

PROCEDIMIENTOS DE ESTADIFICACIÓN NO QUIRÚRGICOS EN EL CÁNCER DE PULMÓN

M.H. Reyes Cotes, J.M. Sánchez Nieto.

Departamento de Neumología. Hospital Morales Meseguer. Murcia.

Resumen

El estudio del cáncer de pulmón precisa de una correcta estadificación para optimizar la terapéutica y establecer pronósticos, siguiendo las recomendaciones de la última edición de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC 7th ed.), con un abordaje diagnóstico escalonado con el fin de evitar riesgos añadidos.

Palabras clave: Cáncer de pulmón, estadificación, ecoendoscopia.

NON-SURGICAL STAGING PROCEDURES IN LUNG CANCER

Abstract

Summary: Nonsurgical staging in lung cancer. The study of lung cancer requires a correct staging to optimize the treatment and to establish a disease prognosis, following the recommendations of the latest edition of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC 7th ed.) with a stepwise diagnostic approach to avoid additional risks.

Key words: Lung cancer, staging, echoendoscopy.

INTRODUCCIÓN

Debido a la relevancia del cáncer de pulmón y al curso natural que implica, es fundamental realizar una correcta estadificación, con el fin de realizar un adecuado manejo y tratamiento, sea quirúrgico, médico o radioterapéutico. El primer paso en la estadificación es el empleo de métodos no invasivos (clínicos y pruebas de imagen), que permitan identificar las zonas afectadas, tanto localmente como a distancia. En la mayoría de las ocasiones precisará de su confirmación diagnóstica, por medio de toma de muestras cito-histológicas a través de métodos invasivos, de acuerdo a un abordaje escalonado, según sea necesario. La elección del

tipo de prueba se realizará según el criterio médico y de la forma de presentación clínica del paciente.

A continuación, se presentarán los diversos procedimientos no quirúrgicos realizados en la actualidad para la estadificación del cáncer de pulmón, según las recomendaciones de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón publicadas en su 7^o edición (IASLC 7^o ed. 2009)¹ y otras recomendaciones más recientes, en espera de la publicación de la 8^oed. IASLC prevista para este año².

Recibido: 27 de febrero de 2016. Aceptado: 30 de octubre de 2016.

Miguel Henrique Reyes Cotes
doctormiguelreyes@gmail.com

PROCEDIMIENTOS DE ESTADIFICACIÓN NO INVASIVOS

Clínicos: Aproximadamente un 10% de los pacientes con cáncer de pulmón no presentan síntomas al momento del diagnóstico, detectándose a partir de una radiografía de tórax rutinaria³. El resto de pacientes presentarán una clínica variable según la localización, el grado de extensión y el tipo de tumor. Se debe realizar una correcta anamnesis y exploración física, con el fin de recopilar datos de forma precoz y así optimizar el tiempo y los recursos para su estudio. Los hallazgos clínicos más frecuentes son tos (50 - 75%), hemoptisis (30 - 50%) y el síndrome constitucional (30%)^{4,5}. Existen escalas clínicas que orientan sobre el estado general del paciente y entre ellas tenemos el índice de Karnofsky que va desde un nivel óptimo: 100% (paciente asintomático), en descenso según la gravedad de la clínica (Ej.: 10% paciente moribundo, 0% paciente fallecido). Otra escala útil es la E.C.O.G. (*East Cooperative Oncology Group*) que va desde un nivel 0 (paciente asintomático) a un nivel 4 (paciente postrado permanentemente o terminal), siendo estos últimos apenas subsidiarios para medidas paliativas, en los cuales se propone diagnóstico clínico basado en métodos no invasivos y la citología de esputo para la confirmación diagnóstica. Ésta última posee una sensibilidad (S) que ronda el 66% (R: 43 - 97%) y una especificidad (E) del 99% (R: 68 - 100%)⁶.

Pruebas de imagen: La radiografía (Rx) de tórax es la técnica radiológica más empleada en el estudio torácico y se debe indicar en dos proyecciones: postero-anterior y lateral. Puede localizar la presencia del tumor (T) orientándonos a su ubicación (único o múltiples, central o periférico) y sus efectos (atelectasias, consolidaciones, elevación diafragmática, derrame pleural, valoración ósea), aunque se limita a nódulos mayores de 7 mm de diámetro⁷. La valoración ganglionar (N), resulta dificultosa y se sospecha en caso de ensanchamiento mediastínico y/o hilar. Debido a la baja sensibilidad de la Rx de tórax, en la identificación de las adenopatías y caracterización morfológica de los nódulos pulmonares, se recomienda continuar el estudio con otra prueba imagenológica, como la tomografía computarizada (TC) torácica.

TC de tórax: Se recomienda la realización de una TC de cortes finos (alta resolución o helicoidal), que incluya cortes abdominales superiores. Es recomendable el empleo de contraste intravenoso (aunque esto en

teoría la convertiría en prueba mínimamente invasiva), que servirá para distinguir las estructuras ganglionares linfáticas de las vasculares, siendo el contraste yodado (I-131) el más empleado actualmente. La TC nos aportará información sobre las características, el tamaño y la densidad del tumor (especulación, vidrio deslustrado, calcificación), grado de extensión parenquimatosa, nódulos adicionales o “satélites”, e invasión de estructuras mediastínicas, pleurales y de pared torácica. Además, valora la presencia de metástasis (M) a nivel abdominal (hepático y de glándulas suprarrenales) y óseo. Se define ganglio linfático anormal (adenopatía) a aquel cuyo diámetro sea mayor o igual de 1 cm en su eje corto². Se estima que un 40% de las adenopatías mediastínicas sugestivas de malignidad según la TC son benignos, y que el 20% de las supuestamente benignos finalmente no lo son⁸. Por esta razón, la estadificación ganglionar no debería basarse únicamente por los resultados de la TC, debido a su baja sensibilidad y especificidad (tabla 1), por lo que es recomendable su confirmación citohistológica. Los cortes superiores abdominales nos ayudarán a identificar lesiones hepáticas, donde la mayoría serán quistes benignos y hemangiomas, siendo útiles la TC y la resonancia magnética (RM) con contraste y/o la ecografía en estudio de fases. La biopsia percutánea se realizará cuando se requiera certeza diagnóstica para establecer un diagnóstico. Además la TC nos ayudará para valorar las glándulas suprarrenales, siendo los criterios de benignidad (adenoma): el tamaño (lesiones mayores de 3 cm son más probables de ser metastásicas, pero la enfermedad benigna es todavía posible), contornos bien definidos, baja atenuación (densidad grasa) <10 Unidades Hounsfield con TC simple (S 71%, E 98%)². Así, en caso de cumplir criterios de benignidad, se podría optar por seguimiento (TC simple o si escaso contenido graso se empleará contraste IV o RM-gadolinio IV). En caso de sospecha de metástasis única, consideraremos realización de PET-TC (S 97%, E 91%)² o biopsia percutánea adrenal, que es un medio relativamente seguro y eficaz para lograr un diagnóstico en los casos dudosos. Cuando los resultados sean indeterminados debe repetirse o considerar la adrenalectomía con intención diagnóstico curativa.

Tomografía con emisión de positrones (PET): es un estudio imagenológico nuclear, mediante el rastreo fisiológico de protones emitidos por isótopos de bajo peso molecular, que se traduce en actividad

metabólica. En el estudio neoplásico de pulmón, el radioisótopo más usado es la Fluorodesoxiglucosa (FDG), marcado con fluoruro radioactivo (18F), que es una D-glucosa análoga, que es fosforilada después de su captación celular, acumulándose intracelularmente, en lugar de ser metabolizada. Dado que las células cancerígenas del pulmón tienen una mayor tasa de glucólisis y sobreexpresan el transportador de glucosa, hay una acumulación preferencial de FDG en el tumor primario y en lesiones potencialmente metastásicas. El criterio para una exploración PET anormal es, o bien un valor estandarizado de captación máxima (SUVmax) de más de 2,5, o la captación en la lesión que sea mayor que la actividad de fondo del mediastino 8,9 (recordando que el corazón y el cerebro son órganos hipercaptantes de FDG). El PET no es conveniente para la valoración de lesiones malignas menores de 1,0 cm de diámetro⁹. Por otro lado, la combinación de TC con PET es de más alta precisión diagnóstica que realizar cada uno de ellos por separado (tabla 1), lo cual apoya su uso para la estadificación de la neoplasia pulmonar. El PET puede demostrar enfermedad metastásica a distancia en los huesos, el hígado y las glándulas suprarrenales, no detectados por TC (11%)¹⁰. Ante un resultado negativo del PET en la evaluación mediastínica, se considera aceptable proceder a la intervención sin pruebas invasivas previas, exceptuando las siguientes situaciones⁸:

- a) Tumores de localización central, habitualmente en contacto con el mediastino.
- b) Tumores de baja actividad metabólica.
- c) Aparente afectación N1.
- d) Cuando se ha detectado en la TC de tórax ganglios cuyo eje menor de longitud es > de 15 mm, cuya probabilidad de malignidad (N2) se sitúa en un 21%^{8,10}.

El PET o PET/TC debe ser realizado, ante la disponibilidad de esta prueba, en pacientes que se beneficiarán potencialmente de tratamiento, esto debido a su elevada sensibilidad, para detectar metástasis a distancia ocultas (estadio I 8%, III 24%)⁸, evitando así toracotomías innecesarias y mejorando el plan terapéutico. Se debe tener en cuenta que en caso de PET mediastínico positivo no deben negar continuar con la evaluación ganglionar o la posibilidad de resección, debido a la posible existencia de falsos positivos (lesiones inflamatorias o infecciosas). En el estudio de

extensión ósea el PET/TC FDG-18 ha demostrado superioridad (S 92%, E 98%) frente a la gammagrafía ósea con tecnecio 99MDP (S 86%, E 88%)², además de que esta última no es capaz de reconocer infiltración de médula ósea en fases tempranas. Por todo lo expuesto, la gammagrafía está en desuso en el estudio de extensión ósea del cáncer de pulmón. En general, salvo evidencia clínica e imagenológica abrumadora, los hallazgos de imágenes sugestivas de metástasis, especialmente cuando se trata de lesión única hipercaptante, no deben excluir a los pacientes de tratamientos potencialmente curativos, hasta confirmar la malignidad con muestra citohistológica. Otros usos del PET/TC son: para la delimitación de la zona a irradiar (casos subsidiarios de radioterapia externa, por radiofrecuencia (SBRT), y/o braquiterapia local), atelectasias de origen dudoso (figura 1) y alergia al contraste yodado¹¹.

Resonancia magnética: Su uso está limitado por su escasa disponibilidad y además posee un valor diagnóstico limitado sin datos adicionales a la TC torácica, exceptuado en tumores del sulcus superior, debido a su superioridad en la evaluación de la infiltración en vasos, plexo braquial y canal medular, con una exactitud diagnóstica que puede llegar hasta el 94%, frente al 63% de la TC⁸. Además, es útil en la valoración de metástasis cerebrales, hepáticas y suprarrenales. En cuanto al diagnóstico de metástasis cerebrales, se debe realizar una TC o resonancia magnética (RM) cerebral ante cualquier síntoma o signo neurológico sospechoso, así como en pacientes asintomáticos en estadio III en los que se considere la posibilidad de tratamiento radical (cirugía o radioterapia torácica)⁸. Se ha propuesto la RM dinámica para diferenciar la invasión pleural visceral de la parietal con una sensibilidad del 100% y una especificidad de 70%².

Ecografía torácica: Su importancia radica en su bajo coste, en que no irradia, en su facilidad en el traslado y manejo. Nos servirá para valorar la presencia de derrame pleural que, en caso de confirmarse, hará preciso al menos un estudio citológico para catalogarlo de derrame metastásico (M1a), según la última clasificación (7th IASLC). Además, se puede identificar engrosamiento pleural (si >1cm) o diafragmático (>0,7cm) y los nódulos pleurales, los cuales son altamente sugestivos de enfermedad maligna¹². Además, se podría valorar la pared torácica, adenopatías supraclaviculares y axilares.

Tabla 1. Rendimiento diagnóstico de las pruebas no quirúrgicas en la estadificación del Cáncer Pulmonar

PROCEDIMIENTO	S%	E%	VPN	VPP	EXAC-TITUD	PREVA-LENCIA
Evaluación del Mediastino:						
No invasivos:						
TC	47-54	84-88	47-96	30-95	63-83	28
PET	50-89	77-90	50-100	43-100	69-89	29
PET-TC	47-89	60-100	85-99	37,5-100	62-93	52
Invasivos- no quirúrgicas						
TBNA a Ciegas	79-95	99	-	-	-	75
EBUS FNA lineal	79-95	99-100	86-99	100	97-98	53,2
EUS	86	96-98	73-83	97-99	-	61
Evaluación de metástasis extratorácicas:						
TC	18	98	89	71	88	-
PET	50-79	75-100	89	75	89	-
PET/TC	92	98	98	89	97	-
EUS	85-93	100	-	-	97-99	-
Reestadificación del mediastino. Rendimiento						
TC	59	62	53	66	60	-
PET	71	69	64	75	70	-
PET/TC	77	92	75	93	83	-
EBUSFNA	75-77	100	18-22	100	-	76-79

Extraído y ajustado a partir de J. Sánchez de Cos et al / ArchBronconeumol. 2011;47(9):458



Figura 1. Imágenes comparativas entre TC torácico (izquierda) y PET-TC (derecha) permitiendo definir las zonas hipercaptantes (adenopatías y masa tumoral infiltrante). Imágenes cedidas por Dr. Renato Salguero, Oncología, Hospital Morales Meseguer. Murcia.

PROCEDIMIENTOS DE ESTADIFICACIÓN INVASIVOS NO QUIRÚRGICOS

Este apartado engloba a aquellos procedimientos exploratorios que conllevan una disrupción de tejido (Ej.: punciones), o la entrada al organismo por algún orificio natural (endoscopias), que irán destinados a la inspección y toma de muestras para análisis citohistológicos (sin precisar actos quirúrgicos). Entre ellos tenemos:

Exploracion endoscópica: Permite la obtención de muestras mediante la punción con aguja fina (PAAF) por broncoscopia y/o esofagoscopia (ver rendimiento en la tabla 1).

Broncoscopia: Se considera de gran utilidad, tanto para el diagnóstico como para la estadificación del cáncer de pulmón, debido a que se pueden visualizar lesiones a nivel endobronquial, permite la toma de muestras mediante bron-

coaspirado, cepillado, biopsias bronquiales y transbronquiales, tanto a ciegas, por radioscopia o con el empleo novedoso de la navegación electromagnética (automática o manual). Además, juega un papel crucial en la determinación de la afectación ganglionar (N), obteniendo muestras mediante PAAF de dos maneras: a ciegas o ecodirigida (EBUS). Se puede tener acceso a estaciones ganglionares mediastínicas altas (2, 3p, 4), subcarínica (7) e intrapulmonares hiliares (10) y lobares (11). Se ha demostrado la importancia de tener un citopatólogo con experiencia en el momento de realizar la prueba. Con su ayuda se podrá realizar un adecuado muestreo ganglionar, identificando las muestras satisfactorias (presencia de linfocitos, células atípicas) y evitando procedimientos más invasivos, como la mediastinoscopia, mediastinotomía y toracotomía. El método estándar para el estudio ganglionar mediastínico se basa en la PAAF transbronquial a ciegas (también llamada PTB o TBNA). Para su realización se recomienda la realización previa de TC torácico (y PET según disponibilidad), que nos guiará sobre el grupo ganglionar más involucrado para la toma de muestras. Por diversas razones (comodidad del paciente, seguridad, sedación), es imprescindible gestionar el tiempo. Se ha demostrado que una meseta en el rendimiento de malignidad se consigue después de siete pases de TBNA¹³.

Ecobroncoscopia (EBUS): Es un procedimiento relativamente seguro, que puede practicarse en régimen ambulatorio, para la toma de muestras de lesiones mediastínicas e hiliares. Es recomendable:

- 1) Explorar y puncionar todos los ganglios sospechosos en la PET/TC, descartando de forma secuencial N3, N2 y N1 por sus implicaciones terapéuticas.
- 2) Explorar las estaciones ganglionares N3 en todos los casos con intención curativa radical y puncionar los ganglios ≥ 5 mm de diámetro.

En caso de adenopatía por TC o PET, así como la disponibilidad de diagnóstico citopatológico inmediato, incrementan la S de la prueba hasta valores de 94% y del 97%, respectivamente. En ausencia de patólogo presencial, el rendimiento diagnóstico está en función del número de PAAF que se realizan por cada estación ganglionar, sin incremento del rendimiento diagnóstico cuando se realizan más de 3 pases (1º pase S: 69,8%, VPN 86,5% 2º pase S: 83,7 VPN 92,2% y 3º pase S: 95,3%, VPN 97,6%)^{8, 14}. La imagen ecográfica nos permite diferenciar los ganglios sugestivos de malignidad de aquellos que son sugestivos de benignidad (figura 2)¹⁵. La toma de muestras ganglionares mediante EBUS

puede evitar entre un 30% y un 56% de mediastinoscopias^{8, 16}. Se considera negativo el resultado de la EBUS cuando no se evidencie malignidad después de 3 punciones con presencia de linfocitos en el perioperatorio. Asimismo, si la muestra está contaminada, es necrótica, insuficiente o hemática, debería considerarse como indeterminada y la negatividad para células malignas habría de confirmarse mediante técnicas quirúrgicas (figura 3).

Esofagoscopia: La PAAF transesofágica se suele realizar dirigida ecográficamente (EUS), permitiendo alcanzar las estaciones paratraqueal inferior izquierda (4L) y otras regiones no accesibles a través de la EBUS, como son la subaórtica (5), paraesofágica y del ligamento pulmonar (8 y 9). También es posible acceder a las regiones mediastínicas 7, 4R, la 2R y la 2L. La EUS-PAAF permite, además, detectar derrames pleurales izquierdos, metástasis subdiafragmáticas (glándula suprarrenal izquierda, ganglios del tronco celiaco e hígado, lóbulo izquierdo y una parte del lóbulo derecho) y valorar la presencia de invasión mediastínica por parte del tumor (T4) con mucha más precisión que las técnicas radiológicas (S, 98%; E, 98%; FN, 1%, y FP, 30%)⁸. Reduce el número de toracotomías innecesarias del 25% al 9%^{8, 16}. El uso combinado de EBUS y EUS permite un acceso a todas las estaciones ganglionares mediastínicas, excepto la región 6, siendo su rentabilidad no inferior que el gold estándar (la mediastinoscopia)¹⁷. La S de esta combinación (EBUS + EUS) es del 93%, y un VPN del 97%⁸.

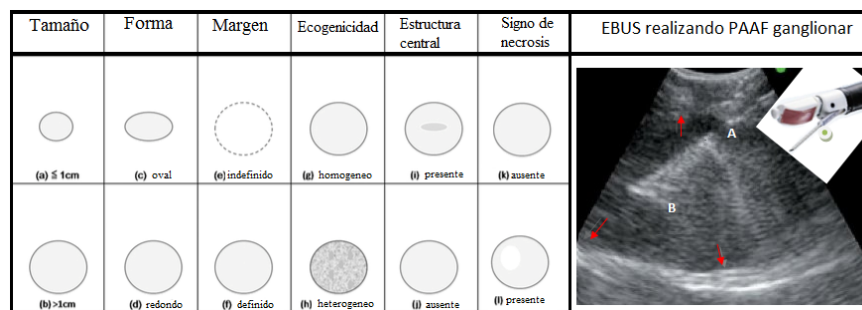
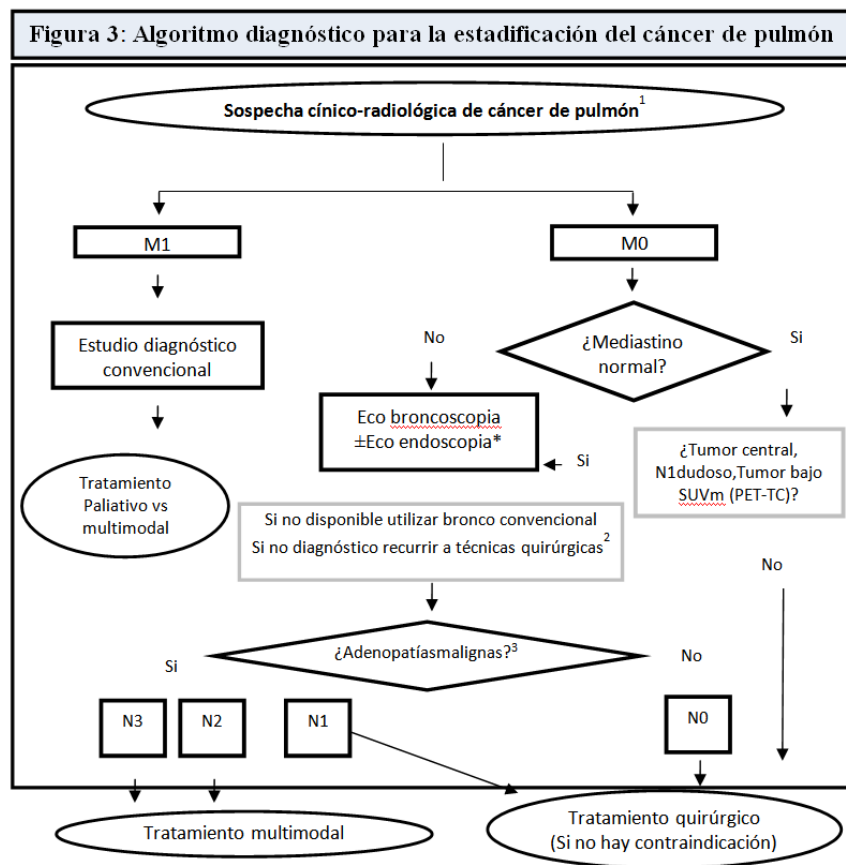


Figura 2. Características ecoendoscópicas de los ganglios linfáticos. Tomada y ajustada a partir de Jujiwara et al. CHEST 2010; 138(3):643. Nota: Los datos de la fila inferior son orientativos de malignidad. A la derecha EBUS e imagen ecoendoscópica con PAAF (A) de adenopatía de características malignas, observe el extremo distal de la aguja (B) y los bordes de la adenopatía (flechas).



Extraído y editado a partir de J. Sánchez de Cos et al / ArchBronconeumol. 2011;47(9):461. Observaciones:1 Estudio craneal para pacientes con focalidad neurológica y/o candidatos a tratamiento radical en estadio III. 2Técnicas quirúrgicas incluyen mediastinoscopia simple y/o cervical extendida, mediastinotomía, toracoscopia, linfadenectomía mediastínica: transcervical extendida (TEMLA) y videoasistida (VAMLA). *EBUS asociado a EUS si están disponibles, o EBUS solo^{8,21}. **TBNA punción aspiración transbronquial adenopático. El límite de 1 cm, de los ganglios mediastínicos, es el empleado tradicionalmente. En caso de disponibilidad de PET, el límite bajo será de 1,5 cm si no es hipercaptante.

PUNCIONES TRANSTORÁCICAS

Toracocentesis: La citología del líquido pleural nos confirmará con certeza sobre la presencia de células atípicas, demostrando así de que se trata de un derrame metastásico (M1a, 7ªed IASLC) siendo su S 72% (R 49 - 91%) tras al menos 2 citologías seriadas^{12,18}. No se debe asumir el derrame pleural como metastásico hasta no haber tenido confirmación cito/histológica, debido a que podría deberse a derrames paraneoplásicos (trasudados o exudados) o paraneumónicos (exudados). Los marcadores tumorales tienen escasa especificidad.

Biopsia pleural: La biopsia pleural cerrada tiene una rentabilidad inferior a la toracocentesis diagnóstica, con una S alrededor del 50%, siendo mayor en casos de pH bajo y glucosa baja (orientativos de enfermedad avanzada)¹⁸. El éxito depende de la extensión pleural, del número de muestras obtenidas y de la experiencia del que la realiza. Está recomendada cuando la primera citología no es diagnóstica y el derrame está sin filiar¹⁹. Aun así, tan sólo el 7 - 12% de pacientes con citología negativa que realmente tienen un derrame maligno llegan a ser diagnosticados exclusivamente mediante esta técnica. La biopsia pleural dirigida por TC tiene un rendimiento del 85%¹⁸ y la dirigida por toracoscopia médica tiene una sensibilidad de alrededor del 97%¹⁹.

Punción pulmonar guiada por imagen: consiste en la toma de muestras a nivel transtorácico siendo, en muchos casos, de elección cuando se trata de lesiones periféricas, estando guiados, por lo general, mediante la tomografía computarizada en tiempo real. Bajo este nombre se puede incluir dos técnicas: por un lado la punción aspiración con aguja fina (PAAF), que tienen un calibre menor de 20G y por otro la biopsia con aguja gruesa (BAG), con un calibre mayor de 20G. La TC BAG es la más rentable, posee una especificidad de aproximadamente un 90%, con un riesgo de neumotórax de un 12 - 30%, de los que solo un 3 - 15% necesitan colocación de drenaje torácico²⁰. El riesgo se eleva en caso de paciente con enfisema pulmonar y bullas. Existe, además, riesgo de sangrado, por lo general autolimitado, aunque hay mayor riesgo en pacientes con hipertensión pulmonar.

CONCLUSIÓN

En el paciente diagnosticado o con sospecha de cáncer pulmonar, la va-

loración clínica continua siendo el primer escalón para obtener información sobre su situación y proceder a optimizar el abordaje diagnóstico terapéutico, el cual será escalonado. Se espera que para finales del presente año se publique la 8ª edición de la IASLC de la Clasificación TNM para la estadificación de cáncer de pulmón. Las propuestas publicadas plantean modificaciones en T y M22, manteniendo por ahora el abordaje para el estudio. La PET-TC es considerada la prueba de imagen de mayor valor diagnóstico. Para el estudio de las adenopatías mediastínicas, la combinación EBUS + EUS es la ideal, ya que permite la obtención de material ganglionar con orientación ecográfica en tiempo real y, en casos indeterminados, se procederá a la realización de métodos quirúrgicos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Goldstraw P. IASLC staging manual in thoracic oncology. 1st ed. Orange Park (FL). Rx Press; 2009.
- 2.- De Groot PM, Carter BW, Betancourt Cuellar SL et al. Staging of lung cancer. Clin Chest Med 2015; 36 (2): 179-196.
- 3.- Kocher F, Lunger F, Seeber A et al. Incidental diagnosis of asymptomatic non-small-cell lung cancer: A registry-based analysis. Clin Lung Cancer 2016; 17 (1): 62-7.
- 4.- Thomas KW, Gould MK, Jett JR et al. Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. Literature review. Uptodate; 2015 [acceso 03 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
- 5.- Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clara P, Rodríguez de Castro F et al. Neumología Clínica. Elsevier; España 2010: 466-494.
- 6.- Rivera MP, Mehta AC: Initial diagnosis of lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd ed). Chest 2007; 132 (Suppl 3): 131S-148S.
- 7.- Ketai L, Malby M, Jordan K et al. Small nodules detected on chest radiography: does size predict calcification? Chest 2000; 118 (3): 610-4.
- 8.- Sánchez de Cos J, Hernández JH, López MF et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2011; 47 (9): 454-65.
- 9.- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumours, 7ª ed. Oxford, UK. Wiley-Blackwell, 2009.
- 10.- De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I et al. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a metaanalysis. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29: 26-9.
- 11.- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143 (Suppl 5): e211S-50S.
- 12.- Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. Thorax 2009; 64: 139-143.
- 13.- Chin R, McCain TW, Lucia MA et al: Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 377-381.
- 14.- Lee HS, Lee GK, Lee HS et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? Chest 2008; 134: 368-74.
- 15.- Fujiwara, T, Yasufuku K, Nakajima T et al. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer; a standard endobronchial ultrasound image classification system. Chest 2010; 138 (3): 641-647.
- 16.- Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy performed routinely in lung cancer staging spares futile thoracotomies: preliminary results from a randomised trial. Lung Cancer 2005; 49: 377-85.
- 17.- Berania I, Kazakov J, Khereba M et al. Endoscopic Mediastinal Staging in Lung Cancer is Superior to "Gold Standard" Surgical Staging. Ann Thorac Surg. 2016; 101 (2): 547-50.
- 18.- Villena-Garrido V, Cases-Viedma E, Porcel-Pérez JM et al, Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Arch bronconeumol 2014; 50 (6): 235-249.
- 19.- Jiménez HL, Bravo JB, Zapatero G. Diagnóstico y manejo del derrame pleural maligno. Rev Patol Respir 2007; 10(3): 140-145.
- 20.- Donado JR, Paz-Ares L, Bartolomé A et al. OncoSur. Diagnóstico y tratamiento Cáncer de Pulmón. Fundación Médica Mutua Madrileña 2007; 1-49. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_cancerpulmon.pdf.
- 21.- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). Endoscopy 2015; 47: 545-559.
- 22.- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11 (1): 39-51.