



ORIGINAL

Papel del EBUS lineal en el diagnóstico de metástasis de neoplasia extrapulmonar en Castilla-la Mancha

Role of Linear EBUS in the Diagnosis of Extrapulmonary Neoplastic Metastasis in Castilla-la Mancha

Alejandro Golfe Bonmatí, Marina Alcaraz Barcelona, Álvaro Hurtado Fuentes, Javier Cruz Ruíz, Patricia López Miguel, Jesús Jiménez López, Wanda Almonte Batista, Raúl Godoy Mayoral, Ana Núñez Ares.

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Resumen:

Introducción: Las adenopatías mediastínicas o hiliares son una manifestación frecuente en los pacientes con neoplasias primarias extrapulmonares (NE) siendo las neoplasias que más comúnmente las producen los tumores de cabeza y cuello, de mama y genitourinarios. El papel de la ecobroncoscopia Lineal (EBUS-L) en el diagnóstico de estas adenopatías se ha evaluado con resultados de sensibilidad variable (81-95%) en distintos estudios.

El principal objetivo del estudio es valorar la utilidad del EBUS-L en el diagnóstico de metástasis de NE en nuestro medio, siendo centro de referencia.

Material y métodos: Estudio descriptivo prospectivo desde Enero 2011 a Diciembre 2021, que incluyó a 1052 pacientes a los que se les realizó EBUS-L. 155 pacientes (14.73%) habían sido previamente diagnosticados de neoplasia maligna de órgano sólido extrapulmonar o presentaban sospecha de esta, y desarrollaron adenopatías mediastínicas durante su seguimiento, solicitando y realizándose EBUS-L con fines de diagnósticos.

Resultados: Un total de 155 casos consecutivos con sospecha y/o diagnóstico final de metástasis de NE fueron seleccionados según hallazgos radiológicos. Los pacientes tienen una edad media de 63±12 años. 141 pacientes (91%) tenían antecedentes clínicos de NE previa. Se puncionaron 192 adenopatías sospechosas de malignidad, con un diámetro medio de 12±0,6mm. Los resultados del EBUS-L revelaron malignidad en 90 pacientes (58,1%), 76 de ellos positivos para NE (49%). El 60% de las muestras fueron negativas y 5 (3,3%) no suficientes para diagnóstico. Hubo diferencias significativas entre adenopatías positivas y negativas en años desde diagnóstico de NE (3,3±3,6 vs 5,7±7), SUV máximo (7,4±4,2 vs 4,1±3,4), tamaño (1,6±0,7vs1,2±0,7) y características ecográficas. La sensibilidad del EBUS-L en el diagnóstico de NE fue 92% (76/82) y el VPN 90% (59/65), con una precisión diagnóstica del 96%.

Conclusión: El EBUS-L es una técnica rentable y segura en el diagnóstico de metástasis ganglionares de NE, siendo recomendable como primera prueba a realizar en el diagnóstico histopatológico de adenopatías mediastínicas o hiliares en pacientes con NE..

Palabras clave: EBUS; metástasis; neoplasia extrapulmonar.

Resume:

Introduction: Mediastinal or hilar lymphadenopathies are a common manifestation in patients with extrapulmonary primary neoplasms (EN), with head and neck tumors, breast tumors, and genitourinary tumors being the most common causes. The role of Endobronchial Ultrasound with Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) in the diagnosis of these lymphadenopathies has been evaluated in various studies with variable sensitivity results ranging from 81% to 95%. The main objective of this study is to assess the utility of EBUS-TBNA in the diagnosis of EN metastases in our center, which is a reference center.

Materials and Methods: This is a prospective descriptive study conducted from January 2011 to December 2021, which included 1052 patients who underwent EBUS-TBNA. Among them, 155 patients (14.73%) had been previously diagnosed with extrapulmonary solid organ malignancy or were suspected to have it, and they developed mediastinal lymphadenopathies during their follow-up, leading to the request and performance of EBUS-TBNA for diagnostic purposes.

Results: A total of 155 consecutive cases with suspected and/or final diagnosis of EN metastases were selected based on radiological findings. The patients had a mean age of 63±12 years. 141 patients (91%) had a clinical history of previous EN. A total of 192 suspicious lymph nodes with a mean diameter of 12±0.6mm were punctured. The results of EBUS-TBNA revealed malignancy in 90 patients (58.1%), with 76 of them testing positive for EN (49%). 60% of the samples were negative, and 5 (3.3%) were insufficient for diagnosis. There were significant differences between positive and negative lymph nodes in terms of years since EN diagnosis (3.3±3.6 vs. 5.7±7), maximum standardized uptake value (SUVmax) (7.4±4.2 vs. 4.1±3.4), size (1.6±0.7 vs. 1.2±0.7), and ultrasound characteristics. The sensitivity of EBUS-TBNA in diagnosing EN was 92% (76/82), with a negative predictive value (NPV) of 90% (59/65), and a diagnostic accuracy of 96%.

Conclusion: EBUS-TBNA is a cost-effective and safe technique in the diagnosis of lymph node metastases from EN, and it is recommended as the first test to be performed for histopathological diagnosis of mediastinal or hilar lymphadenopathies in patients with EN.

Keywords: EBUS; metastasis; extrapulmonary neoplasm.

Introducción:

La ecobroncoscopia Lineal (EBUS-L) es un procedimiento seguro y mínimamente invasivo que permite al broncoscopista evaluar ecográficamente y en tiempo real las posibilidades diagnósticas de la patología mediastínica e hilar^{1,2,3} pudiéndose realizar bajo sedación consciente y siendo las complicaciones, si se observan, mínimas y autolimitadas^{4,5}.

La *European Respiratory Society* y la *American Thoracic Society Joint Statement on Interventional Pulmonology* establece que el personal en iniciación de la técnica debe realizar al menos 40 procedimientos en un entorno supervisado, y 25 procedimientos deben hacerse anualmente para mantener competencias^{1,6}.

A pesar de que el cáncer de pulmón es el mayor representante de las adenopatías intratorácicas¹, estas no siempre son de origen maligno, ya que las enfermedades granulomatosas o las neumoconiosis puede ser causa y/u origen de estas adenopatías^{3,6-8}. Las metástasis mediastínicas de neoplasias extrapulmonares (NE) son hallazgos menos comunes, viéndose en un 30% de estas NE^{9,10}, y representando una etapa avanzada de cáncer y un mal pronóstico en la mayoría de los procesos neoplásicos subyacentes. Es por esto, por lo que la identificación y diagnóstico temprano de estas metástasis es importante para la estrategia de tratamiento y el pronóstico de estos pacientes^{9,11,12}.

Estudios de imagen, incluida la tomografía computarizada con tomografía por emisión de positrones (PET-TC)¹³⁻¹⁶, están actualmente disponibles para la detección de metástasis mediastínicas. Sin embargo, estas modalidades a menudo se consideran insuficientes para tomar una decisión clínica y terapéutica puesto que no permiten tener una confirmación citohistológica^{9,11,13,17}. Aunque la mediastinoscopia sigue siendo el gold-standard para la evaluación del mediastino^{7,8,18,19}, la utilidad de EBUS-L para la evaluación de las adenopatías mediastínicas en enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis o tuberculosis^{11,20-22}, en procesos neoplásicos como el linfoma, y, sobre todo, en la estadificación del cáncer de pulmón^{1,23}, ha sido extensamente reportada, refutada y reconocida en numerosas guías clínicas de carácter nacional e internacional^{1,5,19}. Además, en los últimos años se ha consolidado también como una herramienta útil en el diagnóstico de sospecha de metástasis de NE, utilizándose de manera habitual como primera prueba diagnóstica invasiva para la caracterización de las adenopatías mediastínicas e hiliares de origen incierto^{9,12,13}.

Recientemente, muchos estudios se han centrado en el elevado rendimiento diagnóstico de la combinación de la tomografía por emisión de positrones con 2-desoxi-2-flúor-18-fluoro-D-glucosa (18FDG PET-TC) y el EBUS-L en el diagnóstico, estadificación,

reestadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento de metástasis ganglionares mediastínicas e hiliares de NE^{14,20,24}.

En este estudio se pretende valorar la utilidad del EBUS-L en el diagnóstico de adenopatías mediastínicas e hiliares en pacientes con NE, presentando resultados de sensibilidad variable (81-95%) en anteriores estudios⁹. Además, se pretende determinar la etiología y la prevalencia de malignidad en las adenopatías puncionadas y correlacionar los resultados de estas con las distintas características morfológicas y ecogénicas, para de esta manera aumentar la eficacia diagnóstica de la prueba.

Material y métodos:

Se trata de un estudio observacional de casos consecutivos, de carácter prospectivo, donde se incluye a todos los pacientes consecutivos a los que se le ha realizado EBUS-L solicitada por los diferentes servicios y hospitales de nuestro medio para estudio diagnóstico. Se incluye a todos los pacientes a los que se realizó la prueba y que presentaron adenopatías sospechosas de metástasis de NE desde Enero 2012 a Diciembre 2021. Los pacientes fueron seleccionados para realizar EBUS-L en función de los hallazgos en el TC o el PET-TC.

Todos los pacientes dieron su consentimiento para ser incluidos en el registro de actividad y fueron informados previo a la realización de la prueba broncoscópica. Se excluyó a cualquier paciente que rechazó firmar el consentimiento informado, y con ello, realizarse la prueba diagnóstica.

El procedimiento se realiza bajo sedación consciente en la práctica totalidad de casos, a excepción de exploraciones mediastínicas para estadificación por la elevada duración del procedimiento y cuando se requiere de ventilación mecánica invasiva por la situación respiratoria del paciente, que requieren de apoyo de intensivista/anestesiista. Se utilizan fármacos como Propofol, midazolam y fentanilo. La aplicación de la sedación se lleva a cabo por personal de la unidad de bronoscopias específicamente entrenado, contando con la colaboración de médico intensivista para la sedación profunda. Se utiliza un ecobroncoscopio Pentax® y agujas Cook® de 22G y se reservan las agujas proCore de 20-21G para lesiones mediastínicas de gran tamaño. Se realiza examen citológico in situ para valoración de la muestra (ROSE), lo que permite valorar en tiempo real el número de punciones necesario para la obtención satisfactoria de la muestra. Por último, se realiza succión mediante vacío creado por jeringa conectada a aguja si la muestra inicial es poco hemática.

Registramos variables demográficas, clínicas, procedimentales y de resultados diagnósticos. Utilizamos la media aritmética con desviación estándar para las variables cuantitativas, y la mediana en aquellos datos con

distribución asimétrica. Las variables cualitativas se expresarán en forma de frecuencias (%).

Para el contraste de hipótesis, en caso de variables cuantitativas, si estas siguen una distribución normal se utiliza la prueba t de Student o el test de ANOVA; en cambio, si siguen una distribución no normal, se utilizan las pruebas U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis. Para las variables cualitativas empleamos principalmente la prueba del Chi-cuadrado. Se considera estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Para evaluar nuestro objetivo principal, el rendimiento diagnóstico, nos serviremos del cálculo de la Sensibilidad (Verdaderos Positivos/(Verdaderos Positivos + Falsos Negativos)) y el Valor Predictivo Negativo (Verdaderos Negativos / (Falsos Negativos + Verdaderos Negativos)) que obtiene la prueba diagnóstica. El gold-standard se establecerá con el seguimiento clínico-radiológico del paciente durante el primer año tras la realización de la prueba, siendo esta prueba negativa inicialmente, o a través de mediastinoscopia en los casos indicados, donde se podrá observar cuáles serán los casos VP y VN

Resultados:

De una base de datos prospectiva de 1052 pacientes se seleccionaron 155 casos consecutivos con sospecha y/o diagnóstico final de metástasis de NE por confirmación quirúrgica o evolución clínica (>1 año seguimiento).

La cohorte presenta una edad media de 63 ± 12 (20-85) años, el 64% varones (99/155) con antecedentes de tabaquismo en un 53,5% (83/155). Se dispone de PET-TC en el 67,1% (104/155), presentando un SUVmax medio de $7,3 \pm 7,2$ (1-45), siendo Oncología Médica y Neumología los servicios con más peticiones de EBUS-L, con un 40% y un 31% respectivamente, de las peticiones totales en nuestra área sanitaria de la Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha. El EBUS-L se realizó ambulatoriamente en 89% (138/155) sin observarse complicaciones graves en ningún procedimiento. 141 pacientes (91%) tenían historia clínica de NE previa, en 19 pacientes (12,2%) de dos NE.

Se puncionaron y analizaron en total 192 adenopatías sospechosas de malignidad y 9 lesiones pulmonares accesibles por EBUS-L en los 155 pacientes con sospecha de NE. El diámetro medio de las adenopatías fue de $12 \pm 0,6$ (0,6-2) mm, y cada adenopatía recibió una media de $3,1 \pm 0,9$ punciones. La regiones o estaciones ganglionares más frecuente puncionadas fueron la subcarinal (7) y la paratraqueal derecha (4R), en hasta 98 (63%) de los pacientes (Tabla 1).

Región ganglionar	Número de casos	Porcentaje (%)
2R	10	5,20
2L	4	2,09
4R	55	28,64
4L	6	3,14
7	63	32,81
10R	13	6,77
10L	5	2,60
11R	24	12,5
11L	12	6,25

Tabla 1. Regiones mediastínicas puncionadas en EBUS-L

Las adenopatías malignas mostraron diferentes características ecográficas y de PET-TC (Tabla 2).

ADENOPATÍAS	POSITIVAS	NEGATIVAS	p-valor
Años desde diagnóstico de NE	$3,3 \pm 3,6$	$5,7 \pm 7$	0,03
SUVmax	$7,4 \pm 4,2$	$4,1 \pm 3,4$	0,001
Tamaño	$1,6 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,7$	0,01
Características ecográficas:			
• Heterogeneidad	88%	22%	0,0001
• Forma redondeada	82%	28%	0,001
• Necrosis	67%	33%	0,005

Tabla 2. Diferencias entre las adenopatías con resultado positivo y negativo para malignidad.

En 90 (58,1%) pacientes las muestras fueron positivas para malignidad: 12 pacientes fueron diagnosticados de cáncer de pulmón (7,7%), 2 de linfoma y 76 de NE (49%). 60 muestras (38,7%) fueron negativas y 5 (3,2%) no suficientes para diagnóstico. En hasta 13 casos (8,4%) se detectaron metástasis de un tumor primario no conocido (2 colon, 1 páncreas, 1 esófago, 5 urológicos, 1 mama, 2 tiroides, 1 seminoma). Hubo 6 falsos negativos (3,87%), que fueron confirmados por cirugía o evolución clínica (Imagen 1).

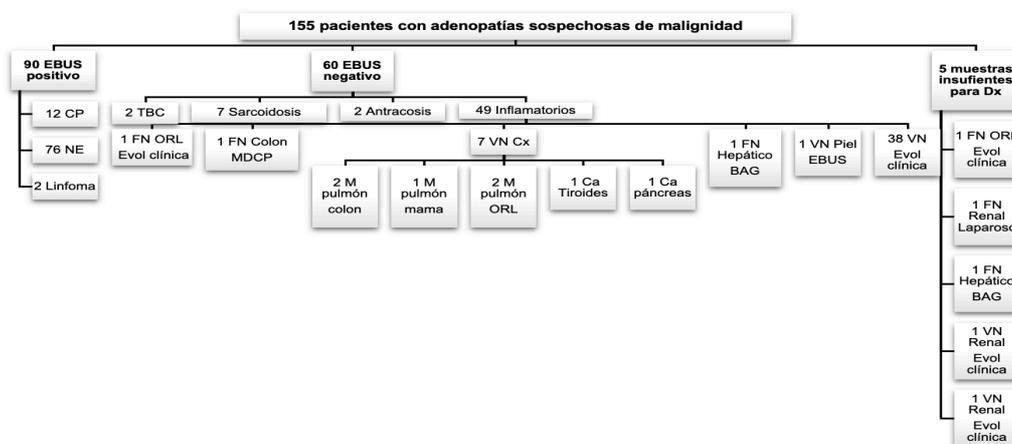


Imagen 1. Diagrama de resultados histológicos definitivos de los casos de EBUS-L realizados. CP: Cáncer de Pulmón; NE: Neoplasia Extratorácica; TBC: Tuberculosis; FN: Falso Negativo; ORL: Cáncer Otorrinolaringológico; MDCP: Mediastinoscopia; VN: Verdadero Negativo; Cx: Cirugía; BAG: Biopsia Aguja Gruesa; EBUS: Ecobroncoscopia; Evol clínica; Evolución Clínica; M: Metástasis; Ca: Cáncer; Laparosc: Laparoscopia; Dx: Diagnóstico.

Las NE más diagnosticadas por EBUS-L fueron el cáncer de mama, colorrectal y urológico (**Imagen 2**).

En 150 procedimientos (96.8%), estuvo presente un anatomopatólogo para la valoración de muestras citológicas en tiempo real (ROSE).

La sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) del EBUS-L en el diagnóstico de NE fueron 92% (76/82) y 90% (59/65) respectivamente.

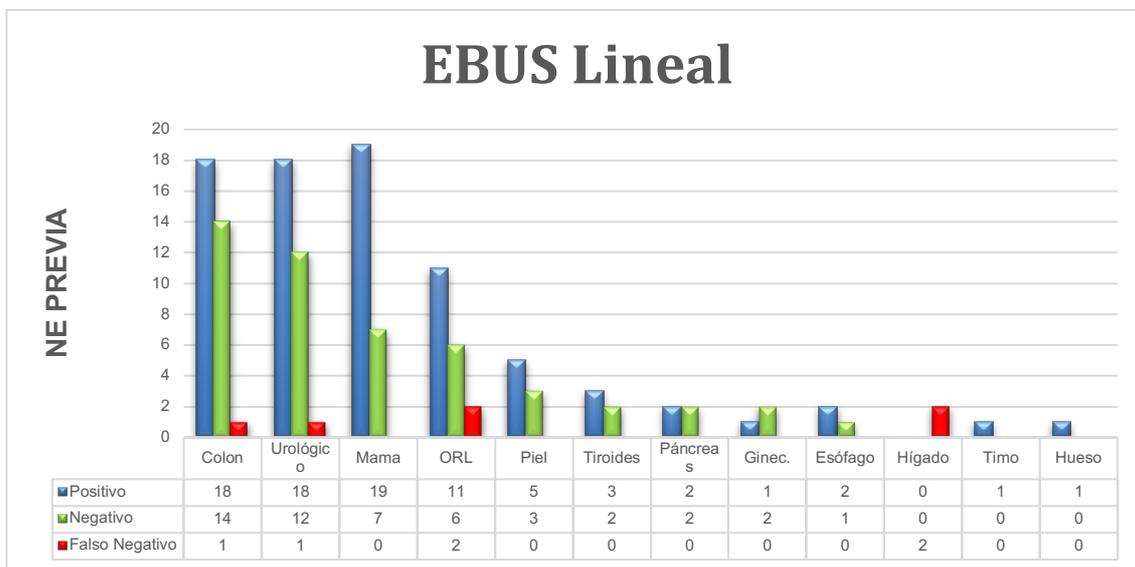


Imagen 2. Distribución de casos en función de NE de origen de los casos de EBUS-L. NE: Neoplasia Extratorácica; ORL: Cáncer Otorrinolaringológico; EBUS: Ecobroncoscopia; Ginec: Ginecológico.

Discusión:

El EBUS-L es una es una técnica rentable y segura en el diagnostico de metástasis ganglionares de NE, realizándose en pacientes ambulatorios, con escaso número de complicaciones, menor gasto sanitario en comparación a otras técnicas más invasivas, como la mediastinoscopia, y pudiéndose repetir el procedimiento sin riesgos adicionales²⁵.

Unas de las principales razones por la que esta prueba se ha acabado estableciendo como primer escalón diagnóstico²⁵, además de la posibilidad de acceder a un mayor número y regiones mediastínicas e hiliares, es la posibilidad de tomar muestras histológicas además de citológicas, esto se consigue con agujas de mayor grosor (20 y 21G), o la reciente utilización de criosondas, que pueden suministrar una cantidad de muestra mayor o con estructura histológica mejor preservada, permitiendo de esta manera realizar análisis de inmunohistoquímica y biología molecular^{2,5,23}. Aunque tradicionalmente la realización de extendidos citológicos es el método de procesamiento más utilizado, la sistemática de bloque celular se encuentra en auge, debido al rédito extra que aporta en el diagnóstico molecular. La importancia de estas muestras radica en que, sin esa confirmación histopatológica, muchas adenopatías en pacientes con antecedentes neoplásicos, serían falsamente atribuidas a recurrencias o recaídas de los procesos previos, y se administraría tratamiento citotóxico²⁰.

Nakajima *et al.* fueron los primeros en evaluar la eficacia preoperatoria del EBUS-L en el diagnóstico de metástasis mediastínicas o hiliares, marcando un inicio prometedor de lo que más adelante sería la utilización de esta

técnica para el diagnóstico de metástasis mediastínicas e hiliares²⁶.

La sensibilidad y el VPN que se obtuvieron en este estudio fueron de 90 y 92% respectivamente, en consonancia a los mejores resultados consultados en la literatura con el mismo objetivo (**Tabla 3**).

Estudio/Pais	N.º de pacientes	Sensibilidad	Especificidad	VPN	Precisión
Song <i>et al.</i> , 2011, Corea	56	88%	-	85%	93%
Park <i>et al.</i> , 2011, Corea	59	81%	100%	-	-
Navani <i>et al.</i> , 2011, Reino Unido	161	87%	-	73%	88%
Tournay <i>et al.</i> , 2011, Bélgica	92	85%	-	76%	-
Parmaksiz <i>et al.</i> , 2012, Turquía	48	89.2%	100%	86.9%	93.7%
Özgül <i>et al.</i> , 2013, Turquía	40	90%	100%	90.9%	95%
Sanz-Santos <i>et al.</i> , 2013, España	117	86.4%	-	75%	90.3%
Erer <i>et al.</i> , 2014, Turquía	63	78.2%	100%	88.3%	91.8%
Dziedzic <i>et al.</i> , 2015, Polonia	32	93.3%	100%	87.5%	78.8%
Tertemiz <i>et al.</i> , 2017, Turquía	91	90.2%	100%	92.5%	-
Nuestro estudio, España	155	92%	-	90%	96%

Tabla 3. Principales estudios realizados y resultados respectivos sobre el rendimiento del EBUS-L en el diagnóstico de metástasis de NE8,10,11,20,21,27-30.

El alto rendimiento de la prueba se ve favorecido por la experiencia en la realización de la técnica broncoscópica^{1,6} y por el método ROSE (Rapid On-Site Evaluation-assisted) de evaluación anatomopatológica, obteniendo el bajo porcentaje de muestras no aptas para el diagnóstico y una alta concordancia entre evaluación patológica in situ y final^{33,34}, reduciendo la necesidad muchas veces de repetir procedimientos y disminuyendo la duración de este³⁵⁻³⁷.

El procedimiento puede realizarse en paciente con anestesia general, sobre todo para procedimientos de estadificación muy prolongados o con compromiso respiratorio, pero en la mayoría, como en nuestro medio, se realiza con sedación consciente, permitiendo aun así la obtención de muestras satisfactorias en la gran mayoría de los casos^{38,39}.

La prevalencia de malignidad varía en los diferentes estudios según el entorno epidemiológico, con mayor prevalencia de tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas⁸ o reacciones inflamatorias/adenopatías reactivas en la mayoría de series consultadas. En nuestra cohorte, la mitad de estos pacientes se diagnostican como metástasis de NE, siendo esta prevalencia únicamente comparable al estudio de Tertemiz *et al*. En un 9% se descubre otra neoplasia maligna 1ª (cáncer de pulmón, linfoma)³². Estos hallazgos ponen en relieve la necesidad de realizar EBUS-L en este tipo de sospechas, y de esta manera, ser obligatorio la confirmación de esta sospecha con una muestra histopatológica.

Las metástasis de neoplasias extrapulmonares más frecuentes fueron secundarias a cáncer de colon, urológicos, de mama y otorrinolaringológicos, similar a lo visto en la bibliografía, incluyendo el metaanálisis que realizó Yang *et al* y estudios posteriores^{10,12,20,21}.

Se han definido rasgos morfológicos de probabilidad de benignidad-malignidad según tamaño y características ecográficas entre las adenopatías estudiadas: Las neoplasias extrapulmonares con resultado de EBUS-L positivo fueron diagnosticadas inicialmente más precozmente en comparación a las neoplasias extrapulmonares con resultados negativos en EBUS-L. Estas adenopatías positivas en EBUS-L también presentaron una mayor elevación de SUVmax en la PET-TC, tamaño de adenopatías y diferencias en sus características ecográficas: heterogeneidad, forma redondeada y necrosis como sugerentes de malignidad previa punción^{8,32}, siendo todas estas variables estadísticamente significativas.

Los pacientes con resultados negativos o no diagnósticos de EBUS-L necesitan muchas veces procedimientos de diagnóstico invasivos adicionales, como toracoscopia, mediastinoscopia o toracotomía, lo que hace que los costos sean elevados^{11,12}. De los 54 casos en los que el EBUS-L no diagnosticó de malignidad o de otro diagnóstico alternativo, únicamente se realizó mediastinoscopia en 7 pacientes (12,96%)¹¹, realizándose en la mayoría de los casos un seguimiento activo clínico y radiológico de 1 año (Valorándose previamente por un Comité de Tumores las opciones en función de su baja sospecha de malignidad en los estudios PET-TAC pretest, características ecográficas y clínica presente), ahorrando a un total de 148 pacientes el procedimiento quirúrgico, los riesgos y complicaciones asociados, además de posterior ingreso hospitalario y de los costos asociados a esto^{12,18}.

En conclusión, se debe valorar que no todas las nuevas adenopatías que se objetivan en pacientes con antecedentes neoplásicos o sospecha de cáncer son malignas, ya que los procesos benignos constituyen un porcentaje relativamente alto de los diagnósticos finales de estas

adenopatías, como así se demuestra en la práctica totalidad de los estudios revisados. El EBUS-L es un procedimiento seguro, mínimamente invasivo y preciso para el diagnóstico de adenopatías mediastínicas y/o hiliares en pacientes con NE. Sin embargo, y debido a la posibilidad de infradiagnóstico⁴⁰, está indicada la realización de una técnica invasiva cuando los resultados son negativos y la sospecha clínica sea alta.

Este estudio retrospectivo forma parte de un registro de 10 años de evaluación (2011-2021) en un hospital de tercer nivel, además del rendimiento diagnóstico de la ecobroncoscopia en nuestro medio, se analizan otras variables como prevalencia de patologías respiratorias, variables demográficas, clínicas, del procedimiento y resultados de la técnica. Se trata del segundo estudio de NE mediante EBUS-L con mayor muestra, solo superado por el de Navani *et al.*, y con buenos resultados comparables a la literatura consultada hasta la actualidad. La difusión de este estudio y en base a la evidencia actual confirma el papel fundamental del EBUS-L como la principal herramienta diagnóstica en la toma de muestras citohistológicas del territorio mediastínico.

Como limitaciones de este estudio reconocemos la naturaleza retrospectiva, ya que sólo los pacientes que serán seleccionados clínicamente para EBUS-TBNA se incluirán en el estudio, y el heterogéneo grupo de pacientes en términos de enfermedades subyacentes. Aunque pacientes consecutivos se añadieron al estudio para minimizar este sesgo, el seguimiento clínico-radiológico se tomó como criterio de progresión.

FINACIACIÓN:

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía:

1. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Archivos de Bronconeumología. septiembre de 2011;47(9):454-65.
2. Rintoul RC, Ahmed R, Dougherty B, Carroll NR. Linear endobronchial ultrasonography: a novelty turned necessity for mediastinal nodal assessment. Thorax. febrero de 2015;70(2):175-80.
3. Fernández-Villar A, Mouronte-Roibás C, Botana-Rial M, Ruano-Raviña A. Diez años de ecobroncoscopia lineal: evidencia sobre su eficacia, seguridad y coste-efectividad. Archivos de Bronconeumología. febrero de 2016;52(2):96-102.
4. von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication Rate of Endobronchial Ultrasonography (Endobronchial and Endoscopic Ultrasound): A Systematic Review. Respiration. 2014;87(4):343-51.
5. Rintoul RC. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for

- mediastinal staging. *European Respiratory Journal*. 1 de marzo de 2005;25(3):416-21.
6. Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S, Colt H, Diaz-Jimenez JP, Dumon JF, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology: Chairmen: C.T. Bolliger, P.N. Mathur. *Eur Respir J*. febrero de 2002;19(2):356-73.
 7. Wang L, Wu W, Hu Y, Teng J, Zhong R, Han B, et al. Sonographic Features of Endobronchial Ultrasonography Predict Intrathoracic Lymph Node Metastasis in Lung Cancer Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. octubre de 2015;100(4):1203-9.
 8. Tutar N, Özgül G, Onaran H, Bilaçeroğlu S, Özgül Ma, Çetinkaya E. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy in patients with extrathoracic malignancy: A study in a tuberculosis-endemic country. *J Can Res Ther*. 2013;9(3):416.
 9. Yang B, Li F, Shi W, Liu H, Sun S, Zhang G, Jiao S. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy for the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies: a meta-analysis and systematic review. *Respirology* 2014; 19(6): 834-841.
 10. Dziedzic D, Peryt A, Szolkowska M, Langfort R, Orłowski T. Evaluation of the diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for metastatic mediastinal tumors. *Endosc Ultrasound*. 2016;5(3):173.
 11. Navani N, Nankivell M, Woolhouse I, Harrison RN, Munavvar M, Oltmanns U, et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for the Diagnosis of Intrathoracic Lymphadenopathy in Patients with Extrathoracic Malignancy: A Multicenter Study. *Journal of Thoracic Oncology*. septiembre de 2011;6(9):1505-9.
 12. Tertemiz KC, Alpaydin AO, Karacam V. The role of endobronchial ultrasonography for mediastinal lymphadenopathy in cases with extrathoracic malignancy. *Surg Endosc*. julio de 2017;31(7):2829-36.
 13. Luthra K, Singh J. Evaluation of 18FDG PET-CT-positive mediastinal-hilar lymph nodes in extrathoracic malignancies by EBUS-TBNA; correlation of SUVmax, and short-axis diameter with the final diagnosis. *Indian J Cancer*. 2021 Sep 30. doi: 10.4103/ijc.IJC_687_19. Epub ahead of print. PMID: 35017370.
 14. DemiRdoğan E, Ursavaş A, Aydın Ö. Diagnostic performance of EBUS-TBNA and its interrelation with PET-CT in patients with extra-thoracic malignancies. *thoracic Malignancies*. :8.
 15. Mehta RM, Biraris P, Patil S, Singla A, Kallur K, Gasparini S. Utility of EBUS-TBNA in PET-positive mediastinal lymph nodes in subjects with extra-thoracic malignancy. Agarwal R, editor. *PLoS ONE*. 11 de marzo de 2019;14(3):e0213437.
 16. Kandemir Z, Şentürk A, Özdemir E, Yildirim N, Hasanoglu HC, Keskin M, et al. The evaluation of hypermetabolic mediastinal-hilar lymph nodes determined byPET/CT in pulmonary and extrapulmonary malignancies: correlation with EBUS-TBNA. *Turk J Med Sci*. 2015;45:1234-42.
 17. Chang JM, Lee HJ, Goo JM, Lee HY, Lee JJ, Chung JK, et al. False Positive and False Negative FDG-PET Scans in Various Thoracic Diseases. *Korean J Radiol*. 2006;7(1):57.
 18. Visser MPJ, van Grimbergen I, Hölter J, Barendregt WB, Vermeer LC, Vreuls W, et al. Performance insights of endobronchial ultrasonography (EBUS) and mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging in lung cancer. *Lung Cancer*. junio de 2021;156:122-8.
 19. Vilmann P, Clementsen P, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, 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*. 1 de junio de 2015;47(06):545-59.
 20. Comert S, Kiral N, Fidan A, Sarac G, Parmaksiz E, Caglayan B, et al. The utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal or hilar lymph node evaluation in extrathoracic malignancy: Benign or malignant? *Ann Thorac Med*. 2012;7(4):210.
 21. Erer OF, Anar C, Erol S, Özkan S. The utility of EBUS-TBNA in mediastinal or hilar lymph node evaluation in extrapulmonary malignancy. *Turk J Med Sci*. 2016;46:112-9.
 22. Zarogoulidis P, Hatzibougias D, Tsakiridis K, Matthaios D, Hohenforst-Schmidt W, Huang H, et al. Lymphadenopathy and granulomas: benignancy of malignancy and differential diagnosis with endobronchial ultrasound-transbronchial needle biopsy 19G needle fine-needle aspiration biopsy. *Lung Cancer Management*. septiembre de 2021;10(3):LMT49.
 23. 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*. diciembre de 2005;50(3):347-54.
 24. Simsek F, Comak A, Asik M, Kuslu D, Balci T, Ulutas H, et al. Is FDG-PET/CT used correctly in the combined approach for nodal staging in NSCLC patients? *Niger J Clin Pract*. 2020;23(6):842.
 25. Herth FJF, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined Endoscopic-Endobronchial Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Mediastinal Lymph Nodes Through a Single Bronchoscope in 150 Patients With Suspected Lung Cancer. *Chest*. octubre de 2010;138(4):790-4.
 26. Nakajima T, Yasufuku K, Iyoda A, Yoshida S, Suzuki M, Sekine Y, et al. The evaluation of lymph node metastasis by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Crucial for selection of surgical candidates with metastatic lung tumors. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. diciembre de 2007;134(6):1485-90.

27. Song JU, Yun Park H, Jeon K, Koh WJ, Young Suh G, Pyo Chung M, et al. The Role of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnosis of Mediastinal and Hilar Lymph Node Metastases in Patients with Extrapulmonary Malignancy. *Intern Med.* 2011;50(21):2525-32.
28. Sanz-Santos J, Cirauqui B, Sanchez E, Andreo F, Serra P, Monso E, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies. *Clin Exp Metastasis.* abril de 2013;30(4):521-8.
29. Park J, Jang SJ, Park YS, Oh YM, Shim TS, Kim WS, et al. Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Biopsy for Diagnosis of Mediastinal Lymphadenopathy in Patients with Extrathoracic Malignancy. *J Korean Med Sci.* 2011;26(2):274.
30. Tournoy KG, Govaerts E, Malfait T, Doooms C. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy for M1 staging of extrathoracic malignancies. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):127-131. doi: 10.1093/annonc/mdq311. Epub 2010 Jul 5. PMID: 20603434.
31. Warren WA, Hagaman JT. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Mediastinal Staging in a Community Medical Center. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Oct;13(10):1802-1807. doi: 10.1513/AnnalsATS.201603-216BC. PMID: 27409724.
32. Al-Ibraheem A, Hirmas N, Fanti S, Paez D, Abuhijla F, Al-Rimawi D, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT, CT and EBUS/TBNA on preoperative mediastinal nodal staging of NSCLC. *BMC Med Imaging.* diciembre de 2021;21(1):49.
33. Huang J, Lu Y, Wang X, Zhu X, Li P, Chen J, et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasound elastography combined with rapid onsite cytological evaluation in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *BMC Pulm Med.* diciembre de 2021;21(1):423.
34. Danakas AM, Jones CE, Magguilli M, Lada MJ, Plavnický J, Parajuli S, Wizorek JJ, Peyre CG, Ettl M, Sweeney M, De Las Casas LE. Optimising rapid on-site evaluation-assisted endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal lymph nodes: The real-time cytopathology intervention process. *Cytopathology.* 2021 May;32(3):318-325. doi: 10.1111/cyt.12956. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33543822.
35. Guo H, Liu S, Guo J, Li B, Li W, Lu Z, et al. Rapid on-site evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of hilar and mediastinal lymphadenopathy in patients with lung cancer. *Cancer Letters.* febrero de 2016;371(2):182-6.
36. Nakajima T, Yasufuku K, Saegusa F, Fujiwara T, Sakairi Y, Hiroshima K, et al. Rapid On-Site Cytologic Evaluation During Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Nodal Staging in Patients With Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2013;95(5):1695-9.
37. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, Shepherd RW, Yarmus L, Chawla M, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(3):816-35.
38. Ost DE, Ernst A, Lei X, Feller-Kopman D, Eapen GA, Kovitz KL, et al. Diagnostic Yield of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Chest.* diciembre de 2011;140(6):1557-66.
39. Nardecchia E, Cattoni M, Dominioni L. Endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: variability of results and perspectives. *J Thorac Dis.* mayo de 2017;9(S5):S418-24.
40. Bellinger, C.R., Sharma, D., Ruiz, J. et al. Negative Predictive Value of Granulomas on EBUS-TBNA in Suspected Extrathoracic Malignancy. *Lung* 194, 387–391 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9878-z>