

# Problematiche Diagnostiche del Carcinoma Broncopolmonare

## **Dr. Gianfranco Buccheri**

### *Abitazione:*

via Repubblica 10/c  
12018 Roccavione (CN)  
Tel.: 0171. 767195  
E-mail: [buccheri@gem.it](mailto:buccheri@gem.it)

### *Studio:*

Centro di Pneumonologia,  
Divisione di Pneumologia  
Ospedale "S. Croce e Carle"  
12100 Cuneo, Italy  
Tel.: 0171-441-777 oppure 0171-441-733  
Fax: 0171.441764 oppure 0171-441-733  
E-mail: [buccheri@culcasg.org](mailto:buccheri@culcasg.org)  
Internet: [www.culcasg.org](http://www.culcasg.org)

---

Facendo riferimento alla classificazione istopatologica corrente ([Tabella 1](#)), si distinguono almeno 4 entità patologiche di carcinoma bronco-polmonare: il carcinoma squamoso (o pavimentoso o spinocellulare), l'adenocarcinoma, il carcinoma a larghe cellule, ed infine il carcinoma a piccole cellule (o microcitoma). Trattandosi di terapia, le categorie si riducono sostanzialmente a due: il già citato carcinoma polmonare a piccole cellule (CPPC) e il carcinoma polmonare non a piccole cellule (CPNPC), che riunisce, sotto un'unica denominazione, tutti gli altri istotipi. In passato, si riteneva che tale distinzione avesse importanti giustificazioni biologiche, istogenetiche, e prognostiche, oltre che, naturalmente, terapeutiche. Oggi tale distinzione ha sicuramente un importante significato storico e conserva ancora una discreta validità per quanto attiene il trattamento. In altri campi (come, ad esempio, nella stadiazione e nell'uso della classificazione TNM), ha, invece, perso molto del suo iniziale valore. Ciò nonostante, le denominazioni di CPPC e CPNPC vengono ancora diffusamente utilizzate non solo nell'ambito della ricerca clinica, ma anche nella pratica corrente. Pertanto, in questo capitolo se ne farà uso frequente.

L'iter diagnostico del carcinoma polmonare si suddivide solitamente in due fasi, la fase diagnostica propriamente detta, seguita dalla valutazione della diffusione anatomica del tumore. Per completezza di trattazione, tuttavia, è ragionevole includere nell'iter diagnostico anche la fase della diagnosi precoce e le problematiche di screening.

La fase della diagnosi precoce o di screening prevede l'uso di accertamenti del tipo tomografia computerizzata (TC) elicoidale o spirale, broncoscopia a fluorescenza, es. citologico dell'espettorato o delle secrezioni bronchiali, eventualmente completato dalla ricerca di markers biologici (SCREENING).

La fase diagnostica vera e propria si esplica negli individui giunti all'osservazione clinica per sintomi evidenti, nei quali i primi accertamenti hanno fatto porre un sospetto di tumore del polmone. Consiste nella definizione della presenza del tumore e delle sue caratteristiche cito-istologiche (DIAGNOSI). L'ipotesi diagnostica può essere formulata sulla base degli elementi clinici e radiologici, ma è indispensabile una conferma istologica; fanno eccezione i casi per i quali non si preveda terapia alcuna (pazienti anziani o in condizioni generali scadute). La fase diagnostica (come anche la successiva valutazione dell'estensione di malattia) richiedono l'impiego razionale dei molti metodi oggi disponibili. Un approccio di tipo sequenziale prevede:

1. l'anamnesi e l'esame obiettivo,
2. l'esecuzione del radiogramma toracico,
3. il confronto con eventuali radiogrammi precedentemente effettuati,
4. la effettuazione di pochi semplici esami di laboratorio e dei marcatori tumorali,

5. l'esecuzione della fibrobroncoscopia e di eventuali altre tecniche biotiche per la definizione della natura della lesione.

Infine, allo scopo di impostare il programma terapeutico, occorre stabilire la diffusione anatomica, sia loco-regionale che sistemica, della neoplasia (STAGING). Per la valutazione dell'estensione di malattia, oltre l'approccio sequenziale già descritto, si utilizzano più specificamente:

1. esami di imaging,
2. ulteriori prelievi biotici ottenuti anche cruentamente.

Di seguito verrà discusso il valore dello screening, come arrivare alla conferma diagnostica di neoplasia, come effettuare la valutazione dell'estensione di malattia. Infine, verranno prese singolarmente in esame le principali tecniche diagnostiche e di staging.

## Diagnosi precoce (Screening)

Sebbene lo screening di massa per il cancro del polmone non sia tuttora raccomandato da alcuna organizzazione scientifica internazionale ([Tabella 2](#)), vi è certamente un enorme interesse intorno a questo argomento (1-4), anche a seguito della forte pressione recentemente esercitata da gruppi di pazienti organizzati, soprattutto negli Stati Uniti (5).

In generale, perché un programma di screening si riveli efficace, è necessario che siano soddisfatte alcune condizioni. In particolare, il test utilizzato per lo screening deve essere:

1. Semplice e alla portata di ogni laboratorio
2. Poco costoso
3. Altamente sensibile
4. Sufficientemente specifico

La malattia per la quale si implementa lo screening, infine, deve essere curabile efficacemente SOLO nelle sue fasi precoci.

Per lo screening del cancro del polmone (una malattia che corrisponde perfettamente alle caratteristiche richieste) i tests che soddisfano le condizioni su esposte sono la radiografia standard del torace e più recentemente la TC spirale, oltre all'esame dell'escreato.

La prima verifica sperimentale dell'efficacia di un programma di screening viene perseguita attraverso studi longitudinali, non controllati. Il passo successivo consiste nell'implementazione di studi randomizzati e controllati, in quanto l'interpretazione degli studi osservazionali presenta seri limiti [i cosiddetti "Lead-time bias", "Lenght-time bias", "Overdiagnosis bias" (6-8)]. In pratica, è richiesta la dimostrazione di una significativa riduzione della mortalità specifica, non essendo sufficiente l'allungamento della sopravvivenza dei soggetti affetti, scoperti mediante screening (6;7).

I primi ormai classici studi di screening per il tumore del polmone furono pubblicati negli anni '50. Si trattava del *Philadelphia Pulmonary Neoplasm Reaserach Project*, del *Veterans Administration Trial*, del *Tokyo Metropolitan Governament Study*, del *South London Lung Cancer Study*. Tutti e quattro erano studi non-controllati e non-randomizzati, e non evidenziavano chiari benefici se non per un prolungamento della sopravvivenza dei casi affetti (7). Seguirono 2 studi controllati, ma non ancora randomizzati, il *North London Cancer Study*, nell'anno 1959, e l'*Erfurt County Study*, nell'anno 1972 (7). Anche questi studi non erano conclusivi. Nella popolazione sottoposta a screening, in entrambi gli studi, si osservava infatti un aumento dei tumori diagnosticati precocemente, un aumento dei casi operati, ed un aumento della durata della sopravvivenza dei casi diagnosticati precocemente; tuttavia, non era provata la riduzione di mortalità globale (7). Fu attesa, pertanto, con grande interesse la conclusione, alla fine degli anni '70, di 3 studi fondamentali, tutti randomizzati e controllati, promossi dal NCI, e noti come:

1. *The Johns Hopkins Lung Project* (7)
2. *The Memorial Sloan-Kettering Lung Project* (7;9)
3. *The Mayo Lung Project* (7;10)

cui si aggiunse il *Czech Study on Lung Cancer Screening* (7;11).

In una popolazione di circa 10,000 soggetti ad alto rischio (uomini di età superiore ai 45 anni, forti fumatori), in ognuno dei 3 centri americani considerati, lo 0.73% dei casi ebbe una diagnosi di carcinoma polmonare al momento dello screening iniziale. Il tasso di diagnosi di tumore nel gruppo sottoposto a screening fu del 5,5 per 1000 per anno, in confronto al 4,3 per 1000 per anno, del gruppo di controllo. Il tasso di operabilità era più elevato nel gruppo di studio (46%) in confronto a quello dei controlli (32%), ma le morti per carcinoma polmonare risultarono essere percentualmente sovrapponibili nei due gruppi. In effetti, nessuno dei 3 centri partecipanti allo studio del NCI dimostrò un miglioramento della sopravvivenza complessiva in conseguenza dello screening, né furono individuati sottogruppi di pazienti che potessero trarne beneficio.

Vi sono alcune altre interessanti informazioni che si possono trarre dai “Lung Projects” (7):

1. Il 50% circa dei pazienti scoperti dalle procedure di screening erano già sintomatici prima del successivo controllo.
2. Alcuni dei pazienti con lesioni tumorali molto piccole erano già metastatici.
3. Non si osservò una migrazione di stage (dagli stadi avanzati –pressoché uguali di numero- a quelli meno avanzati –effettivamente aumentati): “overdiagnosis”?

Recentemente, sono state mosse numerose critiche ai “Lung Projects” riguardanti l’analisi statistica, la contaminazione del campione, ed alcuni possibili bias inerenti il disegno di studio.... Certamente la maggiore critica riguarda le tecnologie utilizzate, che sono ovviamente obsolete se confrontate a quelle attuali (12).

Per questa ragione, sono stati lanciati diversi nuovi progetti di screening basati sulle nuove tecnologie ed, in particolare, sulla TC spirale. Di alcuni, i dati di prevalenza sono già stati pubblicati. Si tratta degli studi noti come o sponsorizzati da:

1. *National Cancer Center Hospital, Japan (NCCHJ)* (3)
2. *Shinshu University, Japan (SUJ)*(13)
3. *Early Lung Cancer Action Project, USA (ELCAP)* (14;15)
4. *Mayo Clinic, USA (Mayo)*(2)

i cui primi risultati sono riassunti in Tabella 3. Ovviamente mancano dati maturi, per trarre conclusioni definitive circa la reale efficacia dello screening, anche se è già evidente la presenza confondente, in certe regioni del mondo assai significativa (2), dei noduli benigni. Ciò rende comunque complessa la valutazione diagnostica della natura del nodulo.

L’interesse per lo screening non è per nulla scemato in questi anni, anzi nuovi progetti vengono continuamente alla luce. Fra questi, appare particolarmente interessante l’*ACRIN study* (Radiology, 213:641, 1999), sponsorizzato dall’American College of Radiology e dal National Cancer Institute, con un target di 7.000 persone a rischio ed un disegno dello studio multicentrico, randomizzato e controllato. Lo studio dovrebbe essere in grado di determinare una riduzione del 50% della mortalità dovuta a tumore del polmone ed è prevista una possibile estensione a 88.000 partecipanti (il che consentirebbe di riconoscere una riduzione del solo 20% della mortalità).

Due sono le conclusioni che ragionevolmente possono essere tratte dal quadro su esposto e precisamente:

1. non vi sono tutt’ora dati scientifici certi, che “obbligano” le autorità sanitarie ad imbarcarsi negli investimenti miliardari che sono necessari per effettuare programmi di screening di massa, al di fuori di ben disegnati e ponderati progetti di ricerca. Utilizzando le parole recentemente usate da Edward F. Patz, potremmo dire: “...Non vi sono scorciatoie nel processo scientifico...Troppo spesso nuovi approcci, presunti superiori, sono entrati prematuramente nella pratica medica.....Nonostante l’attuale pressione verso un cambio della pratica clinica corrente, razionalità vorrebbe che si attendessero dati scientifici inequivocabili in tal senso...”,  
(Patz EF, *NEJM* 2000, 343: 1627)
2. nell’attesa di una risposta definitiva alla controversia, è possibile perseguire comunque l’obiettivo della diagnosi precoce:
  - a. ponendo la massima attenzione ai sintomi d’allarme nei soggetti a rischio,
  - b. educando la popolazione generale e gli operatori sanitari di primo livello a tenere alta l’attenzione rispetto alla possibilità di un cancro del polmone, e
  - c. attivando ambulatori specializzati per la diagnosi precoce...

A completamento del capitolo sullo screening, bisogna accennare al fatto che altri metodi di screening, di tipo non-radiologico, sono stati utilizzati, spesso in maniera complementare all'esame TC spirale. Si tratta dell'endoscopia a fluorescenza (16-18) e dello studio dei campioni di espettorato, lavaggio bronco-alveolare e biopsie bronchiali, analizzati per patterns anomali di immunohistochimica, mutazioni genetiche (es. p53 e K-ras), attività telomerasica, anormale metilazione del DNA, ecc. (16)

## Diagnosi di tumore

### Le caratteristiche radiologiche del tumore primitivo

#### *Tumori periferici*

Circa il 40% dei carcinomi bronchiali origina distalmente ai grandi bronchi segmentali e, nel 30% dei casi, l'unico reperto radiografico è una massa periferica (19). È raro che un carcinoma polmonare venga identificato alla radiografia del torace a meno che non abbia più di 1 cm di diametro, mentre la TC, grazie alla migliore risoluzione di contrasto, può evidenziare lesioni inferiori a 5 mm di diametro. La maggior parte dei carcinomi periferici del polmone assume una forma approssimativamente sferica od ovale, con margini irregolari e una o più propaggini che si irradiano nel polmone circostante fino anche alla pleura. Un segno frequente che indica una crescita irregolare fra le varie parti del tumore è la lobulazione. Tuttavia, l'aspetto radiologico può essere quanto mai vario. Talvolta, il tumore si presenta come un'opacità lineare singola che si congiunge alla pleura. Occasionalmente, si osserva una forma a manubrio o due noduli vicini l'uno all'altro. I tumori dell'apice polmone (tumori di Pancoast o tumori del solco superiore) possono apparire come un ispessimento della pleura apicale.

I noduli o le masse sopra descritte, anche quelle con margini molto irregolari, possono apparire con un bordo ben definito. Alcuni tumori periferici, in particolare l'adenocarcinoma ed il carcinoma bronchioloalveolare, possono mostrare invece un margine scarsamente definito simile a quello che si osserva nei processi broncopneumonici. L'escavazione nei carcinomi periferici è frequente. Si può osservare in tumori di qualsiasi dimensione ed è meglio visibile con la TC. Il carcinoma spinocellulare è l'istotipo che più facilmente si escava. Le pareti della cavità sono spesso irregolari e possono essere visibili all'interno delle nodulazioni tumorali. La parete della cavità è, di solito, relativamente spessa. Sono comuni i livelli idroarei. Di solito si ritiene che il broncogramma aereo sia una caratteristica dell'addensamento di tipo infettivo.

La calcificazione intratumorale è evidenziabile molto raramente con la radiografia convenzionale, mentre lo è più facilmente con la TC. Studi recenti hanno mostrato una calcificazione riconoscibile all'interno dei carcinomi polmonari nel 6-7% dei casi (19). Sia i carcinomi a piccole cellule che quelli non a piccole cellule possono calcificare e non sembra che ci sia una predilezione per qualche particolare istotipo.

Non ci sono caratteristiche radiologiche che siano propriamente specifiche del carcinoma polmonare. Ci sono comunque alcune situazioni radiologiche che suggeriscono di escludere la diagnosi di carcinoma polmonare primitivo, e cioè:

- 1) il rilevamento di un quadro di calcificazione benigna (es.: la calcificazione concentrica o laminata che è specifica dei granulomi tubercolari o da funghi; le calcificazioni a "pop-corn", cioè distribuite in maniera casuale, spesso sovrappontesi, che si osservano solamente quando è presente cartilagine nel nodulo, una caratteristica specifica dell'amartoma e dei tumori cartilaginei);
- 2) un tasso di crescita troppo lento o troppo veloce del nodulo per essere un carcinoma polmonare primitivo. Il tempo di raddoppiamento del volume per la maggior parte dei carcinomi polmonari è di 1-18 mesi e, pertanto, tempi di raddoppiamento più veloci o più lenti rendono improbabile questa diagnosi. Tempi di raddoppiamento più veloci di un mese sono caratteristici dell'infezione, dell'infarto, del linfoma istiocitico o di una metastasi. Tempi di raddoppiamento più lenti di 18 mesi indicano processi come il granuloma, l'amartoma, il carcinoide bronchiale e l'atelettasia rotonda;
- 3) una forma particolare: se alla TC, il nodulo risulta composto da una o più opacità lineari senza nodularità focale, allora le probabilità di carcinoma polmonare sono particolarmente basse;
- 4) l'evidenza inequivocabile, data da una serie di precedenti radiografie del torace, che il nodulo rappresenta lo stadio finale di un processo benigno pregresso, come l'infarto polmonare o l'infezione granulomatosa;
- 5) una significativa diminuzione del volume rispetto ad esami precedenti;
- 6) un nodulo contenente tessuto adiposo, particolare che è specifico dell'amartoma o del lipoma;
- 7) caratteristiche specifiche di una particolare patologia benigna (atelettasia rotonda, anomalie congenite, micetoma...).

## *Tumori centrali*

I segni cardinali della diagnostica per immagini di un tumore centrale sono:

- 1) l'atelettasia polmonare distale al tumore,
- 2) il consolidamento pneumonitico post-obstruttivo,
- 3) la presenza d'ingrandimento ilare o parailare.

Si tratta di segni che possono essere osservati da soli o in associazione. L'ostruzione di un bronco principale conduce all'opacizzazione polmonare tramite l'atelettasia e la ritenzione di secrezioni e la conseguente superinfezione batterica.

Le seguenti caratteristiche indicano che una polmonite è secondaria ad una neoplasia che provoca ostruzione bronchiale:

1. Il lobo collassato o consolidato può presentare un aspetto modificato a causa della massa tumorale.
2. In un paziente a rischio, la presenza di polmonite che persista immutata per più di 3 settimane o una polmonite che si ripresenti nello stesso lobo, in particolare se questo mostra perdita di volume ed assenza di broncogramma aereo.
3. La presenza di una massa visibile o di una stenosi irregolare in un bronco principale o in un bronco lobare. Un attento esame della TC dimostrerà la presenza di un tumore che provoca ostruzione praticamente in ogni caso di atelettasia post-obstruttiva.
4. La presenza di una massa centrale associata. Raramente una semplice polmonite causa una adenopatia ilare visibile radiograficamente. L'ascenso polmonare può occasionalmente essere confuso con un carcinoma polmonare poiché può determinare adenopatia ilare o mediastinica.

L'ingrandimento ilare è un reperto frequente. Tali masse possono essere determinate dal tumore stesso, dall'ingrandimento dei linfonodi ilari interessati dalle metastasi tumorali, dal polmone consolidato o da una combinazione delle suddette condizioni. Una massa sovrapposta all'ilo può determinare un aumento della densità di questo dovuta alla sommazione dell'opacità della massa aggiunta alla densità dell'ombra ilare normale. Questo segno può essere la sola indicazione di carcinoma polmonare in una radiografia del torace in proiezione postero-anteriore; in caso dubbio, è essenziale esaminare attentamente una proiezione laterale.

## *Quadri radiologici del carcinoma bronchioloalveolare*

Nella maggior parte delle casistiche, i carcinomi bronchioloalveolari rappresentano il 2-5% di tutti i carcinomi polmonari, ma con la riduzione del tabagismo l'incidenza relativa del carcinoma bronchioloalveolare sta aumentando. Poiché i carcinomi bronchioloalveolari originano dagli alveoli e dalle piccole vie aeree immediatamente adiacenti, essi si presentano come opacità polmonari periferiche. Il reperto radiografico più tipico del carcinoma bronchioloalveolare è rappresentato da un'opacità maldefinita o multipla. A volte, è visibile un broncogramma aereo. Iperdiafanie simili a bolle, corrispondenti a piccoli bronchi beanti, o iperdiafanie cistiche contenenti aria sono un reperto frequente del carcinoma bronchioloalveolare (19). I carcinomi bronchioloalveolari possono crescere anche molto lentamente. L'escavazione non è comune ma, alla TC, possono essere evidenti lesioni cistiche multiple a pareti spesse. La distinzione tra le forme addensanti del carcinoma bronchioloalveolare e le varie condizioni non neoplastiche come la polmonite, l'aspirazione o l'edema polmonare, si basa sulla clinica e sull'evidenza di un decorso più cronico.

## **La conferma cito-istologica di tumore**

Il carcinoma polmonare si presenta clinicamente con modalità differenti e sono quindi numerosi, e spesso complementari tra loro, i possibili approcci per la conferma cito-istologica. In generale, la scelta della procedura diagnostica deve riflettere:

- 1) il modo di presentazione della malattia,
- 2) il grado di esperienza degli operatori,
- 3) il piano terapeutico e
- 4) le preferenze del paziente.

La diagnosi definitiva di tumore può essere sia citologica che istologica. La certezza della diagnosi dipende dalla quantità di cellule maligne non necrotiche presenti nel campione biotico. I maggiori limiti diagnostici sono a carico dell'esame citologico, per il quale vi è l'inderogabile necessità di poter contare su anatomopatologi esperti in citologia. Un campione di tessuto adatto all'esame istologico garantisce una maggiore sicurezza nella diagnosi, mentre le tecniche

di immunoistochimica e di microscopia elettronica possono consentire diagnosi sempre più precise su frammenti di tessuto sempre più piccoli.

Alcune biopsie broncoscopiche sono danneggiate dalle pinze biottiche, così che la distinzione fra CPPC e CPNPC è resa talvolta difficoltosa. Vi sono almeno 6 diversi materiali biologici che possono essere prelevati per **esame citologico** ([Tabella 4](#)).

I prelievi di tessuto per **esame istologico**, a loro volta, sono eseguiti mediante una varietà d'altre tecniche, discusse più avanti, fra cui:

1. biopsie bronchiali (20),
2. biopsie transbronchiali (21;22),
3. biopsie transtoraciche (23;24),
4. biopsie pleuriche a cielo coperto e videotorascopiche (25;26),
5. biopsie a torace aperto (dalle biopsie cuneiformi o resezioni atipiche alle segmentectomie, lobectomie e pneumonectomie) (27),
6. biopsie di eventuali sedi metastatiche linfonodali [mediastinoscopia (25;27-29), mediastinotomia (27;29), agobiopsia transcarenali (30;31), biopsia di linfonodi sovraclaveari e scalenici (32)] e
7. biopsie di eventuali sospette metastasi ematogene a distanza (biopsie ossee, surrenaliche (33;34), epatiche, etc..).

Ovviamente, molti dei suddetti prelievi, oltre a confermare la natura e l'istotipo della lesione, servono a documentarne l'estensione di malattia (informazioni di staging).

La diagnosi patologica presenta difficoltà diverse a seconda della collocazione centrale o periferica del tumore primario. Per le lesioni centrali endoscopicamente visibili, la conferma cito-istologica si ottiene di solito tramite citologia dell'espettorato o con biopsia-abrasione e broncoaspirato in corso di fibrobroncoscopia. I migliori risultati per le lesioni focali periferiche, soprattutto se di diametro inferiore a 2 cm, si ottengono, invece, con l'agobiopsia transparietale con ago sottile, anche se ciò comporta una maggiore incidenza di complicanze (24).

Qualora sia la fibrobroncoscopia che l'agobiopsia transtoracica siano negative e si è in assenza di una specifica diagnosi di patologia benigna, la diagnosi patologica potrà essere ottenuta ricorrendo, se necessario, a uno dei procedimenti biottici di natura più squisitamente chirurgica, già accennati. Nei pazienti senza alcun altro segno di disseminazione tumorale e con adeguata funzionalità respiratoria, va considerata l'opportunità di ricorrere direttamente alla toracotomia che in tal caso potrà essere diagnostica, ma anche diagnostico-curativa.

I carcinomi polmonari primitivi si presentano sovente con versamento pleurico. L'esame citologico del liquido pleurico rappresenta l'indagine più semplice, se eseguita da sola. Talvolta, è associata una biopsia pleurica a cielo coperto. La guida ecografica consente di localizzare il punto più idoneo ove eseguire la biopsia, di quantificare l'entità del versamento e di visualizzare masse pleuriche o lesioni del sottostante parenchima polmonare. Tuttavia resta una tecnica poco utilizzata. La toracoscopia consente una diagnosi definitiva, con minimo rischio per il paziente, allorché sia l'esame citologico del liquido pleurico che la biopsia pleurica, non siano dirimenti.

## Diagnosi di diffusione (Staging)

Come già detto, molti degli accertamenti messi in atto per ottenere la diagnosi di tumore, danno importanti informazioni circa il grado di diffusione di malattia. Ad esempio, la broncoscopia consente di valutare l'interessamento bronchiale e, indirettamente, quello mediastinico. La toracoscopia può evidenziare un versamento pleurico maligno. Tutti i prelievi biottici effettuati in sedi distanti dal tumore primitivo confermano la presenza di metastasi a distanza. A questi accertamenti, vanno aggiunte tutte le tecniche di immagine, descritte più avanti, e la stessa toracotomia, quando eseguita. Il risultato di tale valutazione viene compendianto nella classificazione di stadio di malattia (o classificazione TNM).

### Classificazione TNM

La stadiazione è dunque una misura dell'estensione della malattia neoplastica. Si determina la dimensione del tumore, la sede ed il grado di infiltrazione loco-regionale. Successivamente, viene valutata la presenza di disseminazione linfatica o ematogena. In base a questi parametri viene assegnato lo stadio. Le definizioni utili a classificare il grado di

estensione della malattia neoplastica (classificazione TNM) sono adottate universalmente e consentono confronti di casistiche all'interno della stessa istituzione, o tra istituzioni diverse. La stretta correlazione esistente fra estensione di malattia (stadio) da un lato e possibilità terapeutiche e prognosi dall'altro è di estremo valore per il singolo paziente. La classificazione TNM attualmente in uso è stata proposta da Clifton Mountain nel 1986 e da quest'ultimo riveduta nel 1997 (35). Pur nella presenza di qualche aspetto ancora controverso (come, ad esempio, la classificazione dei noduli satelliti intrapolmonari), tali definizioni sono ormai universalmente accettate. Esse sono adottate dalle più importanti Società Scientifiche Internazionali, quali l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), l'Unione Internazionale contro il Cancro (UICC) e la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).

#### **Fattore T**

La [tabella 5](#) riassume i criteri classificativi del tumore primitivo (fattore T).

Ulteriori note esplicative alla suddetta classificazione furono pubblicate dall'UICC nel 1993. Tali note non sono state modificate dalla recente revisione del 1997, con l'eccezione dei noduli intra-parenchimali satelliti. Le note rimaste attuali sono le seguenti:

1. L'invasione del nervo frenico è classificata come T3.
2. La paralisi cordale (dovuta all'invasione del ramo ricorrente del nervo vago), l'ostruzione della vena cava superiore o la compressione della trachea o dell'esofago sono classificate T4.
3. T4: i "grandi vasi" sono:
  - Aorta.
  - Vena cava superiore.
  - Vena cava inferiore.
  - Arteria polmonare principale (tronco polmonare).
  - Tratti intrapericardici dell'arteria polmonare destra e sinistra.
  - Tratti intrapericardici delle vene polmonari superiori e inferiori destra e sinistra. L'invasione dei rami più distali non giustifica la classificazione T4.
4. L'estensione diretta al pericardio parietale è classificata T3, e a quello viscerale T4.
5. Foci tumorali nella pleura omolaterale parietale e viscerale che sono in discontinuità dalla invasione pleurica diretta da parte del tumore primitivo sono classificate come T4.
6. Il versamento pericardio è classificato come il versamento pleurico.

#### **Fattore N**

La [Tabella 6](#) riassume i criteri classificativi del fattore N.

In dettaglio, i linfonodi intratoracici sono stati recentemente classificati come segue (36):

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)

#### **Fattore M**

I criteri classificativi del fattore M sono relativamente semplici ed includono le categorie:

1. Mx: L'interessamento metastatico a distanza non può essere valutato,
2. M0: Assenza di metastasi a distanza,
3. M1: Presenza di metastasi a distanza.

La categoria M1, a sua volta, dovrebbe essere ulteriormente specificata secondo le seguenti definizioni:

Polmonari	PUL	Midollo osseo	MAR
Ossee	OSS	Pleura	PLE
Epatiche	HEP	Peritoneo	PER
Cerebrali	BRA	Surrene	ADR
Linfonodali	LYM	Cute	SKI
Altre	OTH		

### Raggruppamento in stadi

Le varie combinazioni TNM sono raggruppate in un piccolo numero di stadi di malattia così che in ogni stadio vi sia un'aspettativa di vita comparabile. In relazione al tipo di indagini diagnostiche utilizzate, si distingue una stadiazione clinica (cTNM) e una stadiazione chirurgico-patologica (pTNM). La [Tabella 7](#) riassume la nuova modalità di raggruppamento in stadi, che, pur non rappresentando un chiaro superamento rispetto alla precedente (37), è quella attualmente in vigore (35).

### Carcinoma polmonare a piccole cellule

La stessa classificazione TNM e suddivisione in stadi dovrebbero essere utilizzati anche per il carcinoma polmonare a piccole cellule. In effetti, il TNM ha significato prognostico anche in questa variante istologica, ed ha il vantaggio di fornire un'uniforme e dettagliata classificazione della diffusione tumorale (38). Le precedenti categorie di carcinoma polmonare a piccole cellule “limitato” ed “esteso” sono state definite ed usate in maniera varia ed inconsistente. La categoria “malattia limitata”, come usata nel Veterans Administration Lung Cancer Study Group System, corrisponde agli stadi I-IIIa e la “malattia estesa” corrisponde allo stadio IIIB e IV(38).

## Studio dell'estensione intratoracica del tumore

La stadiazione dell'estensione intratoracica del carcinoma polmonare è un processo multidisciplinare che utilizza, fra l'altro, la diagnostica per immagini. La radiografia del torace e la TC rappresentano attualmente le procedure di routine nella diagnostica per immagini, volta a valutare la diffusione intratoracica e l'operabilità. Sulla base degli studi pubblicati fino ad oggi, la RMN non ha dimostrato sufficienti vantaggi per sostituire la TC del torace come procedura di routine, anche se, come discusso nelle seguenti sezioni, può essere una tecnica occasionalmente utile nell'iter diagnostico. L'ecografia od ultrasuonografia (US) del torace va riservata a casi particolari. Benché ancora poco diffusa, la tomografia ad emissione di positroni (PET) sembra oggi contendere alla TC il ruolo di “gold standard” nella diagnostica per immagini (39).

Le domande essenziali a cui si deve rispondere in caso di carcinoma polmonare non a piccole cellule sono:

- 1) la diffusione del tumore ha interessato i linfonodi ilari o mediastinici, e se sì, quali gruppi linfonodali?
- 2) il tumore ha infiltrato la parete toracica o il mediastino, e se sì, è ancora potenzialmente trattabile chirurgicamente?

La specificità della TC nel determinare l'interessamento linfonodale è alquanto bassa. L'ingrandimento linfonodale, inaffetti, può essere dovuto al carcinoma metastatico ma può essere anche dovuto ad una malattia benigna concomitante o ad iperplasia reattiva al tumore o ad un'associata manifestazione di addensamento pneumonico/atelettasia. Ne consegue che è necessaria la conferma biptica delle adenomegalie mediastiniche mediante mediastinoscopia, mediastinotomia o agoaspirazione prima di poter negare ad un paziente la speranza di guarigione rappresentata dall'intervento chirurgico.

Per i carcinomi polmonari che abbiano invaso direttamente il mediastino o la parete toracica, la decisione da prendersi è se, nonostante ciò, il tumore sia ancora resecabile. La TC può lasciare qualche dubbio. La RMN può talvolta essere utilizzata per risolvere il problema. Le situazioni in cui la RMN potrebbe offrire utili informazioni aggiuntive sono:

1. Il sospetto interessamento della vena cava superiore, delle arterie polmonari centrali, del pericardio e del cuore.
2. Nei tumori del solco superiore (Pancoast), la sospetta infiltrazione del plesso brachiale, o della colonna vertebrale adiacente o dei vasi sottoclaveari.
3. Lo studio dell'adenopatia ilare controlaterale, sfruttando la migliore sensibilità della RMN nel rilevare le masse di tessuto molle nelle regioni ilari.

La broncoscopia ha un ruolo determinante nella stadiazione intratoracica del carcinoma polmonare e l'operatore dovrebbe sempre cercare di definire l'operabilità della lesione. Alcune situazioni particolari, quali l'infiltrazione della sottomucosa, le masse endobronchiali e le compressioni estrinseche non sono definibili in modo ottimale con la TC del torace, mentre lo sono mediante l'esame endoscopico. I criteri broncoscopici di inoperabilità includono:

1. paralisi delle corde vocali;
2. coinvolgimento della giunzione tracheobronchiale a destra o a meno di 2 cm dalla giunzione tracheobronchiale di sinistra;
3. coinvolgimento della carina o della trachea.

## **Studio dell'estensione metastatica extratoracica**

La diffusione extratoracica del tumore può interessare qualsiasi organo, ma più frequentemente colpisce il fegato, la ghiandola surrenale, il rene, le ossa, il midollo osseo, il sistema nervoso centrale e i linfonodi extratoracici. Il 30-40% dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule ha una malattia metastatica rilevabile all'atto della diagnosi. L'adenocarcinoma, in particolare, metastatizza precocemente ed estesamente per via ematica con una predilezione per il sistema nervoso centrale (SNC) e le ghiandole surrenali. Al momento della diagnosi, l'80-90% dei pazienti con CPPC ha già una malattia che sconfinava oltre l'emitorace e nel 60% la malattia è estesa a siti extratoracici.

L'entità dell'approfondimento diagnostico per la ricerca delle metastasi dipende da svariati fattori, tra i quali l'istologia della lesione primitiva, la frequenza di metastatizzazione nei vari organi, la sensibilità dell'indagine impiegata ed infine la considerazione del fatto che la scoperta di una lesione metastatica asintomatica influenzi o meno la gestione terapeutica del paziente.

Attualmente, l'imaging per l'individuazione delle metastasi del carcinoma polmonare verte su immagini dettagliate di organi specifici o di parti del corpo. L'impiego di radiofarmaci captati dal tumore è il metodo ideale per rilevare tutte le localizzazioni tumorali, indipendentemente dalla loro sede, ed ottenere così una "mappatura" dell'intero organismo. Fino ad oggi, tuttavia, nessuna tecnica di imaging ha dimostrato di possedere sensibilità e specificità sufficienti per rappresentare uno strumento clinico davvero utile, ad eccezione, assai verosimilmente, della PET (40).

A tutt'oggi non esiste una comune strategia di utilizzo della diagnostica per immagini. Per i pazienti che sono sottoposti alla TC del torace sembra ragionevole estendere la scansione alle ghiandole surrenali, (includendo quindi la metà o più del parenchima del fegato). Non è chiaro se la TC dell'encefalo vada eseguita per individuare le metastasi cerebrali clinicamente silenti: essa tuttavia potrebbe essere giustificata in tutti i pazienti, dato l'elevata percentuale di soggetti asintomatici con metastasi cerebrali altrimenti non riconoscibili (41). Va, comunque, rimarcato il fatto che in molti centri non sono routinariamente eseguite altre indagini, oltre alla TC del torace e dell'addome superiore, poiché le tecniche disponibili hanno una incidenza di risultati falsi positivi e falsi negativi troppo elevata o sono troppo costose per avere un accettabile rapporto costo-beneficio quali procedure di routine.

### **Metastasi epatiche**

Per il rilevamento delle metastasi epatiche sono a disposizione diverse tecniche: la US, la TC, la RMN e l'imaging nucleare. La scelta della tecnica più appropriata dipende non solo dall'accuratezza ma anche dalla disponibilità, dall'esperienza del centro e dal costo.

### **Metastasi surrenali**

Le metastasi alle ghiandole surrenali sono rilevabili all'esame autoptico in circa il 30% di tutti i pazienti con carcinoma polmonare. Tendono ad essere asintomatiche e l'ipossurrenalismo rilevabile con esami biochimici non è comune. Di solito i surreni non sono la sola sede di malattia metastatica. Anche per il riconoscimento delle metastasi surrenaliche sono a disposizione diverse tecniche fra cui la TC, la RMN e l'imaging nucleare. Tuttavia, la diagnosi rimane spesso dubbia e, quando la supposta metastasi surrenalica è unica, in un paziente per il resto operabile, questa deve essere confermata cito-istologicamente.

### **Metastasi cerebrali**

All'autopsia le metastasi cerebrali sono presenti nel 17-38% dei pazienti deceduti per carcinoma polmonare non a piccole cellule. Circa il 20% dei pazienti con CPNPC ed il 5% di quelli con CPPC presenta metastasi cerebrali asintomatiche. Di conseguenza, la necessità dell'imaging del cranio di routine per rilevare metastasi in tale sede è controversa (42;43).

## Sistema scheletrico

All'autopsia il 30-55% dei pazienti con carcinoma polmonare presenta metastasi ossee. Queste sono più comuni nelle ossa che contengono midollo osseo, coinvolgendo così più frequentemente lo scheletro assiale rispetto a quello degli arti. Le vertebre, la pelvi, il femore prossimale, il cranio, le coste e l'omero prossimale sono colpiti più frequentemente. Le mani ed i piedi sono raramente interessati.

Il dolore osseo è di solito un buon indicatore della presenza di metastasi scheletriche. L'elevazione della fosfatasi alcalina sierica è un indicatore relativamente poco sensibile poiché può essere normale in oltre un terzo dei pazienti con interessamento osseo documentato e non è specifico, essendo elevato in altre patologie delle ossa, in particolare nella malattia di Paget e nella malattia metabolica ossea. Il 20-60% dei pazienti con metastasi ossee documentate sono asintomatici.

L'interessamento metastatico osseo viene di solito studiato mediante scintigrafia con tecnezio pirofosfato o difosfonato ([Figura 1](#)), confermato mediante radiografia scheletrica semplice o mediante TC. In casi particolari, può essere utile una RMN.

Il frequente interessamento del midollo osseo da parte del CPPC può verificarsi senza alterazioni ematologiche. Fino al 17% dei pazienti con CPPC presenta, al momento della diagnosi, un interessamento del midollo osseo. L'orientamento generale è in favore dell'esecuzione della biopsia del midollo osseo in pazienti con CPPC, solo quando, al termine di una stadiazione completa, non siano state identificate altre sedi metastatiche.

# Metodi e tecniche di diagnosi e stadiazione

Sono qui di seguito discussi i più comuni metodi utilizzati in fase di diagnosi e stadiazione:

## 1. ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO

I sintomi riferiti dal paziente e un attento esame fisico consentono spesso di mirare i successivi accertamenti diagnostici. In particolare, sono stati descritti alcuni segni e sintomi, anche non specifici, la cui presenza dovrebbe suggerire di intensificare la ricerca di metastasi. Nelle raccomandazioni congiunte dell'American Thoracic Society (ATS) e dell'European Respiratory Society (ERS) (44), alcuni dati anamnestici (quali il calo ponderale, la disfonia, il dolore toracico e la presenza di sintomi neuro-psichici di recente insorgenza) e segni fisici obiettivi (linfadenomegalie superficiali, disfonia, sindrome della vena cava superiore, epatomegalia, dolore evocato osteo-articolare, segni neurologici di focolaio) costituiscono i cosiddetti "fattori clinici" di sospetto per la malattia metastatica. Questi sono riportati in dettaglio in [Tabella 8](#), unitamente ad alcune alterazioni degli esami di laboratorio che rivestono lo stesso significato.

## 2. ESAMI DI LABORATORIO E MARCATORI SIERICI TUMORALI

I test di laboratorio svolgono, insieme all'indagine clinico-anamnestica, alle metodiche di *imaging* ed alle procedure endoscopiche e micro-invasive, un ruolo fondamentale nell'approccio al paziente affetto da carcinoma polmonare. Verrà discusso prima il ruolo dei comuni test di laboratorio e successivamente quello di quei test un po' più sofisticati e specifici, noti come marcatori tumorali sierici.

### Comuni test di laboratorio

Il carcinoma polmonare colpisce preferenzialmente soggetti anziani, spesso è associato ad altre forme di patologia degenerativa (in particolare a carico degli apparati respiratorio e cardiovascolare), e vi è la possibilità che il trattamento stesso causi gravi effetti collaterali. Tutto ciò consiglia una valutazione della funzionalità dei vari organi e apparati mediante l'esecuzione di test di laboratorio. Si deve, però, evitare un uso indiscriminato ed irrazionale del laboratorio.

Nel tentativo di razionalizzare l'uso del laboratorio, limitando il ricorso ad indagini non necessarie, varie organizzazioni professionali hanno proposto linee-guida da seguire nelle varie fasi della storia naturale della malattia. Nel 1997, la

IASLC ha aggiornato le proprie linee-guida di “stadiazione minima” del CPNPC (45). Queste si sono ispirate principalmente a criteri di semplicità, economicità e sequenzialità logica dei tests. Seguendo questi criteri, il gruppo di esperti della IASLC ha raccomandato, tra gli esami di laboratorio di I livello (cioè, da eseguirsi in tutti i pazienti), l'esame emocromocitometrico (con particolare riferimento alla valutazione dell'emoglobinemia) ed il dosaggio ematico di transaminasi (sGOT/sGPT), fosfatasi alcalina (FA) e lattico-deidrogenasi (LDH) (45). Nel già citato documento, formulato congiuntamente dall'American Thoracic Society (ATS) e dall'European Respiratory Society (ERS), viene altresì dichiarato che: *"tutti pazienti devono essere sottoposti a un emocromo completo e all'esecuzione di una serie di test ematochimici che include elettroliti, calcemia, FA, albuminemia, sGOT/sGPT, bilirubinemia e creatininemia"*.

### **Marcatori serici di tumore**

Come è noto, le cellule neoplastiche producono e rilasciano nel torrente circolatorio diverse sostanze (46). Alcune di queste sostanze sono tumore-specifiche per uno, due o più tipi di tumore. Altre sono prodotte dalle cellule tumorali in quantità maggiori di quanto non ne producano le cellule normali. Occasionalmente, sono le stesse cellule normali a produrre quantità abnormi dei loro secreti in risposta all'invasione delle cellule neoplastiche. Indipendentemente dal meccanismo di produzione, una quantità enorme di sostanze differenti fra loro accompagna (o, con un termine di derivazione inglese, “marca”) l'esistenza, il decorso clinico e l'evoluzione di certi tipi di cancro. Tali sostanze sono chiamate appunto “marcatori tumorali” (46). In verità, il termine marcatore tumorale è qualche volta inteso in senso più ampio, essendo esteso a qualunque antigene di superficie, proteina intracellulare e persino anomalia genetica e cromosomiale dimostrabile non solo nei liquidi organici, ma anche nei campioni di tessuto o nei preparati citologici (47).

In questa breve trattazione, il termine “marcatore tumorale” verrà, tuttavia, riferito esclusivamente a sostanze presenti nel sangue dei pazienti affetti da cancro disponibili per una facile, immediata e poco costosa determinazione.

Nel cancro del polmone, è ben nota l'espressione di una moltitudine di marcatori sierici (48). Tali marcatori rientrano in diverse categorie che comprendono le proteine onco-fetali, le proteine strutturali, gli enzimi, gli antigeni di membrana, gli ormoni peptidi e non-peptidici, e gli altri antigeni tumore associati (49). I marcatori del cancro del polmone si sono rilevati utili in una serie di applicazioni cliniche fra cui la diagnosi di tumore e di istotipo, la valutazione di estensione di malattia ed il monitoraggio della stessa, la valutazione della prognosi (50). Quali siano i più comuni marcatori tumorali più interessanti per il polmone e quale possa essere il loro possibile impiego nella pratica clinica è stato trattato ampiamente in diversi nostri articoli di revisione sistematica della letteratura e a quei testi si fa riferimento (49-51). In estrema sintesi, comunque, è possibile affermare che esistono almeno tre classi di marcatori tumorali per il polmone: l'antigene carcinoembrionario (CEA)(52), l'enolasi neurospecifica (NSE) (53) e i marcatori di derivazione citocheratinica, fra cui meritano una menzione particolare l'antigene polipeptidico tissutale (TPA) (54-58) ed il Cyfra 21-1(59).

Nella nostra esperienza, un marcatore, in particolare, si è dimostrato molto utile nella diagnostica di stadio, e questi è il TPA. Già nel 1995 (60), in un gruppo di 104 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per CPNPC, avevamo confrontato il valore del test del TPA con quello della TC total body (si trattava di predire correttamente lo stadio I e II di malattia e la conseguente piena reseccabilità chirurgica). La conclusione fu che, utilizzando appropriati livelli soglia per il TPA, era possibile predire la reseccabilità chirurgica con la stessa accuratezza di una TC (60). Del tutto recentemente, in un nuovo studio prospettico effettuato su 124 pazienti di CPNPC operati, si è potuto confermare pienamente quelle prime osservazioni (61). La TC sembra sottostimare la reale estensione della malattia e l'aggiunta del test del TPA sembra in grado di correggere quella sottovalutazione, aiutando il clinico a decidere se basarsi esclusivamente sui reperti radiologici o programmare ulteriori accertamenti micro-invasivi o francamente chirurgici (61).

Concludendo, si può affermare che un set minimo di esami di laboratorio è indispensabile per una valutazione della situazione clinica generale del paziente con carcinoma del polmone e delle eventuali patologie ad esso associate. Di solito, si raccomanda per tutti i pazienti l'esecuzione degli esami di routine elencati in [Tabella 9](#). Per i marcatori serici, al contrario, non vi è un accordo sul fatto che essi debbano essere misurati obbligatoriamente (44). Vi è, tuttavia, un'ampia letteratura che ne ha dimostrato l'utilità (51).

## **3. ESAME CITOLOGICO DELL'ESCREATO**

In seguito all'introduzione della fibrobroncoscopia l'esame citologico dell'escreato ha perso gran parte della sua importanza. L'esame conserva tuttavia una certa utilità qualora sussistano controindicazioni alla fibrobroncoscopia, quali un infarto miocardico recente o una funzionalità polmonare notevolmente compromessa.

L'esame citologico su un singolo campione d'escreato risulta positivo nel 40% dei casi. Con l'esame di ulteriori campioni di espettorato la percentuale sale fino all'85%, ma il risultato dipende, comunque, dalla localizzazione e dalle dimensioni del tumore. Le percentuali di successo più alte si raggiungono nelle lesioni di grandi dimensioni a localizzazione centrale. I campioni più attendibili si ottengono con l'escreato del mattino. I campioni di escreato raccolti 1-4 ore dopo la broncoscopia o il mattino seguente possono risultare positivi anche se il reperto broncoscopico è normale.

Con riferimento all'istotipo, la specificità dell'esame citologico dell'escreato è massima per il carcinoma spinocellulare (90%), scende all'80% per il carcinoma a piccole cellule ed è variabile per l'adenocarcinoma ed il carcinoma a grandi cellule. Il carcinoma spinocellulare ha il più alto tasso di desquamazione di cellule neoplastiche nell'escreato seguito dal carcinoma a piccole cellule e da quello a grandi cellule. Nell'adenocarcinoma prevale la localizzazione periferica nel polmone e la propagazione neoplastica nella sottomucosa: per tali motivi il tasso di desquamazione è molto basso e l'eventuale positività dell'escreato è sovente indicativa di un tumore inoperabile di grandi dimensioni. Al contrario, il riscontro nell'escreato di cellule di carcinoma spinocellulare può verificarsi in presenza di una radiografia del torace normale, in casi di tumore operabile e con minimo coinvolgimento linfonodale (62).

## 4. BRONCOSCOPIA

La tecnica d'indagine broncoscopica a fibre ottiche o fibrobroncoscopia (FBS) è stata messa a punto nel 1968 e da allora è divenuta l'approccio diagnostico fondamentale per la valutazione dei pazienti con sospetto di carcinoma polmonare. Anche se principalmente impiegata come strumento diagnostico, la broncoscopia ha un suo ruolo nella stadiazione del tumore e nella scelta della più opportuna strategia terapeutica. Nell'approccio iniziale al paziente l'uso delle fibre ottiche ha completamente sostituito la broncoscopia con strumento rigido. Il maggior vantaggio del broncoscopio flessibile risiede nella possibilità di raggiungere direttamente i bronchi più periferici: i bronchi lobari superiori possono essere completamente visualizzati come anche i tre quarti dei bronchi di secondo ordine e metà dei bronchi di terzo ordine. Inoltre, è di facile esecuzione, sicura e ben tollerata dal paziente, effettuabile ambulatorialmente, ripetibile, e non richiede anestesia generale. I segni endoscopici della presenza di tumore sono riassunti in [Tabella 10](#). Ciascun aspetto endoscopico si correla con un differente istotipo tumorale e una differente resa diagnostica (20).

Le controindicazioni alla FBS sono poche e comprendono: ipossiemia refrattaria all'ossigenoterapia, diatesi emorragica irreversibile, ipertensione polmonare di grado severo, disturbi cardiovascolari e ipercapnia acuta. La broncoscopia a fibre ottiche può essere eseguita con sicurezza anche in presenza di sindrome della vena cava superiore. E' una procedura sicura, con un tasso di complicanze dello 0.12% ed una mortalità dello 0.04%. Il rischio di emorragia e di pneumotorace è strettamente correlato all'esecuzione della biopsia. In tutti i pazienti la broncoscopia causa un aumento temporaneo dell'ostruzione bronchiale, che può essere causa di ipossia e in alcuni casi di ipercapnia. Un eccesso di sedazione con benzodiazepine o oppiacei può aggravare le complicanze respiratorie ed occorre identificare i pazienti a rischio tramite emogasanalisi prima di effettuare la procedura diagnostica. Durante l'esecuzione dell'esame i pazienti con insufficienza respiratoria andrebbero monitorati con l'ossimetria e, all'occorrenza, deve essere disponibile l'ossigenoterapia. In alcuni casi può essere necessario il monitoraggio elettrocardiografico, soprattutto per quei pazienti con tendenza all'ipossia e anamnesi cardiologica positiva, e deve essere sempre disponibile un'unità minima di rianimazione.

La broncoscopia con strumento rigido, benché nella pratica corrente sia ormai del tutto soppiantata dalla broncoscopia a fibre ottiche, ha ancora alcune indicazioni, causando un minore grado di ostruzione delle vie bronchiali. Per tale ragione, risulta maggiormente indicata nei pazienti con stenosi tracheali nei quali il fibrobroncoscopio produrrebbe una ostruzione critica delle vie aeree. Il broncoscopio rigido consente inoltre un'aspirazione migliore facilitando la diagnosi e la biopsia di lesioni potenzialmente sanguinanti. Infine, la broncoscopia con strumento rigido consente, nel caso di lesioni endobronchiali, l'effettuazione della laserterapia ed il posizionamento di protesi. La complicanza più temibile è il sanguinamento. Il 2% dei casi va incontro ad un'importante emissione di sangue (> 50 cc).

Come più volte accennato, la broncoscopia fornisce materiale idoneo per l'esame cito-istologico (20;21;63) ed informazioni sull'eventuale operabilità del soggetto. La sua esecuzione dà la possibilità di aspirare le secrezioni bronchiali (**broncoaspirato**) e di eseguire ripetuti spazzolamenti dei bronchi che presentano alterazioni della mucosa (**brushing**), consentendo in tal modo una diagnosi citologica. Nei casi di lesioni che crescono all'interno del bronco, è possibile eseguire **biopsie** di piccole porzioni di mucosa, il che di solito permette di giungere a una diagnosi istologica. Le suddette tecniche hanno una sensibilità del 32%, 38%, e 79%, rispettivamente (20). Utilizzandole insieme si ha una sensibilità complessiva del 70%, che diventa maggiore del 90% nei casi in cui la lesione è ben visibile endoscopicamente (20). L'incidenza di falsi positivi è trascurabile. Quando la lesione neoplastica è visibile, ma ha localizzazione intramurale piuttosto che endobronchiale l'accuratezza diagnostica scende al 55% (20). Tuttavia, impiegando la tecnica della biopsia transbronchiale associata allo spazzolamento e al lavaggio bronchiale si possono

raggiungere percentuali di successo significativamente più alte. I risultati sono ancora meno affidabili, con resa inferiore al 30% (20), se il tumore non è direttamente esplorabile dall'operatore. Anche in questo caso, tuttavia, se si dispone di una adeguata strumentazione e di una sufficiente esperienza si possono raggiungere buoni livelli diagnostici, ricorrendo alla **biopsia transbronchiale** e all'**agoaspirato in corso di broncoscopia**. Inoltre il **lavaggio broncoalveolare** può rappresentare un valido supporto per la diagnosi di carcinomi diffusi quali l'adenocarcinoma metastatico, le metastasi di neoplasie ematologiche e la linfangite carcinomatosa.

#### **Diagnosi di carcinoma polmonare occulto**

La broncoscopia è anche utilizzata per la diagnosi di carcinomi polmonari occulti (64;65). Si parla di carcinoma polmonare occulto in presenza di una positività dell'esame citologico dell'escreato, con radiografia toracica normale ed essendo stata esclusa la presenza di altri carcinomi a carico delle vie aeree superiori e del tratto gastrointestinale. Come già detto, la maggior parte dei carcinomi occulti è di tipo squamoso e con localizzazione a carico delle vie aeree centrali.

L'identificazione delle lesioni precoci può richiedere un'attenta e prolungata osservazione in anestesia generale. Le proprietà di fluorescenza del derivato dell'ematoporfirina e della diematoporfirina sono state sfruttate per l'individuazione di lesioni precoci (65). Queste sostanze vengono trattenute in proporzione maggiore dai tessuti neoplastici rispetto a quelli normali ed emettono una caratteristica fluorescenza rosa-salmone se esposte ad una luce di lunghezza d'onda appropriata. Tale fluorescenza però non è specifica per la lesione neoplastica e necessita della conferma biptica. Più recentemente, è stata sfruttata con la stessa indicazione l'autofluorescenza naturale, ottenuta mediante la tecnica descritta da S. Lam (64).

#### **Biopsia transbronchiale**

La biopsia transbronchiale (TBB) in corso di fibrobroncoscopia è un'indagine diagnostica ampiamente in uso per lo studio delle malattie diffuse interstiziali del polmone con quadri istopatologici particolari, come la sarcoidosi. Molti ricercatori però ne consigliano l'uso anche nella diagnosi dei carcinomi polmonari periferici (21).

Nelle lesioni focali polmonari il controllo fluoroscopico aumenta l'accuratezza diagnostica della biopsia transbronchiale, ma allunga i tempi dell'indagine; richiede inoltre un buon livello di esperienza e non è disponibile presso tutti i centri. Nelle forme diffuse, come la linfangite carcinomatosa, l'accuratezza diagnostica non viene modificata dall'uso della fluoroscopia, restando costante la percentuale di complicazioni; quindi la biopsia transbronchiale può essere considerata la procedura diagnostica di scelta nel caso di sospetta linfangite carcinomatosa.

#### **Agoaspirato transbronchiale**

Recentemente, nella valutazione pre-chirurgica dei linfonodi mediastinici ed, in particolare, dei linfonodi sottocarenali, si è andata affermando l'agoaspirazione transtracheobronchiale per via broncoscopica (30). Tale tecnica sembra offrire, in mani esperte, ottimi risultati in termini di sensibilità e specificità (22;30;66). L'agoaspirato transbronchiale consiste nell'inserimento nel tessuto da indagare di un ago attraverso il quale viene effettuata l'aspirazione. L'ago viene mosso avanti e indietro per poter ottenere un campione idoneo per l'esame citologico. La tecnica si applica alla diagnosi delle lesioni sottomucose bronchiali e può anche essere utilizzata per la diagnosi di carcinomi periferici e, come detto sopra, per lo studio dei linfonodi mediastinici. La tecnica presenta gli stessi limiti della biopsia transbronchiale riguardo alle dimensioni della lesione. L'incidenza di emorragia sembra essere inferiore rispetto alla biopsia transbronchiale.

#### **Lavaggio broncoalveolare**

Il ruolo principale del lavaggio broncoalveolare (BAL), anche in pazienti con carcinoma polmonare, è la diagnosi di patologie opportunistiche. Tuttavia, il BAL può essere utile per la stessa diagnosi di carcinoma polmonare (67). I principali vantaggi del BAL sono la facilità di esecuzione e l'alta accuratezza diagnostica, unite ad una bassa morbilità. La febbre e la transitoria diminuzione della capacità polmonare sono effetti collaterali noti, raramente di grado severo. Emorragia e pneumotorace sono molto rari.

Come per le altre indagini citologiche, occorre valutare i risultati con cautela poichè le polmoniti, le infezioni virali, le tracheostomie, la radioterapia, la chemioterapia e l'ossigeno-terapia possono essere alla base di displasie cellulari di grado severo, difficili da differenziare dalle alterazioni neoplastiche maligne.

## **5. AGOBIOPSIA TRANSTORACICA**

L'agobiopsia transtoracica consiste in una biopsia intraparenchimale effettuata con ago sottile, attraverso la parete toracica, previa anestesia locale, e sotto guida TC (68). Il materiale aspirato, nel 70% dei casi, permette di porre diagnosi di natura. L'agobiopsia transtoracica si esegue tutte le volte che non è possibile giungere ad una diagnosi citologica per assenza di lesioni endobronchiali alla fibrobroncosopia, ed in particolare nelle lesioni polmonari periferiche.

La biopsia transtoracica è stata impiegata per la prima volta più 100 anni fa. Poi, per un lungo periodo di tempo la procedura è stata poco o nulla utilizzata in conseguenza dell'elevata mortalità e morbilità correlate. Negli ultimi 20 anni, con l'introduzione di aghi a pareti sottili e di diametro molto piccolo, con l'utilizzo della guida TC e delle moderne tecniche di citologia, vi è stata una riscoperta della tecnica.

La procedura si svolge in anestesia locale con disagio minimo per il paziente e sotto guida fluoroscopica, ecografica o TC. E' indicata nella diagnosi di neoplasie polmonari periferiche, non localizzabili per via endoscopica e, dove la struttura ospedaliera lo consente, è da ritenersi la tecnica d'elezione. Le due metodiche principali sono la **biopsia con aspirazione** e la biopsia tranciante con ago tagliente. Nell'agoaspirazione si impiegano aghi di piccolo calibro (20-22 G), ma in questo modo si ottengono campioni che consentono unicamente l'indagine citologica e, di conseguenza, è necessaria la partecipazione di un citopatologo esperto. Inoltre, il potere predittivo negativo della tecnica è assai basso (77%) (69). La **biopsia tranciante** utilizza aghi di diametro maggiore (fino a 18 G nel polmone e 14 G se la massa è a carico della pleura), ma fornisce campioni adatti per l'esame istologico.

Complessivamente, la sensibilità della biopsia transtoracica raggiunge percentuali superiori al 90%, anche per le lesioni molto piccole, ed è da considerarsi la procedura di scelta per la diagnosi dei noduli polmonari periferici e per le lesioni focali di sospetta natura secondaria.

Le complicanze più comuni dell'agoaspirazione transtoracica sono lo pneumotorace e l'emorragia. Più rare sono le emorragie massive, l'embolia polmonare e la disseminazione di cellule tumorali (70). La maggior parte delle complicanze avviene in pazienti con malattia diffusa o fibrosi polmonare, o quando le lesioni sono localizzate nel polmone in profondità. Vi è, inoltre, una maggiore incidenza di pneumotorace nelle lesioni scavate e, come prevedibile, le complicanze aumentano proporzionalmente al grado di inesperienza dell'operatore.

Con queste premesse l'incidenza di pneumotorace varia dal 7 al 35% e necessita del posizionamento di un drenaggio nel 2-10% dei casi. Un'emottisi di grado lieve si verifica nel 5-20% dei casi. Anche se è un'evenienza assolutamente rara, l'impianto di cellule tumorali sul percorso dell'ago è stato descritto e costituisce una complicanza potenzialmente pericolosa in un paziente altrimenti operabile (70).

La spirometria, l'emogasanalisi, il tempo di protrombina e la conta piastrinica dovrebbero essere eseguiti di routine in ogni paziente da sottoporre alla biopsia transtoracica. Le controindicazioni relative sono diatesi emorragica, emottisi recente di grado severo, grave compromissione della funzionalità respiratoria, pregressa pneumonectomia, ipertensione polmonare, sospetta cisti idatidea, malformazione arterovenosa e sequestro di un lobo polmonare.

## 6. TORACENTESI, BIOPSIE PLEURICHE A CIELO COPERTO E VIDEOTORACOSCOPIA

### Toracentesi e biopsia pleurica a cielo coperto

#### *Esame citologico del liquido pleurico prelevato mediante toracentesi*

Il versamento pleurico è un segno molto frequente del carcinoma del polmone (68).

L'esame citologico è certamente il metodo più semplice per ottenere la diagnosi, ma risulta positivo in non più del 60-75% dei pazienti con metastatizzazione pleurica, anche se una positività del 50-60% appare più realistica. Questo è dovuto anche al fatto che molti versamenti in corso di neoplasia maligna sono secondari ad ostruzione linfatica del mediastino o sono versamenti parapneumonici di polmoniti su base ostruttiva.

La positività citologica è anche influenzata dall'istotipo. La migliore resa diagnostica si ha nell'adenocarcinoma, mentre la sensibilità si riduce per il carcinoma a piccole cellule. Un miglioramento della resa è ottenibile con ripetute toracentesi.

#### *Biopsia pleurica a cielo coperto*

Questo tipo di biopsia prevede l'impiego di un ago a punta smussa che è introdotto in anestesia locale nello spazio pleurico per poter eseguire 3-4 prese biotiche (25). Frequentemente viene usato l'ago di Abrams (25).

La biopsia pleurica a cielo coperto consente una percentuale di successi diagnostici pari al 40-70% in caso di neoplasia maligna. Il successo della biopsia a cielo coperto dipende dall'estensione e dalla localizzazione del tumore. L'esame citologico del liquido pleurico aumenta la percentuale di diagnosi positive e le due procedure sono comunemente associate. Spesso fornisce risultati non specifici come pleurite acuta o cronica, fibrosi pleurica, cellule mesoteliali reattive o pleura normale.

Le complicanze in corso di biopsia pleurica a cielo coperto sono rare. E' stata segnalata un'incidenza dell'8.4% di pneumotorace, per lo più modesto, asintomatico e a risoluzione spontanea. Sono stati anche osservati rari casi di emotorace massivo, arresto cardiaco e embolia polmonare.

### Toracosopia

Un considerevole numero di versamenti pleurici (25-27%) resta senza diagnosi dopo la toracentesi, e dopo l'esame citologico del liquido pleurico e la biopsia pleurica. La necessità di poter biopsiare sotto visione diretta il tessuto sospetto e i recenti progressi delle tecniche endoscopiche e dell'anestesia locale hanno portato alla rinascita dell'interesse per la toracosopia.

Il primo uso del toracoscopio per la diagnosi della patologia pleurica è da attribuire a Jacobaeus, nel 1922. La procedura fu adottata soprattutto dai tisiologi nella collassoterapia in pazienti affetti da tubercolosi ("metodo di Jacobaeus"). Con l'avvento della terapia antitubercolare, il declino della tubercolosi e l'affermazione della tecnica della biopsia pleurica a cielo coperto, l'uso del toracoscopio come strumento diagnostico e terapeutico fu progressivamente abbandonato. Tuttavia negli ultimi 20 anni si è assistito, anche in questo caso, ad una riscoperta della tecnica (25). La toracosopia si è dimostrata utile nella diagnosi delle lesioni pleuriche maligne e delle patologie non neoplastiche della pleura. Il ruolo della toracosopia chirurgica è stato poi ulteriormente esteso alla diagnosi della patologia del mediastino, alla guida di biopsie polmonari, alla stadiazione del carcinoma polmonare, e a limitati interventi di resezione polmonare per via torascopica (71).

In sostanza, la videotoracosopia moderna prevede l'introduzione di un fibrobroncoscopio nel cavo pleurico, attraverso una piccola incisione della parete toracica. Permette un'accurata visione della superficie pleurica con possibilità di biopsie mirate multiple. E' indicata soprattutto nei versamenti pleurici la cui natura non è identificabile in altro modo. Nel caso di assenza di versamento e di lesioni pleuriche biopsiabili, l'esame pleuroscopico consente il lavaggio pleurico, la cui citologia può risultare alla fine diagnostica. La resa diagnostica globale, nelle varie casistiche, varia dal 60% al 70%. Attraverso la pleura mediastinica, la videotoracosopia consente di biopsiare le stazioni linfonodali ilari e mediastiniche. Rispetto alla mediastinoscopia, la videotoracosopia non consente lo studio bilaterale mentre, nei confronti della mediastinotomia, offre la possibilità di una più accurata ed estesa dissezione chirurgica e di una esplorazione più ampia (32).

## 7. TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

Agli inizi degli anni '90, una meta-analisi comprendente 42 studi indipendenti documentò un'accuratezza diagnostica media della TC toracica nell'ordine del 80% (72). Dati recenti suggeriscono percentuali più prudenti, che si possono porre intorno al 50-60% negli U.S.A. e al 60-70% in Europa ed in Giappone (73;74).

La tomografia computerizzata (TC) è un esame radiologico che offre la possibilità di studiare su diversi piani, ma in particolare sul piano trasversale, le strutture anatomiche che si intendono indagare. Le immagini ottenute con l'ausilio, non obbligatorio, 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 (75). La TC riveste importanza primaria anche nella stadiazione extra-toracica della malattia, in particolare a livello addominale superiore (nello studio del fegato, del pancreas, dei surreni e dei reni, e dei linfonodi retroperitoneali), ed a livello del cranio e dell'encefalo. Molte associazioni internazionali, fra cui la IASLC (45), ATS (44), ERS (44), e l'American Society of Clinical Oncology [ASCO] (76) raccomandano **l'esecuzione routinaria di una TC del torace e dell'addome superiore**, mentre la TC encefalica dovrebbe essere riservata ai pazienti con segni clinici neurologici o con segni aspecifici di malattia sistemica.

La TC offre una adeguata valutazione del tumore polmonare, se alcuni criteri tecnici sono rispettati ([Tabella 11](#)).

Alla TC, le dimensioni di un linfonodo mediastinico normale variano a seconda della sua localizzazione all'interno del mediastino; i linfonodi delle regioni sottocarenali e paratracheali più basse misurano fino a 10-11 mm lungo il loro asse minore, alcuni possono raggiungere i 15 mm, mentre i linfonodi delle regioni paratracheali superiori raramente superano i 7 mm. Una regola semplice e ragionevolmente corretta da seguire è quella secondo la quale, rientrando i linfonodi con asse minore inferiore ai 10 mm nel 95esimo percentile, questi dovrebbero essere considerati ancora normali (75).

Come già più volte evidenziato, tuttavia, le sole dimensioni linfonodali costituiscono un criterio di interessamento neoplastico piuttosto riduttivo. L'ingrandimento linfonodale intratoracico può avere molte cause non neoplastiche, compresa una progressiva tubercolosi, l'istoplasmosi, le pneumoconiosi, la sarcoidosi o l'iperplasia reattiva in corso di polmonite/atelettasia secondaria alla neoplasia. E' stato ripetutamente dimostrato che il 50-70% delle linfadenomegalie in aree polmonari sede di polmonite/atelettasia post-ostruttiva sono di natura reattiva. Al contrario l'indagine microscopica può evidenziare la presenza di neoplasia in linfonodi di dimensioni normali. 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 (75).

La TC non è affidabile nel diagnosticare l'interessamento della parete toracica da parte del tumore, a meno che non ci sia una netta distruzione ossea o sia invaso il tessuto molle. Il dolore localizzato della parete toracica resta l'indicatore più specifico del fatto che il tumore abbia interessato la pleura parietale o la parete toracica. Il contatto della massa tumorale con la pleura visibile alla TC, anche con pleura ispessita, non ne indica necessariamente l'avvenuta invasione, anche se, tanto maggiore è il grado del contatto e l'ispessimento pleurico, tanto più è probabile che la pleura sia stata invasa (75).

Un recente sviluppo tecnico della TC è la **TC spirale**, o elicoidale, o volumetrica, che consente di acquisire immagini durante un'unica interruzione di respiro (77). La TC spirale ha molti vantaggi rispetto a quella convenzionale, oltre alla stessa praticità d'uso. Fra questi, la diminuzione degli artefatti da movimento cardiaco e respiratorio, l'ottimizzazione del contrasto, e una ridotta dose di irradiazione. Quanto effettivamente questi vantaggi teorici aumentino la resa diagnostica è un quesito cui si potrà rispondere solo fra qualche anno.

La TC dell'encefalo è particolarmente valida nel rilevare lesioni multiple e può di solito distinguere le neoformazioni benigne da quelle maligne (75). Le metastasi da carcinoma polmonare di solito si caratterizzano come aree irregolari a ridotta densità circondate da edema della sostanza bianca, che li porta ad assumere una dimensione superiore rispetto a quella propria. Nelle scansioni eseguite dopo somministrazione del mezzo di contrasto si ha, nel 90% dei casi, un aumento di densità delle lesioni metastatiche dovuto ad aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica. In circa il 10% dei pazienti le metastasi vengono rilevate solo con il mezzo di contrasto.

Alla TC, le lesioni surrenali hanno diversi aspetti (75). Molto spesso, una metastasi surrenale ha una densità pari al tessuto molle, mostra enhancement dopo mezzo di contrasto ed è frequentemente non omogenea, a causa di aree focali di necrosi o di emorragia. Le calcificazioni sono rare. Gli adenomi corticali benigni sono di solito di dimensioni inferiori ai 2 cm e di densità uniformemente bassa, tale che non si modifica dopo l'iniezione del mezzo di contrasto. Se gli aspetti TC suggeriscono l'infiltrazione maligna o sono indeterminati allora dovrebbe essere eseguita un'agobiopsia nel caso in cui la possibilità di una metastasi surrenale rappresenti l'unica controindicazione all'intervento chirurgico.

La TC ha un ruolo sempre maggiore nella diagnostica delle metastasi ossee (75) e tende a sostituire la radiografia semplice, essendo di questa molto più sensibile. Occasionalmente ha importanza nel fornire la guida per l'esecuzione della biopsia e per confermare la presenza di distruzione ossea in aree difficilmente studiabili con la radiografia, in particolare la pelvi ed il sacro.

## 8. RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

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 (78). Viene in genere utilizzata per la ricerca di metastasi midollari della colonna vertebrale, e per la 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 (78).

Come già osservato, la RMN si è dimostrata migliore della TC nello studio dell'invasione della parete toracica e del diaframma. Ci sono almeno due ragioni del perché la RMN possa fornire più informazioni rispetto alla TC:

- 1) La RMN fornisce un eccellente contrasto tra tessuto tumorale e i tessuti molli propri della parete toracica.
- 2) Lo strato sottile di tessuto adiposo extrapleurico può essere meglio evidenziato con la RMN che con 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 solo apprezzabile alla più sensibile delle due tecniche.

La RMN è ugualmente più sensibile della TC nel rilevare le metastasi cerebrali ed è da ritenersi la metodica di scelta, particolarmente per le lesioni situate in vicinanza della base cranica e per quelle della fossa posteriore (79). Se la TC mostra la presenza di metastasi multiple, la RMN non è necessaria. Se la TC mostra una lesione apparentemente singola ed il paziente è candidato alla metastasectomia, la RMN è essenziale perché può svelare la presenza di altre lesioni. Alla RMN, può essere difficile distinguere la metastasi dall'edema peritumorale poiché l'edema ed il tumore hanno un'intensità di segnale comparabile in entrambe le sequenze.

La RMN surrenalica non sembra significativamente più efficace della TC nel rilevare le metastasi surrenaliche. La RMN può essere usata per valutare la presenza di malattia metastatica a livello della colonna vertebrale, della pelvi, delle estremità inferiori e superiori, e del midollo osseo (79). È stata dimostrata una maggiore sensibilità rispetto alla scintigrafia nel rilevare le metastasi ed una maggiore specificità nel differenziare le metastasi da altre condizioni patologiche.

## 9. SCINTIGRAFIA SCHELETRICA

La scintigrafia scheletrica utilizza un tracciante radioattivo (il <sup>99m</sup>Tecnezio polifosfato), che ha affinità elettiva per la componente osteoblastica dello scheletro e viene ipercaptato in presenza di rimaneggiamento osseo di qualunque natura, incluso le metastasi ossee. Ha una maggiore sensibilità della radiografia standard, e può anticipare di 4-6 mesi l'individuazione delle metastasi (Figura 1). Sfortunatamente, ha bassa specificità. Quest'ultima è buona solo quando vi sono multipli "uptakes" compatibili con la diagnosi di metastatizzazione diffusa e vengono escluse anamnesticamente e radiologicamente altre patologie ossee, anche di natura benigna. Un "uptake" isolato, soprattutto in assenza di altri elementi clinici compatibili con la diagnosi di metastasi unica, può richiedere ulteriori e più specifici accertamenti, come una TC mirata, una RMN, e persino una biopsia ossea mirata. La scintigrafia scheletrica è un'indagine da eseguire nei pazienti candidati all'intervento chirurgico, soprattutto quando esiste il sospetto clinico di metastatizzazione ossea, sulla scorta di una sintomatologia clinica specifica (dolore) e/o di un'alterazione di alcuni esami biochimici (fosfatasi alcalina e calcemia) o, in generale, quando si è in presenza di uno o più indici di metastatizzazione (Tabella 8). Nei pazienti affetti da CPPC tale metodica viene quasi sempre consigliata, potendo tale tipo istologico essere già metastatico alla diagnosi in oltre i 2/3 dei casi.

Come già osservato, con la scintigrafia scheletrica si verificano falsi positivi fino al 45% dei casi. Ciò dipende dalla captazione non selettiva del radionuclide che si fissa in qualsiasi area di maggiore ricambio osseo, ad esempio in zone sottoposte a stress meccanico, modificazioni degenerative, e ad una varietà di processi infiammatori.

La maggior parte delle metastasi produce aree focali multiple di maggiore attività, frequentemente a carico dello scheletro assiale e delle ossa lunghe prossimali ma occasionalmente anche in sede distale.

È controverso se la scintigrafia ossea debba essere eseguita di routine nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule o debba essere limitata ai pazienti che presentano indicazioni cliniche o di laboratorio suggestive per metastasi scheletriche (45).

## 10. ALTRE METODICHE DI MEDICINA NUCLEARE

Le applicazioni cliniche delle metodiche scintigrafiche nella diagnosi e nello staging del tumore polmonare si basano, sull'uso di differenti radiofarmaci capaci di esplorare le specifiche caratteristiche del tessuto tumorale. Negli ultimi 20 anni, sulla spinta degli iniziali entusiasmi derivanti dai risultati ottenuti con la <sup>57</sup>Co-bleomicina ed il <sup>67</sup>Ga, sono state utilizzate diverse tecniche scintigrafiche e nuovi radiotraccianti.

Molte di queste tecniche utilizzano traccianti positivi per il tumore e consentono uno scanning "total body". Alcune hanno solo valore storico, altre sono costose ed indaginose (tempi di acquisizione delle immagini fino a 72-96 ore dopo l'iniezione del radiofarmaco), altre sono ancora in fase di sperimentazione clinica, nessuna (con la possibile eccezione della PET, tomografia ad emissione di positroni) si è fin'ora rivelata sicuramente superiore alla TC, che continua a rimanere il "gold standard" dell'imaging pre-operatorio. La Tabella 12 elenca le metodiche scintigrafiche più studiate fino a questo momento. Alcune di queste tecniche, delle quali il nostro gruppo di studio si è più interessato, e la PET, che appare la più promettente in assoluto, verranno discusse in dettaglio.

<sup>67</sup>Gallio

La scintigrafia con <sup>67</sup>Gallio (<sup>67</sup>Ga) è stata introdotta nella pratica clinica da parte di Edwards e Hayes (80). Il meccanismo prevalente di accumulo del <sup>67</sup>Ga nel tumore è di tipo recettoriale e dipende dalla espressione sulla cellula neoplastica del recettore per la transferrina (81). Poichè i macrofagi, specie se "attivati", esprimono il recettore della transferrina, una concentrazione del radiotracciante può manifestarsi in lesioni infiammatorie di origine batterica (polmoniti, ascessi polmonari, tubercolosi attiva) ed in diverse malattie granulomatose (sarcooidosi, pneumoconiosi, etc.)(82). Nel CPNPC la scintigrafia con <sup>67</sup>Ga è stata utilizzata: **a)** per lo studio della lesione primitiva polmonare; **b)** per la ricerca di un'interessamento ilare e mediastinico; e **c)** come tecnica total body (TB) per la ricerca di metastasi clinicamente occulte in pazienti candidati ad un intervento chirurgico radicale.

Riguardo al primo punto, la revisione dei dati della letteratura ha mostrato una sensibilità dell'esame compresa fra l'85% ed il 95% (83). E' stata dimostrata una precisa correlazione tra la capacità di fissazione del radionuclide e la dimensione della lesione tumorale, che è quasi mai riconoscibile al di sotto di 1.5 cm di diametro (84), mentre risultati contrastanti vengono riportati a riguardo della correlazione tra intensità dell'uptake del <sup>67</sup>Ga e i diversi istotipi tumorali (84).

Per quel che concerne la capacità del <sup>67</sup>Ga di riconoscere l'eventuale coinvolgimento dei linfonodi ilari e mediastinici, questa è oggetto di disputa. Nei pazienti potenzialmente operabili il gruppo di Alazraki (85) ha ottenuto una sensibilità del 100%, se il tumore primario captava il tracciante, ed un valore predittivo negativo del 100%. Gli autori pertanto consigliano di non eseguire la mediastinoscopia e di procedere direttamente alla toracotomia in assenza di fissazione del radionuclide da parte dei linfonodi ilo-mediastinici. Al contrario, il gruppo di De Meester (86) ha trovato una sensibilità del 56% ed una specificità del 94%, giungendo alla conclusione opposta di eseguire una mediastinoscopia nei pazienti con scintigrafia negativa. McKenna e coll. (87), infine, sulla scorta di risultati alquanto deludenti (sensibilità 23%, specificità 82%, accuratezza 67%), affermano l'inutilità della metodica sconsigliandone l'uso. Nella nostra esperienza (85), la resa diagnostica del <sup>67</sup>Ga è simile a quanto riportato da altri autori, per quanto riguarda il tumore primitivo (93% di sensibilità). Nello staging ilo-mediastinico i valori di sensibilità, specificità ed accuratezza da noi ottenuti sono stati, rispettivamente, 58%, 89% e 77% [valori vicini a quelli di DeMeester e coll. (86)].

Pochi studi hanno valutato la resa della tecnica total body (TB) con <sup>67</sup>Ga nello staging extrapolmonare. De Meester e coll. (86) mostrarono che il 75% delle localizzazioni secondarie, evidenziate con altre metodiche, venivano confermate dalla tecnica TB. Nella nostra esperienza (83) non vi furono falsi negativi per quanto riguardava le metastasi epatiche ed ossee, mentre solo 1 delle 4 metastasi cerebrali note furono rilevate dal <sup>67</sup>Ga. Sensibilità, specificità e accuratezza per tutte le sedi metastatiche furono rispettivamente 82%, 38%, e 56%. Sulla base dei reperti scintigrafici, 21 pazienti asintomatici furono dimostrati metastatici, con il risparmio di un intervento chirurgico inutile per 6 di essi (83).

#### *Anticorpi monoclonali radiomarcati*

I primi studi riguardanti l'uso di anticorpi specifici si possono far risalire al lavoro di Hericourt e Richet, che nel 1895 utilizzarono un'antisiero ricavato da animali nei quali erano stati iniettati estratti cellulari di sarcoma osteogenico (88). L'idea di utilizzare anticorpi legati a traccianti radioattivi e diretti contro antigeni associati a tumore (AAT) risale agli studi condotti dal gruppo di Pressman a cavallo degli anni 1940-'50 (89). L'identificazione di AAT, quali l'antigene carcinoembrionario (CEA)(90) che può essere utilizzato come target effettivo per anticorpi radiolegati, e la scoperta da parte di Kohler e Milstein (91) nel 1975 della possibilità di produrre in vitro anticorpi monoclonali (AM) con il metodo della ibridazione, hanno permesso di ridare slancio a questo settore della ricerca. L'immunoscintigrafia (IS) mira a rendere visibile il tumore mediante il legame in vivo tra specifici anticorpi marcati ed AAT.

Attualmente i campi applicativi dell'IS nel tumore del polmone riguardano: **a)** la conferma della neoplasia già identificata o sospettata con altre metodiche; **b)** la stadiazione pre-chirurgica; **c)** la valutazione post-chirurgica della malattia residua; **d)** la conferma della presenza di recidiva in pazienti che presentano l'aumento sierico di un marcatore tumorale; **e)** la identificazione della sede di malattia per una possibile radio-immuno-terapia. Recentemente la tecnica immunoscintigrafica è ulteriormente progredita grazie a:

- l'uso di frammenti di anticorpo invece degli anticorpi interi, con conseguente minore formazione di anticorpi umani anti-anticorpo e più rapido allontanamento dal circolo;
- l'uso di anticorpi più specifici (terza generazione);
- l'uso di isotopi più maneggevoli come il <sup>99m</sup>Tecnezio e l'<sup>111</sup>Indio con caratteristiche fisiche migliori rispetto allo <sup>131</sup>I;
- la possibilità di acquisizione di nuove metodiche strumentali (SPECT).

Gli AM utilizzabili nel tumore polmonare possono essere diretti contro oncogeni (myc, ras)(92), AAT (CEA, NSE, a-fetoproteina, CA 19-9) (50;93), fattori di crescita (94), ed antigeni non specifici (HMGF1) (95). Nella successiva trattazione focalizzeremo la nostra attenzione sulla immunoscintigrafia con anticorpi monoclonali anti-CEA

Da una revisione sistematica della letteratura, comprendente 10 studi sperimentali che avevano utilizzato l'immunoscintigrafia con AM anti-CEA (96), è risultato che la sensibilità media della metodica nei confronti dell'individuazione del tumore, delle metastasi linfonodali mediastiniche e delle metastasi a distanza è, rispettivamente, dell' 87% (216 su 248 pazienti), 70% (49 su 70), ed 84% (109 su 130). Nella stessa analisi i corrispondenti valori di specificità furono 54% (13 esami negativi su 24 lesioni benigne), 80% (103 su 129), e 84% (109 su 130). Vi era, tuttavia, una certa difficoltà di interpretazione dei dati, stante il limitato numero dei pazienti esaminati (poco più di 100) e la disomogeneità tecnica degli studi (93;97-101).

Il nostro gruppo, fin dal 1987, ha condotto ripetuti studi clinici di IS, usando l'<sup>111</sup>In legato a frammenti F(ab')<sub>2</sub> dell'anticorpo monoclonale anti-CEA F023C5 (Figura 2 a-b e Figura 3 a-c) (101-107). Il primo studio fu realizzato per valutare la sensibilità (90%) e la specificità (45%) della metodica nella diagnosi della lesione polmonare primitiva e per identificare i fattori influenzanti l'uptake del <sup>111</sup>In (102). Il secondo studio cercò di valutare la potenziale capacità di stadiazione total body della tecnica, con particolare riferimento ai linfonodi mediastinici (103). Un terzo studio prospettico riguardò 38 pazienti sottoposti esplorazione chirurgica del mediastino ed era teso a confrontare la IS planare, IS SPECT e la TC (104). In quella occasione l'accuratezza della tre metodiche risultò del 76%, 78% e 68%. Quei risultati preliminari (differenza del 10% a favore della IS-SPECT vs la TC) erano assai incoraggianti. I risultati definitivi, tuttavia, disattesero parzialmente le nostre aspettative (105). Riteniamo sia ancora possibile, però, che tale metodica possa trovare qualche specifica indicazione in alcuni sottogruppi, come ad esempio nei pazienti affetti da adenocarcinoma (106).

### *Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)*

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una tecnica di 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 (108). 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 (109). La captazione di FDG da parte sia della neoplasia che della componente infiammatoria, spesso associata alle lesioni tumorali, avviene attraverso un meccanismo attivo e passivo. L'interpretazione delle immagini ottenute tramite PET si basa su un sistema integrato di analisi quantitative o semiquantitative (110), quali il rapporto differenziale dell'uptake (RDU) ed il valore dell'uptake standard (VUS). Un'altro composto radiofarmaceutico utilizzato è l' L-metil-11C- metionina (MET) che appare correlato con la sintesi proteica ed è indice dell'attività metabolica delle cellule tumorali vitali (111).

La PET è stata utilizzata con grande successo sia nella diagnosi (112;113) che nella stadiazione (40;113) del tumore polmonare. La possibilità di una diagnosi differenziale tra lesioni polmonari benigne e lesioni neoplastiche è stata ampiamente investigata. In uno studio di Patz e coll. (112), condotto su 51 pazienti che avevano una conferma diagnostica di tumore ottenuta con biopsia o citologia, la diagnosi differenziale tra lesione benigna e maligna, basata su un VUS < 2.5, portò ad una sensibilità dell'89% ed una specificità del 100%. In un recente studio di confronto fra le tecniche standard di staging e la PET total body (40), fu trovato che, in 62 di 102 pazienti, lo stadio di malattia era modificato dall'uso aggiuntivo PET.

Diverse variabili possono influenzare l'interpretazione dei dati PET, fra cui: 1) l'indice semiquantitativo può risentire dei livelli sierici del glucosio in corso di chemioterapia o di somministrazione di glucocorticoidi (114); 2) l'evidenziazione della lesione può dipendere dal suo diametro, dalla capacità di risoluzione della camera utilizzata e dal tempo di lettura (115); 3) diversi tipi di lesioni infiammatorie possono captare l' FDG (116).

Nonostante i suddetti limiti, si fa sempre più strada l'idea che la PET sia effettivamente superiore alla TC come tecnica per la valutazione preoperatoria non invasiva dei pazienti con CPNPC. E ciò è supportato da importanti dati sperimentali di tipo metaanalitico (117).

## **11. MEDIASTINOSCOPIA E MEDIASTINOTOMIA**

La mediastinoscopia e la mediastinotomia rappresentano a tutt'oggi le tecniche di staging chirurgico più utilizzate per la valutazione del mediastino (27-29;118;119). La mediastinoscopia cervicale viene utilizzata per lo studio delle stazioni linfonodali paratracheali, tracheobronchiali prossimali e sottocarenali superiori. La mediastinotomia anteriore viene praticata per lo studio delle stazioni linfonodali paraortiche e sottoaortiche (27-29). Restano fuori dal raggio di azione di entrambe le tecniche i linfonodi sottocarenali posteriori, i paraesofagei e quelli del ligamento triangolare.

La **mediastinoscopia** viene condotta attraverso un'incisione cervicale, e 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.

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. Nei pazienti con tumori del lobo superiore sinistro è un valido complemento alla mediastinoscopia cervicale, permettendo la palpazione digitale della fossa sottoaortica. Entrambe le procedure devono essere effettuate in anestesia generale. In oltre il 50% dei pazienti con carcinoma polmonare a localizzazione centrale e con mediastino apparentemente indenne alla radiografia del torace, la mediastinoscopia ha rilevato un imprevisto interessamento metastatico linfonodale. L'avvento della TC ad alta velocità (2-3 secondi) e ad alta risoluzione sul mediastino ha ridotto il ricorso alla mediastinoscopia anche se non si può affermare che la TC abbia completamente sostituito la valutazione diretta del mediastino per via mediastinoscopica.

È prassi comune ritenere normali i linfonodi mediastinici che presentano alla TC un diametro inferiore ad 1 cm (nel loro asse più corto), probabilmente neoplastici quelli superiori a 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. Vi è un consenso generale sul fatto che, se il mediastino è normale ad un'indagine TC di elevata qualità (nessun linfonodo con diametro più corto maggiore di 1 cm), si può tralasciare la mediastinoscopia. Tuttavia se la TC mette in evidenza linfonodi di diametro superiore ad 1 cm oppure un tumore che invade il mediastino, occorre esplorare tale sede, poiché nel 50% dei casi la neoplasia risulta reseccabile. 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 che l'individuazione di metastasi linfonodali mediastiniche alla TC debba essere corroborata dalla conferma patologica.

La mediastinoscopia è una procedura sicura, la mortalità è quasi nulla e le complicanze molto rare (131). È stato riportato un tasso di mortalità dello 0.09% ed una morbilità dell' 1.5%. La complicanza più frequentemente è l'emorragia, ma una minoranza di pazienti necessita di toracotomia per controllarla. Dopo l'emorragia, la complicanza più comune è il pneumotorace, che raramente richiede 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. Sfortunatamente, mediastinoscopia e mediastinotomia provocano anche un sicuro aumento dei costi ospedalieri (28).

## Bibliografia

1. Henschke CI, Yankelevitz DF. CT screening for lung cancer. *Radiol.Clin.North Am.* 2000;38(3):487-95, viii.
2. Jett JR. Spiral computed tomography screening for lung cancer is ready for prime time. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2001;163(4):812-3.
3. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Moriyama N, Naruke T, Ohmatsu H et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2485-8.
4. Smith IE. Screening for lung cancer: time to think positive. *Lancet* 1999;354(9173):86-7.
5. McCarthy PM, Jelsing NC. An advocacy perspective on screening and early diagnosis of lung cancer. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2510-4.
6. Patz EF, Goodman PC. Low-dose spiral computed tomography screening for lung cancer: not ready for prime time. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2001;163(4):813-4.
7. Patz EF, Jr., Goodman PC, Bepler G. Screening for Lung Cancer. *N.Engl.J.Med.* 2000;343(22):1627-33.

8. Parkin DM, Moss SM. Lung cancer screening: improved survival but no reduction in deaths-- the role of "overdiagnosis". *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2369-76.
9. Melamed MR. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2356-62.
10. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF et al. Lung Cancer Mortality in the Mayo Lung Project: Impact of Extended Follow-up. *J.Natl.Cancer Inst.* 2000;92(16):1308-16.
11. Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2363-8.
12. Caro JJ, Klittich WS, Strauss G. Could chest X-ray screening for lung cancer be cost-effective? *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2502-5.
13. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242-5.
14. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354(9173):99-105.
15. Henschke CI. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2474-82.
16. Lam S, Shibuya H. Early diagnosis of lung cancer. *Clin.Chest Med.* 1999;20(1):53-61.
17. Lam S, MacAulay C, leRiche JC, Palcic B. Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2468-73.
18. Kusunoki Y, Imamura F, Uda H, Mano M, Horai T. Early Detection of Lung Cancer With Laser-Induced Fluorescence Endoscopy and Spectrofluorometry. *Chest* 2000;118(6):1776-82.
19. Patz EFJ. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest* 2000;117(4 Suppl 1):90S-5S.
20. Buccheri G, Barberis P, Delfino MS. Diagnostic, morphologic, and histopathologic correlates in bronchogenic carcinoma. A review of 1045 bronchoscopic examinations. *Chest* 1991;99:809-14.
21. Gasparini S. Bronchoscopic biopsy techniques in the diagnosis and staging of lung cancer. *Monaldi.Arch.Chest Dis.* 1997;52:392-8.
22. 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(6):851-5.
23. Afify A, Dávila RM. Pulmonary fine needle aspiration biopsy - Assessing the negative diagnosis. *Acta Cytol.* 1999;43(4):601-4.
24. Shaham D. Semi-invasive and invasive procedures for the diagnosis and staging of lung cancer. I. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiol.Clin.North Am.* 2000;38(3):525-34.
25. Mentzer SJ, Swanson SJ, DeCamp MM, Bueno R, Sugarbaker DJ. Mediastinoscopy, thoracoscopy, and video-assisted thoracic surgery in the diagnosis and staging of lung cancer. *Chest* 1997;112:239S-41S.
26. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Thoracoscopic evaluation of histologically/cytologically proven or suspected lung cancer: a VATS exploration. *Lung Cancer* 1997;16:183-90.
27. Unruh H, Chu-Jeng Chu CR. Mediastinal assessment for staging and treatment of carcinoma of the lung. *Ann.Thorac.Surg.* 1986;41:224-9.
28. Foster ED, Munro DD, Dobell ARC. Mediastinoscopy: a review of anatomical relationships and complications (collective review). *Ann.Thorac.Surg.* 1972;13:273-86.
29. Ginsberg RJ. Evaluation of the mediastinum by invasive techniques. *Surg.Clin.North.Am.* 1987;67:1025-35.
30. Vansteenkiste J, Lacquet LM, Demets M, Deneffe G, Verbeken E. Transcarinal needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer. *Eur.Resp.J.* 1994(7):265-8.
31. Gunen H, Kizkin O, Tahaoglu C, Aktas O. Utility of Blind Forceps Biopsy of the Main Carina and Upper-Lobe Carina in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2001;119(2):632-7.
32. Matin TA, Goldberg M. Surgical staging of lung cancer. *Oncology (Huntingt.)* 1999;13(5):679-85.
33. Gillams A, Roberts CM, Shaw P, Spiro SG, Goldstraw P. The Value of CT Scanning and Percutaneous Fine Needle Aspiration of Adrenal Masses in Biopsy-Proven Lung Cancer. *Clin.Radiol.* 1992;46:18-22.

34. Porte HL, Ernst OJ, Delebecq T, Métois D, Lemaitre LG, Wurtz AJ. Is computed tomography guided biopsy still necessary for the diagnosis of adrenal masses in patients with resectable non-small-cell lung cancer? *Eur.J.CardiThorac.Surg.* 1999;15(5):597-601.
35. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer [see comments]. *Chest* 1997;111:1710-7.
36. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging [see comments]. *Chest* 1997;111:1718-23.
37. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer. *Chest* 2000;117(5):1247-55.
38. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, Hirsch FR, Ihde DC, Jassem J et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 1989;5:119-26.
39. Goldsmith SJ, Kostakoglu L. Nuclear medicine imaging of lung cancer. *Radiol.Clin.North Am.* 2000;38(3):511-24.
40. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH et al. Preoperative Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Positron- Emission Tomography. *N.Engl.J.Med.* 2000;343(4):254-61.
41. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994;106:1025-9.
42. Ferrigno D, Buccheri G. Does a positive brain CT reflect brain metastases? Reply. *Chest* 1995;108:296.
43. Colice GL, Birkmeyer JD, Black WC, Littenberg B, Silvestri G. Cost-effectiveness of head CT in patients with lung cancer without clinical evidence of metastases. *Chest* 1995;108:1264-71.
44. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Pretreatment Evaluation of Non-Small-cell Lung Cancer. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 1998;156:320-32.
45. Feld R, Abratt RP, Graziano S, Jassem J, Lacquet LM, Ninane V et al. Pretreatment minimal staging and prognostic factors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;17 (Suppl. 1):S3-S10.
46. Cooper EH. Tumor Markers. In: Bennet JC, Plum F, editors. *Cecil Textbook of Medicine.* 20 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 1133-6.
47. Suresh MR. Classification of tumor markers. *Anticancer Res.* 1996;16:2273-7.
48. Rasmuson T, Bjork GR, Damber L, Holm SE, Jacobsson L, Jeppsson A et al. Tumor markers in bronchogenic carcinoma. *Acta Radiol.Oncol.* 1983;22:209-14.
49. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. *Eur.Respir.J.* 1994;7(1):186-97.
50. Ferrigno D, Buccheri G. Clinical applications of serum markers for lung cancer. *Respir.Med.* 1995;89:587-97.
51. Buccheri G. Tumor Markers: Clinical Meaning and Use. In: Brambilla C, Brambilla E, editors. *Lung Tumors.* 1 ed. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1999. p. 435-52.
52. Concannon JP, Dalbow MH, Hodgson SE, Headings JJ, Markopoulos E, Mitchell J et al. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978;42:1477-83.
53. Buccheri G, Ferrigno D. Serum biomarkers of non-neuron-endocrine origin in small-cell lung cancer: a 16-year study on carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen and lactate dehydrogenase. *Lung Cancer* 2000;30(1):37-49.
54. Buccheri G, Violante B, Sartoris AM, Ferrigno D, Curcio A, Vola F. Clinical value of a multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1986;57:2389-96.
55. Buccheri GF, Ferrigno D, Sartoris AM, Violante B, Vola F, Curcio A. Tumor markers in bronchogenic carcinoma. Superiority of tissue polypeptide antigen to carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigenic determinant 19-9. *Cancer* 1987;60(1):42-50.
56. Buccheri G, Ferrigno D. Usefulness of tissue polypeptide antigen in staging, monitoring, and prognosis of lung cancer. *Chest* 1988;93:565-9.
57. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic value of the tissue polyptide antigen in lung cancer. *Chest* 1992;101:1287-92.
58. Buccheri G, Ferrigno D, Vola F. Carcinoembryonic antigen (CEA), tissue polyptide antigen (TPA), and other prognostic indicators in the squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 1993;10:21-33.
59. Niklinski J, Burzykowski T, Niklinska W, Laudanski J, Chyczewski L, Rapellino M et al. Preoperative CYFRA 21-1 level as a prognostic indicator in resected nonsmall cell lung cancer. *Eur.Resp.J.* 1998(12):1424-8.

60. Buccheri G, Ferrigno D. The tissue polypeptide antigen serum test in the preoperative evaluation of non-small cell lung cancer: Diagnostic yield and comparison with conventional staging methods. *Chest* 1995;107:471-6.
61. Buccheri, G. and Ferrigno, D. Serum biomarkers facilitate the recognition of early stage cancer and may guide the selection of surgical candidates: a study of carcinoembryonic antigen (CEA) and tissue polypeptide antigen (TPA) in operable patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* . 2001. (In Press)
62. Petty TL. The early identification of lung carcinoma by sputum cytology. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2461-4.
63. Bogot NR, Shaham D. Semi-invasive and invasive procedures for the diagnosis and staging of lung cancer. II. Bronchoscopic and surgical procedures. *Radiol.Clin.North Am.* 2000;38(3):535-44.
64. Lam S, MacAulay C, leRiche JC, Palcic B. Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2468-73.
65. Kusunoki Y, Imamura F, Uda H, Mano M, Horai T. Early Detection of Lung Cancer With Laser-Induced Fluorescence Endoscopy and Spectrofluorometry. *Chest* 2000;118(6):1776-82.
66. Turner JF, Wang KP. Staging of mediastinal involvement in lung cancer by bronchoscopic needle aspiration. *J.Bronch.* 1996(3):74-6.
67. Rennard SI, Spurzem JR. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 1992;102:331-2.
68. Buccheri G, Ferrigno D. Sintomi, diagnosi e staging del carcinoma polmonare (CP). In: Brusasco V, editor. *Argomenti di Pneumologia*. Torino: Centro Scientifico Editore; 1999. p. 93-108.
69. Afify A, Dávila RM. Pulmonary fine needle aspiration biopsy - Assessing the negative diagnosis. *Acta Cytol.* 1999;43(4):601-4.
70. Voravud N, Shin DM, Dekmezian RH, Dimery I, Lee JS, Hong WK. Implantation Metastasis of Carcinoma After Percutaneous Fine- Needle Aspiration Biopsy. *Chest* 1992;102:313-5.
71. Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, Yoo HH, Schwartz LH, Panicek DM. Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: Etiology in 426 patients. *Radiology* 1999;213(1):277-82.
72. Dales RE, Strak RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1990;141:1096-101.
73. Armstrong P. Preoperative computed tomographic scanning for staging lung cancer. *Thorax* 1994;49:941-3.
74. 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.
75. Colice GL. Chest CT for known or suspected lung cancer. *Chest* 1994;106:1538-50.
76. American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guidelines for Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J.Clin.Oncol.* 1998;15(8):2996-3018.
77. Lam S, MacAulay C, Palcic B. Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques. *Chest* 1993;103 Suppl.:12S-4S.
78. Bittner RC, Felix R. Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state of the art. *Eur.Resp.J.* 1998(11):1392-404.
79. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer - A comparison of CT and MRI. *Chest* 1999;115(3):714-9.
80. Edwards CL, Hayes RL. Tumor scanning with 67Ga-citrate. *J.Nucl.Med.* 1969;10:103-5.
81. Larson SM, Grumbaum Z, Rasey JS. The role of transferrins in gallium uptake. *Int.J.Nucl.Med.Biol.* 1981;8:257-66.
82. Siemsen JK, Grebe SF, Sargent EN, Wentz D. Gallium-67 scintigraphy of pulmonary diseases as a complement to radiography. *Radiology* 1976;118:371-5.
83. 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(1):38-42.
84. Hjelms E, Dyrbye M. Ga-67 scintigraphy in malignant lesions of the lung. *Scand.J.Respir.Dis.* 1974;55:1-4.
85. Alazraki NP. Usefulness of gallium imaging in the evaluation of lung cancer. *Crit.Rev.Diagn.Imaging* 1980;13:249-67.
86. DeMeester TR, Golomb HM, Kirchner P, Rezai-Zadek K, Bitran JD, Streeter DL et al. The role of gallium-67 scanning in the clinical staging and preoperative evaluation of patients with carcinoma of the lung. *Ann.Thorac.Surg.* 1979;28:451-64.

87. 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;87:428-31.
88. Hericourt J, Richet C. De la serotherapie dans le traitement du cancer. *C.R.Hebd.Seances Acad.Sci.* 1895;121:567-9.
89. Pressman D, Korngold L. The in vivo localization of anti-Wagner osteogenic sarcoma antibodies. *Cancer* 1953;6:619-23.
90. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J.Exp.Med.* 1965;122:457-81.
91. Kholer G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.
92. Evans GI, Lewis GK, Ramsay G, Bishop JM. Isolation of monoclonal antibodies specific for human C-myc proto-oncogene product. *Mol.Cell.Biol.* 1985;5:3610-6.
93. Boilleau G, Pujol JL, Ychou M, Faurous P, Marty-Ane C, Michel FB et al. Detection of lymph node metastases in lung cancer: comparison of <sup>131</sup>In-anti-CEA-anti-CA19-9 immunoscintigraphy versus computed tomography. *Lung Cancer* 1994;11:209-19.
94. Sobol RE, Astarita RW, Hofeditz C, Masui H, Fairshter R, Royston I et al. Epidermal growth factor receptor expression in human lung carcinoma defined by a monoclonal antibody. *J.Natl.Cancer Inst.* 1987;79:403-7.
95. Kalafonos HP, Sivolapenko GB, Courtenay-Luck NS, Snook DE, Hooker GR, Winter R et al. Antibody guided targeting of non-small cell lung cancer using <sup>111</sup>In-labeled HMGF1 F(ab')<sub>2</sub> fragments. *Cancer Res.* 1988;48:1977-84.
96. Buccheri, G., Biggi, A., and Ferrigno, D. Anti-CEA monoclonal antibody scintigraphies in lung cancer. *Lung Cancer* 11 (Suppl. 2), 86-87. 1994.
97. Macmillan CH, Perkins AC, Wastie ML, Leach IH, Morgan DAL. Immunoscintigraphy of small-cell lung cancer: A study using technetium and indium labelled anti-carcinoembryonic antigen monoclonal antibody preparations. *Br.J.Cancer* 1993;67:1391-4.
98. Leitha T, Walter R, Schlick W, Dudczak R. <sup>99m</sup>Tc-anti-CEA radioimmunoscintigraphy of lung adenocarcinoma. *Chest* 1991;99:14-9.
99. Kairemo KJA, Aronen HJ, Liewendahl K, Paavonen T, Heikkonen JJ, Virkkunen P et al. Radioimmunoimaging of non-small cell lung cancer with <sup>111</sup>In- and <sup>99m</sup>Tc-labeled monoclonal anti-CEA-antibodies. *Acta Oncol.* 1993;32:771-8.
100. O'Byrne KJ, Ennis JT, Freyne PJ, Clancy LJ, Prichard JS, Carney DN. Scintigraphic imaging of small-cell lung cancer with [<sup>111</sup>In]pentetreotide, a radiolabelled somatostatin analogue. *Br.J.Cancer* 1994;69:762-6.
101. Vuillez J-P, Moro D, Brambilla E, Brichon P-Y, Ferretti G, Saccavini JC et al. Immunoscintigraphy using <sup>111</sup>In-labelled F(AB')<sub>2</sub> fragments of anti-carcinoembryonic antigen (CEA) monoclonal antibody for staging of non-small cell lung carcinoma. *Eur.J.Cancer [A]* 1994;30A:1089-92.
102. Biggi A, Buccheri G, Ferrigno D, Viglietti A, Farinelli MC, Comino A et al. Detection of suspected primary lung cancer by scintigraphy with indium-111-anti-carcinoembryonic antigen monoclonal antibodies (type FO23C5). *J.Nucl.Med.* 1991;32:2064-8.
103. 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(3):734-42.
104. Buccheri G, Biggi A, Leone A, Taviani M, Quaranta M, Vassallo G. Anti-CEA immunoscintigraphy in the pre-operative thoracic assessment of lung cancer: a comparison with CT. In: Motta G, editor. *Lung Cancer. Frontiers in Science and Treatment.* 1 ed. Genoa (Italy): Grafica L.P.; 1994. p. 165-79.
105. Buccheri G, Biggi A, Ferrigno D, Quaranta M, Leone A, Vassallo G et al. Anti-CEA immunoscintigraphy and computed tomographic scanning in the preoperative evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Thorax* 1996;51:359-63.
106. Buccheri G, Biggi A, Ferrigno D. Anti-CEA immunoscintigraphy in the mediastinal node preoperative assessment of lung cancer. In: Antypas G, editor. *Proceedings at 3rd International Congress on Lung Cancer.* Rhodes, 31October-4 November, 1998. Bologna: Monduzzi Editore; 1998. p. 43-9.
107. Buccheri G, Biggi A, Ferrigno D, D'Angeli B, Vassallo G, Leone A et al. Imaging lung cancer by scintigraphy with Indium-111 labeled F(ab')<sub>2</sub> fragments of the anticarcinoembryonic antigen monoclonal antibody FO23C5. *Cancer* 1992;70:749-59.
108. Jacobson HJ. Application of positron emission tomography in the heart. *J.A.M.A.* 1988;259:2438-45.
109. Sokoloff L, Reiviech M, Kennedy C, altro1, altro2, altro3 et al. 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.
110. Abdel-Dayem HM, Scott A, Macapinlac H, Larson S. Tracer imaging in lung cancer. *Eur.J.Nucl.Med.* 1994;21:57-81.

111. Kubota K, Matsuzawa T, Ito M. Lung tumor imaging by positron emission tomography using C-11-L-methionine. *J.Nucl.Med.* 1985;26:37-42.
112. Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Burrowes P, Coleman RE et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with 18F fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 1993;188:487-90.
113. Coleman RE. PET in lung cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 1999;40(5):814-20.
114. Langen KJ, Braun U, Kops ER, Herzog H, Kuwert T, Nebeling B et al. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. *J.Nucl.Med.* 1993;34:355-9.
115. Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FCL, Bassa P, Wong WH et al. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J.Nucl.Med.* 1995;36:788-93.
116. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J.Nucl.Med.* 1990;31:1927-33.
117. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: Mediastinal staging in the 1990s - Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213(2):530-6.
118. Goldstrow P. The practice of cardiothoracic surgeons in the perioperative staging of non-small cell lung cancer. *Thorax* 1992;47:1-2.
119. Bowen TE, Zajtchuk R, Green DC, Brott WH. Value of anterior mediastinotomy in bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1978;76:269-71.

# TABELLE

**Tabella 1**

Precedente Classificazione Istologica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 1982), con le modifiche proposte dalla International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC, 1988), e la Nuova Classificazione WHO, presentata, per la prima volta, nell'anno 1998		
WHO 1982 (1)	IASLC 1988 (2)	WHO 1998 (3)
Displasia/Carcinoma in situ		Lesioni preinvasive (displasia, ca. in situ)
Carcinoma a cellule squamose		Carcinoma a cellule squamose e varianti (papillare, a cellule chiare, a piccole cellule, basaliode)
Carcinoma a piccole cellule:	Carcinoma a piccole cellule:	Carcinoma a piccole cellule:
• a cellule di avena	• puro a piccole cellule	• a piccole cellule
• a cellule intermedie	• misto a piccole cellule/ a cellule giganti	
• combinato (con elementi squamosi e ghiandolari)	• combinato (con elementi squamosi e ghiandolari)	• combinato (con elementi squamosi e ghiandolari)
Adenocarcinoma:		Adenocarcinoma
• Adenocarcinoma acinoso		• Adenocarcinoma acinoso
• Adenocarcinoma papillare		• Adenocarcinoma papillare
• Carcinoma bronchiolo-alveolare		• Carcinoma bronchiolo-alveolare
• Carcinoma solido con mucina		• Carcinoma solido con mucina
		• Adenocarcinoma misto
		• Varianti: fetale, mucinoso, ad anello, a cellule chiare
Carcinoma anaplastico a larghe cellule:		Carcinoma anaplastico a larghe cellule:
• Carcinoma a cellule giganti		• Carcinoma a cellule giganti
• Carcinoma a cellule chiare		• Varianti: neuroendocrino, basaliode, a cellule chiare, linfopitelioma-simile
Carcinoma adenosquamoso		Carcinoma adenosquamoso
Altri		Altri

1. UICC. *TNM Classification of malignant tumours*. Berlin: Springer-Verlag, 1987;69-73.
2. Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S, et al. Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer* 1988;**62**:973-977.
3. World Health Organization. *International histological classification of tumours*. Berlin: Springer-Verlag, 1991

**Tabella 2**

<b>ORGANIZZAZIONE</b>	<b>RACCOMANDAZIONE</b>
<i>US Preventive Services Task Force</i>	Nessuna radiografia od es. citologico in soggetti asintomatici
<i>Canadian Task Force on Periodic Health Examinations</i>	Nessuna radiografia od es. citologico in soggetti asintomatici
<i>American Cancer Society</i>	Nessuno screening in soggetti asintomatici
<i>American College of Physicians</i>	Nessuna radiografia in soggetti asintomatici
<i>American Academy of Family Physicians</i>	Nessuna radiografia e/o es. citologico in soggetti asintomatici
<i>American College of Radiology</i>	Nessuna radiografia in soggetti asintomatici
<i>American Thoracic Society</i>	Nessuno screening di massa tranne che in studi clinici controllati, ben disegnati

Tratto da: Screening for Lung Cancer di Jess Mandel, MD e Steven E. Weisemberg, MD. UptoDate in Pulmonary and Critical Care Medicine, an Official Educational Program of the American Thoracic Society. October 2000 Edition

**Tabella 3**

<b>Caratteristiche dello studio</b>	<b>National Cancer Center Hospital, Giappone (3)</b>	<b>Shinshu University, Giappone (13;132)</b>	<b>Early Lung Cancer Action Project, Stati Uniti (14;15)</b>	<b>Mayo Clinic (2)</b>
Criteri di elegibilità (fumo)	Più di 20 pack/yr (suggerito)	Nessun criterio	Più di 10 pack/yr	Più di 20 pack/yr o ex-fumatore da meno di 10 anni
Criteri di eleggibilità (età)	Più di 50 anni (suggerito)	Più di 40 anni	Più di 60 anni	50 anni o più
No. di partecipanti	1369	5843	1000	1520
No. (%) di noduli scoperti	Non riportato	Non riportato	233 (23%)	782 (51%)
No. (%) di tumori scoperti	15 (0.43%)	19 (0.35%)	27 (2.7%)	15 (1%)
No. (%) di tumori in stadio I	14 (93%)	16 (84%)	23 (85%)	9 (60%)

## Tabella 4

Tab. 4 - Esami citologici, potenzialmente diagnostici		
<b>MATERIALE</b>	<b>RESA</b>	<b>ASPETTI PARTICOLARI</b>
Espettorato	+	Resa maggiore su più campioni e su espettorato indotto
Lavaggio bronchiale	++	Resa maggiore nelle lesioni infiltrative della mucosa
Spazzolamento bronchiale	++	Idem
Lavaggio bronchiolo-alveolare	+	Proposto per le lesioni non visibili endoscopicamente. La resa dipende dall'esperienza del citologo
Aspirato transbronchiale	++	Serve anche per biopsie di linfonodi mediastinici
Aspirato transtoracico	+++	Minimamente invasivo (10-20% di pneumotoraci che necessitano del drenaggio nel 4% dei casi). Utilizzato per lesioni endoscopicamente non biopsiabili

## Tabella 5

Tab. 5. Definizione TNM - tumore primitivo (T)	
Tx	Tumore primitivo che non può essere valutato, o tumore dimostrabile per la presenza di cellule neoplastiche nell'escreato o nel lavaggio bronchiale ma non visualizzabile mediante tecniche di diagnostica per immagini o con la broncoscopia
T0	Nessuna evidenza del tumore primitivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumore di 3cm o meno nella sua dimensione massima, circondato da polmone o da pleura viscerale, senza segni broncoscopici di invasione prossimale al bronco lobare (cioè non nel bronco principale) *
T2	Tumore con qualunque delle seguenti caratteristiche di dimensione o di estensione: oltre 3 cm nella dimensione massima; con interessamento del bronco principale, ma sino ad una distanza di più di 2 cm dalla carena; invasione della pleura viscerale; con associata atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare ma non interessa il polmone in toto
T3	Tumore di qualunque dimensione che invade direttamente qualcuna delle seguenti strutture: parete toracica (compresi i tumori del solco superiore); diaframma; pleura mediastinica, o pericardio parietale; o tumore del bronco principale che si estende a meno di 2 cm dalla carena ma senza interessarla; o con atelettasia o polmonite ostruttiva del polmone in toto
T4	Tumore di qualunque dimensione che invade qualsiasi delle seguenti strutture: mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, esofago, corpo vertebrale, carena; o tumore con un versamento pleurico a citologia positiva **. Oppure tumore di qualunque dimensione il cui lobo di appartenenza contenga noduli satelliti ***

\* il raro tumore superficiale di qualsiasi dimensione con componente invasiva limitata alla parete bronchiale, che può estendersi prossimalmente al bronco principale, è anche classificato come T1.

\*\* la maggior parte dei versamenti pleurici osservati in corso di carcinoma polmonare sono secondari alla neoplasia. Comunque in alcuni pazienti anche dopo ripetute indagini citologiche del liquido pleurico non è evidenziabile la presenza di cellule neoplastiche. In questi casi il versamento non è ematico e ha le caratteristiche del trasudato. Quando questi elementi e il giudizio clinico indicano che il versamento non è in relazione con il tumore, questo dovrebbe essere escluso come elemento di stadiazione e il paziente dovrebbe essere stadiato come T1, T2 o T3.

\*\*\* i noduli nel polmone ipsilaterale al tumore primario, non contenuti nello stesso lobo sono classificati com e M1.

## Tabella 6

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)

## Tabella 7

Tab. 7. Raggruppamento in Stadi di Malattia	
Stadio 0	Tis
Stadio Ia	T1, N0, M0
Stadio Ib	T2, N0, M0
Stadio Iia	T1, N1, M0
Stadio Iib	T3, N0, M0 oppure T2, N1, M0
Stadio IIIa	T1-3, N2, M0 oppure T3, N1, M0
Stadio IIIb	T4, ogni N, M0
Stadio IV	Ogni T, ogni N, M1

## Tabella 8

Tab. 8. – Parametri clinici che suggeriscono di intensificare la ricerca di metastasi a distanza. Adattato da “ATS/ERS Official Statement: Pretreatment Evaluation of Non-Small Cell Lung Cancer” (44)	
<b>SINTOMI</b>	Perdita di peso
	Dolore osseo localizzato
	Cefalea, lipotimie, tremori, debolezza muscolare agli arti, recenti cambiamenti dello stato mentale
<b>SEGNI RISCONTRATI ALL'ESAME OBIETTIVO</b>	Linfoadenomegalie
	Tumefazioni ossee
	Epatomegalia
	Papilledema
	Masse dei tessuti molli
<b>TEST DI LABORATORIO</b>	Ematocrito <40 negli uomini e <35 nelle donne
	Elevata fosfatasi alcalina e/o transaminasi
	Aumento dello ione Ca <sup>++</sup>

## Tabella 9

Tab. 9. - Principali esami di laboratorio e marcatori serici	
ESAME di ROUTINE	COMMENTO
Emocromo completo	Anche in vista di una possibile chemioterapia
Elettroliti	Per escludere una sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (soprattutto nel CPNPC)
Calcio	Metastasi scheletriche? Sindrome paraneoplastica?
Fosfatasi alcalina	Metastasi scheletriche? Metastasi epatiche?
Transaminasi e bilirubinemia	Si elevano tardivamente in caso di metastasi epatiche, diffuse ed estensive
Creatinina	Anche in vista di una possibile chemioterapia
MARKERS	
Antigene carcinoembrionario (CEA)	Marker storico. Aumenta soprattutto negli adenocarcinomi, ma può essere elevato in ogni istotipo, compresi i CPPC. Modicamente correlato con l'estensione di malattia e la prognosi.
Antigeni citocheratinici (TPA, TPS, CYFRA 21-1)	Molto simili fra loro. Rispetto al CEA, sono ancora meno tipo-specifici, anche se sono più spesso elevati nei carcinomi squamosi. Sono fortemente correlati con lo stadio di malattia, la prognosi, e la risposta al trattamento.
Enolasi neurospecificca (NSE)	Insieme con altri più recenti markers neuroendocrini (come ad es. il GRP-bombesina), è molto utile nel CPPC, soprattutto nel monitoraggio della risposta alla chemioterapia. Tuttavia, è non è raro trovarlo elevato nei CPNPC, nei quali è meno efficace del CEA e dei citocheratinici.

## Tabella 10

Tab. 10 - Segni endoscopici di neoplasia	
ASPETTO ENDOSCOPICO	COMMENTO
Vegetazioni neoplastiche	Più frequenti nei carcinomi squamosi e a piccole cellule. Massima resa diagnostica delle biopsie
Necrosi	Piuttosto rara, sempre associata ad altre lesioni. Si riconosce come aree bianco-grigiastre
Infiltrazione	Si manifesta con edema, turgore, disepitelizzazione, e fragilità della mucosa. Più frequente negli adenocarcinomi. Si ha la massima resa dei prelievi citologici
Compressioni bronchiali estrinseche	Anche queste sono più frequenti negli adenocarcinomi
Alterazioni non specifiche	Incluso il semplice arrossamento della mucosa

## Tabella 11

Tab. 11. - 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

## Tabella 12

Tab. 12. – Principali scintigrafie con traccianti positivi	
ESAME	COMMENTO
Scintigrafia con Bleomicina	Ha solo valore storico. Oggi, è abbandonata.
Scintigrafia con Gallio 67	Anche questa ha valore storico. Pressoché abbandonata per la bassa specificità
Scintigrafie con anticorpi monoclonali:	
Anti-CEA	Valore diagnostico sovrapponibile alla TC, più indaginosa e costosa
Vari (es., NR-LU-10)	Qualche risultato promettente, letteratura assai scarsa
Scintigrafia con octreotide marcato	Utile nel CPPC e in tutti i tumori neuroendocrini
Scintigrafia con Tallio 201	Buona sensibilità, insufficiente specificità
Scintigrafia con sesta-MIBI	Risultati preliminari buoni, necessita conferma
Scintigrafia ad emissione di positroni (PET scanning)	Un'ampia letteratura dimostrerebbe un'accuratezza dell'ordine del 90%. Attrezzatura non disponibile in tutti i centri di Medicina Nucleare

# FIGURE (didascalie)

## Figura 1

Studio scintigrafico scheletrico, mediante  $^{99}\text{Tc}$ , in paziente asintomatico, affetto da carcinoma bronchilale di tipo pavimentoso del lobo superiore di sinistra. E' evidente una iperfissazione omogenea del traccinate interessante l'intero emibacino di destra. Ulteriori iperfissazioni sono presenti a carico delle strutture articolari del ginocchio, tibio-tarsiche e tarso-metatarsale bilateralmente. Successive correlazioni radiologiche mirate ed il followup clinico confermarono la diagnosi di metastatizzazione ossea diffusa.

## Figura 2 (a-b)

Stadiazione per immagini di tumore del polmone. Confronto fra TC e scintigrafia con anticorpi monoclonali anti-CEA in paziente (F.A.), giunto all'osservazione per emoftoe ed, in seguito, sottoposto a toracotomia (resezione radicale di carcinoma anaplastico di grandi cellule -diametro massimo 7 cm- con linfadenectomia allargata, pT2pN0).

- a) Le immagini TC dimostrano la presenza di un'ampia opacità basale destra di 6 cm (diametro massimo), di pertinenza del lobo inferiore, adiacente alla parete toracica, con margini irregolari e spiculati ed aree d'escavazione. Non si apprezzano linfonodi ilo-mediastinici di diametro maggiore di 1 cm (asse minore).
- b) Alla scintigrafia planare, la lesione (7\* 8 cm) capta disomogeneamente il radiocomposto, mentre non appaiono evidenti altre iperfissazioni di tracciate, in particolare, a livello ilo-mediastinico.

## Figura 3 (a-c)

Immagini falsamente positive della scintigrafia con anticorpi monoclonali anti-CEA (tecnica d'acquisizione planare e SPECT) effettuata in un soggetto (B.C.), la cui supposta patologia neoplastica polmonare poté essere esclusa solo mediante toracotomia esplorativa (diagnosi cito-istologica: focolaio di polmonite carnificata).

- a) Immagini planari: evidente ipercaptazione, di tipo omogeneo e delle dimensioni di 2.2\* 2.5 cm, in corrispondenza del segmento posteriore del lobo superiore destro.
- b) Immagini SPECT: si conferma la captazione della lesione primitiva
- c) Immagini SPECT: si evidenzia una secondo focolaio attribuito ad adenopatia ilare, non visibile in studio planare.