



# Valor diagnóstico da punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico em diferentes doenças pulmonares

Mediha Gonenc Ortakoylu<sup>1</sup>, Sinem Iliaz<sup>1</sup>, Ayse Bahadir<sup>1</sup>, Asuman Aslan<sup>1</sup>, Raim Iliaz<sup>2</sup>, Mehmet Akif Ozgul<sup>1</sup>, Halide Nur Urer<sup>3</sup>

1. Department of Pulmonology, Istanbul Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.
2. Department of Internal Medicine, Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Istanbul, Turkey.
3. Department of Pathology, Istanbul Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

Recebido: 11 novembro, 2014.

Aprovado: 11 junho, 2015.

Trabalho realizado no Department of Pulmonology, Istanbul Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

## RESUMO

**Objetivo:** *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) é um novo método para o diagnóstico e estadiamento das doenças pulmonares e seu uso está aumentando em todo o mundo. Ela tem sido utilizada como um método diagnóstico de câncer de pulmão em estágios iniciais, e há dados que apoiam sua utilização para o diagnóstico de doenças pulmonares benignas. O objetivo deste estudo foi compartilhar a nossa experiência com EBUS-TBNA e discutir seu valor diagnóstico. **Métodos:** Analisamos, retrospectivamente, os resultados relacionados a 159 pacientes submetidos a EBUS-TBNA em nossa clínica de medicina pulmonar entre 2010 e 2013. Registramos a localização e o tamanho dos linfonodos visualizados durante EBUS. Os linfonodos suspeitos durante o procedimento foram puncionados ao menos duas vezes. Foram registrados os resultados diagnósticos por EBUS-TBNA e, para os casos com diagnóstico indefinido após EBUS-TBNA, os diagnósticos finais após investigação aprofundada e acompanhamento. **Resultados:** Avaliamos 159 pacientes, dos quais 89 (56%) eram homens e 70 (44%) eram mulheres. As médias de idade foram de  $54,6 \pm 14,2$  anos nos homens e de  $51,9 \pm 11,3$  anos nas mulheres. Dos 159 pacientes avaliados, 115 (84%) foram diagnosticados corretamente por EBUS. A acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA foi de 83% para doenças granulomatosas benignas e de 77% para doenças malignas. **Conclusões:** O valor diagnóstico de EBUS-TBNA também é alto para patologias benignas, como sarcoidose e tuberculose. Em pacientes com alterações no mediastino, o uso de EBUS-TBNA deve ser incentivado, principalmente devido à redução significativa da necessidade de mediastinoscopia.

**Descritores:** Sarcoidose; Tuberculose pulmonar; Neoplasias pulmonares; Broncoscopia; Mediastinoscopia; Endossonografia.

## INTRODUÇÃO

A endossonografia foi inicialmente utilizada no estadiamento de malignidades do trato gastrointestinal.<sup>(1)</sup> Na década de 1990, foi adaptada para utilização em broncopatias. Em pacientes com doença pulmonar, seus usos agora incluem estadiamento tumoral, diagnóstico de massas (parenquimatosas) centrais e detecção de linfadenopatia mediastinal ou hilar. O *endobronchial ultrasound* (EBUS, ultrassom endobrônquico) possibilita a visualização da estrutura do linfonodo, permitindo assim que o pneumologista avalie e puncione os linfonodos. Em consequência, o estadiamento minimamente invasivo do câncer de pulmão tem avançado consideravelmente. Além disso, a invasão tumoral da parede traqueobrônquica pode ser avaliada com maior acurácia por EBUS do que por TC. A acurácia do EBUS em fazer essa distinção é de 94%, enquanto a da TC é de 51%.<sup>(2)</sup> As estações linfonodais 2, 4, 7, 10 e 11 podem ser puncionadas sob orientação do EBUS. Se o EBUS é combinado com ultrassom esofágico, as estações linfonodais 5, 8 e 9

também podem ser puncionadas. Portanto, a combinação de ultrassom esofágico e EBUS pode ser vista com o primeiro e melhor teste em pacientes com suspeita de metástase linfonodal.<sup>(3)</sup> Há estudos que mostram que essa é uma boa alternativa à mediastinoscopia.<sup>(4,5)</sup>

Em pacientes com doença maligna ou doenças granulomatosas como tuberculose e sarcoidose, o EBUS pode contribuir para o diagnóstico. Em uma recente meta-análise, demonstrou-se que a acurácia diagnóstica de *EBUS-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por EBUS) para sarcoidose foi de 54-93%.<sup>(6)</sup> Em tuberculose, para a qual o EBUS também é diagnóstico, foi demonstrado que EBUS-TBNA apresenta sensibilidade de 85%.<sup>(7)</sup>

Na avaliação das doenças das vias aéreas, o EBUS surge como uma técnica com grande potencial de desenvolvimento. Diferentes valores diagnósticos para o EBUS já foram relatados em diversos estudos. O objetivo deste estudo foi determinar o valor diagnóstico de EBUS-TBNA, sua contribuição para o diagnóstico de

## Endereço para correspondência:

Sinem Iliaz.

Istanbul Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Pulmonology, 34020, Zeytinburnu, Istanbul, Turkey.

Tel.: 90 212 409-0200.

E-mail: snmkaraosman@gmail.com

Apoio Financeiro: Nenhum.

diferentes doenças e os fatores que determinam a magnitude dessa contribuição.

## MÉTODOS

### Pacientes e procedimentos

Neste estudo, analisamos retrospectivamente 159 pacientes nos quais se utilizou EBUS-TBNA em nossa clínica de medicina pulmonar entre 2010 e 2013. Nos pacientes com linfadenopatia mediastinal/hilar, realizou-se EBUS-TBNA para avaliação da etiologia. Considerou-se linfadenopatia o achado de um ou mais linfonodos com diâmetro  $\geq 10$  mm no menor eixo na TC ou com alta captação de  $^{18}\text{F}$  fluorodesoxiglicose na tomografia por emissão de pósitrons/TC. Todos os pacientes avaliados assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes estavam em jejum de no mínimo 4 h antes da realização do procedimento. O processo de preparação incluiu anestesia local com cloridrato de lidocaína (Xylocaine®) e sedação com midazolam imediatamente antes do procedimento de EBUS, que foi realizado com fibrobronoscópio guiado por ultrassom com sonda convexa (BF-UC160F-OL8; Olympus Medical Systems, Tóquio, Japão). Todos os procedimentos de EBUS-TBNA foram realizados pelo mesmo pneumologista. A localização e o tamanho dos linfonodos visualizados durante EBUS foram registrados. Os linfonodos suspeitos durante o procedimento foram puncionados ao menos duas vezes. As amostras foram enviadas para avaliação histopatológica. Não foi realizada citopatologia rápida no local. Se EBUS-TBNA não levasse ao diagnóstico, os pacientes eram submetidos a mediastinoscopia, biópsia pulmonar a céu aberto ou *transthoracic needle aspiration* (TTNA, punção aspirativa transtorácica por agulha), de acordo com a situação. Em pacientes com diagnóstico patológico de inflamação granulomatosa crônica, o diagnóstico de tuberculose ou sarcoidose foi estabelecido a partir dos resultados de EBUS-TBNA. O estabelecimento desse diagnóstico foi feito com base na presença de necrose nas amostras, sintomas clínicos, história de contato com casos de tuberculose, avaliação microbiológica, resultados do teste tuberculínico e características bioquímicas adicionais. As amostras foram classificadas como contendo material insuficiente se não contivessem linfócitos. A citologia de uma amostra foi classificada como benigna (normal) se a mesma apresentasse linfócitos maduros ou antracose, sem células malignas ou granulomas. O diagnóstico final baseou-se na citologia, resultados cirúrgicos ou acompanhamento clínico. Registramos todos os diagnósticos resultantes de EBUS-TBNA. Para os pacientes com resultados de EBUS-TBNA indefinidos, os diagnósticos finais registrados foram aqueles feitos após cirurgia, TTNA ou acompanhamento de no mínimo 6 meses (isto é, resultados bacteriológicos e clínicos). Os pacientes foram agrupados de acordo com o diagnóstico final: doença maligna; doença benigna; ou indefinido (citologia normal/antracose ou material insuficiente).

### Análise estatística

Para a análise estatística dos dados, utilizou-se o *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foram utilizadas análises estatísticas descritivas, como média, desvio-padrão e frequência. O tamanho linfonodal que apoiou o diagnóstico estabelecido por EBUS-TBNA foi calculado pela análise ROC. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

Dos 159 pacientes avaliados por EBUS-TBNA no presente estudo, 89 (56%) eram homens e 70 (44%) eram mulheres. As médias de idade foram de  $54,6 \pm 14,2$  anos para os homens e de  $51,9 \pm 11,3$  anos para as mulheres. Os pacientes incluídos no estudo eram semelhantes quanto à distribuição por sexo e idade ( $p = 0,13$ ).

Os diagnósticos estabelecidos por EBUS-TBNA foram os seguintes: sarcoidose (em 43 pacientes); tuberculose (em 14); malignidade (em 33); e citologia normal/antracose (em 58). Além disso, EBUS-TBNA resultou no diagnóstico de nocardiose em um paciente e no diagnóstico de cisto na região subcarinal em outro. Em 92 dos 159 pacientes, o procedimento de EBUS-TBNA foi diagnóstico. Em 9 pacientes, as amostras de EBUS-TBNA foram classificadas como contendo material insuficiente. Uma investigação aprofundada (cirurgia, TTNA ou acompanhamento) desses 9 pacientes revelou um caso de sarcoidose e um caso de malignidade, havendo perda de acompanhamento nos sete casos restantes. Na análise das amostras de EBUS-TBNA, a citologia foi classificada como normal em 58 pacientes. Uma avaliação aprofundada desse grupo produziu os seguintes diagnósticos: sarcoidose ( $n = 6$ ); tuberculose ( $n = 5$ ); malignidade ( $n = 9$ ); nocardiose ( $n = 1$ ); e citologia normal/antracose ( $n = 22$ ). Houve perda de acompanhamento dos 15 pacientes restantes, e os diagnósticos finais foram, portanto, desconhecidos. Dos 159 pacientes avaliados, 114 (83%) foram diagnosticados corretamente utilizando-se EBUS-TBNA. Esse grupo incluiu aqueles diagnosticados com sarcoidose ou tuberculose, bem como aqueles nos quais a citologia foi classificada como maligna (verdadeiro positivo) ou benigna (verdadeiro negativo). A Figura 1 detalha a distribuição dos diagnósticos finais.

Dos 50 pacientes que receberam diagnóstico final de sarcoidose, 43 (86%) foram diagnosticados por EBUS-TBNA, assim como o foram 14 (74%) dos 19 pacientes que receberam diagnóstico final de tuberculose. No grupo sarcoidose e tuberculose, quando considerados esses 69 casos em conjunto (como a categoria doença granulomatosa benigna), EBUS-TBNA apresentou acurácia diagnóstica de 83%. Entre os 159 pacientes analisados, o diagnóstico final foi de malignidade em 43. In 33 (77%) desses pacientes, o diagnóstico baseou-se nos achados de EBUS-TBNA. Entre os 10 pacientes restantes (isto é, os 23% que não foram diagnosticados por EBUS-TBNA), houve

sete casos de malignidade pulmonar, dois casos de malignidade hematológica (plasmocitoma e linfoma, respectivamente) e um caso de câncer de esôfago. Portanto, para malignidade, EBUS-TBNA apresentou valor preditivo negativo de 92% e acurácia de 94%. A distribuição dos diagnósticos finais e a acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA para cada um deles estão detalhadas na Tabela 1. A acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA se mostrou semelhante para patologias benignas e malignas ( $p = 0,39$ ). Não ocorreu nenhuma complicação grave (que tenha exigido a interrupção precoce do procedimento) durante o uso de EBUS-TBNA.

**Tabela 1.** Diagnósticos finais e acurácia diagnóstica da punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico.

Tipo de doença	Diagnóstico final	Diagnóstico definitivo por EBUS-TBNA
	n	n (%)
Maligna	43	33 (77)
Câncer de pulmão não pequenas células	32	26 (81)
Câncer de pulmão de pequenas células	7	6 (86)
Outra <sup>a</sup>	4	1 (25)
Benigna	72	59 (82)
Sarcoidose	50	43 (86)
Tuberculose	19	14 (74)
Outra <sup>b</sup>	3	2 (67)

EBUS-TBNA: *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico).

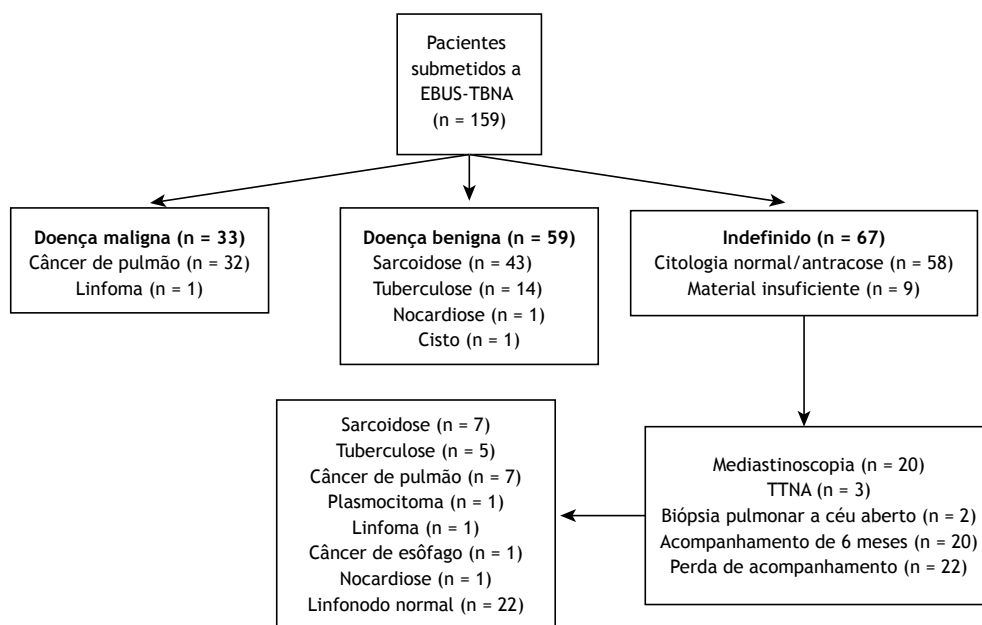
<sup>a</sup>Linfoma (n = 2); plasmocitoma (n = 1); e câncer de esôfago (n = 1). <sup>b</sup>Nocardiose (n = 2); e cisto (n = 1).

Quando analisados fatores que poderiam interferir na acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA, nem idade nem sexo mostraram ter esse efeito ( $p = 0,05$  e  $p = 0,43$ , respectivamente). O número e o tamanho dos linfonodos detectados por EBUS-TBNA estão detalhados na Tabela 2. Na presença de linfonodos mediastinais (N2) aumentados, a probabilidade de obtenção do diagnóstico por EBUS-TBNA aumentou significativamente ( $p = 0,013$ ). O aumento de linfonodos hilares não teve esse efeito ( $p = 0,065$ ). A análise ROC, realizada para avaliar a contribuição do tamanho linfonodal para a probabilidade diagnóstica, revelou que, para obtenção do diagnóstico de doença granulomatosa ou malignidade com base em EBUS-TBNA, o achado de linfonodos com diâmetro  $\geq 16,5$  mm no menor eixo apresentou sensibilidade de 60% e especificidade de 76% (Figura 2). Para esse valor de corte, o valor preditivo positivo foi de 71%, o valor preditivo negativo, de 66%, e a área sob a curva, de 0,728. Quando utilizado esse

**Tabela 2.** Número e tamanho dos linfonodos detectados por ultrassom endobrônquico.

Linfonodo	n	Diâmetro no menor eixo mm <sup>a</sup>
2R	4	8,25 (5-35)
2L	0	
4R	55	14,5 (5-41)
4L	19	10,1 (4-50)
7	101	17 (3-42)
10R ou 11R	45	14 (6-35)
10L ou 11L	57	15 (4-45)
Total	281	

<sup>a</sup>Valores expressos em mediana (mín-máx).



**Figura 1.** Diagrama de fluxo dos diagnósticos feitos por punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico e por outros métodos. EBUS-TBNA: *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico), TTNA: *transthoracic needle aspiration* (punção aspirativa transtorácica por agulha).

valor de corte para tamanho linfonodal, a acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA foi de 69% ( $p < 0,001$ ).

## DISCUSSÃO

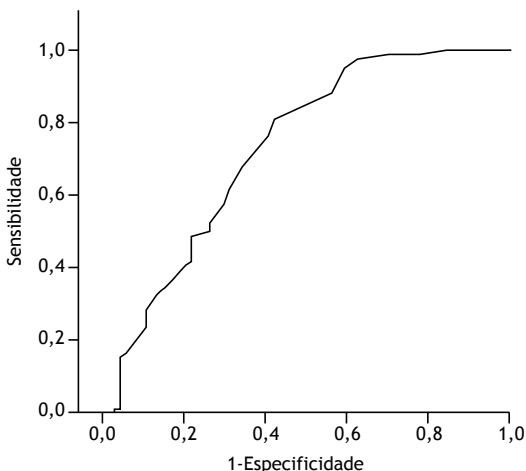
Embora EBUS-TBNA seja um novo método, seu uso no diagnóstico e estadiamento das doenças pulmonares vem sendo cada vez mais difundido. Com EBUS-TBNA, é possível puncionar uma lesão enquanto a mesma está sendo exibida pela sonda do ultrassom. Esse método tem sido utilizado para o estadiamento do câncer de pulmão. Também foi demonstrado que ele é diagnóstico para doenças pulmonares benignas.<sup>(3-7)</sup> No presente estudo, verificamos que a acurácia diagnóstica global de EBUS-TBNA (independentemente da etiologia) foi de 83%. De forma semelhante, Choi et al.<sup>(8)</sup> relataram que EBUS-TBNA apresentou acurácia diagnóstica global de 83,9%. Avaliando nossos casos ao longo dos últimos quatro anos, verificamos que EBUS-TBNA tem sido bem tolerada e tem provado ser um método diagnóstico confiável e com poucas complicações. O propósito do presente estudo foi compartilhar nossa experiência sobre o valor diagnóstico de EBUS-TBNA.

No diagnóstico de sarcoidose, EBUS-TBNA é frequentemente utilizada, pois pode evitar a necessidade de TBNA convencional ou, em alguns casos, de mediastinoscopia.<sup>(4,5,9)</sup> O uso de EBUS-TBNA garante que a amostra foi colhida dos linfonodos alvo. É aí que reside sua superioridade em relação à TBNA convencional.<sup>(10,11)</sup> Além disso, EBUS-TBNA não é tão invasiva quanto a mediastinoscopia. Diversos níveis de acurácia diagnóstica na sarcoidose já foram relatados para EBUS-TBNA. Uma recente meta-análise demonstrou que a acurácia diagnóstica relatada de EBUS-TBNA na sarcoidose variou de 54% a 93%.<sup>(6)</sup> Em nosso estudo, esse nível foi de 86%, o que está de acordo com os achados de outros estudos na literatura. Navani et al.<sup>(12)</sup> avaliaram pacientes com suspeita de sarcoidose

utilizando EBUS-TBNA e relataram uma acurácia diagnóstica de 88%. Quando os mesmos pacientes foram submetidos a biópsia pulmonar transbrônquica, biópsia de mucosa e LBA via broncoscopia padrão, a acurácia diagnóstica aumentou para 93%. A variabilidade dos níveis relatados de acurácia diagnóstica entre os estudos poderia refletir o nível de experiência do pneumologista que realizou EBUS-TBNA ou o do patologista, bem como a diferença entre estudos em que foi realizada citopatologia rápida no local e aqueles em que a mesma não foi realizada.

Em outra doença benigna, a tuberculose, EBUS-TBNA também é utilizada como método diagnóstico. Sun et al.<sup>(7)</sup> e Cetinkaya et al.<sup>(13)</sup> relataram a sensibilidade de EBUS-TBNA na tuberculose como sendo de 85% e 79%, respectivamente,<sup>(7,13)</sup> enquanto a encontrada no presente estudo foi de 74%. A acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA é menor para tuberculose do que para sarcoidose, e a TBNA convencional apresenta acurácia diagnóstica de 65% para tuberculose.<sup>(14)</sup> Ren et al.<sup>(15)</sup> verificaram que, em pacientes com suspeita de linfadenite tuberculosa mediastínica, a broncoscopia padrão apresentou sensibilidade de 18,1% e especificidade de 100%. Quando os autores adicionaram EBUS-TBNA à broncoscopia padrão, esses valores subiram para 80% e 92,3%, respectivamente.<sup>(15)</sup> Portanto, EBUS-TBNA parece contribuir para a acurácia diagnóstica em pacientes com linfadenite tuberculosa e aumento dos linfonodos mediastinais. No presente estudo, também verificamos que a acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA foi menor para tuberculose do que para sarcoidose. A necrose proeminente na tuberculose paucibacilar poderia explicar esse achado. Dhooria et al.<sup>(16)</sup> relataram que se pode distinguir entre tuberculose e sarcoidose com base em imagens de EBUS. Por conseguinte, quando combinadas com teste tuberculínico positivo, a ecotextura heterogênea da estrutura interna ou a aparência necrótica visualizada por EBUS podem diagnosticar tuberculose com especificidade de 98% e valor preditivo positivo de 91%.<sup>(16)</sup>

Um estudo recente relatou que EBUS-TBNA apresenta acurácia diagnóstica de 93,9% para malignidade,<sup>(8)</sup> enquanto no presente estudo a mesma foi de apenas 77%. Esse mesmo estudo relatou que a acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA foi maior para doenças malignas do que para doenças benignas (93,9% vs. 70,6%,  $p < 0,001$ ). Em nosso estudo, a acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA para distúrbios granulomatosos benignos não foi significativamente diferente daquela observada para doenças malignas (83% vs. 77%,  $p > 0,05$ ). Memoli et al.<sup>(17)</sup> mostraram que o aumento do tamanho linfonodal apoia o diagnóstico de malignidade baseado em EBUS. Abu-Hijleh et al.<sup>(18)</sup> sugeriram que o tamanho linfonodal tem pouco efeito sobre a acurácia diagnóstica e a sensibilidade de EBUS-TBNA. Em contraste, quando o tamanho linfonodal excede 20 mm, o valor preditivo negativo diminui. Esses autores verificaram que amostras colhidas de linfonodos  $\geq 20$  mm de tamanho sempre continham material suficiente para análise. Os mesmos autores relataram que



**Figura 2.** Análise da curva ROC: quando utilizado valor de corte para tamanho linfonodal (diâmetro no menor eixo) de 16,5 mm, a sensibilidade e a especificidade do ultrassom endobrônquico (para diagnóstico de doença granulomatosa ou malignidade) foram de 76% e 60%, respectivamente. Segmentos diagonais são produzidos por traços.

punções dos linfonodos 4R, 4L, 7, 10/11R e 10/11L não diferiram quanto à acurácia diagnóstica.<sup>(18)</sup> Tedde et al.<sup>(19)</sup> mostraram que a identificação de linfadenopatia em múltiplos linfonodos e punção de linfonodos subcarinais proporciona maior rendimento diagnóstico em EBUS-TBNA. Esses autores relataram que EBUS-TBNA apresenta acurácia diagnóstica de 57% para malignidade. No presente estudo, os linfonodos com diâmetro  $\geq 16,5$  mm no menor eixo se mostraram mais diagnósticos na avaliação histopatológica do que aqueles com diâmetros menores. Também verificamos que a acurácia diagnóstica de EBUS-TBNA foi melhor quando havia aumento dos linfonodos mediastinais do que quando havia aumento dos linfonodos hilares. Em um estudo realizado por Cetinkaya et al.,<sup>(20)</sup> a sensibilidade de EBUS-TBNA foi menor na região do linfonodo 4L do que nas dos outros linfonodos. Os autores relataram que a acurácia diagnóstica global de EBUS-TBNA não foi afetada pelo número de linfonodos puncionados, número de vezes que uma região linfonodal foi puncionada ou tamanho dos linfonodos.<sup>(20)</sup>

Em nossa amostra, observamos que EBUS-TBNA provocou apenas complicações menores, como hipóxia

leve, taquicardia e pequena hemorragia. Nenhuma dessas complicações alterou o curso do procedimento ou levou a tratamento adicional ou hospitalização. Podemos, portanto, afirmar que o procedimento pode ser utilizado com segurança em todas as faixas etárias adultas. Estudos semelhantes na literatura também relataram que EBUS-TBNA é segura e não causa complicações graves.<sup>(8,20-23)</sup>

Em conclusão, EBUS-TBNA é um método comprovado no diagnóstico e estadiamento de malignidade. A acurácia diagnóstica desse método também é alta em patologias benignas como sarcoidose e tuberculose. É um método bem tolerado e minimamente invasivo, com baixa taxa de complicações e alta acurácia diagnóstica. O uso de EBUS-TBNA deve ser incentivado como o procedimento de escolha para patologias pulmonares mediastinais e hilares, devido à redução significativa da necessidade de mediastinoscopia.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Sr. David Chapman a revisão linguística do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- Ziegler K, Sanft C, Semsch B, Friedrich M, Gregor M, Riecken EO. Endosonography is superior to computed tomography in staging tumors of the esophagus and cardia. *Gastroenterology*. 1988;94(Suppl):A517.
- Herth F, Ernst A, Schulz M, Becker H. Endobronchial ultrasound reliably differentiates between airway infiltration and compression by tumor. *Chest*. 2003;123(2):458-62. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.2.458>
- Silvestri GA, Gonzales AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, 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 Suppl):e211S-50S.
- Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Descheppe E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 304(20): 2245-52. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1705>
- Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(6):1393-400.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.037>
- Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2012;106(6):883-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.02.014>
- Sun J, Teng J, Yang H, Li Z, Zhang J, Zhao H, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculosis. *Ann Thorac Surg*. 2013; 96(6):2021-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.005>
- Choi YR, An JY, Kim MK, Han HS, Lee KH, Kim S, et al. The diagnostic efficacy and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration as an initial diagnostic tool. *Korean J Intern Med*. 2013;28(6):660-7. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2013.28.6.660>
- Yasufuku K. Current clinical applications of endobronchial ultrasound. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(4):491-8. <http://dx.doi.org/10.1586/ers.10.39>
- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*. 2004;126(1):122-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.1.122>
- Herth FJ, Eberhardt R, Vilman P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax*. 2006;61(9):795-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.047829>
- Navani N, Booth HL, Kocjan G, Falzon M, Capitano A, Brown JM, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology*. 2011;16(3):467-72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.01933.x>
- Cetinkaya E, Gunluoglu G, Ozgul A, Gunluoglu MZ, Ozgul G, Seyhan EC, et al. Value of real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Ann Thorac Med*. 2011;6(2):77-81. <http://dx.doi.org/10.4103/1817-1737.78422>
- Cetinkaya E, Yildiz P, Altin S, Yilmaz V. Diagnostic value of transbronchial needle aspiration by Wang 22-gauge cytology needle in intrathoracic lymphadenopathy. *Chest*. 2004; 125(2):527-31. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.2.527>
- Ren S, Zhang Z, Jiang H, Wu C, Liu J, Liang L, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques enhanced the diagnosis yields of pulmonary tuberculosis patients with lymphadenopathy. *Panminerva Med*. 2013;55(4):363-70.
- Hooria S, Agarwal R, Aggarwal AN, Bal A, Gupta N, Gupta D. Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: a study of 165 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(2):662-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.01.028>
- Memoli JS, El-Bayoumi E, Pastis NJ, Tanner NT, Gomez M, Huggins JT, et al. Using endobronchial ultrasound features to predict lymph node metastasis in patients with lung cancer. *Chest*. 2011;140(6):1550-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0252>
- Abu-Hijleh M, El-Sameed Y, Eldridge K, Vadia E, Chiu H, Dreyfuss Z, et al. Linear probe endobronchial ultrasound bronchoscopy with guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in the evaluation of mediastinal and hilar pathology: introducing the procedure to a teaching institution. *Lung*. 2013;191(1):109-15. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-012-9439-z>
- Tedde ML, Figueiredo VR, Terra RM, Minamoto H, Jatene FB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of mediastinal lymphadenopathy: initial experience in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):33-40.
- Cetinkaya E, Ozgul MA, Tutar N, Ozgul G, Cam E, Bilaceroglu S. The diagnostic utility of real-time EBUS-TBNA for hilar and mediastinal lymph nodes in conventional TBNA negative patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20(2):106-12. <http://dx.doi.org/10.5761/atcs.0a.12.02072>
- Gurioli C, Ravaglia C, Romagnoli M, Casoni G, Tomassetti S, Nanni O, et al. EBUS-TBNA in mediastinal/hilar lymphadenopathies and/or masses: an Italian case series. *Clin Respir J*. 2012;6(1):3-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1752-699X.2010.00232.x>
- Varela-Lema L, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Exp Respir J*. 2009;33(5):1156-64. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00097908>
- Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45(8):1389-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.043>