date indicazioni in caso di noduli multipli nello stesso lobo o in lobi diversi e non si fa distinzione tra il tumore centrale ed il tumore cN1; infine, dopo una citologia negativa, non si precisa quale sia il livello soglia di sospetto di metastasi mediastiniche sopra il quale la stadiazione debba essere proseguita con metodiche chirurgiche.

Il presente documento offre alcune riflessioni critiche sulla terza edizione delle linee guida ACCP, limitatamente alla stadiazione mediastinica del tumore polmonare.

Il presente documento offre alcune riflessioni critiche sulla terza edizione delle linee guida ACCP, limitatamente alla stadiazione mediastinica del tumore polmonare.

Ruolo della PET

Cosa ci dicono le linee guida ACCP 2013¹

Nel paziente con tumore noto o sospetto e valutazione clinica sospetta per lesioni extratoraciche ma nessuna evidenza TC in tal senso, sono indicate ulteriori indagini di imaging (2.1.3). Nel paziente con valutazione clinica positiva e segni e sintomi di localizzazione in determinate aree, l'esecuzione di test mirati (es. radiografie di segmenti ossei o FNA di lesioni palpabili) può essere sufficiente. La PET trova indicazione elettiva nei pazienti potenziali candidati chirurgici, con clinica negativa, nei quali la TC non dimostri anomalie extratoraciche (3.1.1); nei tumori periferici in stadio cIA e nelle opacità *ground glass* la PET non è richiesta (*remark*).

Considerazioni

È necessario razionalizzare l'impiego della PET affinché essa possa rappresentare uno strumento utile ed economicamente vantaggioso; il suo uso indiscriminato, al di fuori di un preliminare giudizio sulla probabilità della presenza di lesioni secondarie, può generare un grande numero di falsi negativi e soprattutto falsi positivi, determinando così un fenomeno di *upstaging*², e inducendo di conseguenza ad eseguire ulteriori indagini costose ed inutili. Essa va pertanto preferibilmente riservata ai candidati chirurgici che non hanno segni clinico-radiologici di metastasi a distanza; qualora questi fossero invece presenti, dovrebbero essere preferenzialmente utilizzate indagini mirate di conferma e non la PET.

L'uso della PET senza un preliminare giudizio sulla probabilità della presenza di lesioni secondarie può generare un grande numero di falsi negativi e soprattutto falsi positivi.

Nello stadio cI con clinica negativa la probabilità che siano presenti metastasi a distanza è di circa 5%, mentre la frequenza di metastasi mediastiniche occulte in un T1 periferico senza linfonodi patologici alla TC è circa 9%¹³. Da queste premesse deriva la conclusione delle linee guida, per le quali nel tumore periferico in stadio cIA la PET non è necessaria.

Va tuttavia precisato che nell'ADK periferico prossimo a 3 cm (T1b) la probabilità di metastasi mediastiniche occulte dopo sola TC negativa è superiore a 10%^{4,5}, e il numero di falsi negativi è tale da rendere opportune una PET o una citologia, affinché il percorso stadiale sia vantaggioso anche sotto il profilo economico⁶. D'altronde in letteratura ci sono sufficienti evidenze a supporto dell'aumento del rischio di metastasi mediastiniche^{7,8} o dell'impatto negativo sulla sopravvivenza⁹ legato alle dimensioni del tumore.

Ulteriore prudenza è richiesta quando il tumore abbia coinvolto la pleura viscerale (anche scissurale), poiché questo comporta un rischio elevato di diffusione al mediastino, specie per l'istotipo ADK (circa 40%); la probabilità di metastasi mediastiniche in questi casi è fino a tre volte maggiore rispetto ai casi senza coinvolgimento pleurico^{5,10,11}. Anche in tale evenienza la PET dovrebbe quindi essere raccomandata. Dei due fattori di rischio appena ricordati (dimensioni del tumore e contatto pleurico) non viene fatta menzione nelle presenti linee guida ACCP.

La PET trova inoltre anche altre indicazioni, come nel paziente con sintomi generali suggestivi di malattia più estesa di quanto indicato dall'esame fisico e dalla TC².

Ruolo delle tecniche agoaspirative (EBUS-NA, EUS-NA, combinazione delle due tecniche)

Cosa ci dicono le linee guida ACCP 2013

a. Indicazioni legate alle caratteristiche dei linfonodi mediastinici

Una valutazione invasiva preoperatoria è indicata in caso di sospetto N2-N3 per un ingrandimento discreto dei linfonodi o per una positività della PET (in assenza di metastasi a distanza) (4.4.4.2). In questi casi è suggerita una tecnica citologica ecoguidata (EBUS-NA, EUS-NA o la combinazione delle due) prima del ricorso a tecniche chirurgiche (4.4.4.3). Nel caso in cui il sospetto clinico di interessamento linfonodale mediastinico rimanga elevato dopo una citologia negativa, dovrebbe essere utilizzata una tecnica chirurgica (es. mediastinoscopia o VATS).

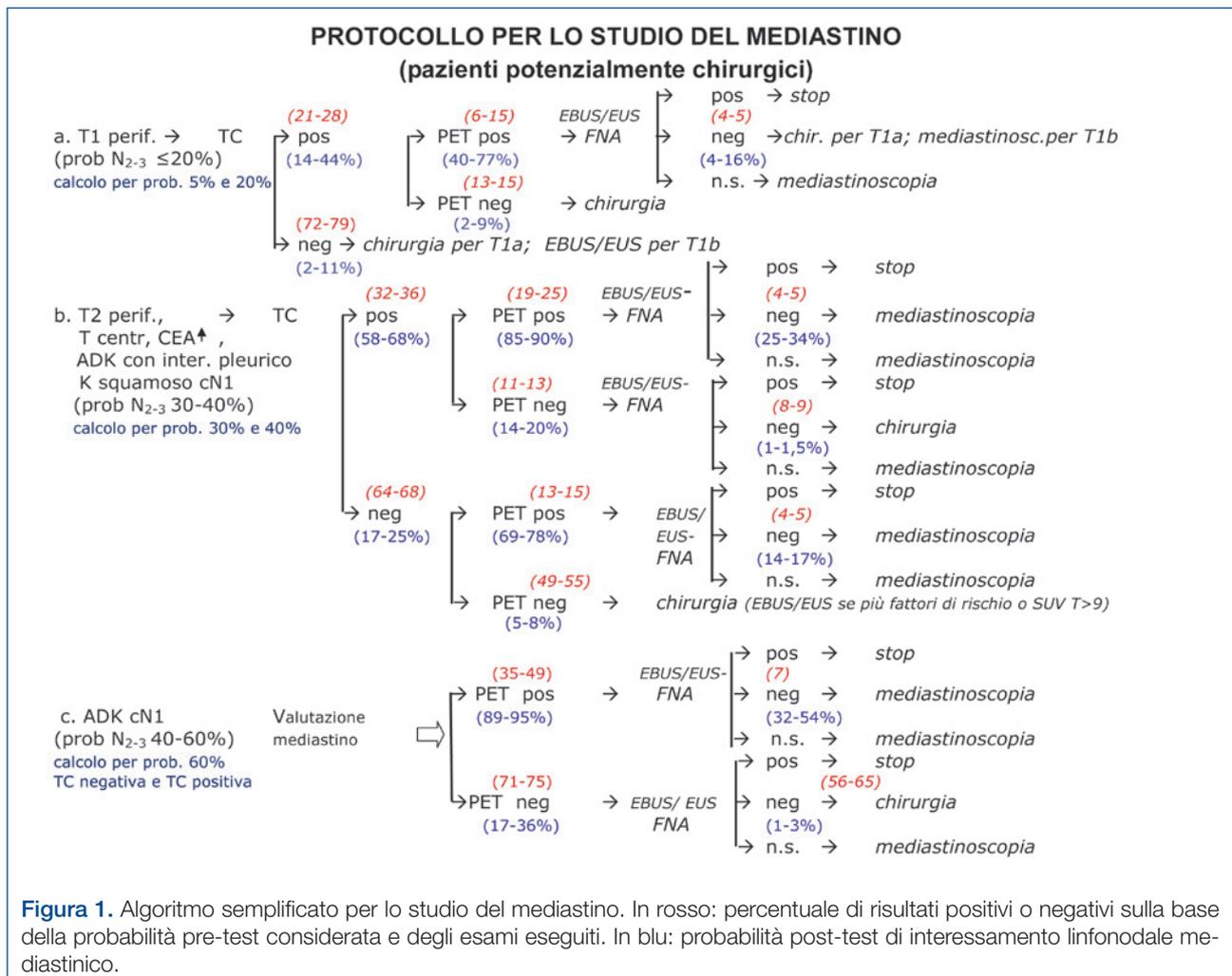
Considerazioni

Ogni positività della PET a carico di linfonodi deve essere verificata, non potendo in tal caso un paziente essere escluso dalla chirurgia, data la non trascurabile ricorrenza di falsi positivi²; qualora però la citologia raccolta da un linfonodo PET positivo risultasse negativa, le linee guida non precisano cosa fare, non specificando cosa si intenda con l'espressione *sospetto clinico elevato*, dal quale deriva il suggerimento a ricorrere ad una conferma chirurgica.

Ogni positività della PET a carico di linfonodi deve essere verificata, non potendo in tal caso un paziente essere escluso dalla chirurgia, data la non trascurabile ricorrenza di falsi positivi.

È peraltro evidente che una tecnica chirurgica come la mediastinoscopia deve essere impiegata in una rigorosa prospettiva di costo-beneficio, data l'invasività, i rischi potenziali ed i costi che ad essa sono collegati¹².

L'impiego di un modello statistico bayesiano (Figura 1), che valuta le probabilità residue di coinvolgi-



mento metastatico linfonodale dopo le varie indagini utilizzate⁴, ci permette di stabilire che, ad eccezione di un SCC T1a periferico, in tutti gli altri casi una citologia negativa su un linfonodo PET positivo, indipendentemente dalle sue dimensioni, obbliga a proseguire con una biopsia chirurgica, qualora si accetti per i candidati chirurgici un livello di probabilità post-test di localizzazioni secondarie inferiore a 10% (*test-treatment threshold*, citata in un recente lavoro di Ost¹³).

Una negatività PET su linfonodi ingranditi alla TC autorizza a procedere chirurgicamente nel tumore periferico di qualsiasi dimensione se l'istotipo è SCC, ma solo nei tumori più piccoli se l'istotipo è ADK.

Analogamente, una negatività PET su linfonodi ingranditi alla TC autorizza a procedere chirurgicamente nel tumore periferico di qualsiasi dimensione se l'istotipo è SCC, ma solo nei tumori più piccoli (indicativamente T1a) se l'istotipo è ADK; negli altri casi un linfonodo patologico alla TC richiede una verifica citologica anche se la PET è negativa.

Nel T2a periferico in assenza di linfonodi ilo-mediastinici ingranditi, la prevalenza di metastasi è circa 13%¹³, che corrisponde ad una probabilità pretest di circa 25%, assumendo per la TC valori di sensibilità e specificità rispettivamente di 0,60 e 0,80; la prevalenza è maggiore per l'ADK (circa 17%) rispetto al tumore squamoso (circa 8%). Nello stesso caso, la presenza di linfonodi mediastinici ingranditi eleva la probabilità di metastasi per l'ADK a oltre 50%; in una casistica che ha considerato pazienti con tumore cT2N0-1 studiati con sola TC, la prevalenza di localizzazioni N2 è stata del 24%¹⁴. Nel T2a periferico senza linfonodi patologici alla TC pertanto la chirurgia può essere raccomandata solo dopo una PET o una citologia negative, specie in caso di ADK.

Se la TC mostra linfonodi mediastinici ingranditi, una citologia negativa può essere considerata sufficiente nell'istotipo squamoso o negli adenocarcinomi periferici di piccole dimensioni (T1); negli adenocarcinomi di diametro > 3 cm è necessario anche il conforto di una PET negativa.

Nelle presenti linee guida, la *Transbronchial Needle Aspiration* (TBNA) "cieca" viene abbandonata come metodica stadiativa a favore delle tecniche ecografiche; questa posizione non appare del tutto corretta in quanto, se per una stadiazione sistematica (quando prevista) la TBNA convenzionale non può più essere considerata indagine di riferimento, per una stadiazione selettiva (quando sia sufficiente confermare o escludere metastasi in una stazione linfonodale con linfonodi di calibro patologico o captanti alla PET)¹⁵ la TBNA può e deve ancora essere utilizzata. La sua mancata menzione nelle presenti linee guida rappresenta dunque un messaggio non corretto.

b. Indicazioni legate alle caratteristiche del tumore

Nei tumori periferici in stadio cIA (TC e PET negative) non è richiesta la valutazione preoperatoria dei linfonodi (4.4.8.1).

La presenza di tumore centrale (situato nel terzo interno dei polmoni) o che abbia prodotto un interessamento dei linfonodi ilari rende relativamente elevata la probabilità di metastasi mediastiniche nonostante linfonodi di normali dimensioni (20-25%). È ragionevole considerare assieme pazienti con tumore centrale e quelli con interessamento N1, perché è difficile stabilire l'invasione N1 in caso di tumore centrale.

Una valutazione invasiva preoperatoria è indicata in caso di tumori centrali o di ingrandimento di linfonodi N1 con mediastino normale (dopo TC e PET) (4.4.6.1).

Considerazioni

La raccomandazione 4.4.8.1 crea parziale confusione rispetto al commento in calce alla già ricordata raccomandazione 3.1.1, secondo il quale nel tumore periferico cIA la PET non è richiesta. La presente raccomandazione, che afferma che nello stadio cIA con TC e PET negative non è richiesta ulteriore valutazione dei linfonodi, è pertanto pleonastica. La raccomandazione in questione è invece più appropriata quando applicata allo stadio cIB, come affermato nel paragrafo 4.4.7 immediatamente precedente, nel quale si riporta per il T2a una probabilità di localizzazioni mediastiniche di circa 13%, ridotta a meno del 4% in caso di PET negativa¹⁶.

Il suggerimento di procedere a studio invasivo del mediastino dopo TC e PET negative nei tumori centrali e in quelli N1 è basato su un unico studio multicentrico che non ha distinto le due situazioni cliniche¹⁷. È discutibile la motivazione che mette insieme tumori centrali e tumori N1 (impossibilità nel tumore centrale di escludere una invasione dei linfonodi ilari), in quanto è noto come il significato prognostico della invasione diretta di un linfonodo ilare da parte di una neoplasia sia molto diverso rispetto alla invasione per diffusione linfatica^{18 19}.

È discutibile mettere insieme tumori centrali e tumori N1: il significato prognostico della invasione neoplastica diretta di un linfonodo ilare è molto diverso rispetto alla invasione per diffusione linfatica.

Non vi è inoltre totale accordo in letteratura sulla definizione di "neoplasia centrale", talora intesa come lesione presente nel terzo interno dei polmoni¹²⁰, talora come lesione adiacente alle vie aeree centrali²¹ e neppure sul significato peggiorativo di una neoplasia centrale rispetto ad una periferica^{22 23}.

Al paragrafo 2.0 dell'articolo di Silvestri et al.¹ si afferma che nei tumori centrali o con interessamento dei

linfonodi ilari i falsi negativi della TC possono arrivare a 20-25% e che simili risultati può dare la PET; non viene però precisato quanti siano i falsi negativi se entrambe, TC e PET, risultino negative. Molta parte di letteratura, anche se esistono contributi discordanti, riporta inoltre una maggior frequenza di metastasi mediastiniche nell'ADK rispetto all'istotipo squamoso^{7 24 25}. È anche noto che la sensibilità della PET nel dimostrare localizzazioni mediastiniche di ADK è inferiore rispetto a quanto non lo sia nel carcinoma squamoso, e che quindi la frequenza di metastasi occulte è maggiore nell'ADK²⁶. In una serie di 291 pazienti con tumore polmonare inquadrato come stadio cI con sola TC, il riscontro complessivo (mediastinoscopia + toracotomia) di metastasi mediastiniche si è avuto in 45 casi (15%), ed è risultato triplo per l'adenocarcinoma rispetto al carcinoma squamoso²⁷. In un'altra casistica di 142 mediastinoscopie eseguite a Barcellona tra il 1994 ed il 2003 la frequenza di metastasi linfonodali mediastiniche è stata del 16,3% nei carcinomi squamosi, del 42,9% negli adenocarcinomi e del 45,5% nei tumori a grandi cellule¹⁷. Per tali ragioni appare opportuno distinguere il caso di ADK N1 (probabilità a priori di metastasi mediastiniche > 70%) dal carcinoma squamoso N1 (probabilità circa 30%)^{24 25}. Nel caso di un ADK in stadio clinico N1, la percentuale di metastasi mediastiniche dopo una TC negativa è superiore a 50%, e se anche una successiva PET risultasse negativa, tale percentuale rimarrebbe ancora elevata (> 25%), suggerendo in tale caso la necessità di una procedura invasiva (EBUS-EUS).

Nell'ADK in stadio N1, la percentuale di metastasi mediastiniche dopo TC negativa è > 50%; in caso di successiva PET negativa, tale percentuale rimarrebbe ancora elevata (> 25%), con necessità di procedura invasiva (EBUS-EUS).

Nell'ADK centrale (probabilità a priori di N2-3 di 50%) una TC negativa comporta una probabilità di falsi negativi di 36% e, qualora una successiva PET risultasse negativa, potremmo stimare una percentuale di falsi negativi superiore a 10%, valore che dovrebbe essere considerato ancora inaccettabile per una chirurgia senza altri accertamenti; diversamente, in caso di SCC centrale, TC e PET negative sul mediastino comportano un rischio di localizzazioni N2-N3 non superiore a 5%, autorizzando così l'avvio del paziente alla chirurgia.

Nelle presenti linee guida non viene fatto cenno ad altre condizioni nelle quali un accertamento invasivo del mediastino potrebbe essere opportuno dopo TC e PET negative [come nell'ADK che abbia contratto contatti con la pleura, nell'ADK con elevazione del CEA o nel tumore con un SUV elevato alla PET (> 8-9)]^{11 28-30}.

Conclusioni

Le attuali linee guida ACCP rappresentano un deciso passo in avanti rispetto alla precedente edizione del 2007; esse sono basate su una ampia revisione della letteratura e pertanto devono costituire un solido riferimento nei percorsi diagnostici e stadiativi del tumore polmonare.

Nonostante ciò, esse presentano ancora punti di debolezza o di incertezza di fronte ai quali la prudenza, l'esperienza clinica o l'ausilio di metodologie statistiche possono aiutare nelle scelte decisionali che coniughino in modo equilibrato e sostenibile l'esigenza di accuratezza con quella del risparmio di risorse.

A fianco dei molti punti di forza e solide raccomandazioni che da queste linee guida scaturiscono, si possono sottolineare i punti di incertezza o controversi:

1. l'istotipo del tumore deve, quando possibile, essere considerato nel bilancio della stadiazione, in quanto l'ADK si accompagna in genere ad una maggior probabilità di diffusione metastatica rispetto al carcinoma squamoso e ad una maggiore probabilità di falsi negativi della PET;
2. nello stadio cIA periferico una PET può essere evitata solo se l'istotipo è squamoso; in caso di ADK > 2 cm (e prudenzialmente quando l'istotipo non sia noto) è necessario far ricorso alla PET;
3. il contatto con la pleura (anche scissurale) comporta un rischio di diffusione al mediastino elevato (mediamente 3 volte maggiore) specie nell'istotipo ADK, anche quando il tumore sia periferico e di piccole dimensioni; tale elemento andrebbe quindi sempre attentamente valutato;
4. in presenza di linfonodi mediastinici ingranditi alla TC, una citologia negativa può essere considerata sufficiente solo per tumori periferici con istotipo SCC e solo con diametro fino a 2 cm se si tratta di ADK, in assenza di altri fattori di rischio (contatto pleurico, CEA elevato); in tutti gli altri casi è necessario disporre anche di una PET negativa. In altri termini quando PET e citologia sono negative, è sempre possibile procedere alla chirurgia senza ulteriori verifiche;
5. il caso di tumore centrale dovrebbe essere tenuto distinto da quello di tumore cN1. Nel primo caso una TC ed una PET negative possono essere sufficienti per escludere metastasi mediastiniche, specie nei tumori di piccole dimensioni e nell'istotipo squamoso;
6. non sono ancora disponibili dati precisi sulla condotta da tenere nella stadiazione mediastinica in presenza di noduli neoplastici multipli nello stesso lobo (T3) o in lobi diversi ipsilaterali (T4).

Bibliografia

1. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. *Methods for staging non-small cell lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines.* Chest 2013;143(5 Suppl):e211S-50S..

- 2 Ceron L, Mazzini R, Michieletto L, et al. *Proposta di utilizzo razionale della tomografia a emissione di positroni (PET) nella diagnosi e stadiazione del tumore polmonare non a piccole cellule*. *Rass Patol App Respir* 2007;22:43-53.
- 3 Freixinet Gilart J, García PG, de Castro FR, et al. *Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma*. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1641-3.
- 4 Ceron L, Michieletto L, Zamperlin A, Mancino L. *The challenge of mediastinal staging*. *European Oncology & Haematology* 2011;7:31-5.
- 5 Seok Y, Yang HC, Kim TJ, et al. *Frequency of lymph node metastasis according to the size of tumors in resected pulmonary adenocarcinoma with a size of 30 mm or smaller*. *J Thorac Oncol* 2014;9:818-24.
- 6 Ceron L, Mancino L, Michieletto L, Zamperlin A. *Approccio Bayesiano alla stadiazione mediastinica del tumore polmonare: analisi economica*. *Rass Patol App Respir* 2013;28:258-64.
- 7 Lee PC, Port JL, Korst RJ, et al. *Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg* 2007;84:177-81.
- 8 Veeramachaneni NK, Battafarano RJ, Meyers BF, et al. *Risk factors for occult nodal metastasis in clinical T1N0 lung cancer: a negative impact on survival*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:466-9.
- 9 Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. *The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer*. *J Thorac Oncol* 2015;10:990-1003.
- 10 Zhou Q, Suzuki K, Anami Y, et al. *Clinicopathologic features in resected subcentimeter lung cancer – status of lymph node metastases*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:53-7.
- 11 Takizawa T, Terashima M, Koike T, et al. *Lymph node metastasis in small peripheral adenocarcinoma of the lung*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:276-80.
- 12 Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, et al. *Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate*. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1185-9.
- 13 Saettele TM, Ost DE. *Multimodality systematic approach to mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer*. *Respirology* 2014;19:800-8.
- 14 Graham ANJ, Chan KJM, Pastorino U, Goldstraw P. *Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:246-51.
- 15 Detterbeck F, Puchalski J, Rubinowitz A, Cheng D. *Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer*. *Chest* 2010;137:436-42.
- 16 Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. *Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis*. *Clin Lung Cancer* 2012;13:81-9.
- 17 Fibla JJ, Molins L, Simon C, et al. *The yield of mediastinoscopy with respect to lymph node size, cell type, and the location of the primary tumor*. *J Thorac Oncol* 2006;1:430-3.
- 18 Marra A, Hillejan L, Zaboura G, et al. *Pathologic N1 non-small cell lung cancer: correlation between pattern of lymphatic spread and prognosis*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:543-53.
- 19 Fujimoto T, Cassivi SD, Yang P, et al. *Completely resected N1 non-small cell lung cancer: factors affecting recurrence and long-term survival*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:499-506.
- 20 Brooks DR, Austin JHM, Heelan RT, et al. *Influence of type of cigarette on peripheral versus central lung cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:576-81.
- 21 Verma A, Jeon K, Koh WJ, et al. *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of central lung parenchymal lesions*. *Yonsei Med J* 2013;54:672-8.
- 22 Mizushima Y, Yamashita R, Kusajima Y, Sugiyama S. *Prognostic comparison between peripheral and central types of squamous cell carcinoma of the lung in patients undergoing surgical resection*. *Oncol Rep* 2000;7:319-22.
- 23 Saito M, Furukawa K, Miura T, Kato H. *Evaluation of T factor, surgical method, and prognostic factors in central type lung cancer*. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:413-7.
- 24 Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, et al. *Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer*. *Thorax* 2008;63:526-31.
- 25 Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, Tsuchiya R. *Problems in diagnosis and surgical management of clinical N1 non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1682-5.
- 26 Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, et al. *Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer*. *Chest* 2009;135:1280-7.
- 27 Choi YS, Shim YM, Kim J, Kim K. *Mediastinoscopy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg* 2003;75:364-6.
- 28 Takamochi K, Nagai K, Suzuki K, et al. *Clinical predictors of N2 disease in non-small cell lung cancer*. *Chest* 2000;117:1577-82.
- 29 Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. *Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study*. *Chest* 2006;130:1791-5.
- 30 Maeda R, Isowa N, Onuma H, et al. *The maximum standardized 18F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography predicts lymph node metastasis and invasiveness in clinical stage IA non-small cell lung cancer*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:79-82.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.