

PUNTO DE VISTA

Papel de la punción guiada por ecoendoscopia en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPNM): guía clínica de consenso Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) - Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) - Asociación Española de Gastroenterología (AEG)

Enrique Vázquez-Sequeiros¹, Fernando González-Panizo Tamargo², Ángel Barturen³, Ángel Calderón⁴, José Miguel Esteban⁵, Gloria Fernández-Esparrach⁶, Antonio Gimeno-García⁷, Angels Ginés⁶, José Lariño⁸, Mercedes Pérez-Carreras⁹, Rafael Romero¹⁰, José Carlos Subtil¹¹ y Juan Vila¹²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Universidad de Alcalá, IRYCIS. ²Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Quirón. Madrid. ³Servicio de Gastroenterología. Hospital Cruces. Bilbao. ⁴Servicio de Gastroenterología. Hospital Basurto. Bilbao. ⁵Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ⁶Unidad de Endoscopia. Servicio de Gastroenterología. Hospital Clinic. CIBEREHD. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. ⁷Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario. Tenerife. ⁸Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínico. Santiago de Compostela. ⁹Servicio de Gastroenterología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. ¹⁰Servicio de Gastroenterología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. ¹¹Servicio de Gastroenterología. Clínica Universitaria Navarra. Pamplona. ¹²Servicio de Gastroenterología. Hospital de Navarra. Pamplona

RESUMEN

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio y la principal causa de muerte por cáncer en países occidentales. El manejo diagnóstico y terapéutico de estos pacientes es complejo, desempeñando en el mismo un papel muy relevante la punción guiada por ultrasonografía endoscópica (USE-PAAF), que clásicamente realizan los gastroenterólogos. Al tratarse de una enfermedad no relacionada con el "aparato digestivo", los gastroenterólogos han tenido que actualizar sus conocimientos en este campo, para diagnosticar de forma adecuada a este nutrido grupo de pacientes. La incorporación en estos últimos años de nuevas y prometedoras técnicas, como la punción aspirativa transbronquial guiada por ecobroncoscopia (USEB-PAAF), han modificado el acercamiento al diagnóstico y estadificación de estos pacientes. En la presente guía clínica, la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), han aunado esfuerzos para actualizar el grado de conocimiento existente sobre este tema y dar recomendaciones basadas en la evidencia a sus miembros.

Palabras clave: Ultrasonografía endoscópica. Punción con aguja fina. Cáncer de pulmón. Estadificación.

ABSTRACT

Lung cancer is one of the most frequent neoplasms in our environment, and represents the first cause of cancer related death in western countries. Diagnostic and therapeutic approach to these patients may be complicated, with endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA), classically performed by gastroenterologists, playing a very important role. As this disease is not closely related to the "digestive tract", gastroenterologists have been forced to update their knowledge on this field or adequately diagnose this significant group of patients. The recent advent of modern and promising techniques like endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration (EBUS-FNA) have prompted new approaches for diagnosis and staging of this type of patients. In this clinical guideline, the "Sociedad Española de Endoscopia Digestiva" (SEED), "Sociedad Española de Patología Digestiva" (SEPD) and the "Asociación Española de Gastroenterología", have jointed efforts to update the existing knowledge on the field and provide their members with evidence based recommendations.

Key words: Endoscopic ultrasound. Fine needle aspiration. Lung cancer. Staging.

Recibido: 11-03-2013
Aceptado: 27-03-2013

Correspondencia: Enrique Vázquez-Sequeiros. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar Viejo, km 9,100. 28034 Madrid
e-mail: evazquezse@gmail.com

Vázquez-Sequeiros E, González-Panizo Tamargo F, Barturen A, Calderón A, Esteban JM, Fernández-Esparrach G, Gimeno-García A, Ginés A, Lariño J, Pérez-Carreras M, Romero R, Subtil JC, Vila J. Papel de la punción guiada por ecoendoscopia en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPNM): guía clínica de consenso Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) - Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) - Asociación Española de Gastroenterología (AEG). *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:215-224.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer (1). Su incidencia en España se ha estimado en 20.000 nuevos casos por año, lo que representa aproximadamente el 12 % de todas las neoplasias diagnosticadas cada año (1). La mortalidad asociada a este tipo de tumores alcanza un 20 % en nuestro país, lo que supone un porcentaje mayor que la suma de mama, próstata y colon (1). Solo un tercio de los pacientes con cáncer de pulmón son susceptibles de resección quirúrgica en el momento del diagnóstico y la supervivencia global a los 5 años se ha estimado en un 15 % (1).

Para realizar una adecuada selección de candidatos a cirugía y/o terapia neoadyuvante, es necesaria la confirmación histológica del tipo de tumor y su estadificación. En la figura 1 se presenta la clasificación TNM para el cáncer de pulmón elaborada por la "American Joint Commission on Cancer" (AJCC), que ha sido recientemente adoptada por la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) (2). Como regla general, los estadios I y II del carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPNM) son tratados únicamente con cirugía, mientras que la radioterapia puede ser también una opción curativa en pacientes con estos estadios (I y II) que no sean buenos candidatos a cirugía. Los pacientes en estadio III presentan un elevado riesgo de recurrencia tumoral si son tratados únicamente mediante cirugía o radioterapia. Por este motivo, los pacientes en estadio IIIA se tratan inicialmente con quimioterapia, añadiendo cirugía o radioterapia en un segundo tiempo en caso de respuesta al tratamiento neoadyuvante; y aquellos en estadio IIIB son tratados habitualmente con quimio y radioterapia combinada. Finalmente, los pacientes en estadio IV son candidatos a tratamiento quimioterápico paliativo (3).

Este algoritmo terapéutico debería darnos una idea de la importancia de obtener un diagnóstico y estadificación precisa de cara a ofrecer el tratamiento más adecuado a los afectados por esta enfermedad mortal (Fig. 2).

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA PUNCIÓN ASPIRATIVA GUIADA POR ECOENDOSCOPIA (USE-PAAF) EN LOS PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA O DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO DE CÁNCER DE PULMÓN?

Cuando un paciente presenta una sospecha de cáncer de pulmón, la actitud diagnóstica debe dirigirse a confirmar histológicamente esta sospecha (tipo de tumor) y a determinar la extensión de la enfermedad (estadificación tumoral). Los pasos iniciales en la evaluación de este tipo de pacientes son la historia clínica, la exploración física y los análisis de laboratorio (4). A continuación, la realización de pruebas de imagen permite caracterizar la lesión y su relación con estructuras adyacentes, detectar la existencia de adenopatías mediastínicas sospechosas de malignidad, y excluir extensión metas-

tásica al pulmón contralateral, pared torácica o abdomen superior (4). La tomografía computarizada (TAC), sola o en combinación con la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) y la resonancia magnética (RM) son las técnicas empleadas de forma habitual para esta finalidad (4) (Fig. 2). El diagnóstico mediante TAC de una lesión maligna se basa exclusivamente en su tamaño, existiendo publicaciones recientes que sugieren que las adenopatías malignas son aquellas cuyo tamaño es ≥ 15 mm (2). Desafortunadamente, el diagnóstico basado única y exclusivamente en el tamaño tumoral se asocia con una tasa de falsos positivos del 40 % y un 20 % de falsos negativos (2). Pese a que la combinación PET-TAC caracteriza las lesiones no solo por su tamaño sino también de acuerdo con su actividad metabólica, lo que le proporciona una mayor sensibilidad que la TAC, la tasa de falsos positivos continúa siendo elevada (25 %) (4). Por este motivo, a día de hoy, la confirmación diagnóstica de un cáncer de pulmón no se puede alcanzar por medio de pruebas no invasivas. Se hace preciso obtener una muestra para su examen y confirmación citopatológica. La obtención de muestras adecuadas con esta finalidad se realizará mediante: a) *técnicas mínimamente invasivas* (broncoscopia flexible con biopsia y/o punción aspirativa transbronquial [PAT], punción aspirativa con aguja fina guiada por TAC [PAAF], punción aspirativa guiada por ecoendoscopia [USE-PAAF], punción aspirativa guiada por ecobroncoscopia [USEB-PAAF]); o b) *técnicas quirúrgicas* (mediastinoscopia, toracoscopia, etc.) (4). La selección de una técnica u otra para obtener una muestra del tumor es motivo de controversia y la elección final suele basarse en los siguientes factores:

1. Las características inherentes a cada prueba (precisión diagnóstica y seguridad).
2. La localización de la lesión (central o periférica).
3. La experiencia existente en cada centro con las distintas alternativas diagnósticas.

USE-PAAF

La USE-PAAF puede ser útil en pacientes con masas o adenopatías mediastínicas de origen desconocido (benignas o malignas) o que presentan un carcinoma de pulmón de células no pequeñas, que precisa confirmación citopatológica y estadificación preoperatoria de cara a decidir la estrategia terapéutica (5). Las muestras obtenidas mediante USE-PAAF permiten no solo el examen citopatológico, sino también la realización de análisis de inmunohistoquímica o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En aquellos casos en que la citología no es concluyente, el análisis inmunohistoquímico puede permitir realizar análisis de marcadores específicos como TTF-1, p63 o CK5/6 con los que incrementar el rendimiento diagnóstico (6). En una revisión sistemática publicada recientemente, se demostró que la determinación del receptor del factor de crecimiento endotelial puede predecir la respuesta a la tirosin quinasa en pacientes con CPNM (6). En la actualidad se desconoce si el empleo de agujas que permitan la obtención de especí-

Definitions

Primary Tumor (T)

TX Primary tumor cannot be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy

T0 No evidence of primary tumor

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (for example, not in the main bronchus)¹

T1a Tumor 2 cm or less in greatest dimension

T1b Tumor more than 2 cm but 3 cm or less in greatest dimension

T2 Tumor more than 3 cm but 7 cm or less or tumor with any of the following features (T2 tumors with these features are classified T2a if 5 cm or less): involves main bronchus, 2 cm or more distal to the carina; invades visceral pleura (PL1 or PL2); associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung

T2a Tumor more than 3 cm but 5 cm or less in greatest dimension

T2b Tumor more than 5 cm but 7 cm or less in greatest dimension

T3 Tumor more than 7 cm or one that directly invades any of the following: parietal pleural (PL3), chest wall (including superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus less than 2 cm distal to the carina¹ but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe

T4 Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina, separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe

Distant Metastasis (M)

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

M1a Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe, tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion²

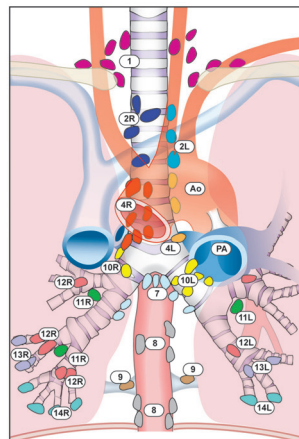
M1b Distant metastasis (in extrathoracic organs)

| ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS | TX | NO | MO |
|----------------------------------|-------|-------|-----|
| Occult Carcinoma | Tis | NO | MO |
| Stage 0 | Tis | NO | MO |
| Stage IA | T1a | NO | MO |
| | T1b | NO | MO |
| Stage IB | T2a | NO | MO |
| Stage IIA | T2b | NO | MO |
| | T1a | N1 | MO |
| | T1b | N1 | MO |
| | T2a | N1 | MO |
| Stage IIB | T2b | N1 | MO |
| | T3 | NO | MO |
| Stage IIIA | T1a | N2 | MO |
| | T1b | N2 | MO |
| | T2a | N2 | MO |
| | T2b | N2 | MO |
| | T3 | N1 | MO |
| Stage IIIB | T1a | N3 | MO |
| | T1b | N3 | MO |
| | T2a | N3 | MO |
| | T2b | N3 | MO |
| Stage IV | T3 | N3 | MO |
| | T4 | N2 | MO |
| | T4 | N3 | MO |
| | Any T | Any N | M1a |
| | Any T | Any N | M1b |

Notes

¹ The uncommon superficial spreading tumor of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximally to the main bronchus, is also classified as T1a.

² Most pleural (and pericardial) effusions with lung cancer are due to tumor. In a few patients, however, multiple cytopathologic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumor, and the fluid is nonbloody and is not an exudate. Where these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging element and the patient should be classified as M0.



Supraclavicular zone
 ● 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

Superior Mediastinal Nodes
Upper zone
 ● 2R Upper Paratracheal (right)
 ● 2L Upper Paratracheal (left)
 ● 3a Pre-vascular
 ● 3p Retrotracheal
 ● 4R Lower Paratracheal (right)
 ● 4L Lower Paratracheal (left)

Aortic Nodes
AP zone
 ● 5 Subaortic
 ● 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes
Subcarinal zone
 ● 7 Subcarinal
Lower zone
 ● 8 Paraesophageal (below carina)
 ● 9 Pulmonary ligament

N1 Nodes
Hilar/Interlobar zone
 ● 10 Hilar
 ● 11 Interlobar
Peripheral zone
 ● 12 Lobar
 ● 13 Segmental
 ● 14 Subsegmental

Regional Lymph Nodes (N)

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0** No regional lymph node metastases
- N1** Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
- N2** Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
- N3** Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)

ILLUSTRATION

The IASLC lymph node map shown with the proposed amalgamation of lymph into zones.
 (© Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 2009.)

Fig. 1. Clasificación TNM del CPNM y representación esquemática de las regiones/Estaciones mediastínicas (American Joint Committee on Cancer; 2009; 7.ª edición) (Tablas y gráficos reproducidos con permiso de la AJCC).

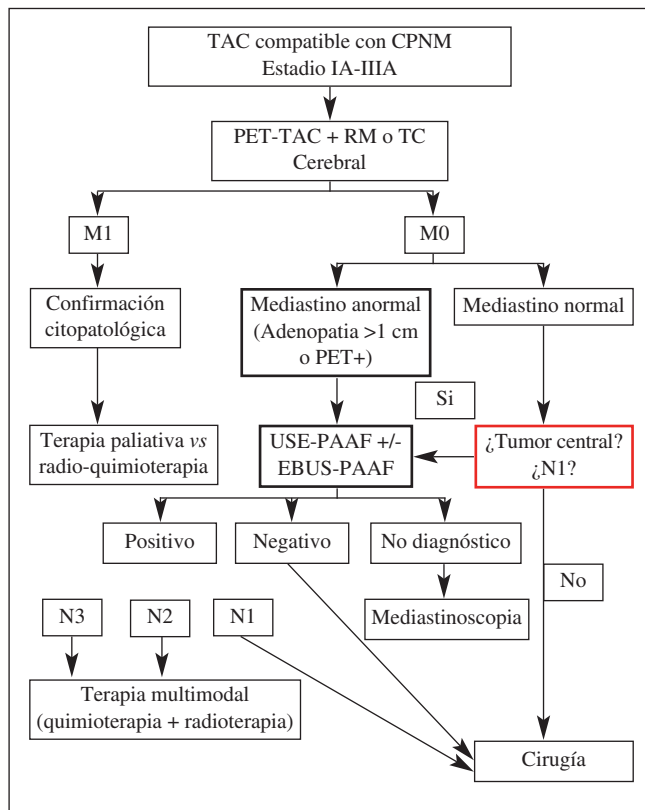


Fig. 2. Algoritmo propuesto para el diagnóstico, estadificación y tratamiento de pacientes con CPNM.

menes histológicos puede proporcionar muestras más adecuadas para el examen inmunohistoquímico que las proporcionadas por las agujas convencionales de citología (PAAF) o si incluso el empleo de las primeras permitiría obviar la necesidad de un patólogo en la sala.

La USE ha sido clásicamente realizada por gastroenterólogos a través del esófago, permitiendo la visualización y punción de lesiones localizadas en el mediastino posterior y medio (paratraqueal alto y bajo [estaciones 2 y 4L], ventana aortopulmonar [estación 5], subcarinal [estación 7], área paraesofágica [estación 8] y ligamento pulmonar inferior [estación 9]), pero no en el mediastino anterior debido a la interposición aérea por el árbol bronquial que impide la transmisión de ultrasonidos (5,6) (Fig. 1). Además, desde la cavidad gástrica, se puede realizar un examen ecoendoscópico de la parte superior del retroperitoneo (por ejemplo, glándulas suprarrenales) y se pueden identificar y biopsiar lesiones a este nivel (5,6).

Distintas Sociedades de Neumología, entre ellas la española, han publicado recientemente guías clínicas sobre este tema (2), en las que recomiendan: a) examinar el mediastino mediante PET-TAC en busca de adenopatías sospechosas; b) el examen debe comenzar buscando adenopatías catalogadas como N3, continuando con las N2 y por último N1; c) las adenopatías ≥ 5 mm deben ser puncionadas; d) se recomienda un mínimo de 3 pases por adenopatía antes de ser

considerada negativa; y e) si la muestra está contaminada o es necrótica, hemorrágica o insuficiente, debe ser considerada indeterminada, y la negatividad tiene que ser confirmada mediante muestras obtenidas quirúrgicamente (2).

Indicaciones de la USE-PAAF

Debido a su elevada seguridad y precisión diagnóstica, la USE-PAAF transesofágica está considerada de forma general la técnica estándar para el diagnóstico de un gran número de adenopatías y masas mediastínicas. Las tres indicaciones principales de la USE-PAAF en el mediastino son: a) diagnóstico de adenopatías mediastínicas de origen incierto (estaciones 4L, 5, 7, 8, y 9); b) estadificación del CPNM; y c) biopsia de tumores de pulmón de localización central (localizados en la vecindad del esófago).

USE-PAAF en pacientes con PAT ciega previa no diagnóstica

Es importante señalar que la USE-PAAF permite diagnosticar con seguridad el origen de lesiones mediastínicas, benignas o malignas (CPNM u otro), incluso en aquellos casos en los que se ha realizado por broncoscopia una PAT ciega y esta no ha sido diagnóstica (5-7). En un estudio prospectivo de cohortes que recogía un total de 50 pacientes con sospecha de sarcoidosis, en los que era necesario descartar malignidad, Annema y cols. demostraron mediante USE-PAAF la presencia de dicha enfermedad en el 82 % de los pacientes (71 % de los cuales presentaban una broncoscopia con PAT previa no diagnóstica) (8). La USE-PAAF también permite establecer el diagnóstico de adenopatías mediastínicas malignas no relacionadas con el cáncer de pulmón (metástasis de tumores esofágicos, mama, renales, etc.), con una precisión diagnóstica que alcanza el 96 %, según estudios prospectivos de cohortes (9). Pese a que la broncoscopia es la prueba diagnóstica inicial en pacientes con sospecha clínica de cáncer de pulmón, al menos el 30 % de las veces la PAT no permite obtener un diagnóstico. Un reciente meta-análisis que incluía 13 estudios en el que se evaluaba la utilidad diagnóstica de la broncoscopia con PAT ciega en el CPNM, demostró una sensibilidad del 39 % al 78 % (95 % IC [17 %-84 %]) y una especificidad del 99 % (95 % IC [96 %-100 %]) (10). Aproximadamente, un tercio de los pacientes con cáncer de pulmón presentan adenopatías mediastínicas que tras una PAT no diagnóstica precisan de un método alternativo que permita el diagnóstico y estadificación de cara a establecer un pronóstico y definir una estrategia terapéutica adecuada. Hay evidencia suficiente en la literatura médica que apoya que el empleo de USE-PAAF es eficaz tras una PAT fallida en el diagnóstico de estos pacientes (10,11). Los resultados de varios estudios prospectivos y controlados han demostrado que la USE-PAAF es capaz de diagnosticar correctamente la presencia de malignidad en hasta un 96 % de los tumores malignos (10,11).

USE en el diagnóstico de los pacientes con estadio T4 de CPNM

En la actualidad, debido a que tanto la TAC como la PET-TAC presentan una resolución anatómica limitada es frecuente que haya que determinar la invasión tumoral mediastínica durante la cirugía. Algunos estudios han sugerido que la USE-PAAF permite determinar si el tumor maligno de pulmón invade órganos mediastínicos (por ejemplo, aurícula izquierda), lo que se considera un estadio T4 y contraindica la cirugía, con una sensibilidad y especificidad del 87 % y 98 %, respectivamente (12). En una cohorte de 424 pacientes con sospecha de cáncer de pulmón, la USE (sin PAAF) demostró una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión en la evaluación de tumores T4 del 39 %, 100 %, 100 %, 92 %, y 92 % (12).

USE-PAAF en pacientes con CPNM con adenopatías mediastínicas sospechosas en la TAC o positivas en la PET-TAC

Los pacientes con estos hallazgos (adenopatías aumentadas de tamaño o metabólicamente activas), precisarán de la toma de muestras para estudio citohistológico debido a que la sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen por sí solas son insuficientes para la detección de adenopatías metastásicas. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de la USE-PAAF en esta situación clínica se ha evaluado en un gran número de estudios prospectivos, y se ha estimado en 83-97 %, 84-100 % y 94-97 %, respectivamente (5-7,9-20). En resumen, existe evidencia suficiente para establecer que, en el momento actual, el empleo de USE-PAAF juega un papel fundamental en el diagnóstico y estadificación N en pacientes con cáncer de pulmón en los que TAC o PET han identificado adenopatías en el mediastino posterior.

USE-PAAF en pacientes con CPNM sin adenopatías mediastínicas sospechosas en la TAC

Existen estudios que han demostrado que hasta un 20 % de los pacientes con CPNM y TAC negativa presentan adenopatías malignas en la cirugía (18,21-23). Un estudio prospectivo de cohortes que incluía 76 pacientes demostró que la USE-PAAF es capaz de detectar eficazmente esas metástasis (25 % en esa cohorte de pacientes con TAC negativo) (23). Otro estudio prospectivo y controlado comparó el papel de USE y USE-PAAF en pacientes con CPNM sin adenopatías en la TAC (18). Se evaluaron 80 pacientes consecutivos mediante USE y USE-PAAF. La precisión diagnóstica de USE/USE-PAAF fue del 91 %, mientras que para el TAC fue solo del 71 %. El valor predictivo negativo de USE-PAAF fue del 92 %. Dos de los pacientes evaluados presentaron un CPNM estadio N3 (incluso con una TAC negativa previa) (18). Se han publicado resultados similares en otro estudio prospectivo y controlado que comparaba

TAC y USE-PAAF e incluía 47 pacientes con CPNM (22). En algunas guías clínicas de publicación reciente se recomienda completar la estadificación tumoral en los siguientes casos: a) tras una PET-TAC negativa, excepto en el caso de CPNM de localización central, ya que habitualmente estos tumores suelen afectar entonces el mediastino; y b) en tumores con baja actividad metabólica (2).

USE-PAAF en adenopatías a distancia en pacientes con CPNM

La USE-PAAF permite detectar y biopsiar adenopatías en regiones alejadas del tórax como la región celiaca (clasificada como enfermedad M1 en la clasificación TNM). Los resultados de un estudio prospectivo controlado llevado a cabo en 113 pacientes con cáncer de pulmón demostraron que el 11 % de los pacientes presentaban adenopatías en la región celiaca, y todas ellas fueron positivas en USE-PAAF (frente al 50 % en biopsia guiada por TAC) (24). Los resultados preliminares de ciertos estudios han mostrado que se puede llevar a cabo análisis moleculares (CEA, CK19, KS1/4, lunx, muc 1, PDEF) de las muestras obtenidas mediante USE-PAAF, lo que podría ayudar a identificar micrometástasis no conocidas y determinar el pronóstico del paciente (25).

USE-PAAF en la reestadificación de pacientes con CNMP

Otra situación especial que puede encontrarse en la práctica clínica es la persistencia de adenopatías tras el tratamiento del tumor. Debido a que este hallazgo no es un signo definitivo de persistencia o recurrencia tumoral, el examen histológico es imprescindible para el diagnóstico y para determinar la actitud terapéutica en estos pacientes. A este respecto, los resultados de una reciente publicación que comparaba los resultados de la reestadificación en 28 pacientes con CPNM tras tratamiento quimio-radioterápico, mostró que la precisión diagnóstica de la USE-PAAF era del 92,3 % y el valor predictivo negativo del 91,6 % (26). Se observó, también, la concordancia entre los resultados de USE-PAAF y la respuesta metabólica de la PET en las adenopatías metastásicas en el 50 % de los pacientes (26). Estos hallazgos sustentan que el empleo de la USE-PAAF en la reestadificación tumoral tras quimio-radioterapia predice de forma fiable la ausencia de adenopatías metastásicas. No obstante, se ha publicado recientemente un estudio con 58 pacientes que mostró resultados menos optimistas, con una sensibilidad y valor predictivo negativo de 44 % y 58 %, respectivamente (27).

Seguridad de la USE-PAAF en adenopatías mediastínicas

Múltiples estudios, recogidos en una guía clínica de reciente publicación, han demostrado que el empleo de

USE-PAAF en lesiones mediastínicas es seguro, especialmente en lesiones sólidas (28). La tasa de complicaciones de la USE-PAAF es del 0,5 % para lesiones sólidas y del 14 % para las quísticas (28). Infección, hemorragia o perforación son algunas de las complicaciones asociadas a esta técnica (28). Solo se han comunicado 3 casos de diseminación tumoral asociada con USE-PAAF, ninguno en pacientes con CPNM (28).

USEB-PAAF frente a USE-PAAF

La USE debería ser claramente diferenciada de la eco-broncoscopia (USEB), que se realiza a través de la vía aérea y, a diferencia de la USE, permite una excelente visualización del mediastino anterior. La USEB es una técnica desarrollada de forma más reciente, que permite una excelente visualización del mediastino anterior y se está consolidando en la práctica clínica como método de obtención de muestras histológicas, ya que permite la visualización y biopsia de aquellas áreas no accesibles a la USE transesofágica. Mientras la USE-PAAF la suelen realizar los gastroenterólogos, la USEB-PAAF la realizan los neumólogos. La USEB-PAAF permite la obtención de biopsias de adenopatías mediastínicas localizadas en el espacio paratraqueal, subcarinal o hiliar de una manera efectiva y segura (29-32) (Fig. 1).

Indicaciones de USEB-PAAF

En el momento actual, tres son las indicaciones principales de USEB-PAAF: a) estadificación de pacientes con CPNM; b) diagnóstico histológico de adenopatías o masas mediastínicas, y lesiones endobronquiales; y c) guía de terapéutica endobronquial (29-35).

USEB-PAAF comparado con broncoscopia y PAT ciega

Un estudio prospectivo de cohortes llevado a cabo en 200 pacientes consecutivos comparando la USEB-PAAF y la punción transbronquial a ciegas demostró que la USEB-PAAF presenta una mayor precisión diagnóstica en estos pacientes (84 vs. 58 %) (33). Los resultados de un reciente metaanálisis con 11 estudios y 1.299 pacientes son similares (34).

USEB-PAAF frente a USE-PAAF

Pese a los excelentes resultados publicados en la literatura médica para USE-PAAF y USEB-PAAF, hay que reconocer que ambas técnicas presentan ciertas limitaciones técnicas y no permiten biopsiar todas las regiones mediastínicas (33-35). Ambas permiten tomar muestras de diferentes áreas del mediastino, y parece razonable su empleo para obtener un

estudio adenopático completo del mediastino durante la estadificación de pacientes con CPNM. En un estudio prospectivo, comparativo y a doble ciego que incluía 138 pacientes con sospecha clínica de cáncer de pulmón, la sensibilidad combinada de USE-PAAF + USEB-PAAF (93 %), fue significativamente superior a la alcanzada por USE-PAAF, USEB-PAAF, PAT ciega, PAT ciega + USEB-PAAF y PTA ciega + USE-PAAF (69 %, 69 %, 36 %, 76 % y 79 %, respectivamente) (35). Basándose en lo descrito en la bibliografía, parece razonable empezar realizando una USE-PAAF en aquellos pacientes con TAC que muestran adenopatías y/o masas localizadas en el mediastino bajo o posterior, mientras que debería utilizarse en primer lugar USEB-PAAF si las lesiones se localizan en el mediastino anterior o superior (33-35). Si la USE-PAAF y/o la USEB-PAAF no están disponibles en el centro, se debería recurrir a técnicas quirúrgicas como la mediastinoscopia para el diagnóstico (33-35). La USEB (utilizando la minisonda radial) puede ser además empleada para la estadificación T en CPNM o para diagnosticar la extensión en lesiones endobronquiales. USEB-PAAF es además útil para la visualización y biopsia de nódulos pulmonares periféricos (precisión diagnóstica superior a 70 %) (36). Por otro lado, USE-PAAF ha demostrado ser muy sensible, precisa y segura para el diagnóstico de masas pulmonares de localización central (precisión diagnóstica 97% y ausencia de complicaciones en una cohorte prospectiva de 32 pacientes) (37). USEB-PAAF, al igual que USE-PAAF, pueden ser útiles para el diagnóstico de sarcoidosis, ya que pueden detectar granulomas en la biopsia (38-40). La precisión diagnóstica de estas técnicas guiadas por ultrasonidos es superior a la de la PAT a ciegas, por lo que USE-PAAF y USEB-PAAF deben ser consideradas las técnicas de elección para el diagnóstico de sarcoidosis.

Seguridad de USEB-PAAF en lesiones mediastínicas

La seguridad de USEB-PAAF fue valorada en una revisión sistemática de 18 estudios observacionales, que incluían 1.782 pacientes (41). En esa revisión, solo se describieron complicaciones menores (tos, agitación, sangre en la zona de punción) en < 1 % de los pacientes (41).

Técnicas quirúrgicas para el muestreo de adenopatías mediastínicas

Aunque no es el objetivo específico de esta guía, es importante conocer las técnicas quirúrgicas con las que se compara la USE-PAAF, para entender mejor las ventajas y limitaciones de cada una.

Mediastinoscopia cervical

La mediastinoscopia cervical es una técnica quirúrgica, no una técnica mínimamente invasiva, que permite biopsiar

adenopatías localizadas en el área paratraqueal superior (estaciones 2R y 2L), paratraqueal baja derecha e izquierda (estaciones 4R y 4L), parte anterior del área subcarinal (estación 7) y, en ocasiones, nódulos hiliares (estaciones 10R y 10L). Los resultados de varios estudios prospectivos demuestran que la mediastinoscopia tiene un rendimiento alto (> 90 %) y una tasa de complicaciones < 5 % (42,43). Un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado de reciente publicación, que incluía a 241 pacientes con CPNM, comparó la precisión de la estadificación de: a) “mediastinoscopia” vs. b) “USE-PAAF seguido de EBUS-PAAF y, en caso de resultado negativo, seguido de mediastinoscopia” (43). La sensibilidad de la mediastinoscopia sola fue significativamente inferior que la de la estrategia combinada (79 %, 95 %IC [66 % -88 %] frente a 94 %, 95 %IC [85 % -98 %] respectivamente; $p = 0,02$). De forma global, la sensibilidad de la mediastinoscopia fue inferior a la de USE-PAAF/EBUS-PAAF (80 % {95 %IC [68 % -89 %]} vs. 94 % {95 %IC [85 % -98 %]}), respectivamente; $p = 0,04$). Cabe destacar que la estrategia combinada disminuyó a la mitad la necesidad de toracotomías.

Mediastinostomía y toracoscopia

Otras técnicas quirúrgicas como la mediastinostomía anterior (biopsia la estación 4L, subaórtica/estación 5, paraaórtica/estación 6, y subcarinal área/estación 7) o la toracoscopia (biopsia ázigos/estación 4R, estación 5, 6, parasofágica/estación 8 y ligamento pulmonar/estación 9) se emplean únicamente cuando las técnicas menos invasivas (p. ej., USE-PAAF, EBUS-PAAF, etc.) no son capaces de alcanzar un diagnóstico. La toracoscopia ha demostrado, en estudios prospectivos, ser más fiable que las pruebas de imagen para detectar invasión pleural/mediastínica (44-46). También se ha demostrado en estudios prospectivos que la toracoscopia incrementa significativamente la precisión diagnóstica en la estadificación en pacientes con sospecha de CPNM estadio IIIB (46). En el momento actual, la mayor parte de los pacientes con cáncer de pulmón son diagnosticados de forma ambulatoria mediante métodos no invasivos (USE-PAAF o EBUS-PAAF), lo que disminuye costes y reduce riesgos. Por este motivo, la mediastinoscopia, la mediastinostomía y la toracoscopia se suelen reservar para aquellos pacientes en los que las técnicas mínimamente invasivas han fallado (42,43).

Derrame pleural en pacientes con CPNM

Durante la estadificación de un paciente con cáncer de pulmón no es infrecuente encontrarse con la presencia de un derrame pleural. En pacientes con sospecha de CPNM está indicada la punción del derrame para descartar un origen maligno, ya que hasta el 65 % de ellos lo son y pueden llegar a requerir más de una toracocentesis o toracoscopia y biopsia para alcanzar el diagnóstico (47-51). La USE pro-

porciona una excelente visualización de ambas pleuras y la USE-PAAF puede ser realizada de forma segura y precisa desde el esófago tal y como han demostrado diversos estudios prospectivos (47-51).

Metástasis suprarrenales en pacientes con CPNM

Otro punto importante en la evaluación de un paciente con CPNM es el examen de las glándulas suprarrenales (27-29). Se calcula que al menos un 4 % de los pacientes con CPNM presentan un nódulo suprarrenal en el momento del diagnóstico (52,53). Varios estudios prospectivos han demostrado que TAC y RM tienen una sensibilidad y especificidad para la detección de estas lesiones de 98-100 % y 92-95 %, respectivamente (54-56). La PET-TAC presenta también una alta precisión para el diagnóstico de metástasis suprarrenales (92-93 %) (57). Sin embargo, en el momento actual la USE-PAAF es la técnica de elección para establecer el diagnóstico de confirmación tisular en las metástasis suprarrenales (58,59). Esto es debido a su elevada precisión diagnóstica y a su tasa de complicaciones < 1 %, demostrada en estudios prospectivos de cohortes de pacientes no seleccionados (58). En ese estudio, el resultado de la USE-PAAF de la glándula suprarrenal modificó la estadificación TNM en el 70 % de los pacientes y el tratamiento en el 48 % de ellos (se indicó cirugía en el 25 %; se descartó cirugía en el 5 %; se verificó por cirugía una enfermedad benigna en el 5 %; se descartó cáncer y se finalizó el estudio en el 5 %; y se descartó cáncer, se realizó TAC de control y posteriormente se finalizó el estudio en 8 %) (58). Se identificó lesión maligna en la glándula suprarrenal izquierda en el 28 % de los pacientes y esto se asoció de forma significativa con una menor supervivencia, de tal manera que los autores concluyeron que la USE-PAAF de aquellas glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño presenta un impacto significativo en la estadificación TNM, tratamiento y supervivencia. Las últimas guías clínicas recomiendan puncionar aquellas glándulas suprarrenales (derecha o izquierda) de tamaño aumentado, siempre que un resultado de citología positivo pueda suponer un cambio en el manejo del paciente (2,28).

Impacto de USE-PAAF en el manejo del paciente con CPNM y coste

Se han publicado varios estudios analizando el impacto de la USE-PAAF en el manejo del paciente y en el coste (60,61). Se evaluó de forma retrospectiva a un total de 213 pacientes consecutivos con adenopatías mediastínicas y se obtuvo un resultado positivo de USE-PAAF en el 84 % de ellos, lo que propició una modificación en la actitud terapéutica en todos los casos (84 %), mientras que no se modificó el tratamiento en los demás pacientes (16 %) (61). Los autores estimaron que la realización de USE-PAAF en esa cohorte de pacientes supuso una reducción del coste total

de 100.593 € (con una reducción media de 472 €; DE = 607 € por paciente). Resultados similares se obtuvieron en un estudio de coste-minimización en el que se comparaba: a) USE-PAAF; vs. b) USE-PAAF combinada con EBUS-PAAF; vs. c) broncoscopia y PAT; vs. d) mediastinoscopia (61). Este estudio mostró que la combinación USE-PAAF/EBUS-PAAF era la estrategia diagnóstica más económica en pacientes con sospecha de CPNM. Los análisis de sensibilidad demostraron también que si la probabilidad de adenopatías malignas era < 32,9 % (como en pacientes con TAC sin adenopatías > 10 mm), la USE-PAAF sola sería la opción más económica. Sin embargo, si la probabilidad de adenopatías malignas pre-test es superior a este porcentaje (como cuando se ven adenopatías > 10 mm en la TAC), la combinación de USE-PAAF/EBUS-PAAF es la estrategia más económica para el diagnóstico (61). En otros estudios previos se había demostrado también que la USE-PAAF es la técnica de elección para obtener confirmación tisular si la prevalencia de adenopatías malignas supera el 24 % o la sensibilidad de USE-PAAF se encuentra por encima del 76 % (62). Si la prevalencia fuera menor del 24 % o la sensibilidad de USE-PAAF inferior al 76%, la mediastinoscopia sería la técnica más económica (62). Los resultados de un estudio multicéntrico, prospectivo, que incluía 241 pacientes con CPNM resecable, demostraron que la tasa de toracotomías innecesarias se reducía del 18 % al 7 % si se realizaba USE-PAAF (63).

¿Quién debe ser entrenado para practicar biopsias en pacientes con CPNM?

Finalmente, existe una discusión abierta acerca de quién debería realizar las biopsias en pacientes con cáncer de pulmón. La respuesta a esta cuestión no es sencilla. No existen dudas acerca de que el CPNM y otras lesiones mediastínicas requieren de un especialista en neumología para un diagnóstico y tratamiento óptimo y que los gastroenterólogos no están adecuadamente preparados para desempeñar esa función. Clásicamente los neumólogos han confiado en la broncoscopia con PAT ciega para el diagnóstico de estos pacientes, pero los resultados han sido claramente insatisfactorios, debido a su realización a ciegas y a la inaccesibilidad de determinadas estaciones mediastínicas. Con la llegada de EBUS-PAAF, que tiene un acceso transbronquial, los neumólogos han solventado la limitación de realizar la punción a ciegas, lo que ha incrementado significativamente su participación en estos casos (33-35). Los gastroenterólogos llevan realizando USE-PAAF transesofágica desde hace 2 décadas y han demostrado que la USE-PAAF permite puncionar la mayoría de las estaciones localizadas en el mediastino posterior y medio y el área infradiaphragmática, con resultados excelentes (5-9). Como esta técnica está disponible en la mayor parte de las Unidades de Endoscopia, y además existe una evidencia creciente de que la estrategia diagnóstica que combina USE-PAAF/EBUS-PAAF obtiene los mejores resultados en términos de sensibilidad, precisión diagnóstica,

impacto en el tratamiento y coste, parece razonable abogar por un uso compartido de ambas técnicas (33-35). Si las adenopatías están localizadas en el mediastino anterior/superior, parece lógico recomendar la realización de EBUS-PAAF, y si está localizado en otras áreas, realizar USE-PAAF. Aunque sea la opinión de los autores de este manuscrito, no sustentada por ningún estudio, parece sensato que los neumólogos, y no los gastroenterólogos, sean los que realicen la biopsia transbronquial (EBUS-PAAF); mientras que los gastroenterólogos, más familiarizados con la ruta transesofágica, sean los que realicen la USE-PAAF. Como tanto la USE-PAAF, como la EBUS-PAAF pueden tener un impacto significativo en el manejo del paciente, creemos que es fundamental seguir difundiendo ambas técnicas desde los centros especializados con experiencia en ellas.

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

1. La USE-PAAF transesofágica permite visualizar y puncionar lesiones localizadas en el mediastino medio y posterior de una manera segura y eficaz, incluso en aquellos casos donde la broncoscopia con PAT a ciegas no ha sido diagnóstica. *Nivel de evidencia 2++*, *Grado de recomendación B*.
2. La USE-PAAF ha demostrado ser muy sensible, específica y precisa para el diagnóstico de pacientes con adenopatías mediastínicas de tamaño aumentado en la TAC (> 10 mm) o PET positivo (adenopatías metabólicamente activas). *Nivel de evidencia 2++*, *Grado de recomendación B*.
3. Se debe recomendar la realización de USE-PAAF a aquellos pacientes con CPNM con TAC negativa, ya que la USE-PAAF es capaz de detectar metástasis no descritas en hasta el 25 % de los pacientes. *Nivel de evidencia 2++*, *Grado de recomendación B*.
4. La USE-PAAF ha demostrado ser útil para evaluar la respuesta a la terapia neoadyuvante (valor predictivo negativo 70-90 %). *Nivel de evidencia 2++*, *Grado de recomendación B*.
5. La combinación de USE-PAAF y EBUS-PAAF es el método diagnóstico mínimamente invasivo más preciso para diagnosticar pacientes con cáncer de pulmón. Se recomienda iniciar el estudio tomando muestras de las lesiones que supongan un estadio tumoral más avanzado. *Nivel de evidencia 1+*, *Recomendación grado A*.
6. La USE-PAAF de masas pulmonares de localización central es segura y precisa y debería indicarse más a menudo (precisión diagnóstica: 97 %). *Nivel de evidencia 2-*, *Grado de recomendación C*.
7. Las técnicas quirúrgicas (mediastinoscopia, mediastinotomía o toracoscopia) deberían reservarse solo para aquellos casos en los que las técnicas de mínima invasión (p. ej., USE-PAAF, EBUS-PAAF, etc.) no permiten alcanzar el diagnóstico. *Nivel de evidencia 4*, *Grado de recomendación D*.

8. La USE permite una excelente visualización de ambas pleuras y la USE-PAAF permite realizar punciones de derrames pleurales de una manera segura y precisa. *Nivel de evidencia 3, Grado de recomendación D.*
9. La USE-PAAF es el método de elección para la confirmación citopatológica de metástasis suprarrenales en los pacientes con CPNM. En este contexto clínico, la USE-PAAF tiene un impacto significativo en la estadificación TNM, el tratamiento y la supervivencia del paciente. *Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C.*
10. Los análisis de costes han demostrado que la combinación de USE-PAAF y EBUS-PAAF es la estrategia diagnóstica más económica en pacientes con sospecha de CPNM si la probabilidad pretest de presentar una adenopatía maligna es menor del 32,9 % (p. ej., pacientes sin adenopatías > 10 mm en la TAC). Si la prevalencia de adenopatías malignas es > 32,9 %, la USE-PAAF debería ser la técnica más económica. *Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A.*
11. Si las adenopatías se localizan en el mediastino posterior, la USE-PAAF debería ser empleada como la primera técnica diagnóstica para la confirmación histológica. En otras localizaciones, se recomienda USEB-PAAF. *Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A.*
12. Holty JE, Kushner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 949-55.
13. Annema J, Veselić M, Rabe K. EUS-guided FNA of centrally located lung tumours following a non-diagnostic bronchoscopy. *Lung Cancer* 2005;48:357-61.
14. Varadarajulu S, Schmulewitz N, Wildi SM, Roberts S, Ravenel J, Reed CE, et al. Accuracy of EUS in staging of T4 lung cancer. *Gastrointest Endosc* 2004;59:345-8.
15. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, Hawes RH, Hoffman BJ, Durkalski V, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1861-7.
16. Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P, Jacobsen GK, Pedersen JH, Faurschou P, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax* 2002;57:98-103.
17. Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 1995;27:171-7.
18. Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001;219:252-7.
19. Wallace MB, Fritscher-Ravens A, Savides TJ. Endoscopic ultrasound for the staging of non-small-cell lung cancer. *Endoscopy* 2003;35:606-10.
20. Yasuda I, Kato T, Asano F, Okubo K, Omar S, Kako N, et al. Mediastinal lymph node staging in potentially resectable non-small cell lung cancer: A prospective comparison of CT and EUS/EUS-FNA. *Respiration* 2009;78:423-31.
21. Gress FG, Savides TJ, Sandler A, Kesler K, Conces D, Cummings O, 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;127:604-12.
22. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, Bobrowski C, Lund C, Knöfel WT, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: Comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest* 2003;123:442-51.
23. Kondo D, Imaizumi M, Abe T, Naruke T, Suemasu K. Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 1990;98:586-93.
24. Fernández-Esparrach G, Ginès A, Belda J, Pellisé M, Solé M, Marrades R, et al. Transesophageal ultrasound-guided fine needle aspiration improves mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer and normal mediastinum on computed tomography. *Lung Cancer* 2006;54:35-40.
25. LeBlanc JK, Devereaux BM, Imperiale TF, Kesler K, DeWitt JM, Cummings O, et al. Endoscopic ultrasound in non-small cell lung cancer and negative mediastinum on computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:177-82.
26. Singh P, Camazine B, Jadhav Y, Gupta R, Mukhopadhyay P, Khan A, et al. Endoscopic ultrasound as a first test for diagnosis and staging of lung cancer: A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:345-54.
27. Wallace MB, Block MI, Gillanders W, Ravenel J, Hoffman BJ, Reed CE, et al. Accurate molecular detection of non-small cell lung cancer metastases in mediastinal lymph nodes sampled by endoscopic ultrasound-guided needle aspiration. *Chest* 2005; 127:430-7.
28. 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.
29. von Bartheld MB, Versteegh MI, Braun J, Willems LN, Rabe KF, Annema JT. Transesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration for the mediastinal restaging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:1510-5.
30. Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A, Vilmann P, Giovannini M, Frossard JR, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guide. *Endoscopy* 2011;43:897-909.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MJ, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación de cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2011; 47:454-65.
3. Trigo Pérez JM, Garrido López P, Felip Font E, Isla Casado D; SEOM (Spanish Society for Medical Oncology). SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer: an updated edition. *Clin Transl Oncol* 2010;12:735-41.
4. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:131S.
5. Pedersen BH, Vilmann P, Folke K, Jacobsen GK, Krasnik M, Milman N, Hancke S. Endoscopic ultrasonography and real-time guided fine-needle aspiration biopsy of solid lesions of the mediastinum suspected of malignancy. *Chest* 1996; 110:539-44.
6. Ellis PM, Blais N, Soulieres D, Ionescu DN, Kashyap M, Liu G, et al. A systematic review and Canadian consensus recommendations on the use of biomarkers in the treatment of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:1379-91.
7. Eloubeidi 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;79:263-8.
8. Annema JT, Veselić M, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2005; 25:405-9.
9. Devereaux BM, Leblanc JK, Yousif E, Kesler K, Brooks J, Mathur P, et al. Clinical utility of EUS-guided fine-needle aspiration of mediastinal masses in the absence of known pulmonary malignancy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:397-401.

29. Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006;61:795-8.
30. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J* 2006;28:910-4.
31. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006;130:710-8.
32. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005;50:347-54.
33. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs. endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: A randomized trial. *Chest* 2004;125:322-5.
34. 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;45:1389-96.
35. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* 2008;299:540-6.
36. Herth FJ, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary pulmonary nodules: A prospective trial. *Chest* 2006;129:147-50.
37. Annema JT, Veselić M, Rabe KF. EUS-guided FNA of centrally located lung tumours following a non-diagnostic bronchoscopy. *Lung Cancer* 2005;48:357-61.
38. Tremblay A, Stather DR, Maceachern P, Khalil M, Field SK. A randomized controlled trial of standard vs. endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009;136:340-6.
39. Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJ, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound: New insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007;29:1182-6.
40. Nakajima T, Yasufuku K, Kurosu K, Takiguchi Y, Fujiwara T, Chiyo M, et al. The role of EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis—comparisons with other bronchoscopic diagnostic modalities. *Respir Med* 2009;103:1796-800.
41. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, Maeda A, Oiwa H, Miyazu Y, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* 2004;126:959-65.
42. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, Gaspar LE, Green MR, Webb WR, Stewart AK. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2051-6.
43. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: A randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 2245-52.
44. Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993;56:776-8.
45. Roberts JR, Blum MG, Arildsen R, Drinkwater DC Jr, Christian KR, Powers TA, et al. Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1154-8.
46. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, Della Rocca G, Ricci C. Thoracoscopic staging of IIIB non-small cell lung cancer before neoadjuvant therapy. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1409-11.
47. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and the European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-32.
48. Ohnishi R, Yasuda I, Kato T, Tanaka T, Kaneko Y, Suzuki T, et al. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer. *Endoscopy* 2011;43:1082-9.
49. British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-108.
50. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991;114:271-6.
51. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: Analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:158-64.
52. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006;29:298-302.
53. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: A 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:95-101.
54. 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 Cardiothorac Surg* 1999;15:597-601.
55. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, et al. Adrenal masses: Characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002;222:629-33.
56. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV, et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology* 2006; 238:578-85.
57. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, Takalkar A, El-Haddad G, Potenta S, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004;45:2058-62.
58. Boddiger U, Vilmann P, Clementsen P, Galvis E, Bach K, Skov BG. Clinical impact of endoscopic ultrasound-fine needle aspiration of left adrenal masses in established or suspected lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:1485-9.
59. Schuurbiens OC, Tournoy KG, Schoppers HJ, Dijkman BG, Timmers HJ, de Geus-Oei LF, et al. EUS-FNA for the detection of left adrenal metastasis in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2011;73:310-5.
60. Hirdes MM, Schwartz MP, Tytgat KM, Schlösser NJ, Sie-Go DM, Brink MA, et al. Performance of EUS-FNA for mediastinal lymphadenopathy: Impact on patient management and costs in low-volume EUS centers. *Surg Endosc* 2010;24:2260-7.
61. Harewood GC, Pascual J, Raimondo M, Woodward T, Johnson M, McComb B, et al. Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;67:366-71.
62. Harewood GC, Wiersema MJ, Edell ES, Liebow M. Cost-minimization analysis of alternative diagnostic approaches in a modeled patient with non-small cell lung cancer and subcarinal lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2002;77:155-64.
63. Sharples LD, Jackson C, Wheaton E, Griffith G, Annema JT, Dooms C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: Results from de ASTER randomized controlled trial. *Health Technol Assess* 2012;16:1-75.