

Σταδιοποίηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

H. Kramer, H.J.M. Groen
Annals of Surgery 2003; 238(2)180-188

Απόδοση στα ελληνικά: ΚΟΝΤΟΠΥΡΓΙΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Επιμελητής Πνευμονολόγος, Νοσοκομείο Metropolitan, Clinical Fellow Thorax Klinik-Heidelberg gGmbH

Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα μεθίσταται αρχικά στους πυλαίους και μεσοθωρακικούς λεμφαδένες. Στη συνέχεια οδηγεί στην εμφάνιση αιματογενών μεταστάσεων σε απομακρυσμένα όργανα. Η πρόγνωση είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με το στάδιο της νόσου και για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη μία κατά το δυνατόν άρτια και προσεκτική σταδιοποίησή της.

Η σταδιοποίηση βασίζεται στο σύστημα TNM στο οποίο το T (από το tumor=όγκος) εξετάζει την τοπική επέκταση της πρωτοπαθούς εστίας, το N (από το node=λεμφαδένας) την επέκταση στους λεμφαδένες και το M (από το metastasis=μετάσταση) τις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Για τη σταδιοποίηση του N χρησιμοποιούμε τη χαρτογράφηση των Naruke et al και τις αναθεωρήσεις των Mountain et al (εικόνα 1).

Γενικά, η σταδιοποίηση γίνεται με απεικονιστικές μεθόδους και με μεθόδους λήψης λεμφικού ιστού. Στις απεικονιστικές μεθόδους περιλαμβάνονται η αξονική τομογραφία (Computed Tomography, CT), η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET). Η λήψη λεμφικού ιστού για εξέταση γίνεται με μεσοθωρακοσκόπηση, μεσοθωρακотоμή, θωρακοσκόπηση, διαθωρακική αναρρόφηση με βελόνα, διαβρογχική αναρρόφηση με βελόνα και με αναρρόφηση με βελόνα με ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα. Στο παρόν άρθρο εξετάζονται τα δεδομένα που υπάρχουν για τη σταδιοποίηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

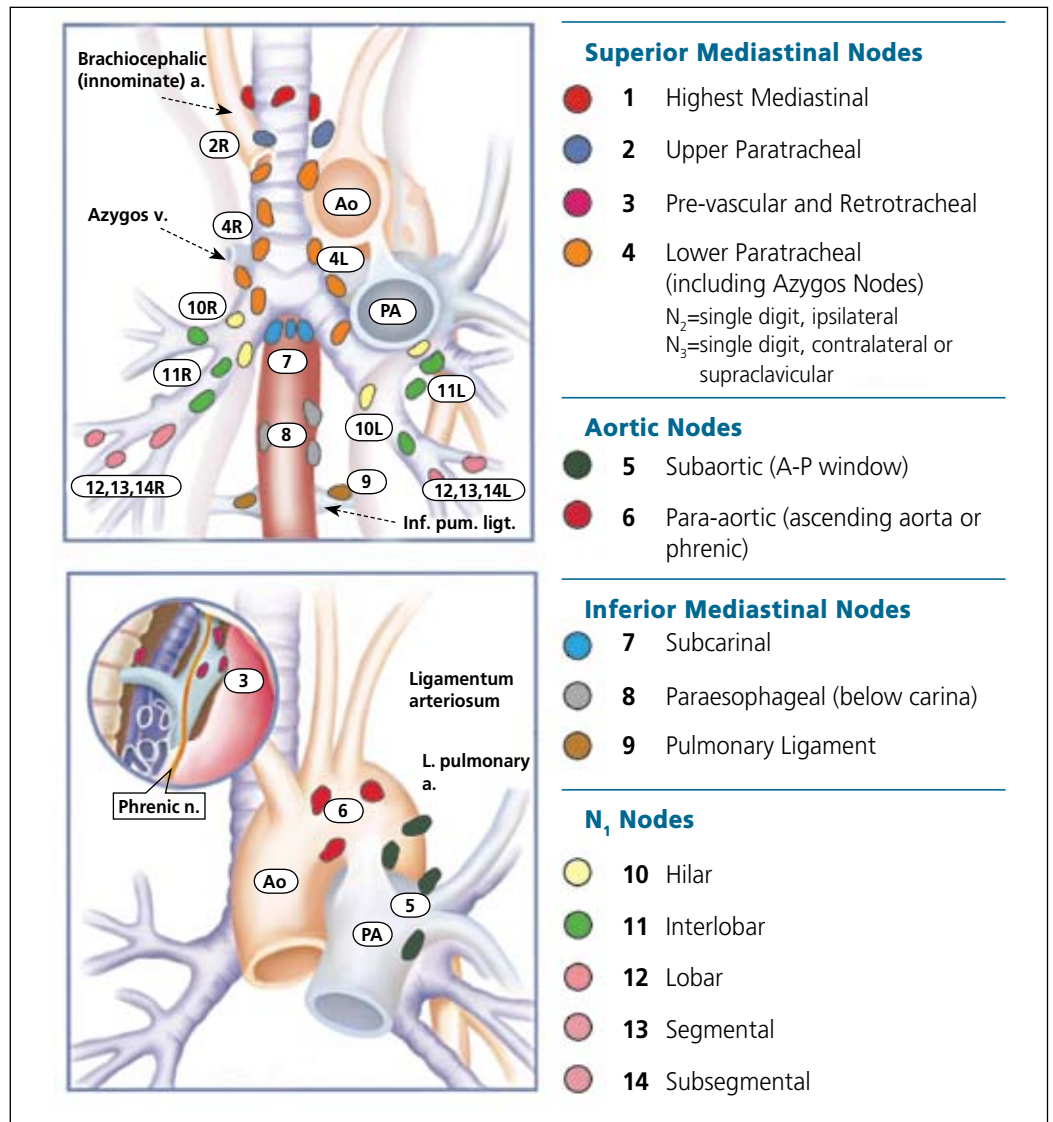
Η συλλογή των στοιχείων έγινε με αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες PubMed και SUMSearch άρθρων και μεταναλήσεων στα αγγλικά. Χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω λέξεις κλειδιά: lung, cancer, staging και CT ή

computed tomography, MR ή magnetic resonance, PET ή positron emission tomography, mediastin, thoracoscop, thoracotom, endoscop, bronchoscop, ultraso, biopsy, ή punct. Επίσης, εξετάστηκαν τα άρθρα στα οποία αναφέρονταν στη βιβλιογραφία τους τα παραπάνω άρθρα. Εξετάστηκαν σε όλα τα άρθρα τα κριτήρια εισαγωγής στις μελέτες, το μέγεθος του δείγματός τους και οι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν με πρωταρχικό στόχο τον έλεγχο της διαγνωστικής τους ακρίβειας,

της ασφάλειας, καθώς και της δυνατότητας εφαρμογής τους. Τα αποτελέσματα της παραπάνω αναζήτησης και ανάλυσης θα παρουσιαστούν ανά διαγνωστική μέθοδο.

Αξονική τομογραφία (CT)

Παραδοσιακά, η εκτίμηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων γίνεται με CT (εικόνα 2). Σε δύο μετααναλύσεις παρουσιάστηκαν στοιχεία από 5.240 διαφορετικούς ασθενείς.

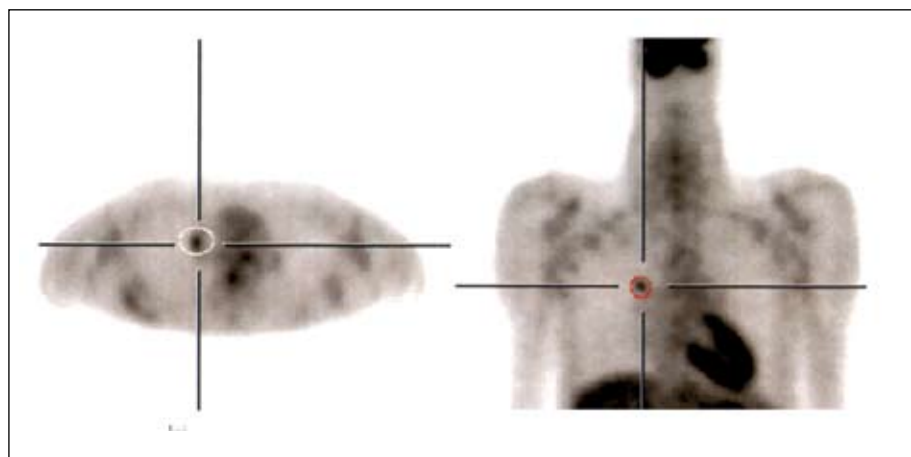


Εικόνα 1. Χαρτογράφηση των λεμφαδενικών ομάδων του μεσοθωρακίου.





Εικόνα 2. Διογκωμένοι μεσοθωρακικοί λεμφαδένες σε CT θώρακα.



Εικόνα 3. Θετικός μεσοθωρακικός λεμφαδένος σε εξέταση PET.

Οι Dales et al συμπεριέλαβαν στη μετα-ανάλυσή τους 42 μελέτες (3.194 ασθενείς) από το 1980 έως το 1988. Η ποιότητα αυτών των μελετών κυμαινόταν: στο 25% των μελετών δεν αναφέρονταν τα κριτήρια για τους θετικούς λεμφαδένες, ενώ και η χορήγηση ή μη σκιαγραφικού δεν ήταν πάντα ξεκάθαρη. Χρησιμοποιήθηκαν αξονικοί τομογράφοι 2ns, 3ns και 4ns γενιάς με μία τάση να εμφανίζουν μεγαλύτερη ακρίβεια οι αξονικοί 4ns γενιάς (0,83) σε σχέση με αυτούς 2ns και 3ns (0,77 και 0,78 αντίστοιχα). Η συνολική ανάλυση των μελετών έδειξε ευαισθησία 0,83, ειδικότητα 0,82 και ακρίβεια 0,80.

Οι Dwamena et al συμπεριέλαβαν στη μετα-ανάλυσή τους 29 μελέτες (2.226 ασθενείς) από το 1990 έως το 1998. Στις 15 μελέτες εξετάστηκε η CT ως μέθοδος σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου, ενώ στις υπόλοιπες 14 εξετάστηκε η CT και η PET. Μόνο μελέτες που χρησιμοποιούσαν αξονικούς 3ns και 4ns γενιάς έγιναν αποδεκτές. Δεν έγινε αναφορά στα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για να χαρακτηριστούν θετικοί οι λεμφαδένες. Η αναφερόμενη ευαισθησία ήταν 0,60, η ειδικότητα 0,77 και η ακρίβεια 0,75.

Συνδυάζοντας τις δύο μετα-αναλύσεις φαίνεται πως η ακρίβεια της μεθόδου είναι μεταξύ 0,75 και 0,80 με ψευδώς αρνητικά 20–40% και ψευδώς θετικά 18–23%. Εκτός από τις δύο αυτές μετα-αναλύσεις, 3 προοπτικές και 2 αναδρομικές μελέτες με παθολογοανατομική εξέταση των λεμφαδένων είχαν αποτελέσματα που εμφάνιζαν μεγάλη διακύμανση και ευαισθησίες από 0,33 έως 0,75, ειδικότητες από 0,66 έως 0,90 και ακρίβειες από 0,64 έως 0,79. Όπως και στις μετα-αναλύσεις, οι συγγραφείς χρησιμοποιούσαν διαφορετικό CT πρωτόκολλο, ενώ ως μέθοδο gold standard είχαν τη μεσοθωρακοσκόπηση ή τη θωρακοτομή. Πρέπει να τονιστεί ότι σε

αρκετές περιπτώσεις υπάρχουν αμφιβολίες για το αν έγινε πλήρης χειρουργικός έλεγχος του μεσοθωρακίου.

Το πρόβλημα της CT ως μεθόδου σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου είναι γνωστό, καθώς αναδεικνύει το μέγεθος και το σχήμα των λεμφαδένων και όχι τη διήθησή τους από καρκινικά κύτταρα. Είναι πιθανή η ύπαρξη μικρομεταστάσεων σε λεμφαδένες μικρότερους των 10mm, που γενικά χαρακτηρίζονται ως φυσιολογικοί, ενώ δεν είναι διηθημένοι, σε αρκετές περιπτώσεις, λεμφαδένες μεγαλύτερων διαστάσεων. Η χρήση της ελικοειδούς τομογραφίας πολλαπλών τομών και κυρίως ο συνδυασμός CT και PET ίσως βελτιώσει τα παραπάνω αποτελέσματα.

Μαγνητική τομογραφία (MRI)

Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας στη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα δεν έχει μελετηθεί όσο αυτός της CT. Δεν υπάρχουν μετα-αναλύσεις, παρά μόνο 2 προοπτικές μελέτες στη βιβλιογραφία.

Οι Webb et al συμπεριέλαβαν 170 ασθενείς σε μία μελέτη που συνέκρινε την MRI με τη CT. Η MRI είχε ευαισθησία 0,64, ειδικότητα 0,48 και ακρίβεια 0,61, τιμές που πλησιάζαν αυτές της CT.

Οι Paterson et al παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα για την MRI (ευαισθησία 0,71, ειδικότητα 0,91 και ακρίβεια 0,83), όμως η μελέτη τελικά συμπεριέλαβε μόνο 84 από τους 170 ασθενείς που εξετάστηκαν, καθώς οι υπόλοιποι αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω ανεπαρκούς σταδιοποίησης για διάφορους λόγους. Για την MRI ισχύουν οι περιορισμοί του μεγέθους των λεμφαδένων που προαναφέρθηκαν και για τη CT. Υπάρχουν μερικές μικρές μελέτες που υποδεικνύουν ότι η έγχυση σκιαγραφικού μπορεί να βελτιώσει τα

αποτελέσματα.

Η MRI φαίνεται να πλεονεκτεί στη σταδιοποίηση των πυλαίων λεμφαδένων καθώς και των λεμφαδένων του αορτοπνευμονικού παραθύρου σε σχέση με τη CT, λόγω της καλύτερης διακριτικής της ικανότητας στη διαφοροποίηση των λεμφαδένων από τα αγγεία, αν και αυτό πρέπει να αποδειχθεί με προοπτικές μελέτες. Επίσης, η MRI μπορεί να φανεί χρήσιμη στις περιπτώσεις αλλεργίας στο σκιαγραφικό. Συμπερασματικά, η MRI, εκτός από περιορισμένες περιπτώσεις, δεν πλεονεκτεί από τη CT, ενώ και το κόστος της είναι κατά πολύ μεγαλύτερο.

Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

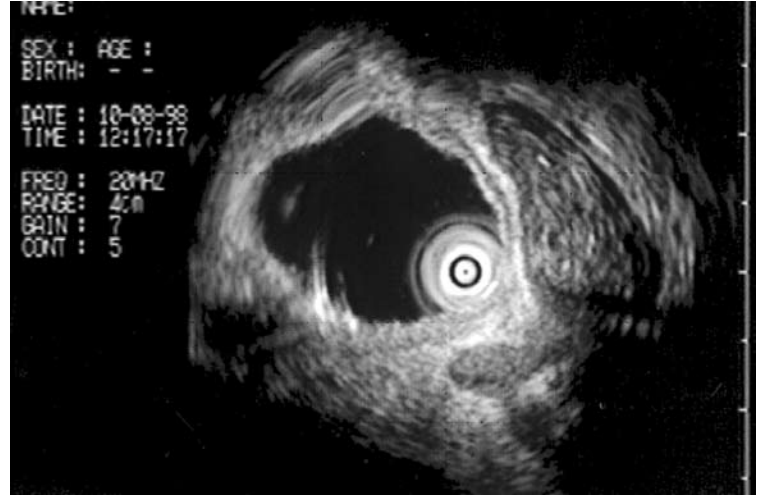
Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων στην οποία χρησιμοποιείται η ουσία ^{18}F FDG (μόριο γλυκόζης σεσημασμένο με ραδιοενεργό φθόριο) έχει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα στην εκτίμηση των μονήρων πνευμονικών όζων. Η χρήση μεταβολικών κριτηρίων, όπως αυτό της κατανάλωσης ραδιοενεργής γλυκόζης από τα καρκινικά κύτταρα των διηθημένων λεμφαδένων και όχι κριτηρίων μεγέθους, όπως κατά την απεικόνιση με τη CT ή την MRI, ίσως είναι ένας δρόμος να προσεγγίσουμε την πραγματικότητα. Έχουν δημοσιευθεί δύο μετα-αναλύσεις που αναφέρονται περίπου στις ίδιες μελέτες.

Οι Dwamena et al συμπεριέλαβαν 14 μελέτες (514 ασθενείς) στα έτη 1990–1998. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ευαισθησία 0,79, ειδικότητα 0,91 και ακρίβεια 0,92. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της CT και της PET έδειξε ότι η PET ήταν πιο ακριβής στην ανάδειξη των μεταστάσεων στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες.

Οι Hellwig et al πραγματοποίησαν μία



Εικόνα 4. Πίεση εκ των έξω της τραχείας από διογκωμένους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες.



Εικόνα 5. Διογκωμένος μεσοθωρακικός λεμφαδένας σε ενδοβρογχικό υπερηχογράφημα.

μεταανάληση των αποτελεσμάτων 20 μελετών από το 1985 μέχρι το 1995, που αφορούσαν σε 842 ασθενείς. Η ευαισθησία ήταν 0,88, η ειδικότητα 0,92 και η ακρίβεια 0,91. Και σε αυτήν τη μεταανάληση η PET ήταν πιο ακριβής από τη CT.

Εκτός από τις 2 αυτές μετααναλύσεις, έχουν δημοσιευτεί 4 πρόσφατες μελέτες με χειρουργική επιβεβαίωση της σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου και οι οποίες έδειξαν ευαισθησίες μεταξύ 0,71-0,91, ειδικότητες 0,67-0,94 και ακρίβειες 0,73-0,92. Στις μελέτες, όμως, αυτές δε χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια θετικότητας των λεμφαδένων. Οι Pieterman et al και Gupta et al εξέτασαν μόνο τους N2 και N3 λεμφαδένες, ενώ οι Dunacan et al θεώρησαν θετικά τα ευρήματα σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου όταν ήταν θετικοί στην PET οι N1, N2 ή N3 λεμφαδένες. Οι Albes et al διαχώρισαν τα ευρήματά τους σε τρεις κατηγορίες: N0, N1/2 και N3. Γενικά, είναι γνωστό ότι ψευδώς θετικά αποτελέσματα στην εξέταση PET δίνουν διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις (φυματίωση, σαρκοειδωση, ιστοπλάσματος), ενώ ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα οι καρκινοειδείς όγκοι, το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα και οι μικρές βλάβες (μικρότερες 5-7mm).

Συμπερασματικά, η PET είναι πολύ ακριβής στη σταδιοποίηση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ενώ εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη ακρίβεια συγκρινόμενη με τη CT (εικόνα 3). Η μεγάλη αρνητική προγνωστική αξία της εξέτασης οδηγεί τους ασθενείς με αρνητική PET κατευθείαν στο χειρουργείο, χωρίς να είναι απαραίτητη άλλη εξέταση για τη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου. Η

χαμηλότερη θετική προγνωστική αξία της εξέτασης καθιστά την κυτταρολογική ή ιστολογική επιβεβαίωση απαραίτητη στην περίπτωση που το μεσοθωράκιο εμφανίζεται θετικό. Η ανάδειξη, στο 15% των περιπτώσεων, μεταστάσεων σε απομακρυσμένα όργανα μη αναμενόμενων είναι ακόμα ένα πλεονέκτημα της εξέτασης. Η περίπτωση αντικατάστασης της PET

Συμπερασματικά, η PET είναι πολύ ακριβής στη σταδιοποίηση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ενώ εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη ακρίβεια συγκρινόμενη με τη CT. Η περίπτωση αντικατάστασης της PET από λιγότερο ακριβές εξετάσεις, όπως η Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), δε φαίνεται προς το παρόν πιθανή.

από λιγότερο ακριβές εξετάσεις, όπως η Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), δε φαίνεται προς το παρόν πιθανή, καθώς η ακρίβειά της δεν προσεγγίζει αυτήν της PET.

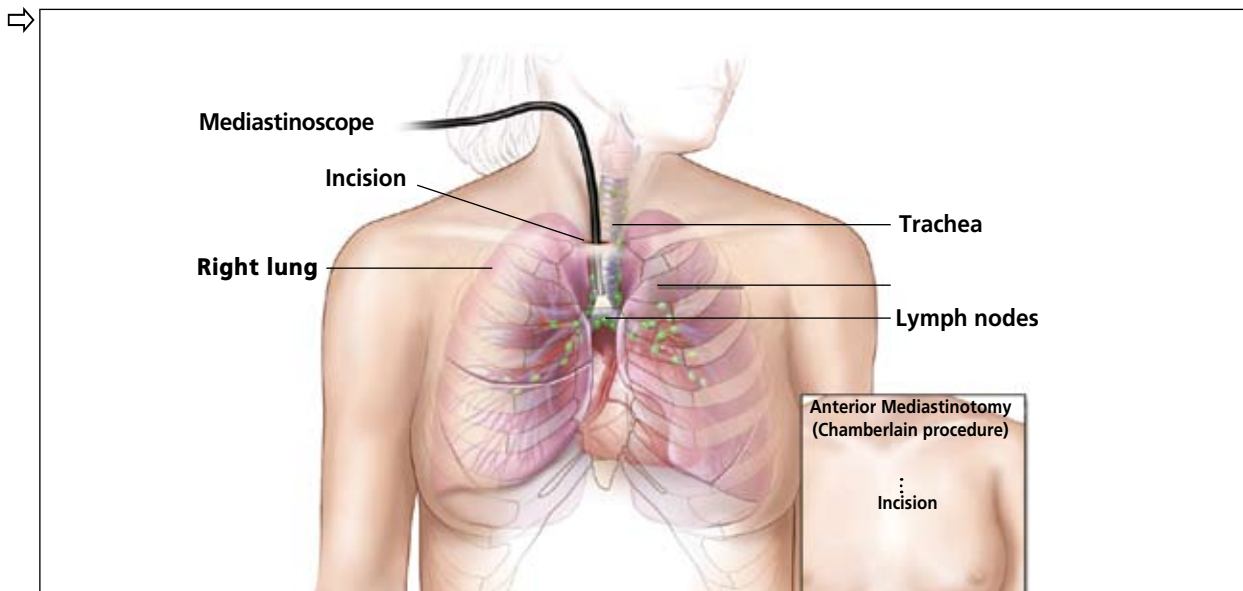
Χειρουργική σταδιοποίηση: μεσοθωρακοσκόπηση, μεσοθωρακοτομή, θωρακοσκόπηση με τη βοήθεια video

Έχουν περιγραφεί πολλοί τρόποι χειρουργικής προσέγγισης του μεσοθωρακίου.

Η Τραχηλική Μεσοθωρακοσκόπηση (TM) παρέχει στο χειρουργό τη δυνατότητα να πάρει δείγματα από τους λεμφαδένες στις θέσεις 2 (αριστερά και δεξιά), 4 (αριστερά και δεξιά) και 7. Συνήθως θεωρείται εξέταση gold standard για τη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου, αν και υπάρχουν αρκετές αμφιβολίες πάνω σε αυτό το θέμα. Οι Patterson et al συνέκριναν την TM με τις MRI και CT κατά τη διάρκεια προεγχειρητικού ελέγχου. Ο αριθμός των λεμφαδενικών ομάδων που ελέγχθηκαν ήταν μικρός (2 δεξιά, 4 δεξιά και 7), ενώ εκτεταμένη TM έγινε μόνο για τους όγκους του αριστερού άνω λοβού. Οι De Lyen et al εκτίμησαν το ρόλο της TM σε ασθενείς με αρνητική CT (N0). Οι Porte et al πραγματοποίησαν πολύ μικρής έκτασης δειγματοληψία λεμφαδένων του μεσοθωρακίου, μόλις κατά μέσο όρο 1,6 ομάδων λεμφαδένων. Συνολικά, οι ευαισθησίες που αναφέρθηκαν ήταν 0,44, οι ειδικότητες 0,92 και οι θετικές προγνωστικές αξίες ήταν σταθερά 1,00.

Οι ασθενείς με θετικούς N2 λεμφαδένες στην TM έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς με αρνητικούς N2 λεμφαδένες, ακόμα και αν επιβεβαιωθεί N2 νόσος κατά τη διάρκεια της θωρακοτομής.

Η Εκτεταμένη Τραχηλική Μεσοθωρακοσκόπηση (ETM) γίνεται με σκοπό να ληφθούν δείγματα από τις ομάδες λεμφαδένων 5 και 6 (αορτοπνευμονικό παράθυρο). Μόνο 2 σημαντικές μελέτες αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Οι Gilart et al εξέτασαν σε μία προοπτική μελέτη 93 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και λεμφαδένες στο αορτοπνευμονικό παράθυρο σε CT. Η ευαισθησία, η ακρίβεια και η αρνητική προγνωστική αξία της εξέτασης ήταν 0,81, 0,94 και 0,91 αντίστοιχα. Οι Ginsberg et al



Εικόνα 6. Τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση και πρόσθια μεσοθωρακοτομή.

αλ πραγματοποιήσαν μία προοπτική μελέτη σε 100 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα στον αριστερό άνω λοβό για τον οποίο υποβλήθηκαν σε ETM. Η ευαισθησία, η ακρίβεια και η αρνητική προγνωστική αξία της εξέτασης ήταν 0,69, 0,91 και 0,89 αντίστοιχα. Οι συγγραφείς συνέστησαν ότι η ETM θα πρέπει να συνοδεύει την TM, όμως οι περισσότεροι χειρουργοί δεν ακολουθούν τη σύστασή τους.

Η Πρόσθια Μεσοθωρακοτομή (ΠΜ) είναι κατάλληλη για έλεγχο του ανώτερου και του πρόσθιου μεσοθωρακίου, καθώς και της περιοχής των πυλών, στις περιπτώσεις που αντενδείκνυται η TM και στους όγκους του αριστερού άνω λοβού. Οι Barendregt et al μελέτησαν αναδρομικά 37 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ΠΜ για όγκους του αριστερού άνω λοβού. Στους 16 (43%) έγινε βιοψία ψηλαφητού λεμφαδένα ή γενικότερα ψηλαφητής βλάβης του μεσοθωρακίου. Μόνο ένα αληθώς θετικό αποτέλεσμα και 4 ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα αναφέρθηκαν, ενώ η ευαισθησία, η ακρίβεια και η αρνητική προγνωστική αξία της εξέτασης ήταν μόνο 0,20, 0,89 και 0,89 αντίστοιχα. Οι Jiao et al μελέτησαν αναδρομικά την TM και την ΠΜ συνολικά. Η ευαισθησία, η ακρίβεια και η αρνητική προγνωστική αξία των παραπάνω εξετάσεων ήταν 0,43, 0,85 και 0,83 αντίστοιχα.

Η θωρακοσκόπηση με τη βοήθεια video (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery, VATS) με μικρές τομές και μικρή νοσηρότητα παρέχει τη δυνατότητα ελέγχου του ημιθωρακίου και σχεδόν κάθε ομάδας λεμφαδένων σε αυτό, όχι όμως και αυτών του ετερόπλευρου ημιθωρακίου. Οι Champion et al μελέτησαν τη VATS σε

17 ασθενείς προ θωρακοτομής. Έλαβαν δείγματα από τις ομάδες λεμφαδένων 2, 4, 5 και 7. Τα αποτελέσματα της VATS ήταν ίδια με αυτά της θωρακοτομής. Η χρήση και των δύο αυτών τεχνικών στηρίζεται στην ιατρική παράδοση και όχι σε

Η σωστή σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα είναι δύσκολη, αλλά απαιτείται για να ληφθεί η σωστή απόφαση για τη θεραπεία που θα ακολουθήσει ο ασθενής. Κατά καιρούς, οδηγίες διάφορων εταιρειών ασχολούνται με το θέμα. Εξετάσεις όπως η PET και η EUS-FNA δεν έχουν ακόμα βρει την τελική τους θέση.

καλά σχεδιασμένες μελέτες. Μόνο η TM έχει μία σταθερή θέση στη διαδικασία σταδιοποίησης του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Οι TM, ETM, ΠΜ και VATS πραγματοποιούνται υπό γενική αναισθησία, ενώ μερικοί χειρουργοί δε νοσηλεύουν τους ασθενείς που υποβάλλονται σε TM. Υπάρχουν σχετικές αντενδείξεις όπως η προηγηθείσα μεσοθωρακοσκόπηση, η προηγηθείσα τοπική επέμβαση ή ακτινοβολία, το ανεύρυσμα αορτής, το σύνδρομο άνω κοίτης φλέβας, καθώς και η αδυναμία του ασθενή να υποστεί αερισμό ενός μόνο πνεύμονα για την περίπτωση της VATS.

Στις επιπλοκές της TM (περίπου 2,5%)

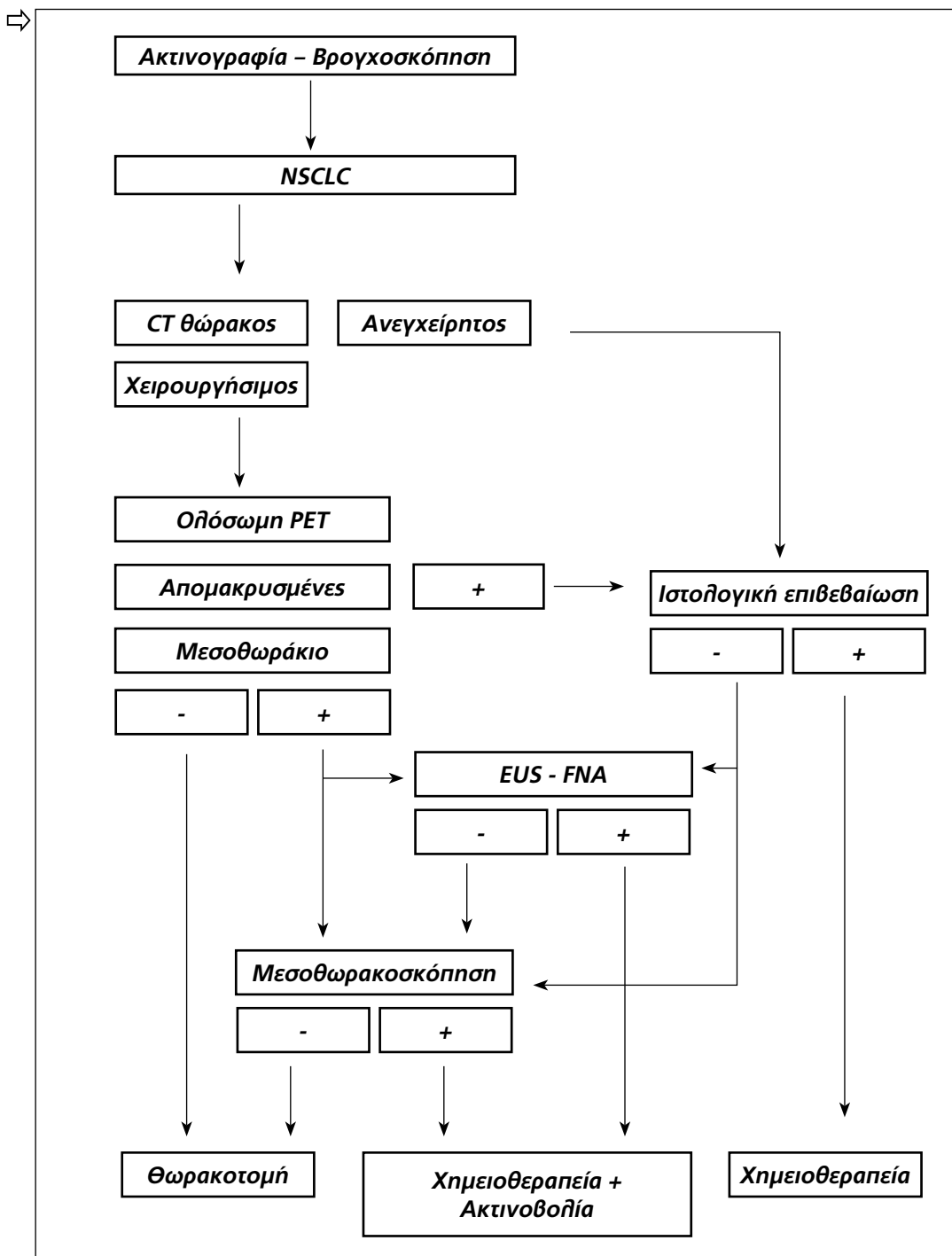
περιλαμβάνονται η πάρεση του αριστερού παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, η αιμορραγία, ο πνευμοθώρακας, η πνευμονία, ο τραυματισμός της αζύγου φλέβας, η διάτρηση οισοφάγου και η μεσοθωρακίτιδα. Η ΠΜ παρουσιάζει 1% θνητότητα και επιπλοκές στο 6,7-9% των ασθενών. Στη VATS παρατηρούνται επιπλοκές στο 14% (κυρίως αιμοθώρακας, εμβολή αέρα και ρήξη αγγείων ή πνευμονικού παρεγχύματος). Επείγουσα θωρακοτομή απαιτείται στο 1-3% με θνητότητα 4,5%.

Διαδερμική διαθωρακική βιοψία με βελόνη (PTNB)

Η διαδερμική διαθωρακική βιοψία με βελόνη (Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy, PTNB) είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί με σκοπό τη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Μετααναλύσεις για τη χρησιμότητα αυτής της τεχνικής δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Η βιοψία συνήθως γίνεται υπό CT καθοδήγηση καθώς οι λεμφαδένες είναι συνήθως μικροί και κοντά σε μεγάλα αγγεία. Η PTNB επιτρέπει τη δειγματοληψία από λεμφαδένες μεγαλύτερους από 1,5 cm.

Υπάρχουν 3 μελέτες σχετικά με την PTNB και τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα, χωρίς όμως στοιχεία για τη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου. Οι Akamatsu et al μελέτησαν προοπτικά την PTNB σε ασθενείς με διογκωμένους N2 λεμφαδένες στη CT θώρακος. Μόνο οι ομάδες 4 δεξιά, 6 και 7 παρακεντήθηκαν. Συνολικά η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια ήταν 0,88, 1,00 και 0,89 αντίστοιχα. Πνευμοθώρακας δημιουργήθηκε στο 22% των ασθενών.

Οι Protopapas et al μελέτησαν ανα-



Σχήμα 1. Αλγόριθμος σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου.

δρομικά την PTNB στη σταδιοποίηση των διογκωμένων σε CT N2 λεμφαδένων ασθενών με καρκινώματα διαφόρων πρωτοπαθών εστιών. Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια ήταν 0,98, 1,00 και 0,98 αντίστοιχα. Πνευμοθώρακας παρατηρήθηκε στο 34% των ασθενών, ενώ το 14% αυτών χρειάστηκε υπεζωκοτική παροχέτευση με σωλήνα.

Είναι γνωστό ότι ο πνευμοθώρακας είναι η συχνότερη επιπλοκή αυτής της εξέτασης (5-61%) και ειδικά σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ενώ σωλήνας παροχέτευσης χρειάζεται στο 1,6-17% των περιπτώσεων. Άλλες επιπλοκές όπως ο αιμοθώρακας, η αιμόπτυση, η εμβολή αέρα ή το εμπύημα

είναι σπάνιες. Επίσης, σπάνια είναι και η εμφύτευση καρκινικών κυττάρων στο σημείο της παρακέντησης (αναφέρεται 1 περίπτωση ανά 4.000 εξετάσεις).

Αντενδείξεις για PTNB είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η πολύ κακή πνευμονική λειτουργία, η διάχυτη παρεγχυματική πνευμονική νόσος, οι διαταραχές πήξης, η πνευμονική υπέρταση, ο ετερόπλευρος πνευμοθώρακας και οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες.

Διαβρογχική αναρρόφηση με λεπτή βελόνη

Η διαβρογχική αναρρόφηση με λεπτή βελόνη (Tranbronchial Fine-Needle Aspiration, TBNA) συμπεριλαμβάνεται στις

τεχνικές σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (εικόνα 4). Σε μία προοπτική μελέτη από την Τουρκία, οι συγγραφείς προσπείλασαν με TBNA μεσοθωρακικούς, πυλραίους και ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες σε 138 ασθενείς με μία ευαισθησία 0,70-0,74.

Ευαισθησία 0,60 αναφέρεται από τους Rong et al μετά από προοπτική μελέτη 39 ασθενών. Οι Schenk et al χρησιμοποίησαν TBNA για τη λήψη υλικού από 88 ασθενείς με διογκωμένους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες μετά τη διασωλήνωση για χειρουργική σταδιοποίηση της νόσου τους. Η ευαισθησία ήταν 0,50, η ειδικότητα 0,96 και η ακρίβεια 0,78.

Αυτές οι 3 προοπτικές μελέτες έδειξαν μεγάλο εύρος ευαισθησιών παρά το γεγονός ότι έγιναν επί διογκωμένων N2 λεμφαδένων σε έλεγχο με CT. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και δύο αναδρομικές μελέτες με ευαισθησίες 0,36-0,71 και ειδικότητες 0,92-1,00.

Με την TBNA μπορούν να ληφθούν δείγματα από λεμφαδενικές ομάδες που βρίσκονται κοντά στους αεραγωγούς και κυρίως από τις ομάδες 4 (αριστερά και δεξιά) και 7. Η χρήση του ενδοβρογχικού υπερηχογραφήματος αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου (εικόνα 5). Είναι δυνατό, ανάλογα με το μέγεθος της βελόνας που χρησιμοποιείται, να ληφθούν δείγματα τόσο για κυτταρολογική όσο και για ιστολογική εξέταση. Επιπλοκές αναφέρονται στο 2-5% με κυριότερες την αιμορραγία και τον πνευμοθώρακα. Συμπερασματικά, η TBNA θεωρείται μια ασφαλής, ελάχιστα επεμβατική και σχετικά φθηνή μέθοδος σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου, αν και με μέτρια αποτελέσματα αναφορικά με την ευαισθησία της.

Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα

Εδώ και 2 περίπου δεκαετίες το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (Endoscopic UltraSonography, EUS) χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και σταδιοποίηση των κακοθειών του γαστρεντερικού με μεγάλη ακρίβεια και ποσοστά καλύτερα από τη CT, την MRI, την αγγειογραφία και την ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία.

Η δυνατότητα απεικόνισης των μεσοθωρακικών λεμφαδένων με τη βοήθεια του EUS παρουσίαζε σε διάφορες μελέτες (συνολικά μελετήθηκαν 262 ασθενείς) ευαισθησία 0,54-0,75, ειδικότητα 0,71-0,98, θετική προγνωστική αξία 0,46-0,77 και αρνητική προγνωστική αξία 0,85-0,93. Όλα τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν

ιστολογικά με μεσοθωρακοσκόπηση ή εκτομή κατά τη διάρκεια της θωρακοτομής. Η χρήση μόνο οπτικής αξιολόγησης των λεμφαδένων καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των επιμέρους χαρακτηριστικών των διαφόρων μελετών. Γενικά, οι παραπάνω μελέτες διέφεραν σημαντικά στον αριθμό των ομάδων λεμφαδένων που μελετήθηκαν, στα κριτήρια κακοήθειας που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και στα χαρακτηριστικά των δειγμάτων των ασθενών. Συγκριτικά με τη CT, τα αποτελέσματα του EUS είναι καλύτερα αναφορικά με τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Με τη βοήθεια του EUS μπορούν να αναγνωριστούν λεμφαδένες των περισσότερων μεσοθωρακικών ομάδων και ιδιαίτερα των ομάδων 4 αριστερά, 5, 7, 8 και 9, καθώς και μεταστάσεις στο αριστερό επινεφρίδιο. Οι ομάδες 1, 2, 3, και 4 δεξιά δεν είναι πάντα δυνατό να απεικονιστούν λόγω της παρεμβολής του αέρα των μεγάλων αεραγωγών, όταν όμως είναι διογκωμένοι τότε αναγνωρίζονται με μεγαλύτερη ευκολία.

Τα χαρακτηριστικά των λεμφαδένων που υποδηλώνουν πιθανή κακοήθεια είναι το υπόηχο κέντρο, το σφαιρικό σχήμα, τα σαφή όρια και το μεγαλύτερο από 10 mm μέγεθος. Σημεία καλοήθειας των λεμφαδένων είναι το υπέρηχο κέντρο (λίπος), η κεντρική αποσιτάνωση (παλαιά κοκκιώματα), τα ασαφή όρια, το μακρόστενο σχήμα και το μικρότερο των 10 mm μέγεθος. Η ιστοπλάσμιση, η σαρκοείδωση και η ανθρακοπυριτίαση μπορούν να δώσουν ψευδώς θετικές υπερηχογραφικές εικόνες.

Η διαγνωστική ακρίβεια του EUS βελτιώνεται σημαντικά με τη λήψη υλικού με βελόνα από τους απεικονιζόμενους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες (EUS Fine-Needle Aspiration, EUS-FNA). Σε 14 μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 877 ασθενείς, οι αναφερόμενες ευαισθησίες ήταν 0,81-0,97 και οι ειδικότητες 0,83-1,00. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν και στο σχεδιασμό των παραπάνω μελετών. Σε κάποιες από τις μελέτες ελέγχθηκε η ακρίβεια της μεθόδου στη σταδιοποίηση ασθενών με γνωστό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ενώ σε κάποιες άλλες η δυνατότητα της μεθόδου να θέσει τη διάγνωση της κακοήθειας χωρίς προηγούμενη επιβεβαίωση νόσου. Επίσης, στα δείγματα ασθενών των μελετών υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της ιστοπλάσμισης και της ανθρακοπυριτίασης. Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορούν σε ορισμένες μελέτες να αποδοθούν στο ότι έγινε λήψη υλικού μόνο από

τους περισσότερο ύποπτους λεμφαδένες με αποτέλεσμα την ύπαρξη δειγμάτων από μικρό αριθμό λεμφαδένων. Επίσης, σε κάποιες περιπτώσεις, τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν από την κλινική πορεία των ασθενών και όχι από χειρουργική επιβεβαίωση.

Παρά τα παραπάνω προβλήματα στην ανάληψη των αποτελεσμάτων, η κλινική σημασία της EUS-FNA φάνηκε από το γεγονός ότι άλλαξε τον τρόπο αντιμετώπισης του 66% των ασθενών και οδήγησε στη ματαίωση του 68% των προγραμματισμένων μεσοθωρακοσκοπήσεων και του 49% των θωρακοτομών. Οι Hunerbein et al αναφέρουν ότι η EUS-FNA προσέφερε μη αναμενόμενη διάγνωση στο 30% των περιπτώσεων. Σε 2 μελέτες φάνηκε ότι η EUS-FNA είναι φθηνότερη μέθοδος από τη μεσοθωρακοσκόπηση για την εκτίμηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων όταν η ανάληψη έγινε με μοντέλα που εξετάζον τον τρόπο λήψης αποφάσεων.

Οι Barawi et al εξέτασαν σε μια προοπτική μελέτη τις επιπλοκές της EUS-FNA. Σε 842 περιπτώσεις παρατηρήθηκαν 1 λοίμωξη, 2 αιμορραγίες και 1 περίπτωση ανεξήγητης παροδικής υπότασης. Η EUS-FNA αντενδείκνυται επί εκκοιλώματος Zenker και επί αιμορραγικής διάθεσης. Η παρακέντηση κυστικής μεσοθωρακικής βλάβης θα πρέπει να αποφεύγεται ή, αν είναι απαραίτητη, να έχει προηγηθεί κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή. Αυτό ισχύει και για τους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

Συμπερασματικά, η EUS-FNA είναι μια ασφαλής και οικονομική εξέταση που με μεγάλη ακρίβεια σταδιοποιεί τους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Χρειάζονται περισσότερες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που να συνεκτιμούν την αξία της EUS-FNA και της PET για να πάρει την τελική της θέση στη διαδικασία σταδιοποίησης του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Συζήτηση

Η σωστή σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα είναι δύσκολη, αλλά απαιτείται για να ληφθεί η σωστή απόφαση για τη θεραπεία που θα ακολουθήσει ο ασθενής. Κατά καιρούς, οδηγίες διάφορων εταιρειών ασχολούνται με το θέμα. Εξετάσεις όπως η PET και η EUS-FNA δεν έχουν ακόμα βρει την τελική τους θέση. Στο σχήμα 1 παρουσιάζεται ένας αλγόριθμος σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου στον οποίο περιλαμβάνονται και οι δυο αυτές εξετάσεις.

Όταν η διάγνωση του μη μικροκυτταρικού

καρκίνου του πνεύμονα έχει τεθεί ή όταν υπάρχει ισχυρή υποψία από την ακτινογραφία θώρακα και τη βρογχοσκόπηση, η CT είναι η εξέταση που αρχικά θα βοηθήσει στον έλεγχο της έκτασης της βλάβης και της πιθανότητας χειρουργικής εκτομής της. Αν η νόσος φαίνεται να είναι εξαιρεσίμη, τότε ακολουθεί η ολόσωμη PET για τον αποκλεισμό απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η ανάδειξη ευρημάτων στην PET απαιτεί ιστολογική επιβεβαίωσή τους.

Αν δε βρεθούν απομακρυσμένες εστίες και το μεσοθωράκιο εμφανίζεται αρνητικό στην PET, τότε ακολουθεί θωρακοτομή, καθώς η PET είναι η εξέταση με τη μεγαλύτερη ευαισθησία στη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου. Τα θετικά ευρήματα στο μεσοθωράκιο απαιτούν και αυτά ιστολογική επιβεβαίωση, γιατί η θετική προγνωστική αξία της εξέτασης είναι μόνο 0,74. Επίσης, η PET δεν είναι η κατάλληλη εξέταση για την ανίχνευση εγκεφαλικών μεταστάσεων, λόγω της μεγάλης κατανάλωσης γλυκόζης από τα φυσιολογικά εγκεφαλικά κύτταρα.

Η CT με σκιαγραφικό και η MRI έχουν καλύτερα αποτελέσματα. Στο ερώτημα εάν πρέπει να συμπεριληφθεί η CT ή η MRI εγκεφάλου στον έλεγχο ρουτίνας των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα δεν υπάρχει ακόμα ομοφωνία. Προτείνεται η μη διενέργεια εξέτασης του εγκεφάλου σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα σε αρχικά στάδια (T1/T2, N0), οι οποίοι δεν παρουσιάζουν ενδείξεις πιθανών εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Η δειγματοληψία από τους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους. Η σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου σκοπό έχει να αναγνωρίσει διηθημένους N2 ή N3 λεμφαδένες. Οι απεικονιστικές μέθοδοι παρουσιάζουν δυσκολίες στην αναγνώριση N1 λεμφαδένων (πυλαίων και τμηματικών), κάτι που όμως δεν αποτελεί σημαντικό πρόβλημα καθώς αυτοί οι λεμφαδένες είναι δυνατό να εξαιρεθούν χειρουργικά. Μόνο σε περιπτώσεις ασθενών με φτωχή πνευμονική λειτουργία η αναγνώριση N1 λεμφαδένων είναι σημαντική, καθώς για τους ασθενείς αυτούς η τμηματεκτομή, όταν είναι εφικτή, αποτελεί το μοναδικό τρόπο χειρουργικής αντιμετώπισής τους.

Η TM (εικόνα 6) χρησιμοποιείται επί θετικών στην PET λεμφαδένων των ομάδων 1, 2, 4 δεξιά και 6 (ETM) στις περιπτώσεις που η EUS-FNA ήταν αναποτελεσματική ή αρνητική. Η EUS-FNA είναι η μέθοδος εκλογής επί θετικών στην PET λεμφαδένων των ομάδων 4 αριστερά, 5, 7, 8 ή 9. Κατά πόσο η EUS-FNA μπορεί εν μέρει να αντι-

⇒ καταστήσει την ΤΜ είναι ένα αναπάντητο ακόμα ερώτημα. Σε αρκετές κλινικές έχει αναφερθεί μείωση των μεσοθωρακοσκοπήσεων έως και 70% μετά την έναρξη εφαρμογής της EUS-FNA.

Η ΤΒΝΑ έχει σίγουρα θέση κατά την αρχική βρογχοσκόπηση, ιδιαίτερα όταν γίνεται υπό ενδοβρογχικό υπερηχογράφημα και κυρίως για τις ομάδες 4 και 7 καθώς και στις περιπτώσεις που η EUS-FNA και η μεσοθωρακοσκόπηση δεν μπορούν να εφαρμοστούν ή έχουν αποτύχει.

Στις περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου με άλλο τρόπο ή η διάγνωση απομακρυσμένων μεταστάσεων, τότε αυτή γίνεται χειρουργικά.

Αν τα αποτελέσματα της σταδιοποίησης δεν είναι σίγουρα ο ασθενής θεραπεύεται σαν να ήταν αρνητικά. Η κακή γενική κατάσταση του ασθενούς ή οι πολύ φτωχές λειτουργικές εφεδρείες του είναι δυνατόν να μην επιτρέψουν την ολοκλήρωση της διαδικασίας σταδιοποίησης.

Βιβλιογραφία

- Mountain CF. The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18:106-115.
- Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111:1718-1723.
- Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF et al. PET, CT, and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1022-1028.
- Mentzer SJ, Swanson SJ, DeCamp MM et al. Mediastinoscopy, thoracoscopy, and video-assisted thoracic surgery in the diagnosis and staging of lung cancer. *Chest* 1997; 112:2395-2415.
- Champion JK, McKernan JB. Comparison of minimally invasive thoracoscopy versus open thoracotomy for staging lung cancer. *Int Surg* 1996; 81:235-236.
- Akamatsu H, Terashima M, Koike T et al. Staging of primary lung cancer by computed tomography-guided percutaneous needle cytology of mediastinal lymph nodes. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:352-355.
- Bilaceroglu S, Cagiotariotaciota U, Gunel O et al. Comparison of rigid and flexible transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Respiration* 1998; 65:441-449.
- Gress FG, Savides TJ, Sandler A et al. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. *Ann Intern Med* 1997; 127:604-612.
- McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 1966; 2:532-539.
- Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1096-1101.
- Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s-metaanalytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213:530-536.
- Staples CA, Muller NL, Miller RR et al. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 1988; 167:367-372.
- Pieterman RM, Van Putten JWG, Meuzelaar JJ et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343:254-261.
- Dunagan D, Chin R, McCain TW et al. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2001; 119:333-339.
- Kamiyoshihara M, Kawashima O, Ishikawa S et al. Mediastinal lymph node evaluation by computed tomographic scan in lung cancer. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42:119-124.
- Ikezoe J, Kadowaki K, Morimoto S et al. Mediastinal lymph node metastases from nonsmall cell bronchogenic carcinoma: reevaluation with CT. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14:340-344.
- Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991; 178:705-713.
- Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon PY et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:679-684.
- Laissy JP, Gay-Depassier P, Soyer P et al. Enlarged mediastinal lymph nodes in bronchogenic carcinoma: assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Work in progress. Radiology* 1994; 191:263-267.
- Haberhorn U, Schoenberg SO. Imaging of lung cancer with CT, MRT and PET. *Lung Cancer* 2001; 34(Suppl 3):13-23.
- Grover FL. The role of CT and MRI in staging of the mediastinum. *Chest* 1994; 106:391S-396S.
- Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285:914-924.
- Hellwig D, Ukena D, Paulsen F et al. Metaanalysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose. *Pneumologie* 2001; 55:367-377.
- Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GM et al. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001; 120:521-527.
- Higashi K, Nishikawa T, Seki H et al. Comparison of fluorine-18-FDG PET and thallium-201 SPECT in evaluation of lung cancer. *J Nucl Med* 1998; 39:9-15.
- Tatsumi M, Yutani K, Nishimura T. Evaluation of lung cancer by 99mTc-tetrofosmin SPECT: comparison with [18F]FDG-PET. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:574-580.
- Higashi K, Ueda Y, Sakuma T et al. Comparison of [18F]FDG PET and (201Tl) SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2001; 42:1489-1496.
- Hoffmann H. Invasive staging of lung cancer by mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy. *Lung Cancer* 2001; 34(Suppl 3):3-5.
- Margaritora S, Cesario A, Galetta D et al. Mediastinoscopy as a standardised procedure for mediastinal lymph-node staging in non-small cell carcinoma. Do we have to accept the compromise? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:652-654.
- De Leyn PR, Vansteenkiste J, Cuypers P et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:706-712.
- Porte H, Roumilhac D, Eraldi L et al. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13:196-199.
- Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK et al. Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:19-27.
- Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ et al. Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. *Leuven Lung Cancer Group. Ann Thorac Surg* 1997; 63:1441-1450.
- Mountain CF. Surgery for stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer. *Cancer* 1994; 73:2589-2598.
- Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:1-11.
- Freixinet Gilart J, Garcia PG, De Castro FR et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1641-1643.
- Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, et al. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:673-678.
- Barendregt WB, Deleu HW, Joosten HJ, et al. The value of parasternal mediastinoscopy in staging bronchial carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9:655-658.
- Jiao X, Magistrelli P, Goldstraw P. The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:450-454.
- 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; 38:535-544.
- Gardner D, Van Sonnenberg E, D'Agostino HB, et al. CT-guided transthoracic needle biopsy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1991; 14:17-23.
- 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; 38:525-534.
- Salazar AM, Westcott JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14:99-110.
- Perlmutter LM, Johnston WW, Dunnick NR. Percutaneous transthoracic needle aspiration: a review. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152:451-455.
- Protopapas Z, Westcott JL. Transthoracic needle biopsy of mediastinal lymph nodes for staging lung and other cancers. *Radiology* 1996; 199:489-496.
- Fish GD, Stanley JH, Miller KS et al. Postbiopsy pneumothorax: estimating the risk by chest radiography and pulmonary function tests. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150:71-74.
- Sawabata N, Ohta M, Maeda H. Fine-needle aspiration cytologic technique for lung cancer has a high potential of malignant cell spread through the tract. *Chest* 2000; 118:936-939.
- Bedirhan MA, Turna A. Fine-needle aspiration and tumor seeding. *Chest* 2001; 120:1037-1038.
- Nordenström B, Björk VO. Dissemination of cancer cells by needle biopsy of lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 65:671.
- Rong F, Cui B. CT scan directed transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal nodes. *Chest* 1998; 114:36-39.
- Schenk DA, Bower JH, Bryan CL et al. Transbronchial needle aspiration staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:146-148.
- Disdier C, Varela G, Sánchez de Cos J et al. Usefulness of transbronchial puncture and mediastinoscopy in mediastinal nodal staging of non-microcytic bronchogenic carcinoma. Preliminary study. *Arch Bronconeumol* 1998; 34:237-244.
- Patelli M, Agli LL, Poletti V et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:407-411.
- Shannon JJ, Bude RO, Orens JB et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1424-1430.
- Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A et al. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 2002; 121:1498-1506.
- Salathe M, Soler M, Bolliger CT et al. Transbronchial needle aspiration in routine fiberoptic bronchoscopy. *Respiration* 1992; 59:5-8.
- Harrow EM, Oldenburg FA Jr., Lingenfelter MS et al. Transbronchial needle aspiration in clinical practice. A five-year experience. *Chest* 1989; 96:1268-1272.
- Tio TL, Coene PP, Hartog Jager FC et al. Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. *Hepatogastroenterology* 1990; 37:376-381.
- Ziegler K, Sanft C, Zimmer T et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 1993; 34:604-610.
- Cahn M, Chang KJ, Nguyen P et al. Impact of endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration on the surgical management of pancreatic cancer. *Am J Surg* 1996; 172:470-472.
- Tio TL, Coene PP, Van Delden OM et al. Colorectal carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1991; 179:165-170.
- Laudanski J, Kozłowski M, Niklinski J et al. The preoperative study of mediastinal lymph nodes metastasis in lung cancer by endoscopic ultrasonography (EUS) and helical computed tomography (CT). *Lung Cancer* 2001; 34(Suppl 2):S123-S126.
- Aabakken L, Silvestri GA, Hawes RH et al. Cost-efficacy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration vs. mediastinotomy in patients with lung cancer and suspected mediastinal adenopathy. *Endoscopy* 1999; 31:707-711.
- Mishra G, Sahai AV, Penman ID et al. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration: an accurate and simple diagnostic modality for sarcoidosis. *Endoscopy* 1999; 31:377-382.
- Kondo D, Imaizumi M, Abe T et al. Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of

- lung cancer. *Chest* 1990; 98:586-593.
66. Serna DL, Aryan HE, Chang KJ et al. An early comparison between endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and mediastinoscopy for diagnosis of mediastinal malignancy. *Am Surg* 1998; 64:1014-1018.
 67. Lee N, Inoue K, Yamamoto R et al. Patterns of internal echoes in lymph nodes in the diagnosis of lung cancer metastasis. *World J Surg* 1992; 16:986-993.
 68. Chang KJ, Erickson RA, Nguyen P. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration of the left adrenal gland. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:568-572.
 69. Fritscher-Ravens A, Petrasch S, Reinacher-Schick A et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology of mediastinal masses in patients with intrapulmonary lesions and nondiagnostic bronchoscopy. *Respiration* 1999; 66:150-155.
 70. Schuder G, Isringhaus H, Kubale B et al. Endoscopic ultrasonography of the mediastinum in the diagnosis of bronchial carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39:299-303.
 71. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000; 117:339-345.
 72. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999; 44:720-726.
 73. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112:1087-1095.
 74. Faigel DO. EUS in patients with benign and malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:593-598.
 75. Hawes RH, Gress FG, Kesler KA et al. Endoscopic ultrasound versus computed tomography in the evaluation of the mediastinum in patients with non-small-cell lung cancer. *Endoscopy* 1994; 26:784-787.
 76. Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001; 219:252-257.
 77. Wiersema MJ, Chak A, Wiersema LM. Mediastinal histoplasmosis: evaluation with endosonography and endoscopic fine-needle aspiration biopsy. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:78-81.
 78. Ikenberry SO, Gress FG, Savides TJ et al. Fine-needle aspiration of posterior mediastinal lesions guided by radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 1996; 43:605-610.
 79. Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Bobrowski C et al. Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA based differential cytodiagnosis in 153 patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2278-2284.
 80. Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS et al. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1441-1445.
 81. Giovannini M, Seitz JF, Monges G et al. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 1995; 27:171-177.
 82. Pedersen BH, Vilmann P, Folke K et al. Endoscopic ultrasonography and real-time guided fine-needle aspiration biopsy of solid lesions of the mediastinum suspected of malignancy. *Chest* 1996; 110:539-544.
 83. Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax* 2002; 57:98-103.
 84. Hunerbein M, Ghadimi BM, Haensch W et al. Transesophageal biopsy of mediastinal and pulmonary tumors by means of endoscopic ultrasound guidance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:554-559.
 85. Harewood GC, Wiersema MJ, Edell ES et al. Cost-minimization analysis of alternative diagnostic approaches in a modeled patient with non-small cell lung cancer and subcarinal lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:155-164.
 86. Barawi M, Gottlieb K, Cunha B, et al. A prospective evaluation of the incidence of bacteremia associated with EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:189-192.
 87. Lightdale CJ. Indications, contraindications, and complications of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1996; 43:S15-S19.
 88. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2001; 12:1049-1050.
 89. Feld R, Abratt R, Graziano S et al. Pretreatment minimal staging and prognostic factors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17(Suppl 1):S3-10.
 90. Goldstraw P, Rocmans P, Ball D et al. Pretreatment minimal staging for non-small cell lung cancer: an updated consensus report. *Lung Cancer* 1994; 11(Suppl 3):S1-4.
 91. Earnest F, Ryu JH, Miller GM et al. Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection-pilot study. *Radiology* 1999; 211:137-145.
 92. Tanaka K, Kubota K, Kodama T et al. Extrathoracic staging is not necessary for non-small-cell lung cancer with clinical stage T1-2 N0. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1039-1042.
 93. Bilgin S, Yilmaz A, Ozdemir F et al. Extrathoracic staging of non-small cell bronchogenic carcinoma: relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Respirology* 2002; 7:57-61.
 94. Kramer H, Van Putten JWG, Van Dullemen HM et al. Prospective study of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration (EUS-FNA) in non-small cell lung cancer patients with positive mediastinal PET. Abstract #1213. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:304a.
 95. Albes JM, Dohmen BM, Schott U et al. Value of positron emission tomography for lung cancer staging. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28:55-62.
 96. Goldstraw P, Kurzer M, Edwards D. Preoperative staging of lung cancer: accuracy of computed tomography versus mediastinoscopy. *Thorax* 1983; 38:10-15.
 97. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1861-1867.