

Estadiaje endoscópico en cáncer de pulmón de células no pequeñas

Sofía Antillón-Morales,* Felix JF Herth,‡ Ralf Eberhardt‡

*Servicio de Neumología, Sección de Medicina. Hospital San Juan de Dios. Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica;

‡Servicio de Neumología y Medicina Interna. Thoraxklinik, Universidad de Heidelberg, Alemania.

Trabajo recibido: 09-V-2012; aceptado: 17-V-2012

RESUMEN. El estudio histológico de los ganglios mediastinales es con frecuencia necesario para un estadiaje preciso del cáncer de pulmón. Las técnicas por imágenes no invasivas (TC, RMN, PET, PET-TC) ayudan, pero no permiten un diagnóstico histológico. La TBNA es un método seguro, realizable durante una broncoscopía de rutina. Desafortunadamente, éste continúa siendo un método subutilizado en la práctica clínica actual, en gran parte debido a la falta de visualización de la aguja en tiempo real. La introducción de ecoendoscopios ha solucionado este problema. La TBNA guiada por ultrasonido endobronquial (EBUS-TBNA) permite tomar muestras de ganglios paratraqueales, mediastinales e hilares en tiempo real. Los ganglios mediastinales periesofágicos pueden ser evaluados mediante aspiración por aguja fina guiada por el ultrasonido endoesofágico (EUS-FNA). Estudios recientes, utilizando ambos métodos combinados en la evaluación de las diferentes regiones mediastinales, sugieren que es posible lograr un estadiaje completo y preciso. Se espera que la implementación de métodos endoscópicos mínimamente invasivos como EBUS-TBNA y EUS-FNA permitan reducir significativamente la necesidad del estadiaje quirúrgico del cáncer de pulmón. El objetivo de esta revisión es presentar el tema al cuerpo médico latinoamericano, puesto que estos métodos hoy en día se están implementando en nuestra región.

Palabras clave: Aspiración transbronquial por aguja, ultrasonido endobronquial, ultrasonido endoesofágico, cáncer de pulmón, estadiaje mediastinal endoscópico.

ABSTRACT. Tissue diagnosis of mediastinal nodes is frequently needed for accurate lung cancer staging. Non-invasive imaging techniques (CT, MRI, PET and PET-CT) help but do not provide tissue diagnosis. TBNA is a safe procedure that can be performed during routine bronchoscopy. Unfortunately, it remains underutilized in current practice, mainly due to the lack of real-time needle visualization. The introduction of echo-endoscopes has overcome this problem. Endobronchial ultrasound-guided TBNA (EBUS-TBNA) allows real-time controlled tissue sampling of paratracheal, subcarinal and hilar lymph nodes. Mediastinal nodes located adjacent to the esophagus can be assessed by transesophageal ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA). Owing to the complementary reach of EBUS-TBNA and EUS-FNA in assessing different regions of the mediastinum, recent studies suggest that complete and accurate mediastinal staging, can be achieved by the combination of both procedures. It is expected that the implementation of minimally invasive endoscopic methods (EBUS-TBNA and EUS-FNA) will reduce the need for surgical staging of lung cancer significantly. The aim of this review is to present the subject to the Latin-American medical community since these procedures are starting to be performed in our region.

Key words: Transbronchial needle aspiration, endobronchial ultrasound, endoesophageal ultrasound, lung cancer, endoscopic mediastinal staging.

Abreviaturas:

CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas

EBUS: Ultrasonido endobronquial

EUS: Ultrasonido endoesofágico

FNA: Aspiración por aguja fina

PET: Tomografía por emisión de positrones

PET-TC: Tomografía por emisión de positrones y tomografía axial computadorizada

TBNA: Aspiración transbronquial por aguja

TC: Tomografía axial computadorizada

VATS: Toracoscopía asistida por video

RMN: Resonancia magnética nuclear

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer alrededor del mundo con una tasa de sobrevida global pobre.¹ La obtención de una muestra de tejido de los nódulos linfáticos mediastinales en pacientes con cáncer de pulmón es muy importante para lograr un adecuado estadiaje con el fin de determinar la terapia apropiada, así como poder predecir los resultados de la misma. Este tipo de estadiaje es importante pues permite mejorar el proceso de investigación en este campo, la comparación precisa de la información y un adecuado control de calidad de la misma.²

El estadiaje de los ganglios linfáticos mediastinales se puede realizar en forma preoperatoria por inspección de las imágenes radiológicas, así como también en forma endoscópica o quirúrgica.^{3,4}

La tomografía axial computadoraizada (TC), la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de positrones y tomografía axial computadoraizada (PET-TC), son técnicas por imágenes útiles y no invasivas para el estadiaje del cáncer de pulmón, aunque no son suficientemente sensibles o específicas para determinar el compromiso de los ganglios linfáticos mediastinales. La TC es usualmente el método inicial de estadiaje de los ganglios mediastinales. Sólo los ganglios linfáticos cuyo diámetro en el eje corto es mayor a 1 cm son considerados como sospechosos de malignidad por criterio radiológico, de acuerdo a las guías nacionales e internacionales. Pero dado los altos falsos positivos en la TC y el PET-TC y el hecho de que estos exámenes no proveen un diagnóstico histológico, es importante la obtención de tejido de los ganglios linfáticos para determinar la operabilidad.^{3,5}

La mediastinoscopia ha sido el estándar de oro para el estadiaje mediastinal por muchos años. Tiene una sensibilidad del 90-95%.⁶ Sólo ciertas estaciones ganglionares mediastinales pueden ser accesibles a través de este método, como lo son las estaciones 2,4,7 anterior y tiene limitación en la evaluación del mediastino posterior e inferior; para ello se requiere una mediastinoscopia cervical extendida o una toracoscopia. Este último, por ser un procedimiento invasivo requiere de anestesia general e ingreso del paciente al hospital. Las técnicas endoscópicas por ser mínimamente invasivas son una alternativa a la cirugía. Se han ido desarrollando y perfeccionando a lo largo de los últimos años técnicas como el ultrasonido endobronquial (EBUS) y el ultrasonido endoesofágico (EUS).^{4,7}

ASPIRACIÓN TRANSBRONQUIAL POR AGUJA

La broncoscopía flexible ha emergido como una modalidad esencial para el diagnóstico y tratamiento de una gran variedad de enfermedades pulmonares. La utilización de la aspiración transbronquial por aguja (TBNA) no sólo mejoró el rendimiento diagnóstico de la broncoscopía, sino que extendió su rol más allá del lumen de la vía aérea, en la evaluación de la patología mediastinal, en el diagnóstico y estadiaje del carcinoma broncogénico.⁸ La primera descripción de la técnica fue realizada por Schieppati a través de la carina utilizando un broncoscopio rígido.⁹ En 1978, Wang, *et al.* demostraron que era factible tomar muestras de los ganglios paratraqueales utilizando la TBNA.¹⁰ Publicaciones subsiguientes resaltan el uso de la técnica en el diagnóstico de lesiones endobronquiales, periféricas y la habilidad de la TBNA (figura 1) de proveer un diagnóstico aun en ausencia de lesión endobronquial.

El rendimiento diagnóstico de la TBNA en la determinación de compromiso de los ganglios linfáticos mediastinales e hiliares en cáncer de pulmón varía ampliamente en la literatura publicada, desde un 15 hasta un 85%.¹¹ Recién, un metaanálisis referente a la TBNA en el estadiaje del mediastino para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) demostró que

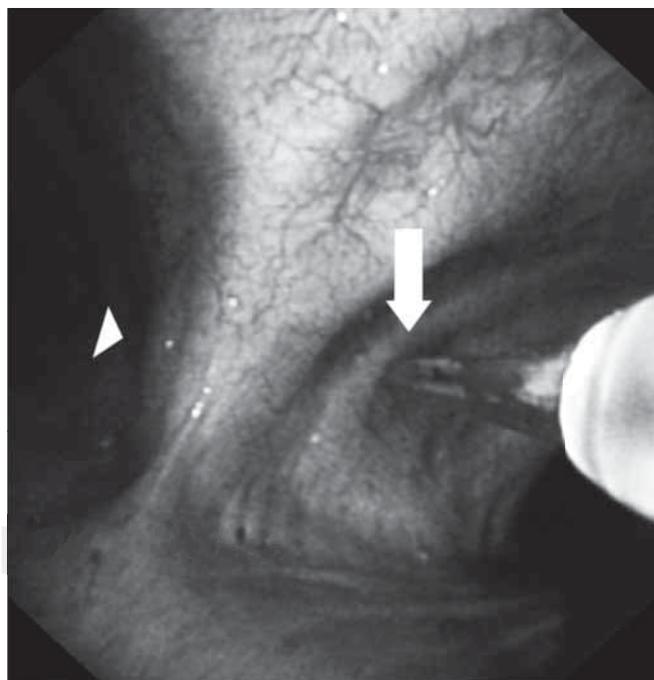


Figura 1. TBNA convencional de ganglios subcarinales (estación 7). La flecha muestra la aguja en el sitio de punción. La cabeza de flecha señala la carina principal.

la TBNA es altamente específica para la identificación de metástasis mediastinales, y que la sensibilidad depende significativamente de la población en estudio o bajo investigación.¹² En estudios que incluyeron pacientes con una prevalencia de metástasis mediastinales del 34%, la sensibilidad fue únicamente del 39%, mientras que en una población con una prevalencia de metástasis del 81%, la sensibilidad fue de 78%.¹² Cada vez más, la TBNA se combina con la evaluación citopatológica rápida en el sitio (ROSE: Rapid On-Site cytopathologic Evaluation) de los extendidos citológicos, según varias publicaciones.^{13,14}

A pesar del impacto de la TBNA en el manejo de los pacientes con cáncer de pulmón, algunas encuestas han demostrado que únicamente del 10-30% de los neumólogos utilizan regularmente la TBNA.¹⁵⁻¹⁷ Las razones principales para el uso limitado de esta técnica son la falta de monitorización de la aguja durante el examen,¹⁸ dificultades en la realización del procedimiento por entrenamiento limitado por parte de quienes hacen las broncoscopias y la creencia, a pesar de la evidencia en la literatura, que la TBNA no es útil.¹⁵

ULTRASONIDO ENDOBRONQUIAL

La integración de la tecnología del ultrasonido y del fibrobroncoscopio flexible provee imágenes de los nódulos linfáticos, los vasos sanguíneos y las lesiones localizadas más allá de la mucosa traqueobronquial.

Desarrollado en el 2002, el broncoscopio con EBUS luce similar a un videobroncoscopio normal, pero tiene 6.2 mm de ancho, un canal de trabajo de 2 mm y una mira óptica lateral a 30 grados. Además, cuenta en su extremo distal con un transductor ultrasónico curvilíneo, que puede ser utilizado ya sea en contacto directo con la mucosa, o bien a través de un balón inflable colocado en la punta del aparato. Esto permite una imagen endoscópica convencional concomitantemente con la imagen ultrasónica. El escaneo ultrasonográfico se realiza a una frecuencia de 7.5-12 MHz con una penetración de 20-50 mm. Un procesador de ultrasonido procesa y reproduce la imagen.

El EBUS permite al broncoscopista la visualización de la vía aérea, así como también de los procesos o estructuras que la rodean.¹⁹ Esto es de gran valor para el estadiaje del cáncer avanzado, considerando la diseminación intramural o ganglionar asociada. El EBUS puede identificar nódulos N1, N2, N3 (según la clasificación TNM) sin la necesidad de una intervención quirúrgica, lo que permite disminuir la necesidad de cirugías costosas.^{7,19,20}

La TBNA es realizada por contacto directo del transductor con la pared de la tráquea o del bronquio.

Al identificar la estructura de interés, se avanza una aguja 21 G a través del canal del trabajo, lo que permite puncionar los nódulos linfáticos bajo visualización ultrasonográfica en tiempo real¹⁹⁻²¹ (figuras 2 y 3). Al mismo tiempo, el Doppler color puede ser utilizado para identificar las estructuras vasculares circundantes. El procedimiento debe ser repetido tres veces en cada estación ganglionar.¹⁴

Las estaciones ganglionares que pueden ser evaluadas con el EBUS son: la mediastinal alta (estación 1), la paratraqueal superior (2R: derecha y 2L: izquierda),



Figura 2. EBUS. La flecha muestra el ganglio de la estación 4 L (izquierda). La cabeza de flecha muestra el vaso sanguíneo en el modo Doppler.

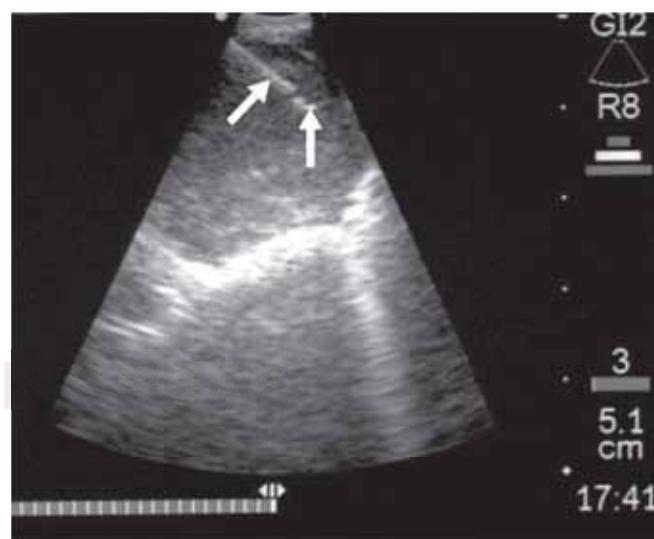


Figura 3. EBUS-TBNA de la estación 4R (derecha). Las flechas muestran la aguja dentro del ganglio.

paratraqueal inferior (4R: derecha y 4L: izquierda), la subcarinal (estación 7), la hilar (estación 10), así como también la interlobar (estación 11) y los nódulos lobares (estación 12).^{4,18} La estación ganglionar con el estadiaje N más alto se debe biopsiar primero; de lo contrario, la aguja tendría que cambiarse en cada una de las siguientes estaciones ganglionares a examinar.

Se pueden tomar muestras de nódulos linfáticos con un tamaño de 5 mm en forma exitosa mostrando un rendimiento diagnóstico excelente.²²⁻²⁴ El número de estaciones ganglionares que requieren la toma de muestras depende del objetivo que se persigue con el examen.

Claramente, en el estadiaje del CPCNP es necesario tomar muestras de al menos tres estaciones ganglionares (4R, 4L y 7). Cada intento realizado es con el fin de tomar muestra de estos sitios, aun cuando el tamaño y las características ultrasonográficas de los nódulos linfáticos sean normales.

En Thoraxklinik, Centro Nacional para Enfermedades Oncológicas del Tórax ubicado en Heidelberg, Alemania, se toman muestras rutinariamente de los nódulos linfáticos mediastinales con un diámetro corto mayor o igual a 5 mm. La curva de aprendizaje para el EBUS-TBNA ha sido ya evaluada y ha registrado en 10 procedimientos una excelente sensibilidad y precisión diagnóstica.²⁵ En un metaanálisis, el EBUS-TBNA mostró una alta sensibilidad del 93% y especificidad del 100%.²⁶

Múltiples publicaciones han mostrado que aun en pacientes con nódulos linfáticos menores a 1 cm (denominado N0 por criterio tomográfico), con el uso de EBUS-TBNA un alto porcentaje puede presentar enfermedad N2/N3 (algunos todavía a pesar de ser negativos en el PET-TC).²⁷

Las complicaciones como sangrado e infección son muy raras y han sido únicamente publicadas como reporte de casos.²⁸

ULTRASONIDO ENDOESOFÁGICO

Los gastroenterólogos han utilizado esta técnica por muchos años en la investigación de enfermedades malignas esofágicas y pancreáticas. La aspiración mediastinal por ultrasonido endoesofágico y la aspiración por aguja fina (EUS-FNA) fue utilizado por primera vez en el inicio de los años 90 y hoy es un método popular para el diagnóstico de una gran variedad de masas intraabdominales o intratorácicas, incluyendo las lesiones mediastinales.²⁹ El EUS-FNA ha mostrado ser útil para tomar biopsias de lesiones mediastinales, inclusive en pacientes con una técnica convencional no diagnóstica¹⁸ y puede ser más costo-efectivo que las técnicas clásicas, como un procedimiento inicial de estadiaje en pacientes con CPCNP.³⁰

El gastroscopio con EUS (tiene la misma arquitectura básica que un EBUS) utiliza un escáner de 5-10 MHz, con una penetración que alcanza hasta los 8 cm. Al igual que con el EBUS, la punción del ganglio linfático es realizada bajo guía ultrasónica en tiempo real (figura 4).

El EUS-FNA tiene acceso limitado en el estadiaje de cáncer de pulmón ya que sólo las estaciones ganglionares 2L, 4L, 7, 8 y 9 pueden ser abordadas a través de este método. Los ganglios linfáticos de la estación 5 rutinariamente no son accesibles vía EUS. Para ello puede requerir una FNA transvascular.³¹

El EUS es especialmente útil en el estadiaje del mediastino posterior. La glándula suprarrenal izquierda también puede ser identificada y accesible para punción en un 97% de los casos.³² La imagen ultrasonográfica observada en los casos de metástasis ha sido llamada en «forma de gaviota» (figura 5). Además, el lóbulo izquierdo del hígado también puede ser accesible a través de esta técnica. Los ganglios linfáticos hiliares y precarinales no son accesibles con esta modalidad.

El procedimiento conlleva únicamente un riesgo muy pequeño de mediastinitis o sangrado. Los antibióticos no deben administrarse en forma rutinaria a menos que se puncione una lesión quística.³⁰

El EUS es más preciso y tiene un mayor valor predictivo que el PET o la TC para el análisis de los nódulos linfáticos del mediastino posterior.³³ Varias publicaciones y un metaanálisis sobre el EUS-FNA han mostrado una alta sensibilidad y especificidad.³⁴⁻³⁶ El EUS-FNA ha sido capaz de mostrar enfermedad metastásica en 25% de los pacientes con cáncer de pulmón, aun en pacientes sin aumento del tamaño de los nódulos linfáticos mediastinales en la TC.³⁰



Figura 4. EUS-FNA. La flecha muestra un ganglio en la estación 4L (izquierda). La cabeza de flecha muestra el vaso sanguíneo detectado por el modo Doppler.



Figura 5. EUS detecta la glándula suprarrenal aumentada de tamaño con imagen en forma de gaviota. (Ma: estómago; M: suprarrenal izquierda; LNI: riñón izquierdo.)

No obstante, es importante recordar que para ambas técnicas EBUS y EUS el valor predictivo negativo es limitado; por tanto, las muestras que no contienen células tumorales requieren seguimiento con un procedimiento más definitivo como la mediastinoscopia o toracoscopia asistida por video (VATS).⁴

COMBINACIÓN DE EBUS Y EUS

Para tomar muestras de los nódulos linfáticos mediastinales luego de una TBNA convencional, los autores prefieren métodos mínimamente invasivos como EBUS-TBNA y EUS-FNA respecto a procedimientos más invasivos como la mediastinoscopia y el VATS.

El EUS-FNA y el EBUS-TBNA han evitado realizar mediastinoscopicas en forma significativa y tienen un alcance complementario en el análisis de los nódulos linfáticos mediastinales debido a que el EBUS da acceso a las regiones paratraqueales, subcarinal e hiliares y el EUS lo hace en el mediastino inferior y la ventana aortopulmonar.³⁷ Ambas técnicas pueden realizarse en forma ambulatoria.

En combinación, ambas técnicas pueden alcanzar la mayoría de las estaciones ganglionares, así como también la glándula suprarrenal izquierda (aparte de las estaciones 5 y 6). En 6 series recientes fue usado un abordaje combinado de EUS-FNA y EBUS-TBNA, la precisión diagnóstica para el cáncer mediastinal utilizado fue alrededor del 95%.^{19,21,38-41} Empleando el EBUS-copio para la toma de muestras, tanto endobronquial como endoesofágica la sensibilidad para la detección de cáncer puede ser tan alta como 96% (EUS 89%, EBUS 91%),

la especificidad 100% y el valor predictivo negativo del 96% (EUS 82%, EBUS 92%).⁴²

REESTADIAJE DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN LUEGO DE QUIMIOTERAPIA

Los pacientes con enfermedad N2 (estadio IIIA) considerados no quirúrgicos al momento del diagnóstico pueden convertirse en candidatos para la resección quirúrgica, si la quimioterapia o la quimiorradiación logra un descenso de su estadiaje en forma exitosa.⁴³ La verificación de esta disminución en el estadiaje (respuesta patológica completa en los nódulos N2) es esencial para la resección potencialmente curativa.^{44,45} Los estudios por imágenes (TC y PET-TC) son útiles en este sentido, pero muestran un elevado e inaceptable número de falsos positivos y falsos negativos, por lo que se requiere un diagnóstico histológico para guiar el manejo.⁴⁶ El EUS-FNA, EBUS-TBNA o ambos pueden realizarse dependiendo de la localización inicial de los nódulos linfáticos involucrados. Comúnmente los nódulos linfáticos N2 que se demostraron de inicio positivos deben ser rebiopsiados utilizando la misma técnica.⁴³ La mediastinoscopia, técnicamente difícil debido a la fibrosis, especialmente luego de la radiación es casi siempre reservada para casos donde las técnicas endoscópicas por aguja fallan en demostrar malignidad. Comparado con la mediastinoscopia inicial, la mediastinoscopia repetida está asociada a baja sensibilidad y baja precisión diagnóstica.^{47,48} Todas las demás técnicas diagnósticas han mostrado baja sensibilidad y baja precisión para el reestadiaje mediastinal al compararlas con las alcanzadas en el estadiaje inicial debido a los efectos de la quimioterapia y la radiación sobre los tejidos, lo cual conlleva fibrosis, reducción del tumor, necrosis y degeneración quística. En un estudio de 124 pacientes con CPCNP que fueron sometidos a quimioterapia de inducción, el reestadiaje por EBUS-TBNA encontró metástasis ganglionares persistentes en 89 pacientes (72%).⁴⁹ Sin embargo, 28 de 35 pacientes con resultados negativos por EBUS tuvieron enfermedad N2 residual al momento de la cirugía. Por consiguiente, el valor predictivo negativo del EBUS-TBNA en reestadiaje fue sólo de un 20%, por lo que los resultados negativos deben confirmarse con un método de estadiaje quirúrgico.⁴⁹

CONCLUSIÓN

La TBNA, EBUS y EUS son técnicas seguras y efectivas para el estadiaje mediastinal. Los dos últimos, son nuevos métodos mínimamente invasivos, se realizan en tiempo real y permiten reducir el número de procedimientos invasivos para el estadiaje de cáncer de pulmón.

Al presente, la principal limitación de la TBNA convencional es la subutilización, en tanto que la principal limitación para EBUS y EUS es que por lo regular se emplean en centros altamente especializados; de ahí que sólo son utilizados en poblaciones de pacientes seleccionados. El entrenamiento de los neumólogos y cirujanos continúa siendo un elemento que limita la difusión de las técnicas. Para mantener la competencia debe realizarse un número adecuado de procedimientos por año. Con mayor frecuencia, en distintos hospitales alrededor del mundo se emplean ambas modalidades, mejorando la capacidad diagnóstica en el estadiaje de cáncer de pulmón. Combinados EBUS y EUS, deben ser realizados de primero en el abordaje del mediastino para obtener tejido, constituyendo el llamado endo-eco estadiaje completo.

La implementación de estas técnicas cambiará drásticamente los algoritmos de estadiaje de cáncer de pulmón en un futuro cercano. Por ser mínimamente invasivo, alto perfil de seguridad, exactitud y alcance diagnóstico, es posible que el estadiaje endoscópico completo ambulatorio del cáncer de pulmón sea el abordaje en los años venideros.

REFERENCIAS

1. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. *Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest 2007;132(3 Suppl):29S-55S.
2. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. *The new lung cancer staging system*. Chest 2009;136:260-271.
3. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al; American College of Chest Physicians. *Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest 2007;132(3 Suppl):178S-201S.
4. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA; American College of Chest Physicians. *Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest 2007;132(3 Suppl):202S-220S.
5. Erasmus JJ, Sabloff BS. *CT, positron emission tomography, and MRI in staging lung cancer*. Clin Chest Med 2008;29:39-57, v.
6. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilman P, Dienemann H, Krasnik M. *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum*. Eur Respir J 2006;28:910-914.
7. Medford AR, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. *Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy*. Curr Opin Pulm Med 2009;15:334-342.
8. Wang KP. *Staging of bronchogenic carcinoma by bronchoscopy*. Chest 1994;106:588-593.
9. Schieppati E. *Giant bullous emphysema*. Clin Torax 1949;1:303-306.
10. Wang KP, Terry P, Marsh B. *Bronchoscopic needle aspiration biopsy of paratracheal tumors*. Am Rev Respir Dis 1978;118:17-21.
11. Herth FJ, Rabe KF, Gasparini S, Annema JT. *Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions*. Eur Respir J 2006;28:1264-1275.
12. Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. *Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis*. Thorax 2005;60:949-955.
13. Baram D, García RB, Richman PS. *Impact of rapid on-site cytologic evaluation during transbronchial needle aspiration*. Chest 2005;128:869-875.
14. Cameron SE, Andrade RS, Pambuccian SE. *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state of the art review*. Cytopathology 2010;21:6-26.
15. Gasparini S, Silvestri GA. *Usefulness of transbronchial needle aspiration in evaluation patients with lung cancer*. Thorax 2005;60:890-891.
16. Haponik EF, Shure D. *Underutilization of transbronchial needle aspiration: experiences of current pulmonary fellows*. Chest 1997;112:251-253.
17. Haponik EF, Russell GB, Beamis JF Jr, et al. *Bronchoscopy training: current fellows' experiences and some concerns for the future*. Chest 2000;118:625-630.
18. Annema JT, Rabe KF. *State of the art lecture: EUS and EBUS in pulmonary medicine*. Endoscopy 2006;38 Suppl 1:S118-S122.
19. Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, Wallace WA, Walker WS, Penman ID. *Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging*. Eur Respir J 2005;25:416-421.
20. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. *Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes*. Chest 2004;126:122-128.
21. Vilman P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. *Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions*. Endoscopy 2005;37:833-839.
22. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. *Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis*. Thorax 2009;64:757-762.
23. Herth FJ, Eberhardt R, Vilman P, Krasnik M, Ernst A. *Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes*. Thorax 2006;61:795-798.
24. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilman P, Dienemann H, Krasnik M. *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum*. Eur Respir J 2006;28:910-914.
25. Groth SS, Whitson BA, D'Cunha J, Maddaus MA, Alsharif M, Andrade RS. *Endobronchial ultrasound-guided fine-*

needle aspiration of mediastinal lymph nodes: a single institution's early learning curve. Ann Thorac Surg 2008;86:1104-1109.

26. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2009;45:1389-1396.
27. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. Chest 2008;133:887-891.
28. Haas AR. Infectious complications from full extension endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. Eur Respir J 2009;33:935-938.
29. Herth FJ. Mediastinal staging the role of endobronchial and endo-oesophageal sonographic guided needle aspiration. Lung Cancer 2004; 45 Suppl 2:S63-S67.
30. Vilman P, Herth F, Krasnik M. State of the art lecture: mediastinal EUS. Endoscopy 2006;38 Suppl 1:S84-S87.
31. von Bartheld MB, Rabe KF, Annema JT. Transaortic EUS-guided FNA in the diagnosis of lung tumors and lymph nodes. Gastrointest Endosc 2009;69:345-49.
32. Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the staging and diagnosis of patients with lung cancer. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2007;19:206-211.
33. Aloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, Desmond R, Syed S, Ojha B. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. Ann Thorac Surg 2005;79:263-268.
34. Micames CG, McCrory DC, Pavay DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and meta-analysis. Chest 2007;131:539-548.
35. Annema JT, Versteegh MI, Veselić M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. J Clin Oncol 2005;23:8357-8361.
36. Tournoy KG, Ryck FD, Vanwalleghem L, et al. The yield of endoscopic ultrasound in lung cancer staging: does lymph node size matter? J Thorac Oncol 2008;3:245-249.
37. Herth FJ, Lunn W, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Transbronchial versus transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1164-1167.
38. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. JAMA 2008;299:540-546.
39. Vilman P, Puri R. The complete "medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). Minerva Med 2007;98:331-338.
40. Szlubowski A, Zieliński M, Soja J, et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging- a prospective trial. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37:1175-1179.
41. Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, et al. Transbronchial and transesophageal fine needle-aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. Chest 2010;138:795-802.
42. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. Chest 2010;138:790-794.
43. Vansteenkiste J, Dooms C, De Leyn P. The multidisciplinarity of stage III non-small cell lung cancer. Eur J Cancer 2009;45 Suppl 1:92-105.
44. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2003;21:1752-1759.
45. Annema JT, Veselić M, Versteegh MI, Willems LN, Rabe KF. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. Lung Cancer 2003;42:311-318.
46. Stigt JA, Oostdijk AH, Timmer PR, Shahin GM, Boers JE, Groen HJ. Comparison of EUS-guided fine needle aspiration and integrated PET-CT in restaging after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2009;66:198-204.
47. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. J Clin Oncol 2006;24:3333-3339.
48. Szlubowski A, Herth FJ, Soja J, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy-a prospective study. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37:1180-1184.
49. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:3346-3350.

✉ Correspondencia:

Dra. Sofía Antillón-Morales, Servicio de Neumología,
Sección de Medicina, Hospital San Juan de Dios,
Caja Costarricense de Seguro Social, San José,
Costa Rica.
Correo electrónico: santillonm@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de interés