



Revisión

Nuevas aplicaciones de la ultrasonografía endoscópica (USE) en el cáncer de pulmón: evaluación de pacientes con mediastino negativo por TC y reestadificación después de tratamiento neoadyuvante

Gloria Fernández-Esparrach, Oriol Sendino y Angels Ginès*

Sección de Endoscopia, Servicio de Gastroenterología, ICMDiM, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de enero de 2011
Aceptado el 2 de marzo de 2011
On-line el 14 de julio de 2011

Palabras clave:

Cáncer de pulmón
Estadificación
Reestadificación
Tratamiento neoadyuvante
USE
USE-PAAF

Keywords:

Lung cancer
Staging
Restaging
Adjuvant therapy
EUS
EUS-FNA

RESUMEN

El principal objetivo de la estadificación en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la evaluación de la afectación ganglionar mediastínica, y la TC torácica es la principal prueba no invasiva para la evaluación. Sin embargo, dado que hasta un 15% de los pacientes sin afectación ganglionar del mediastino en la TC tienen metástasis ganglionares en la cirugía, son necesarias otras exploraciones. La punción aspirativa con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica (USE-PAAF) ha demostrado ser capaz de detectar enfermedad avanzada (ganglios mediastínicos metastásicos, metástasis en la suprarrenal, invasión mediastínica por el tumor) en aproximadamente el 25% de los pacientes con TC que sugiere enfermedad no avanzada.

Otra situación en la que la TC tiene un valor muy limitado es en la evaluación de la respuesta a la terapia de inducción, siendo su incapacidad intrínseca para distinguir entre tumor y necrosis el factor más limitante. En este contexto la USE-PAAF ha demostrado tener un buen rendimiento con una sensibilidad, valor predictivo negativo y precisión del 75, 67 y 83% respectivamente.

En consecuencia, la USE-PAAF puede ser considerada una buena alternativa en la estadificación preoperatoria de los pacientes con CPCNP con y sin ganglios mediastínicos patológicos en la TC y podría desempeñar un papel importante en la reestadificación mediastínica de estos pacientes mediante la identificación de un subgrupo de pacientes que se beneficiarían de tratamiento quirúrgico adicional.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

New Endoscopic Ultrasound (EUS) Applications in Lung Cancer: Evaluation of Patients with Negative Mediastinal CT and Re-Staging after Neoadjuvant Treatment

A B S T R A C T

The main purpose of staging in non-small cell lung cancer (NSCLC) is to assess mediastinal lymph node involvement, with thoracic CT being the main non-invasive test for this. However, given that up to 15% of patients who show no mediastinal lymph node involvement in the CT have lymph node metastasis during surgery, other examinations are required. Endoscopic ultrasonography guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) has shown to be able to detect advanced disease (metastatic mediastinal lymph nodes, adrenal metastasis, mediastinal invasion by the tumour) in approximately 25% of patients with a CT that suggested a non-advanced disease.

Another situation in which CT has a very limited value is in the evaluation of the response to induction therapy, with its most limiting factor being its intrinsic inability to distinguish between a tumour and necrosis. In this context, EUS-FNA has shown to have a good performance, with a sensitivity, negative predictive value and precision of 75%, 67% and 83%, respectively.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: magines@clinic.ub.es (A. Ginès).

In conclusion, EUS-FNA may be considered a good alternative in the pre-operative staging of patients with NSCLC, with and without diseased mediastinal lymph nodes in CT, and could play an important role in the mediastinal re-staging of these patients by identifying a patient sub-group who might benefit from additional surgical treatment.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El objetivo primario de la estadificación en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la evaluación mediastínica. Una evaluación mediastínica precisa es fundamental para determinar el pronóstico y el tratamiento de estos pacientes, ya que la presencia de afectación ganglionar mediastínica supone un estadio IIIA o IIIB¹⁻³. Esto se traduce en la necesidad de tratamiento neoadyuvante seguido o no de cirugía. Dado que el 30-40% de los pacientes con CPCNP de nuevo diagnóstico tienen afectación mediastínica, la realización de pruebas complementarias que evalúen el mediastino es necesaria.

Hay múltiples opciones para estadificar el mediastino. La TC torácica es la principal prueba diagnóstica en la evaluación mediastínica del carcinoma broncogénico. El criterio diagnóstico para malignidad es la presencia de adenopatías con un diámetro menor de más de 1 cm. La precisión de la TC en la identificación de adenopatías mediastínicas patológicas es variable según los diferentes estudios (57 a 95%)⁴⁻⁶. Esta precisión varía según las estaciones ganglionares, siendo la más alta para la región paratraqueal derecha y la menor para la región subcarinal⁷. Hasta un 15% de los pacientes que no tienen adenopatías mayores de 1 cm en la TC presentan metástasis mediastínicas en la cirugía⁸⁻¹⁰.

Dado que la presencia o ausencia de adenopatías metastásicas mediastínicas influye en la decisión acerca de la reseccabilidad del tumor, la TC por sí misma no puede usarse para la estadificación mediastínica y la confirmación histológica de las adenopatías es imperativa. La punción aspirativa con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica (USE-PAAF) ha demostrado ser altamente precisa para la valoración de las estaciones ganglionares localizadas en el mediastino medio y posterior (regiones 4L, 5, 7, 8 y 9 y, en ocasiones, las 2 y 4R), así como la glándula suprarrenal izquierda, mientras que las regiones peribronquiales e hiliares y el mediastino anterior no son accesibles a USE-PAAF pero sí a la punción aspirativa (PA) guiada por ultrasonografía endobronquial (USEB)^{11,12}. En una revisión sistemática y un metaanálisis de 18 estudios que incluye 1.201 pacientes publicado por Micames et al¹³, la USE-PAAF obtuvo una sensibilidad del 83% y una especificidad del 97% para la estadificación mediastínica (N2/N3) en pacientes con cáncer de pulmón. La principal ventaja de la USE-PAAF sobre otros métodos no invasivos es la capacidad de obtener la confirmación histológica de la presencia de enfermedad. Comparada con las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas como la mediastinoscopia, la USE-PAAF (al igual que la PA guiada por USEB) requiere sólo una sedación consciente, puede realizarse de forma rutinaria en pacientes en régimen ambulatorio y ha demostrado ser más coste-eficaz¹⁴⁻¹⁷. La eficacia de las diferentes técnicas utilizadas para la estadificación del CPCNP se detalla en la tabla 1.

Hay dos situaciones clínicas en los pacientes con CPCNP que plantean un especial problema diagnóstico en las que la USE-PAAF es una buena alternativa y ofrece una nueva perspectiva: la evaluación de pacientes con mediastino negativo por TC y la reestadificación después de tratamiento neoadyuvante.

USE-PAAF en cáncer de pulmón en pacientes con mediastino normal en TC

El manejo de los pacientes con CPCNP sin signos de afectación mediastínica en la TC está todavía en discusión. La USE permite

detectar nódulos mediastínicos de hasta 2-3 mm¹⁸. Por lo tanto, la USE es capaz de detectar adenopatías menores de 1 cm consideradas irrelevantes por la TC e incluso obtener una muestra de las mismas que confirme o descarte la afectación de estos ganglios. Cuatro estudios prospectivos han evaluado la USE-PAAF en pacientes con CPCNP sin ganglios patológicos por TC demostrando que la USE-PAAF es capaz de detectar enfermedad avanzada (metástasis mediastínicas, metástasis suprarrenal, invasión mediastínica del tumor) en aproximadamente el 25% de los pacientes cuya TC mostraba solamente enfermedad no avanzada¹⁹⁻²² (tabla 2). Wallace et al¹⁹ publicaron un estudio en el que la USE-PAAF identificó metástasis ganglionares N2-N3 en 14 de 67 pacientes (21%). Hubo además 9 falsos negativos debido a un error de muestreo (n=5) o a la presencia de metástasis en ganglios pre y paratraqueales que no se visualizaron por USE (n=4). En otro estudio, Leblanc et al²⁰ identificaron metástasis N3 en 5 de 67 pacientes (7%) mediante USE-PAAF. La USE evitó la cirugía en 9 pacientes (13%), no sólo por la afectación N3 (n=5) sino también a través de la detección de adenopatías metastásicas celíacas (n=2), la invasión tumoral (n=1) y la detección de un cáncer esofágico sincrónico (n=1). En otros 9 pacientes, la USE tuvo un impacto en el manejo debido a la detección de lesiones benignas suprarrenales (n=8) y a una lesión hepática (n=1). En total, los hallazgos de la USE cambiaron el manejo de los pacientes en un 25% de los casos. En la estadificación quirúrgica de los restantes 62 pacientes en los que no se diagnosticó enfermedad mediastínica, se encontraron metástasis ganglionares en 17 pacientes más.

La prevalencia de metástasis mediastínicas en estos dos estudios (35 y 36% respectivamente) es superior a la de otras series quirúrgicas, lo cual sugiere un sesgo a favor de la USE por inclusión de pacientes con adenopatías de tamaño «borderline» o porque se realizaron más pases de lo habitual (normalmente 4 o 5 aspirados por lesión en el estudio de Wallace et al). En el estudio de Fernández-Esparrach et al²¹ la USE-PAAF demostró metástasis en adenopatías N2-3 en 5 de 47 pacientes (11%). Hubo 5 falsos negativos que fueron debidos a micrometástasis (n=1), no realización de PAAF por aspecto morfológico de benignidad (n=3) o a la presencia de metástasis en una adenopatía que no fue visible por USE (n=1). En este estudio, la USE-PAAF se realizó cuando estaba presente uno o más de los criterios ecográficos clásicos de malignidad por USE (hipoecogenicidad, forma redonda, bordes bien definidos, tamaño > 5 mm)^{23,24}. En consecuencia, tres adenopatías metastásicas (en dos pacientes) visualizadas por USE no se consideraron tributarias de USE-PAAF.

Por lo tanto, en la estadificación mediastínica del CPCNP el uso de los criterios clásicos de malignidad debería reconsiderarse²⁵. Las razones de la baja sensibilidad de estos criterios no se han investigado específicamente. Sin embargo, dado que es habitual encontrar adenopatías inflamatorias mediastínicas en pacientes sanos, se podría pensar que la infiltración de las adenopatías por células metastásicas no cambiaría necesariamente las características morfológicas de las adenopatías preexistentes. De esta manera, cualquier adenopatía mediastínica sería tributaria de ser puncionada en pacientes con CPCNP. Finalmente, es bien conocido que las adenopatías mediastínicas pueden contener focos de micrometástasis en pacientes con CPCNP. Por tanto, un análisis más exhaustivo de todos los ganglios mediastínicos visibles y la adición de PA guiada por USEB para explorar las regiones no accesibles a la

Tabla 1
Rendimiento de las diferentes técnicas invasivas en pacientes con CPCNP. Revisión de la evidencia científica publicada

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
PTB	0,76 (IC 95%: 0,72-0,79)	0,96 (IC 95%: 0,91-1,00)		71% (rango: 36-100%)
PTA	0,91 (IC 95%: 0,74-0,97)			83% (rango: 65-91%)
USE-PAAF	0,88 (IC 95%: 0,82,0,93)	0,91 (IC 95%: 0,77-0,97)	98% (rango: 96-100%)	77% (rango: 68-100%)
Mediastinoscopia	0,81 (IC 95%: 0,76-0,85)			91% (rango: 58-97%)

PTA: punción transtorácica; PTB: punción transbronquial; USE-PAAF: punción con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 2
Rendimiento diagnóstico de la USE-PAAF en pacientes N2/N3 con TC normal

	N	Sensibilidad	VPN	Precisión dx	Prevalencia N2/N3
Wallace et al ¹⁹ Ann Thorac Surg 2004	69	61%	82%	86%	33%
LeBlanc et al ²⁰ Am J Respir Crit Care Med 2005	72	36%	74%	79%	30%
Fernández-Esparrach et al ²¹ Lung Cancer 2006	47	50%	88%	89%	21%
Szlubowski et al ²² Eur J Cardiothorac Surg 2010	120	70%	94%	94%	16%

USE mejoraría el rendimiento diagnóstico de la USE-PAAF en estos pacientes²².

Reestadificación mediastínica tras terapia neoadyuvante

La reestadificación mediastínica en los pacientes con CPCNP tras inducción quimioterápica es un tema controvertido. La TC y la RMN tienen un valor limitado debido a la incapacidad intrínseca de estas técnicas para diferenciar entre tumor y necrosis, siendo por tanto su precisión baja²⁶. Por otro lado, el PET no es un buen predictor de respuesta a la quimioterapia ni del tumor primario ni de las adenopatías²⁷⁻²⁹. Los resultados de una revisión sistemática reciente desaconsejan el uso único del PET para la reestadificación ganglionar del mediastino ya que la eficacia no es muy buena (sensibilidad 63,8% [IC 95%: 53,3-73,7%] y especificidad 85,3% [IC 95%: 80,4-89,4%]). En cuanto a la respuesta del tumor primario, los resultados son muy variables, siendo la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del 80-100%; 0-100%; 42,9-100% y 66,7-100%, respectivamente²⁹.

Estudios recientes han demostrado que los pacientes con CPCNP con metástasis en adenopatías ipsilaterales que fueron infraestadificados con inducción quimioterápica tuvieron una supervivencia significativamente mayor tras resección quirúrgica en comparación a aquellos pacientes con persistencia de enfermedad N2³⁰⁻³³. La supervivencia a los tres años fue de 59% en los pacientes del primer grupo y del 0% en los pacientes con persistencia de enfermedad N2. Por lo tanto, es necesaria una evaluación precisa de la respuesta a la terapia neoadyuvante para decidir la estrategia terapéutica en función del pronóstico.

La mediastinoscopia continúa siendo una herramienta válida en la reestadificación del CPCNP localmente avanzado tras tratamiento neoadyuvante con una precisión diagnóstica de 85%^{26,34-37}. La mediastinoscopia proporciona evidencia histológica de la respuesta al tratamiento y selecciona aquellos pacientes que se beneficiarán de una posterior toracotomía. Sin embargo, la frecuencia de procedimientos incompletos es elevada (40%) debido a dificultades técnicas secundarias a la presencia de fibrosis mediastínica³⁸.

Annema et al³⁹ publicaron el primer estudio con USE-PAAF para la reestadificación mediastínica en 19 pacientes con enfermedad N2 que habían sido tratados con inducción quimioterápica y

Tabla 3
Reestadificación mediastínica mediante USE-PAAF

	N	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión dx
Annema et al ³⁹ Lung Cancer 2003	19	75	100	100	67	83
Stigt et al ⁴² Lung Cancer 2009	28	92	100	100	91	96
Varadarajulu et al ⁴¹ Respiration 2005	14	86	100	100	86	92
Ginès et al ⁴⁰ Gastrointest Endosc 2009	21	42	100	100	53	65

obtuvieron una sensibilidad, VPN y precisión diagnóstica del 75, 67, 83%, respectivamente. Hubo tres falsos negativos (errores de muestreo en dos casos y un tumor paraesofágico no detectado por USE en un caso). Estos resultados son inferiores a los obtenidos con USE-PAAF en los pacientes que no han sido tratados con quimioterapia, pero muy similares a los publicados por otros autores³⁹⁻⁴² (tabla 3). En el estudio de Ginès et al⁴⁰, las cifras de sensibilidad y VPN son las más bajas publicadas hasta el momento y podría explicarse por la localización de algunas adenopatías en estaciones más difíciles de visualizar por USE, como es el caso de la estación 4R.

Otros autores han comparado la TC-PET con la USE-PAAF. En el estudio realizado por Stigt et al⁴² en 28 pacientes, la USE-PAAF tuvo un VPN y una precisión diagnóstica del 92%. La concordancia entre los hallazgos de la reestadificación por USE-PAAF y la respuesta metabólica de las adenopatías metastásicas ocurrió en 17 de 27 pacientes. Sin embargo, y debido a que la confirmación histológica es superior y por tanto necesaria, la USE-PAAF es el procedimiento de primera elección para la reestadificación mediastínica.

Las adenopatías de la región paratraqueal derecha no pueden visualizarse correctamente por USE. Esta parte del mediastino podría explorarse por USEB⁴³. Un estudio reciente de 124 pacientes tratados mediante inducción quimioterápica para el estadio IIIA⁴⁴ obtuvo una sensibilidad de 76% para PA guiada por USEB. Sin embargo, debido al bajo VPN (20%), los autores sugieren que los hallazgos negativos deberían ser confirmados mediante estadificación quirúrgica previa a la toracotomía.

Algunas de las razones de este bajo VPN de la PA guiada por USEB son las siguientes:

1. Después de la quimioterapia, las adenopatías que inicialmente contienen tumor presentan necrosis y fibrosis son más difíciles de biopsiar y la cantidad de material celular para analizar es menor;
2. Las células malignas pueden localizarse focalmente dentro de la adenopatía en el interior de áreas de matriz extracelular densa;
3. La presencia de necrosis dentro del aspirado a menudo dificulta la valoración patológica; y
4. No hubo una evaluación "in situ" por el citólogo, lo cual podría haber incrementado la sensibilidad para la detección de malignidad.

Es importante recordar los diferentes territorios que habitualmente son accesibles a la USE y USEB. USEB permite el acceso a las regiones paratraqueales (estaciones 2, 3p y 4), subcarinal (estación 7), hiliar (estación 10) e interlobar (estación 11). Mediante USE, podemos visualizar las regiones del mediastino posteroinferior (estaciones 4L, 5, 7, 8 y 9 y, en ocasiones, las 2 y 4R)^{11,12}. Dado que estas técnicas son complementarias, la combinación de ambas podría mejorar su precisión. Además, se ha demostrado que la realización secuencial de USEB y USE es bien tolerada por los pacientes cuando se realiza bajo sedación consciente⁴⁵.

En conclusión, la USE-PAAF debe considerarse en la estadificación mediastínica de pacientes con CPCNP con y sin adenopatías patológicas por TC y en la reestadificación mediastínica después de tratamiento neoadyuvante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padilla J, Cantó A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:153-8.
- Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam Jr JB, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1998;21:1-6.
- Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam Jr JB, Lee JS, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:673-80.
- Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1096-101.
- Aronchick JM. CT of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung carcinoma. *Radiol Clin North Am*. 1990;28:573-81.
- Staples CA, Müller NL, Miller RR, Evans KG, Nelems B. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology*. 1988;167:367-72.
- Lee N, Inoue K, Yamamoto R, Kinoshita H. Patterns of internal echoes in lymph nodes in the diagnosis of lung cancer metastasis. *World J Surg*. 1992;16:986-93.
- Izbicki JR, Thetter O, Karg O, Kreusser T, Passlick B, Trupka A, et al. Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma. A prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104:413-20.
- Richey HM, Matthews JI, Helsel RA, Cable H. Thoracic CT scanning in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1984 Feb;85:218-21.
- Lewis Jr JW, Madrazo BL, Gross SC, Eyer WR, Magilligan Jr DJ, Kvale PA, et al. The value of radiographic and computed tomography in the staging of lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 1982;34:553-8.
- Gottlieb K, Wallace MB. Estadificación del cáncer de pulmón mediante punción aspirativa con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica y endobronquial. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:603-10.
- Rosell A, Ginés A, Serra M, Gámez C. Estadificación mediastínica del cáncer de pulmón en el siglo XXI: un reto de carácter multidisciplinario. *Med Clin*. 2008;130:415-22.
- Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jewell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2007;131:539-48.
- 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.
- Aabakken L, Silvestri GA, Hawes R, Reed CE, Marsi V, Hoffman B. Cost-efficacy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration vs. mediastinotomy in patients with lung cancer and suspected mediastinal adenopathy. *Endoscopy*. 1999;31:707-11.
- Tolozza EM, Harpole L, Dettlerbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003;123:1575-66S.
- Sanz-Santos J, Andreo F, Sánchez D, Castellá E, Llatjós M, Bechini J, et al. Usefulness of a lung cancer rapid diagnosis specialist clinic. Contribution of ultrasound bronchoscopy. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:640-5.
- Vilmann P. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lymph nodes. *Gastrointest Endosc*. 1996;43:S24-29.
- Wallace MB, Ravenel J, Block MI, Fraig M, Silvestri G, Wildi S, et al. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1763-8.
- 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.
- Fernández-Esparrach G, Ginés 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.
- Szlubowski A, Zieliński M, Soja J, Annema JT, Sośnicki W, Jakubiak M, 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;37:1175-9.
- Catalano MF, Sivak Jr MV, Rice T, Gragg LA, Van Dam J. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc*. 1994;40:442-6.
- Gill KR, Ghabril MS, Jamil LH, Hasan MK, McNeil RB, Woodward TA, et al. Endosonographic features predictive of malignancy in mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:265-71.
- Chen VK, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration is superior to lymph node echo features: a prospective evaluation of mediastinal and peri-intestinal lymphadenopathy. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:628-33.
- Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R, Cirera-Nogueras L, González-Pont G. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:391-5.
- Haberkorn U. Positron emission tomography (PET) of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001;34:S115-121.
- Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS, Gonen M, Bains M, Korst R, et al. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:259-64.
- Rebollo-Aguirre AC, Ramos-Font C, Villegas Portero R, Cook GJ, Llamas Elvira JM, Romero Tabares A. Is FDG-PET suitable for evaluating neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer? Evidence with systematic review of the literature. *J Surg Oncol*. 2010;101:486-94.
- Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1826-31.
- Voltolini L, Luzzi L, Ghiribelli C, Paladini P, Di Bisceglie M, Gotti G. Results of induction chemotherapy followed by surgical resection in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: the importance of the nodal down-staging after chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20:1106-12.
- Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, Hansen E, Joss C, Von Briel C, 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;21:1752-9.
- Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Javier Sánchez J, Maestre J, Padilla J, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer*. 1999;26:7-14.
- Van Schil P, van der Schoot J, Poniewierski J, Pauwels M, Carp L, Germonpré P, et al. Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002;37:281-5.
- De Waele M, Serra-Mitjans M, Hendriks J, Lauwers P, Belda-Sanchis J, Van Schil P, et al. Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy after induction therapy for non-small cell lung cancer in a combined series of 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:824-8.
- Marra A, Hillejan L, Fechner S, Stamatis G. Remediastinoscopy in restaging of lung cancer after induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:843-9.
- De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:1-8.
- De Waele M, Hendriks J, Lauwers P, Ortmanns P, Vanroelen W, Morel AM, et al. Nodal status at repeat mediastinoscopy determines survival in non-small cell lung cancer with mediastinal nodal involvement, treated by induction therapy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29:240-3.
- Annema JT, Veselich M, Versteegh MI, Willems LN, Rabe KF. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. *Lung Cancer*. 2003;42:311-8.
- Ginés A, Sendino O, Belda J, Solé M, Fernández-Esparrach G, Martínez E, et al. Endoscopic Ultrasonography-Guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) in Mediastinal Restaging after Neoadjuvant Therapy in patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Preliminary Results *Gastrointest Endosc*. 2009;69:AB329-340.
- Varadarajulu S, Eloubeidi M. Can endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration predict response to chemoradiation in non-small cell lung cancer? A pilot study. *Respiration*. 2006;73:213-20.
- 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 Feb 19. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19231024.

43. García-Olivé I, Valverde Forcada EX, Andreo García F, Sanz-Santos J, Castellà E, Llatjós M, et al. Linear endobronchial ultrasound as the initial diagnostic tool in patients with indications of mediastinal disease. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:266-70.
44. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3346-50.
45. 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;25:416-21.