

# Utilidad de la punción aspirativa con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica (USE-PAAF) en el diagnóstico de extensión del cáncer de pulmón de células no pequeñas

M.T. Soria<sup>a</sup>, A. Ginès<sup>a</sup>, J. Belda<sup>b</sup>, M. Solé<sup>c</sup>, M. Pellisé<sup>a</sup>, J.M. Bordas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>b</sup>Cirugía Torácica. Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>c</sup>Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Barcelona. España.

## Introducción

El cáncer de pulmón es la causa de muerte por cáncer más frecuente en el mundo. Las características anatómicas de esta neoplasia permiten clasificarla en dos grandes grupos: cáncer de células pequeñas y de células no pequeñas (CPCNP). Dentro de las neoplasias de células no pequeñas se incluyen principalmente las de tipo escamoso, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes.

Un 85% de los cánceres de pulmón son adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas, que suelen englobarse bajo el término general de CPCNP. En Europa, la forma celular más común es el carcinoma de células escamosas, aunque el tipo adenocarcinoma está aumentando su prevalencia especialmente entre las mujeres<sup>1</sup>.

El carcinoma de células escamosas se origina en un área de metaplasia bronquial por lo que suele tener una localización central y tiende a desarrollar metástasis de forma más tardía. El tipo adenocarcinoma a menudo se asocia con la presencia de derrame pleural maligno y se caracteriza por un temprano desarrollo de metástasis, en muchos casos cuando el tumor primario, con frecuencia periférico, es todavía asintomático. En general, los CPCNP suelen tener un crecimiento rápido y se caracterizan por un desarrollo temprano de metástasis ganglionares y sistémicas<sup>1</sup>.

Sólo un 10% de los cánceres de pulmón son carcinomas de células grandes, que suelen formar grandes masas periféricas, en ocasiones cavitadas<sup>1</sup>.

## Diagnóstico de extensión locorregional del CPCNP

El objetivo fundamental de la estadificación tumoral es ofrecer a cada paciente el tratamiento más adecuado según la extensión locorregional del tumor y la presencia de metástasis a distancia.

El pronóstico de las neoplasias de pulmón viene determinado fundamentalmente por el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y no tanto por las características histológicas del tumor. Por tanto, disponer de un diagnóstico de extensión preciso es crítico para determinar la mejor opción terapéutica para cada paciente. El esquema de estadificación locorregional del CPCNP se basa en la clasificación TNM, y es una parte fundamental el estudio de las adenopatías del mediastino (fig. 1 y tabla I). Las metástasis en los ganglios linfáticos del mediastino ocurren en casi la mitad de estos pacientes en el momento del diagnóstico y tienen un impacto negativo muy significativo en el pronóstico, pues la supervivencia media a los 5 años se sitúa entre el 5 y el 55% según se trate de N<sub>3</sub>, N<sub>2</sub> o N<sub>1</sub><sup>2-4</sup>. Por otra parte, la existencia de adenopatías metastásicas contralaterales (N<sub>3</sub>) contraindica la cirugía, y por tanto, su

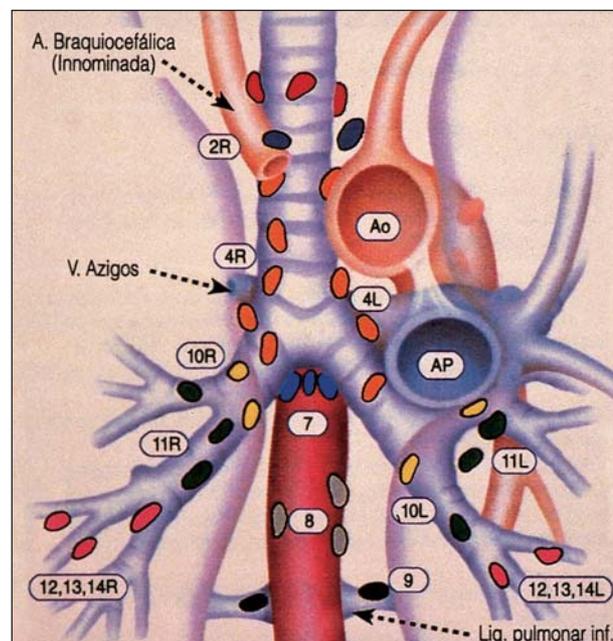


Fig. 1. Mapa de las estaciones ganglionares del mediastino según la ATS (Sociedad Americana de Cirugía Torácica).

Correspondencia: Dra. A. Ginès.  
Hospital Clínic. Institut de Malalties Digestives. Endoscopia Digestiva.  
Villaruel, 170. 08036 Barcelona. España.

Recibido: 4-3-2002; aceptado para su publicación: 14-5-2002.

TABLA I

Tabla de las regiones ganglionares correspondientes a los estadios N1 y N2 en la estadificación del cáncer de pulmón

Ganglios N2	Todos los ganglios N2 están situados dentro de la cubierta pleural mediastínica
1. Ganglios mediastínicos muy altos	Situados sobre la línea horizontal que une el borde superior del tronco innominado con la línea traqueal
2. Ganglios paratraqueales altos	Situados por encima de la línea horizontal y tangencial a la convexidad del arco aórtico y por debajo del límite inferior del primer grupo
3. Ganglios prevasculares (3A) y retrotraqueales (3P)	Los ganglios de la línea media son homolaterales
4. Ganglios paratraqueales bajos (incluyendo ganglios de la azygos)	Situados a la derecha de la línea media traqueal
5. Ganglios subaórticos (ventana aortopulmonar)	Laterales al ligamento arterioso o a la aorta o a la arteria pulmonar izquierda, y proximales a la primera rama de la arteria pulmonar izquierda
6. Ganglios paraaórticos (aorta ascendente o frénico)	Situados anteriores o laterales a la aorta ascendente, el cayado aórtico o la arteria innominada, por debajo de una línea tangencial al borde superior del cayado aórtico
7. Ganglios subcarínicos	Situados por debajo de la carina, pero no asociados con los bronquios o arterias de los lóbulos inferiores
8. Ganglios paraesofágicos (por debajo de la carina)	Adyacentes a la pared esofágica, a derecha o izquierda de la línea media, excluyendo los ganglios subcarínicos
9. Ganglios ligamento pulmonar	Situados en el ligamento pulmonar, incluyendo los de la pared posterior y los inferiores a la vena pulmonar inferior
Ganglios N1	Todos los ganglios N1 están situados distales a la reflexión de la pleura mediastínica y en el seno de la pleura visceral
10. Ganglios hiliares	Ganglios lobares proximales y adyacentes al bronquio intermediario en el lado derecho
11. Ganglios interlobares	Situados entre los bronquios lobares
12. Ganglios lobares	Adyacentes a los bronquios lobares distales
13. Ganglios segmentarios	Situados adyacentes a los bronquios segmentarios
14. Ganglios subsegmentarios	Alrededor de los bronquios subsegmentarios

confirmación es también decisiva en el tratamiento de los pacientes.

La tomografía computarizada (TC) es la exploración estándar para la evaluación del mediastino en los pacientes con un CPCNP. Sin embargo, su precisión global para detectar adenopatías metastásicas varía según los estudios entre el 52 y el 88%<sup>1,2,5</sup>. Existen dos razones que podrían explicar estas variaciones: en primer lugar, la TC visualiza con dificultad ciertas regiones del mediastino, como la ventana aortopulmonar, la región subcarinal y las áreas paraesofágicas y, en segundo lugar, hay que tener en cuenta que los criterios de malignidad radiológica se basan fundamentalmente en la medida del diámetro corto de las adenopatías. Cuando este diámetro es mayor de 1 cm, la sensibilidad es del 70-80%, pero cuando se consideran adenopatías de cualquier diámetro, la sensibilidad de la TC desciende de forma considerable.

Por otra parte, la confirmación citológica de malignidad de las adenopatías se considera indispensable dado el impacto que tienen en el pronóstico y decisión terapéutica de estos pacientes, tal como se ha comentado con anterioridad. En el momento actual existen diversas técnicas de abordaje de las adenopatías mediastínicas, con diferentes ventajas, inconvenientes y limitaciones. Existe un grupo de técnicas que son "tradicionales" en la estadificación ganglionar del CPCNP y otras técnicas, entre las que destaca la ultrasonografía endoscópica con punción aspirativa, que pueden considerarse más "novedosas".

#### *Punción aspirativa transbronquial*

Es una de las técnicas más utilizadas, aunque tiene tan sólo una precisión variable, según las series, que oscila entre el 25 y el 80%<sup>8-10</sup>. Debido a que se realiza a

ciegas, la sensibilidad de la técnica es buena únicamente cuando la adenopatía tiene un tamaño mayor de 2 cm. Además, este mismo hecho hace que la punción de adenopatías situadas en ciertas regiones, como la ventana aortopulmonar, comporte un riesgo demasiado elevado. Las adenopatías más accesibles para esta técnica son las localizadas en las regiones subcarinal, peribronquiales y paratraqueales bilaterales.

#### *Mediastinoscopia convencional*

Tiene una sensibilidad de alrededor del 80% y una precisión diagnóstica del 97%<sup>8,11</sup> en el examen de las cadenas paratraqueales, traqueobronquiales y subcarinal anterior. Esta técnica tiene como limitaciones o desventajas el hecho de que la región subcarinal posterior, así como la ventana aortopulmonar y la región prevascular no son accesibles. Además, su coste es elevado, requiere ingreso hospitalario y anestesia general, y se asocia con una morbilidad potencialmente grave no despreciable (2%).

#### *Mediastinotomía anterior izquierda*

Esta técnica permite obtener muestras de adenopatías situadas en el mediastino anterior y en la ventana aortopulmonar (regiones 6 y 5 de la American Thoracic Society [ATS]).

#### *Mediastinoscopia cervical extendida*

Fue descrita por Ginsberg en 1987 y permite acceder a las mismas regiones que la mediastinotomía anterior izquierda.

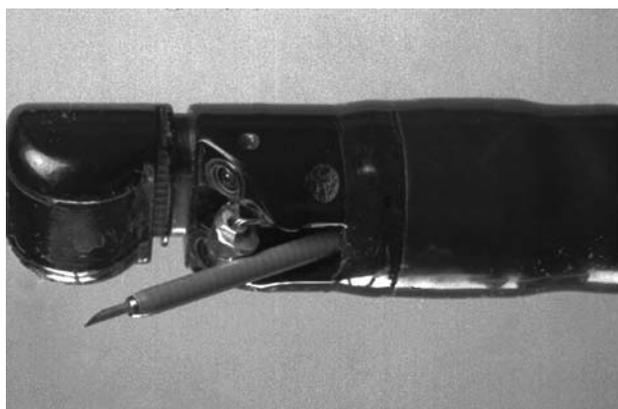


Fig. 2. Ecoendoscopio sectorial de Olympus (GF UC30P) con la aguja de punción introducida a través del canal operativo.

### *Toracoscopia*

Permite visualizar prácticamente todas las regiones del mediastino excepto las paratraqueales altas. Sus ventajas son similares a las de la mediastinoscopia. Además, la toracoscopia no puede realizarse cuando existe una sínfisis pleural de origen tumoral o de otro origen y sólo permite biopsiar las adenopatías ipsilaterales<sup>12</sup>.

### *Ecografía endobronquial*

Tras varios años de investigación clínica, esta técnica se encuentra en desarrollo desde 1999. Varios estudios prospectivos han demostrado su potencial utilidad en la estadificación de pequeños tumores endobronquiales.

## **Ultrasonografía endoscópica o ecoendoscopia con punción aspirativa (USE-PAAF)**

### *Generalidades*

La ultrasonografía endoscópica (USE) combina la visualización endoscópica con la ultrasonografía de alta frecuencia, que permite obtener de forma simultánea una imagen ecográfica de la pared del tubo digestivo con sus diferentes capas y del mediastino y las estructuras adyacentes al tubo digestivo en un radio de hasta 6 cm alrededor de la pared.

Esto permite una buena visualización de la totalidad del mediastino posterior, incluyendo las adenopatías de la región subcarinal y del mediastino inferior (regiones 7, 8 y 9), así como de la ventana aortopulmonar (región 5), si bien tiene un valor limitado en las regiones pre y paratraqueales (regiones 3 y 4) debido a la interposición de aire en esta zona. Por otra parte, la ecoendoscopia ofrece también la posibilidad de realizar un diagnóstico citológico de las adenopatías de aspecto sospechoso a través de la punción con aguja fina guiada por ultrasonografía.

### *Aparatos y utillaje*

Existen dos tipos de ecoendoscopios: los de tipo radial permiten obtener una imagen ultrasonográfica perpendicular al eje longitudinal del ecoendoscopio (Olym-

pus GF-UM20, GF-UM130, GF-UM160). Los transductores de los ecoendoscopios lineales (Olympus GF-UC30P y UC160P, Pentax FG-32 UA y FG-36x) operan en un plano paralelo al eje longitudinal del ecoendoscopio y disponen de señal de Doppler y Doppler color, lo que permite evaluar la existencia de flujo sanguíneo y de su origen arterial o venoso. Los aparatos sectoriales permiten obtener citología mediante punción aspirativa con aguja fina (USE-PAAF) en tiempo real. Los ecoendoscopios radiales pueden operar a frecuencias de 5, 7,5, 12 y 20 MHz, mientras que los lineales lo hacen a 5 y 7,5 MHz. Respecto a las agujas de punción, los diámetros disponibles varían entre los 19 y los 22G, y su longitud es de unos 10 cm. Los distintos tipos se diferencian fundamentalmente en función del grado de visualización de la punta y de si son desechables o reutilizables (fig. 2).

### *Punción aspirativa con aguja fina guiada por USE (USE-PAAF)*

En general, casi todos los exploradores suelen realizar, en primer lugar, una exploración con el ecoendoscopio radial, lo que permite obtener una visión general del mediastino, así como realizar un estudio pormenorizado de las distintas cadenas ganglionares, pudiendo identificar incluso adenopatías de pocos milímetros de diámetro. Una vez localizada la lesión o adenopatía que se considere que cumple criterios de probable malignidad, se procede a la exploración con el ecoendoscopio lineal.

### *Técnica de punción*

Tras introducir lentamente la aguja a través del canal operativo hasta observar su trayecto hiperecogénico por USE, con la ayuda del elevador se corrige la dirección de la aguja y se procede a su introducción dentro de la lesión o de la adenopatía. Una vez introducida la aguja, tras retirar el estilete, se aplica una presión negativa mediante una jeringa que varía en función de la consistencia del tejido, y se procede a la realización de movimientos de vaivén de la aguja en el interior de la lesión (fig. 3). Antes de retirar la aguja se libera la presión negativa. Esta última maniobra, así como el hecho de mantener el estilete en el interior de la aguja hasta estar dentro de la lesión, previenen la contaminación de la muestra con células procedentes del trayecto de punción.

El anatomopatólogo extiende el material obtenido en varios portas sobre los que realiza una tinción rápida (Diff-Quick), recogiendo posteriormente el material celular restante del lavado de la aguja con suero fisiológico para la realización posterior de un bloque celular. El número de pases necesario para llegar a un diagnóstico citológico varía según las lesiones, siendo de 2-3 para las adenopatías. Sin embargo, la experiencia del patólogo y el hecho de que esté presente en la sala de exploración para examinar las muestras *in situ* tiene un papel fundamental en el número de pases necesarios para establecer el diagnóstico<sup>13</sup>.



Fig. 3. Adenopatía mediastínica con la aguja de punción introducida en su interior.

La exploración suele realizarse bajo sedación profunda y puede llevarse a cabo prácticamente en régimen ambulatorio mientras se mantenga al paciente en observación durante unas horas.

#### *Complicaciones y limitaciones de la USE-PAAF*

La USE-PAAF se asocia con una morbilidad muy baja y poco importante desde el punto de vista de repercusión clínica. En un estudio prospectivo publicado en 1997, Wiersema et al<sup>14</sup> comunicaron tan sólo cinco complicaciones consideradas leves (0,5%) sobre 554 punciones de lesiones sólidas. Sin embargo, en las lesiones quísticas se ha observado una mayor incidencia de complicaciones, que puede llegar al 14%<sup>14</sup>, especialmente por la posibilidad de que se produzca una hemorragia intraquística o de que se infecte el contenido residual del quiste después de la punción. Las hemorragias intraquísticas, que suelen manifestarse por dolor, no suelen ser graves, se autolimitan y el riesgo de infección se intenta minimizar con la administración profiláctica de antibióticos.

La posibilidad de diseminación tumoral en el trayecto de la aguja de punción es un problema potencial, aunque hasta el momento no se ha descrito ningún caso tras USE-PAAF.

Como en la mayoría de procedimientos invasores, las alteraciones de la coagulación (tiempo de protrombina alargado mayor de 3 s y/o un recuento plaquetario menor de 50.000/l) contraindican la realización de la punción. También se recomienda evitar la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos la semana previa al procedimiento. Lógicamente, quedan excluidas para la punción las lesiones que se encuentren fuera del campo de visión del ecoendoscopio (mayor de 6-7 cm) y aquellas de tamaño demasiado pequeño (menor de 5 mm).

#### *Utilidad de la USE-PAAF en el estudio de adenopatías*

Desde el punto de vista ecográfico y radiológico en general, se consideran como adenopatías con una alta probabilidad de ser malignas las que tienen un tamaño

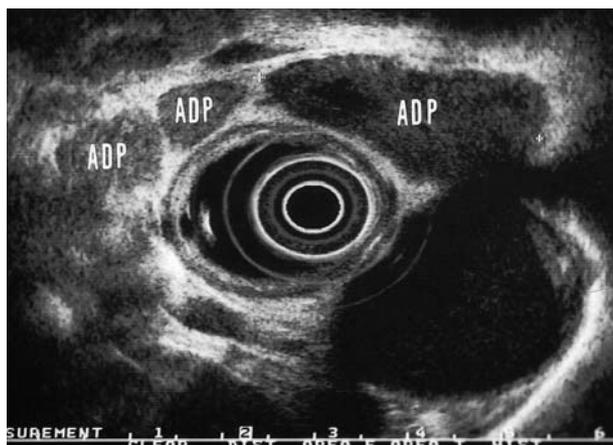


Fig. 4. Adenopatías mediastínicas en un paciente con neoplasia de pulmón de células no pequeñas.

mayor de 1 cm, ecoestructura heterogénea o hipocogénica, bordes nítidos y forma redondeada, especialmente si se sitúan en la proximidad del tumor primario (fig. 4). Algunos estudios han puesto de manifiesto la falta de uniformidad de criterios y la variabilidad interobservador para definir las características ultrasonográficas de las adenopatías metastásicas al comparar los criterios radiológicos de benignidad o malignidad de las adenopatías con el resultado citológico de las mismas obtenido por USE-PAAF, y demostrar que tan sólo el 25% de las adenopatías metastásicas cumplía todos los criterios ecográficos de malignidad<sup>15</sup>. Por tanto, la USE-PAAF es fundamental para confirmar el carácter benigno o maligno de una adenopatía (figs. 5a y b); este hecho adquiere una mayor importancia si la actitud terapéutica y el tratamiento del paciente dependen de ello.

En el caso de las neoplasias digestivas, la situación peritumoral de muchas adenopatías es una limitación a la punción transdigestiva dado el inevitable trayecto intratumoral de la aguja, hecho que debe evitarse para eliminar resultados falsamente positivos. Este problema no se plantea en el caso de la estadificación de la neoplasia de pulmón porque la punción aspirativa se realiza por vía transesofágica.

Los estudios comparativos entre la USE y la TC, en la evaluación de adenopatías en patología digestiva, han demostrado que la USE es superior, ya que permite visualizar adenopatías de tamaño inferior a 5 mm<sup>16,17</sup>.

#### *USE-PAAF en el cáncer de pulmón de células no pequeñas*

Como se ha comentado anteriormente, la USE permite una muy buena visualización del mediastino posterior, lo que ha ampliado su aplicabilidad a enfermedades fuera del campo de la gastroenterología, como el CPCNP.

Los cuatro estudios que evalúan la rentabilidad de la USE-PAAF en el CPCNP han demostrado una sensibilidad, una especificidad, unos valores predictivo positivo y negativo, y una eficacia global de la técnica que oscila entre el 90 y el 100%<sup>5,8,18,19</sup>.

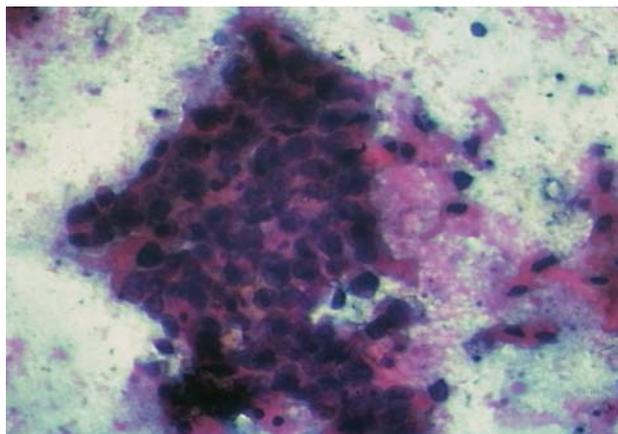


Fig. 5a. Celularidad linfoide de características normales (Papanicolaou 400; citología obtenida de una adenopatía mediastínica por USE-PAAF).

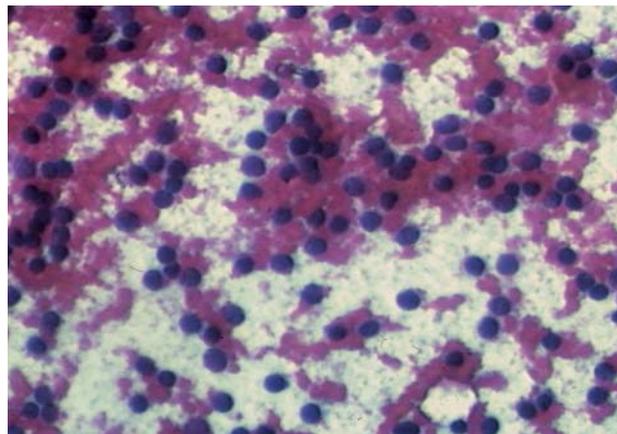


Fig. 5b. Grupo de células atípicas con queratinización focal correspondientes a una metástasis de carcinoma escamoso (Papanicolaou 200; citología obtenida de una adenopatía mediastínica por USE-PAAF).

En 1996, Silvestri et al<sup>18</sup> estudiaron por USE a 27 pacientes con sospecha o diagnóstico de CPCNP en los que antes se había practicado una TC. Se realizó USE-PAAF en pacientes con adenopatías accesibles y una mediastinoscopia al resto. Los resultados demostraron una mejor precisión diagnóstica de la USE-PAAF (sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo positivo y negativo del 89, el 100, el 100, el 89 y el 82%, respectivamente) respecto a la TC (el 82, el 38, el 74, el 76 y el 60%, respectivamente). El estudio demostró también que por su fácil acceso a las regiones no accesibles a la mediastinoscopia, la USE-PAAF complementa a esta técnica en la estadificación locorregional del CPCNP<sup>18</sup>.

En un segundo estudio realizado en 52 pacientes con CPCNP, Gress et al<sup>5</sup> describieron una precisión global de la USE en la detección de adenopatías metastásicas del 84 frente al 49% de la TC. Se realizó USE-PAAF en 24 adenopatías, y se obtuvo un diagnóstico citológico de malignidad en 14 de ellas, con lo que aumentó la precisión diagnóstica hasta el 96%.

En un estudio realizado por Wiersema et al<sup>19</sup> se realizó USE-PAAF de adenopatías mediastínicas en 29 pacientes para la estadificación locorregional de CPCNP y en 57 pacientes sin diagnóstico primario. En el grupo de pacientes con CPCNP, la USE-PAAF demostró una precisión mayor que la TC (del 100 frente al 79%) en la estadificación de los ganglios mediastínicos.

Tras practicar USE-PAAF a 35 pacientes con una lesión pulmonar demostrada sospechosa de CPCNP y presencia de adenopatías mediastínicas en la TC, en los que la broncoscopia no había resultado diagnóstica, Fritscher-Ravens et al<sup>8</sup> obtuvieron una muestra citológica de las adenopatías en todos los pacientes estudiados y no se registraron complicaciones. Se demostró malignidad en 25 pacientes, benignidad en nueve y tan sólo se comunicó un falso negativo. La sensibilidad, la especificidad, la precisión, y los valores predictivos positivo y negativo de la técnica fueron del 96, el 100, el 97, el 100 y el 90%, respectivamente.

Por último, existe un estudio que demuestra que la USE-PAAF es una técnica con una mejor relación coste-

efectividad, al compararla con otras técnicas utilizadas en la estadificación ganglionar del CPCNP<sup>20</sup>.

#### *Ventajas de la USE-PAAF en la estadificación locorregional del CPCNP*

A pesar de que existen pocos estudios publicados hasta el momento actual, se puede concluir que la USE-PAAF ofrece las siguientes ventajas sobre otras técnicas en la estadificación locorregional del CPCNP:

- La PAAF se realiza guiada por ecografía “en tiempo real”, con visión directa del trayecto de la aguja durante todo el procedimiento. Este hecho hace que esta técnica sea mucho más segura que la punción aspirativa transbronquial que se realiza “a ciegas”.

- Las adenopatías que se localizan en la región subcarinal, en la ventana aortopulmonar y en el área parasofágica inferior (regiones 7, 5, 8 y 9 de la clasificación de la ATS) son difícilmente abordables por otros procedimientos mínimamente invasivos. Además, con la USE es posible obtener material citológico por PAAF de adenopatías de hasta 5 mm de diámetro.

- En los casos de sospecha de neoplasia primaria de pulmón en que la confirmación no sea posible por técnicas convencionales (broncoscopia, punción transbronquial, punción guiada por TC), la USE-PAAF puede permitir en un porcentaje de pacientes, el diagnóstico de enfermedad mediante la punción de las adenopatías mediastínicas. En este sentido, varios estudios han demostrado una alta rentabilidad de esta técnica en pacientes con exploraciones previas negativas<sup>21</sup>.

- El hecho de puncionar por vía transesofágica evita la posibilidad de falsos positivos que puede producirse con la punción transbronquial debido a la contaminación de la muestra con células del propio tumor.

- Se trata de una técnica con morbilidad prácticamente nula.

- Aunque no existen datos definitivos al respecto, los resultados de algunos estudios sugieren que probablemente la relación coste-efectividad de la USE-PAAF en el diagnóstico de extensión de la CPCNP es altamente

beneficiosa en el sentido de que evita mediastinoscopias y otras exploraciones quirúrgicas en pacientes en quienes se demuestra un estadio N<sub>3</sub>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *Lancet* 2000; 355:479-85.
2. White P, Ettinger DS. Tissue is the issue: endoscopic ultrasonography with or without fine-needle aspiration biopsy in the staging of non-small-cell lung cancer an advance? *Ann Int Med* 1997;127:643-5.
3. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
4. Martini N, Burt ME, Bains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ. Survival after resection of stage II and stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992;54:460-6.
5. 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 Int Med* 1997;8:604-12.
6. Salazar AM, Westcott JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14:99-110.
7. Gardner D, Van Sonnenberg E, D'agostino HB, Casola G, Taggart S, May S. CT-guided transthoracic needle biopsy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1991;14:17-23.
8. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, Sriram PVJ, Meyer A, Hauber HP, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000;117:339-45.
9. Harrow EM, Oldenburg FA, Lingenfelter MS, Smith AM. Transbronchial needle aspiration in clinical practice: a five-year experience. *Chest* 1989;96:1268-72.
10. Harrow E, Wang KP. The staging of lung cancer by bronchoscopic transbronchial needle aspiration. *Chest Surg Clin North Am* 1996;6:223-35.
11. López L, Varela A, Freixinet J, Quevedo S, López Pujol J, Rodríguez de Castro F, et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg* 1994;57:555-7.
12. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Dowling RD, Burke D, Gavlick J, et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:554-8.
13. Erikson RA, Sayage-Rabie L, Beissner RS. Factors predicting the number of EUS-guided-fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 2000;5:184-90.
14. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersma LM. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997;112:1087-95.
15. Buthani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echofeatures during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 1997;45:474-9.
16. Vilgrain V, Mompont D, Palazzo L, Menu Y, Gayet B, Ollier P, et al. Staging of oesophageal carcinoma: comparison of results with endoscopic sonography and CT. *Am J Roentgenol* 1990;155:277-81.
17. Ziegler K, Sanft C, Zeitz M, Friedrich M, Stein H, Häring R, et al. Evaluation of endosonography in TN staging of oesophageal cancer. *Gut* 1991;32:10-6.
18. Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS, Hawes RH, Copping L, Sanders-Cliette A, et al. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1441-6.
19. Wiersema MJ, Vázquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001;219:252-7.
20. Aabaken L, Silvestri GA, Hwes R, Reed CE, Marsi V, Hoffman B. Cost-efficacy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration vs mediastinostomy in patients with lung cancer and suspected mediastinal adenopathy. *Endoscopy* 1999;31:707-11.
21. Fritscher-Ravens A, Petrasch S, Reinacher-Schick A, Graeven U, König M, Schmielgel W. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology of mediastinal masses in patients with intrapulmonary lesions and nondiagnostic bronchoscopy. *Respiration* 1999;66:150-5.