ramr
Revista Americana de Medicina Respiratoria

RAMR 2016;1:17-22
ISSN 1852 - 236X

El valor predictivo negativo de la mediastinoscopía realizada por cirujanos torácicos

Autores: Sebastián Defranchi, Gustavo Parrilla, Roberto Favaloro, Viviana Martínez, Alejandro Bertolotti

División de Cirugía General Torácica, Fundacion Favaloro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:
Sebastián Defranchi
Domicilio postal: Fundación Favaloro. Av. Belgrano 1946 (C1093AAS), CABA
Tel.: 54 11 4378 1214
Fax: 54 11 4378 1213
E-mail: sdefranchi@ffavaloro.org

Recibido: 09.09.2015
Aceptado: 01.12.2015

Resumen

Antecedentes: A pesar de que la mediastinoscopía constituye el método de referencia en el diagnóstico prequirúrgico de enfermedad mediastinal en el cáncer pulmonar, recientemente su utilidad ha sido cuestionada debido a la aparición de métodos menos invasivos de los que se reporta serían al menos tan efectivos como la mediastinoscopía. Nuestro objetivo es revisar el índice de falsos negativos, valor predictivo negativo y sensibilidad de la mediastinoscopía cuando es realizada por cirujanos torácicos certificados.

Métodos: Se seleccionaron del registro prospectivo de cirugía torácica del Hospital Universitario Fundación Favaloro todas las mediastinoscopías realizadas entre los años 2009 y 2015. De estos casos se revisaron las historias clínicas, reportes quirúrgicos y de anatomía patológica.

Resultados: Se realizaron 82 mediastinoscopías en el período de estudio; 50 pacientes fueron hombres; la mediana de edad fue de 61 años. En el 100% de los casos se obtuvieron ganglios linfáticos. El porcentaje de falsos negativos de la mediastinoscopía fue de 7/82 pacientes. Tanto la sensibilidad como el valor predictivo negativo de la mediastinoscopía fueron del 84%. Hubo una complicación intraoperatoria. La mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 0%.

Conclusiones: La mediastinoscopía es un método seguro y de alto valor predictivo negativo cuando es realizada por cirujanos torácicos certificados. En todos los casos se obtienen ganglios linfáticos para su análisis. Estos valores son los que deberían tenerse en cuenta al momento de comparar este método con los nuevos métodos de muestra ganglionar mediastinal menos invasivos.

Palabras clave: mediastinoscopía, cáncer de pulmón, disección ganglionar

Abstract

Negative Predictive Value of Mediastinoscopy Carried Out by Chest Surgeons

Background: Although mediastinoscopy is the gold standard in the preoperative diagnosis of lung cancer mediastinal disease, recent publications have addressed the role of newer less invasive methods, suggesting that they are at least, as valid as mediastinoscopy. Our objective was to report the false negative rate, negative predictive value and sensitivity of mediastinoscopy when performed by certified chest surgeons.

Methods: The study included all patients who underwent mediastinoscopy at the General Thoracic Surgery Unit of the Hospital Universitario Fundación Favaloro from 2009 up to 2015. Medical, pathology and surgical reports were reviewed.

Results: 82 patients underwent mediastinoscopy during the study period; 50 patients were men. Median age was 61 years. In all patients samples of lymph node tissue were obtained. The false negative rate of mediastinoscopy was 7/82 patients. The negative predictive value and the sensitivity of the procedure were 84%. There was one intraoperative complication. The mediastinoscopy related mortality rate was 0%.

Conclusions: Mediastinoscopy is safe and has a high negative predictive value when it is performed by certified chest surgeons. Samples of lymphatic tissue for biopsy can be obtained in 100% of the cases. These values should be used for comparisons with any newer minimally invasive methods designed to replace mediastinoscopy.

Key words: mediastinoscopy, lung cancer, lymph node dissection

Introducción

La mediastinoscopía fue descripta inicialmente por Eric Carlens en el año 1959 para descartar la afectación mediastinal en el cáncer pulmonar y evitar la realización de una toracotomía innecesaria[1]. Con el paso de los años y la mejora de las imágenes, dejó de ser necesario realizar una mediastinoscopía para descartar la afectación tumoral *bulky* del mediastino y la mediastinoscopía pasó a ser una cirugía realizada para descartar o confirmar histológicamente la presencia de enfermedad N2 en el cáncer pulmonar. A pesar de los varios reportes que documentan la seguridad y eficacia de este método[2, 3], son solo algunas las publicaciones que muestran la experiencia que existe en nuestro medio con esta cirugía[4].

Además, hace unos años que se viene mencionando al ultrasonido endobronquial con punción con aguja fina (USEB-PAF) como un reemplazo para la mediastinoscopía, argumentando su al menos equivalencia en términos de valor predictivo negativo y sensibilidad con la mediastinoscopía[5]. Incluso, hay trabajos que reportan mayor sensibilidad y valor predictivo negativo de la ultrasonografía transesofágica con punción con aguja fina (USE-PAF) en comparación a la mediastinoscopía[6]. Sin embargo, las publicaciones que muestran estos resultados incluyen mediastinoscopías con rentabilidades llamativamente bajas.

Por esto, el objetivo primario de este trabajo es mostrar el porcentaje de falsos negativos y el valor predictivo negativo que tiene la mediastinoscopía cuando es realizada por cirujanos torácicos certificados.

Materiales y métodos

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes a los que se les realizó una mediastinoscopía en nuestra institución entre los años 2009 y 2015. Los pacientes fueron seleccionados del registro prospectivo mantenido por nuestro servicio de cirugía torácica. Se revisaron los reportes quirúrgicos, las historias clínicas y los resultados de anatomía patológica de cada uno de los pacientes incluidos. Todas las mediastinoscopías fueron realizadas por cirujanos torácicos certificados. Las indicaciones de mediastinoscopía incluyeron: 1) pacientes con adenopatías mediastinales aisladas por tomografía computada (TC) y/o tomografía por emisión de positrones fusionada con TC (PET-TC); o 2) estadificación mediastinal en pacientes con sospecha o confirmación histológica de cáncer de pulmón y alta sospecha de enfermedad mediastinal en la estadificación no invasiva: lesiones de más de 3 cm de diámetro, tumores centrales, adenopatías hiliares o valor de captación de FGD-Glucosa estandarizado (SUV) de más de 6 en la lesión primaria.

Se definió como adenopatías mediastinales por TC a todo aquel ganglio linfático mediastinal que midiese más de 1 cm en su diámetro menor. Se consideró ganglio mediastinal o hiliar hipemetabólico en el PET-TC a todo aquel ganglio que tuviese un SUV de más de 2.5. El mapa ganglionar de la IASLC del año 2009 fue considerado para la descripción de la ubicación de los ganglios mediastinales[7].

Los resultados negativos para neoplasia fueron validados con la disección ganglionar o con seguimiento clínico de al menos 6 meses. Si luego de 6 a 12 meses el paciente no presentó aumento en la medida de los ganglios linfáticos biopsiados ni agregó sintomatología clínica atribuible a las adenomegalias, se consideró al paciente como un resultado negativo.

Las siguientes fórmulas fueron utilizadas para calcular el valor predictivo negativo, valor predictivo positivo, sensibilidad y especificidad de la mediastinoscopía:

Valor predictivo negativo = verdaderos negativos / (verdaderos negativos + falsos negativos)

Valor predictivo positivo = verdaderos positivos/ (verdaderos positivos + falsos positivos)

Sensibilidad = verdaderos positivos/(verdaderos positivos + falsos negativos)

Especificidad = verdaderos negativos/(verdaderos negativos + falsos positivos)

Técnica de la mediastinoscopía

Todas las mediastinoscopías se realizaron en quirófano y con anestesia general. Se realizó mediante una incisión cervical transversa por encima de la horquilla esternal de aproximadamente 3 cm. Una vez realizada la apertura de la línea media de los músculos del cuello, se visualizó la traquea y se abrió la fascia pretraqueal. Por este plano avascular se introdujo el mediastinoscopio de Carlens y se inspeccionó el mediastino medio. Con el uso de un aspirador, se disecaron, expusieron y biopsiaron los ganglios del grupo 4R. A continuación se exploró la

región de los ganglios 4L. Debido a la proximidad del nervio recurrente con esta estación ganglionar, sólo se tomaron biopsias de esta estación cuando se hallaron ganglios linfáticos con facilidad o cuando por TC o PET-TC esta fue la estación ganglionar afectada. Luego se expuso la arteria pulmonar y por debajo de ella se accedió al grupo ganglionar 7 que también se biopsió.

Finalizada la cirugía, los pacientes fueron transferidos a un área de cirugía ambulatoria y se realizó una radiografía de tórax para descartar neumotórax. Dos horas luego de terminada la cirugía, se inició la tolerancia a la dieta y seguidamente se hizo deambular a los pacientes. El objetivo fue otorgarles el egreso hospitalario dentro de las 6 horas de finalizada la cirugía.

Resultados

Entre los años 2009 y 2015 se realizaron 82 mediastinoscopías en nuestra institución (50 pacientes [60%] fueron hombres); la mediana de edad fue de 61 años. Todos los pacientes tenían realizada al menos una TC y 24 (29%) tenían además un PET-TC. En 47 pacientes (57%) el motivo de la mediastinoscopía fue la estadificación de un cáncer de pulmón confirmado o sospechado. Tres pacientes presentaron síntomas de síndrome de vena cava superior. En todos los pacientes se biopsiaron ganglios linfáticos y esto fue confirmado por patología. La mediana del número de estaciones ganglionares biopsiadas fue de 2 por paciente (rango 1 a 4 estaciones ganglionares). La estación ganglionar más biopsiada fue la 4R que fue muestreada en 81 ocasiones, seguida por la 2R y la 7 que fueron biopsiadas en 47 y 39 ocasiones, respectivamente. La mediana de tiempo operatorio fue de 60 minutos (rango 20-140 minutos); si se tienen en cuenta las últimas 40 mediastinoscopías, la mediana de tiempo operatorio fue de 37 minutos (rango 20-60 minutos). La mediana de estadía hospitalaria fue de 1 día (0-1). Hubo una complicación intraoperatoria (1.2%): se trató de una paciente que tuvo una bradicardia extrema luego de biopsiarse la estación 4L y requirió compresiones cardíacas; fue dada de alta sin secuelas al segundo día postoperatorio. No hubo complicaciones post quirúrgicas inmediatas. La mortalidad hospitalaria, no relacionada con el procedimiento quirúrgico, fue de un caso (1.2%); se trató de una paciente que padecía hipertensión pulmonar severa, que presentó insuficiencia respiratoria post operatoria y falleció como consecuencia de la progresión de su enfermedad. Los resultados anatomopatológicos de las biopsias se muestran en la Tabla 1.

El porcentaje de falsos negativos de la mediastinoscopía fue de 7/82 pacientes o 8.5%. Tanto la sensibilidad como el valor predictivo negativo de la mediastinoscopía fueron del 84%. El análisis de falsos negativos, sensibilidad y valor predictivo negativo por estaciones ganglionares se presenta en la Tabla 2.

De los siete pacientes con resultados falsos negativos, cuatro fueron en la estación 7, dos en la estación 4R y uno en la estación 4L.

TABLA 1. Hallazgos histopatológicos de las biopsias ganglionares

Hallazgo anatomopatológico		
Hallazgos malignos		
Adenocarcinoma, número (%)	16	(21)
Carcinoma escamoso, número (%)	5	(6)
Carcinoma indiferenciado, número (%)	7	(9)
Carcinoma de células pequeñas, número (%)	5	(6)
Metástasis de un carcinoma extrapulmonar, número (%)	2	(3)
Linfoma, número (%)	3	(4)
Hallazgos benignos		
Ganglios linfáticos normales, número (%)	12	(15)
Histiocitosis sinusal, número (%)	20	(26)
Inflamación granulomatosa, número (%)	8	(19)

TABLA 2. Falsos negativos, sensibilidad y valor predictivo negativo de la mediastinoscopía y por estaciones ganglionares

Estación ganglionar	Porcentaje de falsos negativos	Sensibilidad	Valor predictivo negativo
Mediastinoscopía	8.5%	84%	84%
Estación 4R	2%	85%	84%
Estación 7	7%	94%	94%

Discusión

A pesar de que la mediastinoscopía sigue siendo el gold estandar de la estadificación prequirúrgica mediastinal[8, 9], en los últimos años han aparecido diferentes publicaciones que han referido una pobre performance de este método cuando es comparado con otros métodos de estadificación mediastinal menos invasivos como el USEB-PAF o incluso el USE-PAF, y por lo tanto se ha cuestionado su valor.

Cabe destacar que estos reportes muestran una sensibilidad llamativamente baja para la mediastinoscopía y particularmente alta para el USEB-PAF[5]. Esta alta rentabilidad diagnóstica del USEB-PAF no es la que tiene un broncoscopista que recién se inicia con este método. Es un procedimiento que lleva un período de aprendizaje, muy dependiente del operador y aún así estos valores de sensibilidad y valor predictivo negativo mayor al 85% siguen siendo difíciles de obtener.

Uno de nosotros ha publicado sobre la experiencia inicial del USEB-PAF comparándola con la mediastinoscopía[10], y ha encontrado un valor predictivo negativo del USEB-PAF del 72%. En otro reporte de Cerfolio y colegas, el valor predictivo negativo del USEB-PAF fue del 76%, comparado al 93% de la mediastinoscopía[11].

Son muy pocos los estudios randomizados y prospectivos que comparan a la mediastinoscopía con el USEB-PAF. En un reciente estudio prospectivo comparando al USEB-PAF con la mediastinoscopía se obtuvo una sensibilidad y valor predictivo negativo de 88 y 85% vs. 81 y 78%, para el USEB-PAF y la mediastinoscopía, respectivamente[12, 13]. En otro estudio prospectivo del año 2008 de Ernst y cols. encontraron que la sensibilidad y valor predictivo negativo del USEB-PAF eran de 87 y 78%, comparativamente con la mediastinoscopía en la que hallaron 68 y 59%[2]. En este estudio se menciona particularmente las diferencias de rédito en la estación ganglionar 7. Es cierto que con la mediastinoscopía puede ser más difícil biopsiar la parte posterior del grupo ganglionar 7 y esta localización podría abordarse mejor desde el interior de la vía aérea con USEB-PAF. Sin embargo, parece muy baja la sensibilidad y valor predictivo negativo de la mediastinoscopía de 68 y 59%, respectivamente, reportado en esta publicación. En nuestro reporte estos valores fueron significativamente más altos.

Es difícil aceptar que un método que utiliza una aguja fina tiene mayor sensibilidad y valor predictivo negativo que un método que provee fragmentos o incluso ganglios linfáticos enteros. Es muy probable que las diferencias que se reportan tengan que ver con el tamaño de los ganglios linfáticos biopsiados. Los ganglios de mayor tamaño y/o hipermetabólicos en el PET podrían ser más fáciles de punzar por USEB-PAF y por lo tanto el rédito diagnóstico sea alto en estas circunstancias. Por el contrario, es poco probable que la sensibilidad y el valor predictivo negativo del USEB-PAF sean mayores que la mediastinoscopía con ganglios linfáticos que no están aumentados de tamaño.

Tanto la mediastinoscopía como el USEB-PAF requieren una curva de aprendizaje. En un estudio de la Universidad de Minnesota, Groth y colegas reportaron que la sensibilidad del USEB-PAF es del 95% luego de haber hecho 10 procedimientos[14]. Si bien no tenemos conocimiento de estudios similares acerca de la mediastinoscopía, creemos que la curva de aprendizaje de la mediastinoscopía puede llevar a hacer un mayor número de casos que para el USEB-PAF. Es probable que el uso del videomediastinoscopio facilite el aprendizaje, pero es claro que la mediastinoscopía resulta uno de los procedimientos quirúrgicos más difíciles de enseñar.

Otra controversia surge del estudio de Little del año 2005 en el que se describió cómo se trataba al cáncer de pulmón en Estados Unidos revisando una gran cantidad de procedimientos realizados en este país, muchos de ellos en prestigiosos hospitales[15]. Aquí encontraron que hasta el 50% de las muestras de tejido tomadas durante las mediastinoscopías realizadas no obtenían ganglios linfáticos. Si bien puede parecer un hecho pasado por alto, es inaceptable que en una mediastinoscopía no se tomen muestras de ganglios. De hecho, en nuestra serie hemos obtenido material ganglionar en el 100% de los pacientes. Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia de que la mediastinoscopía sea realizada por cirujanos entrenados en esta técnica y no por cirujanos que hacen este procedimiento de manera esporádica; no sólo por los riesgos que esto conlleva, sino por el hecho de realizarle a un paciente un procedimiento que no le otorgará beneficio alguno.

En nuestro trabajo encontramos que la mediana de estaciones ganglionares biopsiadas fue de 2, con un rango de 1 a 4 estaciones ganglionares. Esto

se explica por dos razones: una de ellas tiene que ver con que en el 43% de nuestros pacientes la mediastinoscopía fue realizada para obtener una biopsia de una estación mediastinal aumentada de tamaño de manera aislada en una TC y no para estadificar un carcinoma pulmonar. En estos casos, es nuestra práctica obtener material ganglionar únicamente de la estación ganglionar de interés y, una vez conseguida la muestra, no tomar muestras de otras localizaciones. La otra razón es que en nuestro grupo realizamos la mediastinoscopía de manera selectiva cuando estadificamos un carcinoma pulmonar. Sólo la hacemos en aquellos pacientes que tienen lesiones de más de 3 cm de diámetro, son centrales, tienen adenopatías hiliares por TC o PET-TC o un SUV de más de 6 en el PET. Las estaciones 4R y 7 se biopsian con mayor facilidad; los ganglios en el grupo 4L requieren de mayor disección en el surco lateral izquierdo de la traquea, por donde transcurre el nervio recurrente izquierdo. Por esta razón no realizamos biopsias agresivas del lado izquierdo, especialmente cuando se trata de un tumor de lado derecho, y sólo lo hacemos cuando tenemos evidencias imagenológicas de que esta estación podría estar afectada y nos interesa descartar enfermedad N2/3 en esta localización.

Actualmente, los pacientes a los que les realizamos mediastinoscopías son dados de alta el día de la cirugía, como puede evidenciarse con la mediana de estadía hospitalaria de 1 día. La mediana de tiempo quirúrgico fue de 60 minutos, pero claramente se ve que en las últimas 40 mediastinoscopías la mediana de tiempo operatoria se redujo en más de 20 minutos. Estos resultados son similares a los descriptos por otros grupos de cirujanos torácicos[11, 12].

Hemos tenido una única complicación intraoperatoria y se trató de una paciente que desarrolló una bradicardia extrema luego de haber biopsiado los ganglios del 4L. Tenía una masa en esta localización que resultó ser un linfoma y creemos que la bradicardia se debió a un reflejo vagal. Requirió compresiones cardíacas, administración atropina y el cuadro revirtió. Fue dada de alta dos días después sin secuelas. El único caso de mortalidad se debió a una causa médica que no tuvo que ver con la mediastinoscopía. Se trató de un paciente con diagnóstico de hipertensión pulmonar primaria severa que tenía adenopatías mediastinales y se solicitó biopsiar una de estas estaciones. En el post operatorio presentó insuficiencia respiratoria que requirió intubación y ventilación mecánica. Días después falleció.

La complicación más temida de la mediastinoscopía es el sangrado intraoperatorio. Si bien no tuvimos ningún paciente con esta complicación, somos conscientes de la gravedad que tiene esta complicación intraoperatoria que tiene una incidencia reportada de 0.25%[2,3]. Por este motivo, esta cirugía debe realizarse con gran minuciosidad, accediendo al mediastino por el plano de la fascia pretraqueal y sólo biopsiando aquellos ganglios que son claramente visualizados y disecados libremente de la grasa mediastinal. Puede utilizarse una aguja para primero punzar la estructura ganglionar antes de tomar la muestra de tejido en caso de que se trate de un vaso sanguíneo o de una estructura muy vascularizada. Nunca deben realizarse maniobras que requieran una fuerte tracción para tomar los ganglios; estos deben poder liberarse con facilidad de los tejidos circundantes.

Tres de nuestros pacientes se presentaron con síndrome de vena cava superior. Tenemos conocimiento de que para algunos grupos quirúrgicos esta presentación constituye una contraindicación para la realización de una mediastinoscopía. Si bien no tuvimos complicaciones en ninguno de los tres pacientes que realizamos, creemos que se debe ser extremadamente cauto en estas circunstancias, incluso puede ser necesario sólo realizar una biopsia con aguja fina una vez visualizado el ganglio que se quiere biopsiar y así evitar la biopsia. Todos los pacientes e idealmente los pacientes con síndrome de vena cava deben tener disponible una TC con contraste endovenoso. Así como realizamos tres mediastinoscopías a este tipo de pacientes, hay al menos dos pacientes que desestimamos realizar esta cirugía debido a la extensa circulación colateral que tenían en el cuello y en el mediastino superior.

Uno de los resultados falsos negativos que tuvimos fue en uno de los pacientes con síndrome de vena cava: las muestras que tomamos fueron muy superficiales y no nos permitieron llegar al diagnóstico de adenocarcinoma que luego se obtuvo por la punción de una masa pulmonar.

La sensibilidad y valor predictivo negativo de la mediastinoscopía en nuestra serie fue de 84% en ambos casos, con un porcentaje de falsos negativos de 8.5%. Estos resultados son similares a los encontrados en otras publicaciones antes mencionadas[11].

Nos parece particularmente importante reportar el valor predictivo negativo. Es el valor que más información nos otorga dado que responde a la pregunta: ¿cuál es la probabilidad de que, habiendo sido negativa la mediastinoscopía, el mediastino esté afectado?

Las limitaciones de nuestro estudio son varias e incluyen que no se trata de una muestra muy grande y por lo tanto los resultados podrían no ser replicables por otros grupos; si bien el registro de los pacientes fue prospectivo, el análisis fue retrospectivo, con todas las limitaciones y sesgos que esto pueda tener; no todos los pacientes tuvieron disección ganglionar para certificar la negatividad de los verdaderos negativos y varios pacientes se consideraron negativos en base a la progresión de las imágenes y la clínica.

En resumen, la mediastinoscopía constituye un método seguro, eficiente y de alto rédito para el diagnóstico de afectación ganglionar maligna en los ganglios mediastinales. Consideramos que estos resultados deberían ser tenidos en cuenta al momento de comparar cualquier otra modalidad de estadificación invasiva del mediastino.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Bibliografía

1. Carlens E. Mediastinoscopy: A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. Dis Chest 1959; 36: 343-52.
2. Wei B, Bryant A, Minnich D, Cerfolio R. The safety and efficacy of mediastinoscopy when performed by general thoracic surgeons. Ann Thorac Surg 2014; 97: 1878-84.
3. Hammoud Z, Anderson R, Meyers B et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 894-9.
4. Abdala F, Abdala O, Poleri C et al. Utilidad de la mediastinoscopia sistemática en el diagnóstico y la estatificación del cáncer de pulmón. Rev Arg Med Resp 2006; 1: 51-53.
5. Ernst A, Anantham D, Eberhardt Ralf, Krasnik M, Herth F. Diagnosis of Mediastinal Adenopathy-Real-Time Endobronchial Ultrasound Guided Needle Aspiration versus Mediastinoscopy. J Thorac Oncol 2008; 3: 577-582.
6. Tournoy K, De Ryck F, Vanwallenghem L et al. Endoscopic Ultrasound Reduces Surgical Mediastinal Staging in Lung Cancer. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 531-535.
7. Rusch V, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P; Members of IASLC Staging Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming 7th edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009; 4: 568-577.
8. Shrager J. Mediastinoscopy: Still the Gold Standard. Ann Thorac Surg 2010; 89: S2084-9.
9. Silvestri GA, González 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(5): 211-50.
10. Defranchi S, Edell E, Daniels C et al. Mediastinoscopy in Patients with Lung Cancer and Negative Endobronchial Ultrasound Guided Needle Aspiration. Ann Thorac Surg 2010; 90: 1753-1757.
11. Cerfolio R, Bryant A, Eloubeidi M et al. The True False Negative Rates of Esophageal and Endobronchial Ultrasound in the Staging of Mediastinal Lymph Nodes in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 2010; 90: 427-434.
12. Um SW, Kim HK, Jung SH et al. Endobronchial Ultrasound versus Mediastinoscopy for Mediastinal Nodal Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2015; 10: 331-337.
13. Yasufuku k, Pierre A, Darling G et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cáncer. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 142: 1393-400.
14. Groth S, Whitson B, D'Cunha J, Maddaus M, Alsharif M, Andrade R. Endobronchial Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Mediastinal Lymph Nodes: A Single Institution's Early Learning Curve. Ann Thorac Surg 2008; 86: 1104-1110.
15. Little A, Rusch V, Bonner J et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. Ann Thorac Surg 2005; 80: 2051-2056.