

Endosonographie in der Diagnostik und im Staging des Bronchialkarzinoms

Endosonography in Diagnosis and Staging of Lung Cancer

Autoren

R. Eberhardt, F. J. F. Herth

Institut

Abteilung Innere Medizin-Pneumologie (Chefarzt Prof. Dr. med. Felix JF Herth), Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-944268
Pneumologie 2006; 60; 562–567
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ralf Eberhardt
Abteilung Innere Medizin –
Pneumologie · Thoraxklinik am
Universitätsklinikum Heidelberg
Amalienstraße 5
69126 Heidelberg
ralf.eberhardt@thoraxklinik-hei-
delberg.de
www.thoraxklinik-heidel-
berg.de

Serienherausgeber

H. Worth, Fürth
T. Schaberg, Rotenburg

Zusammenfassung

Heutzutage stellt die Endosonographie in Form des endobronchialen (EBUS) und des endoösophagealen Ultraschalls (EUS) eine Routineanwendung bei der Endoskopie in vielen pneumologischen Zentren dar. Drei verschiedene Techniken, die die Diagnostik und das Staging bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom verbessern können, stehen zur Verfügung. Die klinische Anwendbarkeit und der diagnostische Zugewinn wurden in einer Vielzahl von Studien im Vergleich zu radiologischen und anderen diagnostischen Verfahren nachgewiesen. Es ist daher zu erwarten, dass die Bedeutung der Endosonographie als diagnostisches Instrument in naher Zukunft weiter zunimmt. Speziell die Methoden der EUS-Feinnadelaspiration (EUS-FNA) und/oder der EBUS kontrollierten transbronchialen Nadelaspiration (EBUS-TBNA) erscheinen in der Lage, invasivere Techniken wie die Mediastinoskopie in der Evaluation von Patienten mit einem Bronchialkarzinom zu verdrängen.

Abstract

Today endosonography in form of endobronchial (EBUS) and endoesophageal ultrasound (EUS) is a routine adjunct to endoscopy in many pulmonary centers. Three different techniques are available and can improve the diagnosing and staging in patients with lung cancer. The clinical application and the diagnostic benefit have been established in a lot of studies compared with conventional radiologic methods and other diagnostic procedures. The role of endosonography is expected to grow in the near future as an important tool. Especially the approaches with EUS-fine needle aspiration (EUS-FNA) and/or EBUS controlled transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) may be able to replace more invasive methods like mediastinoscopy for evaluating patients with lung cancer.

Einleitung

Auf dem Gebiet der Pneumologie haben sich in den vergangenen Jahren drei endosonographische Verfahren etabliert und eine zunehmende Bedeutung in der Diagnostik und Therapieplanung des Bronchialkarzinoms erhalten. Neben dem endobronchialen Ultraschall (EBUS) mittels radiärer Minisonden stehen mittlerweile Punktionsendoskope mit longitudinalem Schallkopf sowohl für die endoösophageale als auch für die endobronchiale Anwendung zur Verfügung.

EBUS mittels radiärer Minisonden

Seit Anfang der 1990er-Jahre wurden miniaturisierte Ultraschallminisonden entwickelt, die aufgrund ihres verringerten Durchmessers von 2,5 mm über den Arbeitskanal eines flexiblen Bronchoskops (Arbeitskanal = 2,8 mm) angewendet werden können. Die Bildgebung und damit die Aussagekraft der Methode sind im Wesentlichen von der Ankopplung an die Bronchialwand, von der Bildauflösung und der Eindringtiefe des Ultraschalls abhängig. Die Ultraschallfrequenz

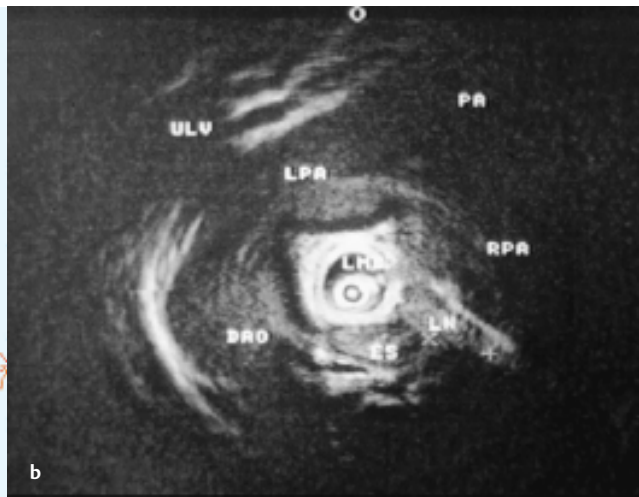
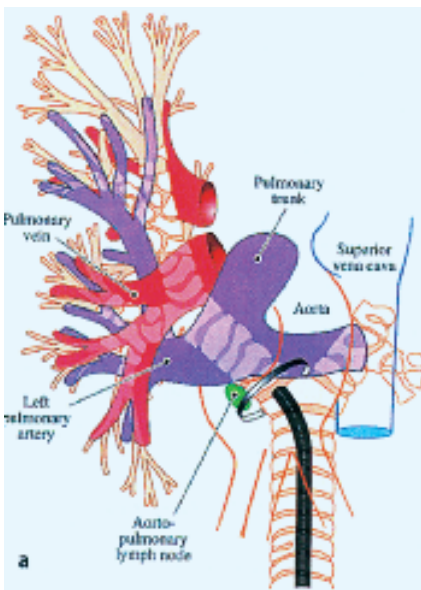


Abb. 1 a Anatomische Skizze und Darstellung der Schallebene
b Sonoanatomie des linken Hauptbronchus (LMB), der umgeben ist vom Ösophagus (ES), deszendierender Aorta (DAO) sowie linker (LPA) und rechter Pulmonalarterie (RPA), die aus dem Hauptstamm abzweigen (PA). Ventral der linken Pulmonalarterie erkennt man die Oberlappenvene (ULV), neben dem Ösophagus stellt sich ein kleiner Lymphknoten dar (LN). Ein Lymphknoten – wie in der Schemazeichnung grün abgebildet – ist nicht sichtbar.

von 20 MHz des rotierenden Transducers ermöglicht dabei eine hohe Nahauflösung, so dass eine gute Beurteilung der anliegenden bronchialen und parabranchialen Strukturen möglich ist. Aufgrund des Luftgehalts der zentralen Atemwege werden zur zirkulären Ankoppelung an die Bronchialwand die Sonden in einem flexiblen Katheter eingeführt, an dessen Spitze ein Ballon mit Wasser gefüllt werden kann. Das ist bei beidseitig belüfteter Lunge am lokal anästhesierten Patienten zentralwärts bis in die Hauptbronchien ohne Probleme möglich. Durch die Wasservorlaufstrecke kann dabei die Eindringtiefe auf 5 cm erhöht werden [1,2].

Die sonographische Orientierung im Mediastinum ist schwierig. Das liegt neben der komplexen Anatomie und den Bewegungsartefakten durch Atmung und Pulsationen auch an den ungewohnten Bildschnitten, da die Sonden dem Verlauf der Atemwege folgen müssen. Für die räumliche Orientierung sind markante anatomische Strukturen und ihre Beziehung zueinander oft hilfreicher als die endoskopische Kontrolle der Sondenlage (● **Abb. 1**). Die Lernkurve ist daher bei dieser Methode flach und die Aussagekraft Untersucher abhängig [3,4].

Endobronchialer Ultraschall EBUS-TBNA

Eine Weiterentwicklung im Bereich des endobronchialen Ultraschalls stellt das seit 2004 allgemein verfügbare flexible Ultraschallbronchoskop mit integriertem 7,5–12 MHz Ultraschallkopf dar. Aufgrund eines separaten Arbeitskanals und einer 30°-Seitblickoptik kann die Nadel (22G) zur transbronchialen Nadelaspiration (TBNA) sowohl endoskopisch als auch sonographisch visualisiert werden. Damit werden in einer Untersuchung die endobronchiale Inspektion der Atemwege und die kontrollierte Punktion von parabranchialen und paratrachealen Strukturen unter Sicht möglich (● **Abb. 2**). Ein Ballon an der Spitze des Endoskops kann die Ankopplung und die Bildgebung verbessern, ein Doppler-Modus erlaubt darüber hinaus, solide Strukturen sicher von zentralen Gefäßen zu unterscheiden.

Mit dem „EBUS-skop“ können sowohl mediastinale als auch hiläre Lymphknoten beidseits dargestellt und punktiert werden. Aufgrund der guten Kontrolle über die Nadelspitze ist mit dieser Methode auch eine sichere transbronchiale Punktion von Lymphknoten unter 1 cm möglich geworden [5–8].

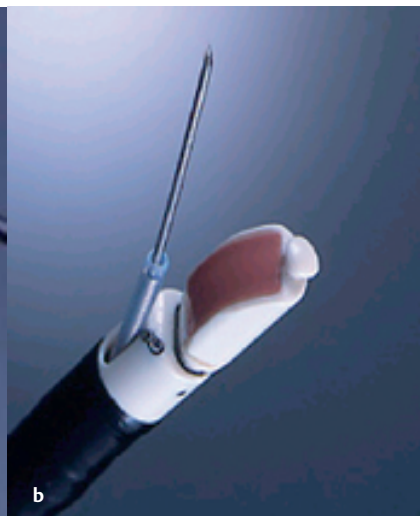


Abb. 2 Ultraschallbronchoskop (Olympus BF-UC40F-OL5; Olympus Ltd., Tokyo, Japan): links mit am proximalen Ende fixierter 22G-Zytologienadel. Rechts distales Ende mit konvexem Schallkopf und ausgefahrener 22G-Zytologienadel. Die 30°-Seitblickoptik befindet sich zwischen dem Arbeitskanal und dem Schallkopf.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Endoösophagealer Ultraschall EUS-FNA

Für den endoösophagealen Ultraschall (EUS) stehen Endoskope mit sowohl radiärer als longitudinaler Ultraschallausrichtung zur Verfügung. Für eine Zytologiegewinnung aus paraösophagealen Strukturen sind die radiären Sonden nicht geeignet. Daher kommen auch hier Punktionsendoskope mit einem 5–10 MHz-Longitudinal-Schallkopf und der Option der Feinnadelaspiration (EUS-FNA) zur Anwendung. Diese im Vergleich zum endobronchialen Ultraschall ältere Methode zur Detektion und gezielten Feinnadelpunktion mediastinaler Läsionen ermöglicht jedoch keine Inspektion der Atemwege und nur eine eingeschränkte endoskopische Sicht im Bereich des Ösophagus. Aufgrund des Fehlens von endoösophagealen „Landmarken“ erfolgt hier die Orientierung über die Ultraschallanatomie [9,10]. Die Option eines mit Wasser füllbaren Ballons an der Endoskopspitze zur Verbesserung der sonographischen Bildqualität ist bei allen Geräten gegeben.

Der besondere Vorteil des EUS liegt im Zugriff auf das hintere und untere Mediastinum sowie auf Teile des aorto-pulmonalen Fensters [11]. Die Luft der Trachea und des rechten Hauptbronchus behindert jedoch die Darstellung der prätrachealen und rechts paratrachealen bzw. parabranchialen Lymphknotenstationen. Eine weitere Indikation für die EUS-FNA ist die gezielte transgastrale Untersuchung der Nebennieren bei Metastasenverdacht [12].

Frühkarzinom

Im Bemühen, die Prognose des Bronchialkarzinoms zu verbessern, wurde die Autofluoreszenzbronchoskopie (AFB) entwickelt, um bereits im Weißlicht noch nicht sichtbare maligne Läsionen der Schleimhaut zu erkennen. Da die Methode der Autofluoreszenz aber relativ unspezifisch ist, führt ihre Anwendung zu einer vermehrten Diagnose von benignen oder prämaligen Veränderungen. Durch den hochauflösenden EBUS mittels radiärer Minisonden lassen sich bis zu sieben Schichten der Tracheal- und Bronchialwand darstellen. In einer prospektiven Studie konnte dabei gezeigt werden, dass durch den zusätzlichen Einsatz des endobronchialen Ultraschalls die Vorhersage bezüglich Malignität in den Frühstadien verbessert werden kann. Die Korrelation zwischen der AFB und der Histologie konnte von 0,58 auf 0,92 gesteigert werden [13,14] (● **Abb. 3**).

Die Diagnose Carcinoma in situ wird histologisch aufgrund der fehlenden Infiltration in die Lamina propria gestellt. Das Frühkarzinom hingegen ist durch die „fehlende radiologische Darstellbarkeit“ definiert. Trotz dieses frühen Tumorstadiums muss aber das therapeutische Vorgehen differenziert werden. Eine japanische Arbeitsgruppe untersuchte 18 Patienten mit einem Frühkarzinom mittels radiärem endobronchialen Ultraschall. Bei neun Patienten zeigte sich das Tumorwachstum im EBUS auf die Bronchialwand beschränkt, während die andere Hälfte ein wandüberschreitendes Wachstum zeigte. Diese Patienten wurden chirurgisch oder in einem multimodalen Therapiekonzept behandelt. Die erste Gruppe erhielt hingegen ein rein endoskopisches Therapieverfahren in Form einer photodynamischen Therapie (PDT). Bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 24 Monaten zeigten letztere Patienten alle eine anhaltende komplette Remission [15]. Ein kurativer endoskopischer Therapieansatz des Frühkarzinoms ist damit in Abhängigkeit des endosonographischen Befundes gegeben.

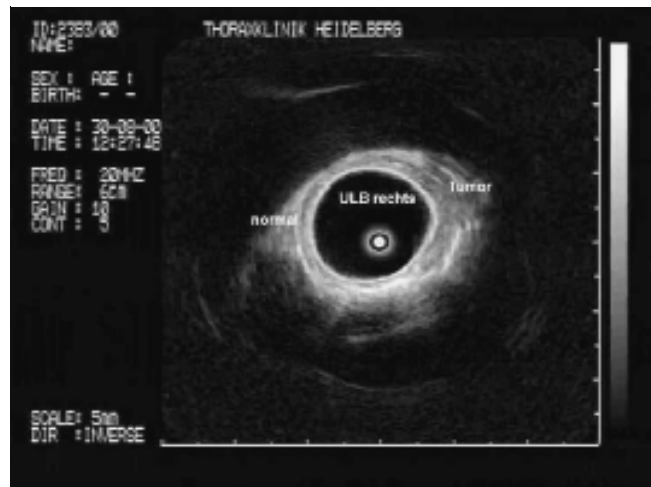


Abb. 3 Frühkarzinom (Tumor) am Abgang vom Segment S6 rechts. Rechts oben zeigt sich die verdickte Bronchialwand im Vergleich zu der noch erhaltenen normalen Bronchialwand links (normal). Die EBUS-Minisonde liegt im Unterlappenbronchus rechts (ULB).

Lokales T-Staging

In der Ausdehnung eines zentralen Tumorwachstums wird die radiologische Beurteilung mittels CT nur in ca. zwei Drittel der Fälle intraoperativ bestätigt [16,17]. In einer prospektiven Studie wurden Patienten mit einem zentralen Tumor sowohl mit einer Spiral-CT als auch mit endobronchialen Ultraschall untersucht und bezüglich Tumorinfiltration der Atemwege unabhängig klassifiziert. Dabei zeigte sich eine deutliche Überlegenheit des EBUS gegenüber dem bisherigen Goldstandard der CT (Sensitivität 89 vs. 25 %, Spezifität 100 vs. 80 %) [18].

Auch der endoösophageale Ultraschall ist aufgrund seiner besseren Bildauflösung der Computertomographie überlegen. In einer deutschen Arbeit wurden 97 von 201 Patienten mit einem zentralen Tumorwachstum und radiologischem Aortenkontakt operiert. Zuvor war die Frage der T4-Situation aufgrund einer Gefäßinfiltration sowohl mittels CT als auch endosonographisch beurteilt worden. Auch hier zeigt sich das sonographische Verfahren mit einer Sensitivität von 83 % vs. 17 % und einer Spezifität von 93 % vs. 5 % der Computertomographie überlegen [19].

N-Staging

Die Wertigkeit der transbronchialen Nadelaspiration (TBNA) für das regionale Lymphknotenstaging im Mediastinum ist belegt [20,21]. Durch die vorherige Darstellung der Lymphknoten durch EBUS ist eine Erhöhung der Trefferquote der sequentiell durchgeführten TBNA auf über 80 % möglich [22,23].

Seit kurzem steht die US-kontrollierte EBUS-TBNA zur Verfügung (● **Abb. 4**). Nach bereits anfänglich guten Ergebnissen aus dem Jahre 2004 liegen jetzt die Daten einer internationalen Multicenterstudie mit 502 Patienten vor. Danach liegen die Sensitivität bei Lymphknoten mit einem mittleren Durchmesser von 1,6 cm bei 92 %, die Spezifität bei 100 % und der positive Vorhersagewert bei 93 %. In allen Studien zur EBUS-TBNA wurde über keine schwereren Komplikationen berichtet [5,7,24].

Die transösophageale Endosonographie wird in der Pneumologie bereits seit 10 Jahren zur Diagnostik von mediastinalen



Abb. 4 Endosonographisches Bild eines vergrößerten Lymphknotens (LKK) in Position 4R. Man erkennt die Punktion mit einer 22-Gauge-Nadel von endobronchial.

Raumforderungen und zur Stadieneinteilung von Lungenkarzinomen angewendet. Durch die mittels endoösophageale Sonographie kontrollierte Punktion (EUS-FNA) lässt sich ebenfalls eine hohe Sensitivität von 80 bis zu 97% bei einer maximalen Spezifität von 100% in der Beurteilung vergrößerter Lymphknoten beim NSCLC erreichen [25–27]. In einer dänischen Arbeit wurde die EUS-FNA mit der Mediastinoskopie bezüglich Malignität von paratrachealen und subcarinalen Lymphknoten bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom verglichen. Dabei zeigt sich das minimal invasive endosonographische Verfahren dem chirurgischen Vorgehen überlegen [28]. Mit beiden endosonographischen Verfahren lassen sich auch Lymphknoten darstellen und punktieren, deren Größe weniger als 10 mm beträgt. Dabei kann man unabhängig vom Zugangsweg in ca. $\frac{1}{5}$ der Patienten mit einem NSCLC eine fortgeschrittene Tumorerkrankung und/oder eine mediastinale Lymphknotenmetastasierung trotz unauffälliger CT nachweisen [7,8,29,30].

Insgesamt drei Arbeiten haben das endobronchiale Verfahren mit der endoösophagealen Technik verglichen [12,31,32]. In allen Arbeiten zeigen die beiden Verfahren vergleichbare Trefferquoten. Dabei hängen die Ergebnisse von der anatomischen Erreichbarkeit der Lymphknotenstationen durch die unterschiedlichen Techniken ab. So zeigt sich der EBUS prätracheal sowie rechts paratracheal überlegen, während der EUS auch die distalen paräösophagealen Lymphknoten erreicht. Entsprechend lässt sich die diagnostische Aussagekraft in allen drei Arbeiten steigern, wenn man die beiden Verfahren kombiniert. Somit ergibt sich eine minimal-invasive Alternative zur Mediastinoskopie.

M-Staging

Eine Rolle in der Abklärung extrathorakaler Metastasen spielt nur der endoösophageale US mit der Option der Punktion der Nebennieren. Während das endosonographische Aufsuchen der rechten Nebenniere nicht in allen Fällen gelingt, ist die linke Nebenniere aufgrund ihrer Nähe zum Magen bei fast allen Patienten darstellbar. Somit gibt sich die Möglichkeit der transgastra-

len Punktion der linken Nebenniere, während für die rechte häufig ein transabdominelles Verfahren zur Anwendung kommt. Die linke Nebenniere sollte immer im Rahmen einer EUS-Anwendung mituntersucht werden, da der Nachweis einer Nebennierenmetastase bei einem Bronchialkarzinom in bis zu 5% der Fälle das therapeutische Vorgehen beeinflusst [11].

Intrapulmonale Läsionen

Die transbronchiale Biopsie pulmonaler Rundherde wird normalerweise unter Durchleuchtungskontrolle durchgeführt. Dabei ist die diagnostische Wertigkeit dieser Methode von der Größe und der Lokalisation der pulmonalen Läsionen abhängig. Durch den sonographischen Nachweis von solidem Gewebe in Abgrenzung zu belüftetem gesunden Lungengewebe lassen sich auch intrapulmonale Rundherde mittels EBUS lokalisieren (Abb. ● 5). Dabei ist die Trefferquote mittels EBUS mit der unter Durchleuchtung vergleichbar. Bei Läsionen kleiner als 3 cm konnte sogar ein – wenn auch nicht signifikanter – diagnostischer Zueggewinn durch den endobronchialen Ultraschall (80 vs. 57%) gezeigt werden [33,34]. Durch den Einsatz der radiären Minisonden lassen sich auch pulmonale Läsionen dedektieren und biopsieren, die unter Durchleuchtung nicht darstellbar sind [35].

Diskussion

Das Bronchialkarzinom ist die häufigste Krebstodesursache der westlichen Welt, nicht nur beim Mann, sondern auch mit zunehmender Häufigkeit bei der Frau [36]. Eine Diagnose kann dabei in der Mehrzahl der Fälle durch ein bronchoskopisches Biopsieverfahren gestellt oder bestätigt werden. Die Prognose, aber auch die Therapieentscheidung sind jedoch nicht nur von der Typisierung des Karzinoms, sondern auch von dessen Ausbreitung abhängig. Insbesondere beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) entscheidet eine mediastinale Metastasierung oder Tumordinfiltration über eine eventuelle Inoperabilität oder ein multimodales Therapiekonzept. Somit wird eine genaue prätherapeutische Evaluation der mediastinalen Strukturen und Lymphknoten notwendig [37,38].

Der Blick des Bronchoskops bleibt auf den endobronchialen Befund und die Mukosa der zentralen Atemwege beschränkt. Zwar können indirekte Zeichen wie pathologische Gefäßzeichnungen der Schleimhaut oder Kompression und Verlagerung der Bronchien Hinweise auf ein tumoröses Geschehen geben. Ein Großteil der malignen Prozesse erfasst aber die parabranchialen Strukturen, so dass ein Blick über die Bronchialwand hinaus notwendig wird [39]. Radiologische Verfahren wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) haben sich als zu unzuverlässig für eine exakte Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms erwiesen. Als radiologisches Kriterium für einen malignen Lymphknotenbefall gilt auch heute noch in der CT eine Größe von mehr als 10 mm in der kurzen Achse. Vergleicht man die Ergebnisse mit dem chirurgischen Staging, so ist die präoperative Stadieneinteilung nur in 50–60% der Fälle korrekt [16,41–43]. Eine Positronenemissions-Tomographie (PET) kann die diagnostische Aussage verbessern. Dabei ist die Kombination als PET-CT den einzelnen Verfahren im Staging des NSCLC sogar noch überlegen. Doch selbst dann müssen PET-positive Lymphknoten aufgrund der zahlreichen falsch-positiven Befunde insbesondere in niedrigen

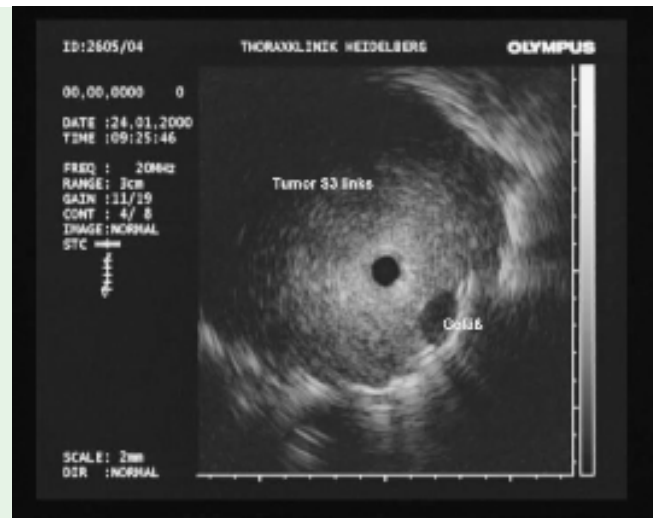
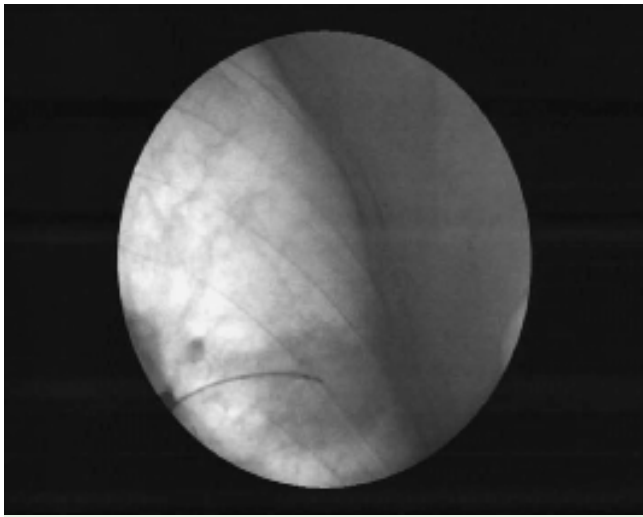


Abb. 5 NSCLC im Segment 3 des linken Oberlappens. Links die Darstellung unter Durchleuchtung, die EBUS-Sonde projiziert sich auf den Tumor. Rechts das korrespondierende Ultraschallbild mit einem großen soliden Tumor. Man erkennt ein von Tumor umgebenes Gefäß im rechten unteren Bildabschnitt.

Tumorstadien histologisch und/oder zytologisch geklärt werden [44,45].

Mit der Endosonographie stehen heutzutage Techniken zur Verfügung, die die Diagnostik, aber auch die Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms verbessern. Dabei erlangen nicht nur die sonographische Darstellung der Tumorausdehnung wie z. B. beim Frühkarzinom, sondern auch der zytologische Nachweis einer mediastinalen oder adrenalen Metastasierung eine therapieentscheidende Bedeutung. Selbst kleinste Läsionen können sicher abgeklärt werden.

Insbesondere durch die Möglichkeit der minimal invasiven Punktion mediastinaler Lymphknoten unter endosonographischer Kontrolle treten die EBUS-TBNA und die EUS-FNA in Konkurrenz zur Mediastinoskopie. Dabei versprechen die endoskopischen Verfahren geringere Kosten bei minimalen Komplikationen. Der Nutzen ist mittlerweile durch zahlreiche prospektive Studien evaluiert und bestätigt. Inwieweit diese Tatsachen im Stagingalgorithmus bzw. im Behandlungskonzept des Bronchialkarzinoms zukünftig Berücksichtigung finden sollten, muss daher dringlich geklärt und definiert werden.

Literatur

- Herth F, Becker HD. Endobronchial Ultrasound of the airways and the mediastinum. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55 (1): 36–45
- Herth F, Becker HD. Endobronchial Ultrasound (EBUS) – assessment of a new diagnostic tool in bronchoscopy. *Onkologie* 2001; 24: 151–154
- Hürther T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax* 1992; 47: 565–567
- Falcone F, Fois F, Grosso D. Endobronchial Ultrasound. *Respiration* 2003; 70 (2): 179–194
- Krasnik M, Vilman P, Larsen SS et al. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal hilar lesions. *Thorax* 2003; 58: 1083–1086
- Herth FJF, Eberhardt R. The role of endobronchial ultrasound in diagnosis, staging and treatment. *Therapy* 2005; 2 (2): 223–228
- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y et al. Real-time endobronchialultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004; 126: 122–128
- Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J*, 2006 [Epub ahead of print],
- Annema JT, Veselic M, Rabe KF. Transösophageale Sonographie des Mediastinums. In: Mathis G (Hrsg.), *Bildatlas zur Lungen- und Pleurasonographie*. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001: 100–112
- Jacobson BC, Hirota WK, Goldstein JL et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of EUS for evaluation of mediastinal adenopathy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 58: 819–821
- Dietrich CF, Hocke M. Mediastinum. In: Dietrich CF (Hrsg.), *Endoscopic Ultrasound. An Introduction*. Stuttgart: Thieme, 2006: 323–333
- Herth FJ, Lunn W, Eberhardt R et al. Transbronchial versus transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (10): 1164–1167
- Shirakawa T, Tanaka F, Becker HD. Layer structure of the central airways viewed using endobronchial ultrasonography (EBUS). In: Yoshimura H, Kida A, Arai T et al. (Hrsg.), *Bronchology and Bronchoesophagology: state of the art*. Amsterdam: Elsevier, 2001: 921–923
- Herth F, Becker HD, LoCicero J IIIrd et al. Endobronchial ultrasound is useful for further classification of suspicious lesions detected by autofluorescence-bronchoscopy. *J Bronchol* 2003; 10 (4): 249–252
- Miyazu Y, Miyazawa T, Iwamoto Y et al. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (6): 832–837
- Bonomo L, Ciccotosto C, Guidotto A et al. Lung cancer staging: the role of computer tomography and magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 1996; 23: 35–45
- Layer G, Kaick G van. Staging des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms mit CT und MRT. *Radiologie* 1990; 30: 155–163
- Herth FJ, Ernst A, Schulz M et al. Endobronchial Ultrasound reliably differentiates between airway infiltration and compression by tumor. *Chest* 2003; 123: 458–462
- Schroder C, Schönhofer B, Vogel B. Transesophageal echographic determination of aortic invasion by lung cancer. *Chest* 2005; 127 (2): 438–442
- Metha AC, Kavuru MS, Meeker DP et al. Transbronchial needle aspiration for histology specimens. *Chest* 1989; 96: 1268–1272
- Gasparini S, Zucchetto L, DeNictolis M. Transbronchial needle aspiration for mediastinal lesions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55 (1): 29–32
- Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an experience in 242 patients. *Chest* 2003; 123: 604–607
- Herth FJF, Ernst A, Becker HD. Conventional vs. endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (TBNA) – a randomized trial. *Chest* 2004; 123: 458–462
- Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P et al. Real-time, endobronchial ultrasound-guided, transbronchial needle aspiration: a new method for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax*, 2006, [Epub ahead of print]

- 25 Caddy G, Conron M, Wright G et al. The accuracy of EUS-FNA in assessing mediastinal lymphadenopathy and staging patients with NSCLC. *Eur Respir J* 2005; 25 (3): 410–415
- 26 Fritscher-Ravens A, Sririam PV, Bobrowski C et al. Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA based differential cytodiagnosis in 153 patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2278–2284
- 27 Annema JT, Hoekstra OS, Smit EF et al. Towards minimally invasive staging strategy in NSCLC: analysis of PET positive mediastinal lesions by EUS-FNA. *Lung cancer* 2004; 44: 53–60
- 28 Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. *Lung cancer* 2005; 48 (1): 85–92
- 29 LeBlanc JK, Devereaux BM, Imperiale TF et al. Endoscopic ultrasound in non-small cell lung cancer and negative mediastinum on computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (2): 177–182
- 30 Wallace MB, Ravenel J, Block MI et al. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2004; 77 (5): 1763–1768
- 31 Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT et al. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. *Eur Respir J* 2005; 26 (1): 182–183
- 32 Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005; 37 (9): 833–839
- 33 Herth FJ, Ernst A, Becker HD. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respir J* 2002; 20 (4): 972–974
- 34 Omori S, Takiguchi Y, Hiroshima K et al. Peripheral pulmonary diseases: evaluation with endobronchial US initial experience. *Radiology* 2002; 224 (2): 603–608
- 35 Herth FJ, Eberhardt R, Becker HD et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary pulmonary nodules: a prospective trial. *Chest* 2006; 129 (1): 147–150
- 36 Nackaerts K, Axelson O, Branbilla E et al. Epidemiology of lung cancer: a general update. *Eur Resp Rev* 2002; 84: 112–121
- 37 Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379–392
- 38 Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000; 117: 339–345
- 39 Becker HD, Kayser K, Schulz V et al. Atlas of Bronchology. Technique, Diagnosis Differential Diagnosis, Therapy. Philadelphia, Hamilton: B. C. Decker, Inc, 1991
- 40 Sihoe AD, Yim AP. Lung cancer staging. *J Surg Res* 2004; 117: 92–106
- 41 Gdeedo A, Schil P van, Corhouts B et al. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997; 10: 1547–1551
- 42 Dillemans B, Deneffe G, Vershakeken J et al. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer: a study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 37–42
- 43 Hintze C, Biederer J, Wenz HW et al. MRI in staging of lung cancer. *Radiologie* 2006; 46 (4): 251–259
- 44 Wahl RI, Quint LE, Grenough R et al. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG-PET, CT and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994; 191: 371–377
- 45 Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS et al. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1017–1023