

Endobronhialna ultrazvočna preiskava v diagnostiki in zdravljenju mediastinalnih sprememb

Endobronchial ultrasound for the diagnosis and treatment of mediastinal lesions

Aleš Rozman, Mateja Marc Malovrh, Katarina Osolnik, Luka Camlek, Nadja Triller

KOPA Bolnišnica Golnik,
Golnik 36, 4204 Golnik

Korespondenca/ Correspondence:

Aleš Rozman, KOPA
Bolnišnica Golnik
T: 041 313 811
E: ales.rozman@klinika-
golnik.si

Ključne besede:

biopsija, bronhoskopija,
mediastinalni staging,
pljučni rak, varnost

Key words:

bronchoscopy, biopsy,
lung cancer, mediastinal
staging, safety

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 106–113

Prispelo: 04. maj 2010,
Sprejeto: 16. sept. 2010

Izvilleček

Bronhoskop s konveksno ultrazvočno sondo je v kombinaciji s perbronhialno igelno biopsijo relativno nova, minimalno invazivna metoda, ki jo lahko uporabimo tudi pri ambulantni obravnavi bolnikov. Uporaba je indicirana pri določanju stadija mediastinalnih in hilusnih bezgavk pri bolnikih s pljučnim rakom, pri diagnostiki pljučnih in mediastinalnih tumorjev, pri opredeljevanju mediastinalne limfadenopatije in pri opredeljevanju in praznjenju mediastinalnih cist. Metoda ima veliko diagnostično natančnost, tako da jo postavljamo ob bok invazivnejšim diagnostičnim metodam, hkrati pa bolnikom prinaša manjšo obremenitev in večjo varnost.

Abstract

Bronchoscopy with convex probe ultrasound in combination with transbronchial fine-needle aspiration biopsy is a relatively new, minimally invasive method that can also be used in an outpatient setting. It is indicated for staging of the mediastinal and hilar lymph nodes in patients with lung cancer, for the diagnosis of lung and mediastinal tumors, for the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy and for the diagnosis and aspiration of mediastinal cysts. The method has a high diagnostic accuracy, which makes it comparable to more invasive diagnostic methods. At the same time it is less invasive for patients and offers a better safety profile.

Bronhoskop s konveksno ultrazvočno sondo (EBUS) je relativno nova preiskovalna tehnika, ki omogoča pregled mediastinalnih struktur preko stene sapnika in glavnih bronhov. V kombinaciji s perbronhialno igelno aspiracijsko biopsijo (EBUS–TBNA) predstavlja izredno uporabno orodje za diagnostiko sprememb v mediastinumu in v hilusih pljuč, hkrati pa omogoča tudi nekatere terapevtske posege na tem področju.

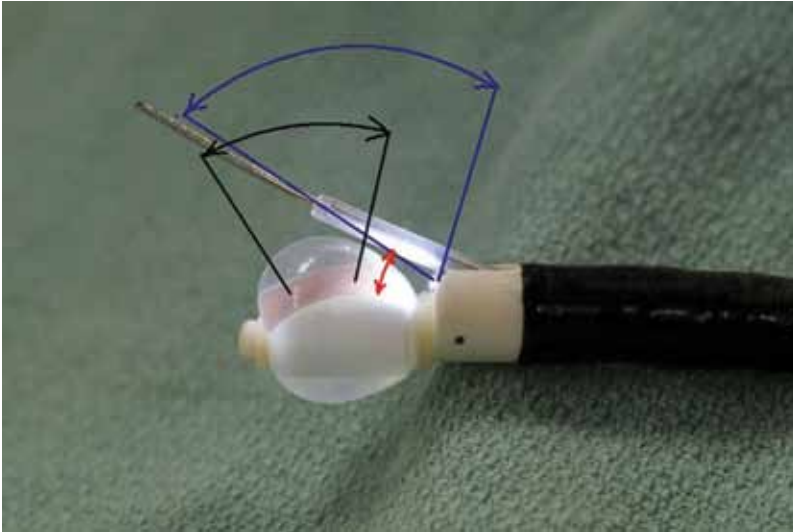
Endobronhialno uporabo ultrazvoka so prvič opisali že leta 1992, vendar pa je bila do komercialno dosegljivega instrumenta z možnostjo punkcij pod nadzorom ultrazvoka še dolga pot in obilica tehničnih izboljšav.^{1,2}

Z uporabo metodo EBUS–TBNA je biopsija sprememb v mediastinumu postala minimalno invazivna preiskovalna metoda z visoko diagnostično vrednostjo. V bolnišnici Golnik smo bronhoskop EBUS s konveksno sondo (BF-UC 160F Olympus, Tokio, Japonska) v klinično prakso začeli

uvajati leta 2006, medtem ko imamo izkušnje z endobronhialnim ultrazvokom že od leta 2003.³

Opis instrumenta

Bronhoskop EBUS je upogljiv bronhoskop, ki ima na distalni konici sondo s statičnimi piezoelektričnimi pretvorniki (transducerji), poravnanimi vzdolž konveksitete. Ultrazvočna slika pokriva kot 50° vzdolž dolge osi bronhoskopa, in sicer pravokotno na glede na dolgo os instrumenta (Slika 1). Okno vidljivosti omogoča uporabo punkcijske igle, tako da njeno konico med punkcijo v celoti vidimo z ultrazvokom. S frekvenco 7,5 MHz ultrazvok dobro prodira v okolno tkivo in hkrati omogoča dobro aksialno in lateralno ločljivost ultrazvočne slike. Zasnova sonde dovoljuje uporabo dopplerske funkcije, s katero si pomagamo pri razločevanju tkivnih in žilnih struktur (Slika 2). Med preiskavo moramo konico bronhosko-



Slika 1: Prikaz konice bronhoskopa s konveksno ultrazvočno sondo. Črna: kot vidljivosti ultrazvoka, modra: kot optične vidljivosti, rdeča: kot izstopišča punkcijske igle.

pa nasloniti na steno dihalne poti, stik in s tem vidljivost pa izboljšamo s pomočjo balončka, ki ga navlečemo preko sonde in ga napolnimo s tekočino (Slika 1).

Hkrati z ultrazvočno sliko lahko spremljamo tudi endobronhialno živo sliko v beli svetlobi. Smer pogleda tvori kot 35° z dolgo osjo bronhoskopa v smer izhoda punkcijske igle, širina vidnega polja pa je 80° (Slika 1). Poševna optika, ki je kompromis med distalno konico z ultrazvočno sondo in kotom izhoda igle za perbronhialno punkcijo, zahteva nekaj dodatne spretnosti bronhoskopista pri uvajanju instrumenta in pri pregledu dihalne poti.

Delovni kanal bronhoskopa ima premer 2,0 mm, kar ustreza posebej zasnovani punkcijski igli (NA-201 SX-4022, Olympus) dimenzij 22 G z dolžino konice 40 mm (Sli-

Slika 2: Ultrazvočna slika punkcije bezgavke v regiji 4L (igla v bezgavki) z ascendentno aorto v ozadju.



ka 1). Med punkcijo igla, ki izhaja iz instrumenta pod kotom 20° , preдре steno dihalne poti točno na mestu, kjer izgine iz kota optične vidljivosti in preide v domet ultrazvočne slike.

Ultrazvočno sliko spremljamo na zaslonu s pomočjo ultrazvočnega procesorja. Sliko je moč zaustaviti in izmeriti premere, obsege in površine struktur na sliki. Sliko ali film lahko shranimo v digitalni obliki za kasnejšo analizo. Globina slike je nastavljiva od 2 do 24 cm, v pomičnem oknu pa lahko vključimo tudi barvni dopplerski ultrazvok.

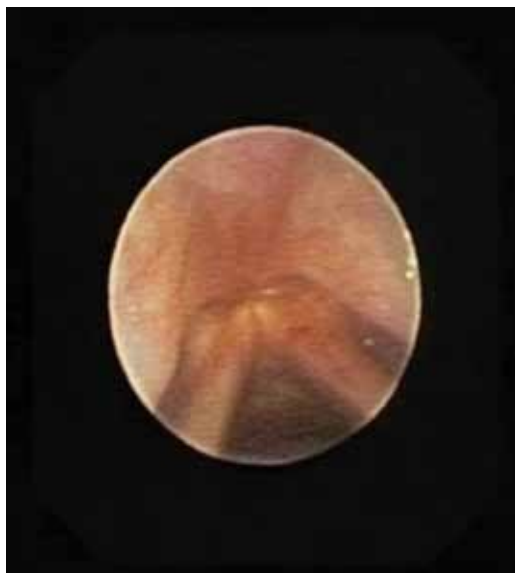
Punkcijska igla se po dimenzijah ujema z instrumentom, varnostni mehanizmi pri nastavitvi pa preprečujejo poškodbo instrumenta s konico igle. Notranje vodilo, ki ga odstranimo med punkcijo, ko je igla že v tkivu, preprečuje kontaminacijo iz delovnega kanala instrumenta ali iz endobronhialne vsebine. Konica igle je obdelana tako, da je dobro vidna z ultrazvokom in jo med punkcijo ves čas nadzorujemo.

Opis tehnike

Preiskavo lahko opravljamo tudi pri ambulantnih bolnikih. Potrebna je lokalna anestezija, v večini primerov pa tudi sedacija bolnika. Sedirani bolnik manj kašlja in je bolj umirjen, zdravnik pa preiskavo opravi hitreje in natančneje. Bronhoskop EBUS lahko uvedemo preko nosu, kar pa zaradi togega distalnega dela (ultrazvočna sonda) in večjega premera instrumenta (6,9 mm) ne uspe vedno, zato v teh primerih instrument uvajamo skozi usta ob zaščiti z ustnikom. Če za uvajanje uporabljamo endobronhialni tubus, moramo izbrati tubus s premerom vsaj 8 mm. Zavedati se moramo, da tubus zadržuje bronhoskop v središčni legi, zato je otežen stik s steno sapnika, predvsem v zgornji polovici, tako da je punkcija bezgavk v regijah 2L in 2R po Mountainu skoraj nemogoča.⁴

Pri uvajanju instrumenta moramo upoštevati, da zaradi 35-stopinjskega kota optike konice z ultrazvočno sondo ne vidimo. Pazljivi moramo biti pri uvajanju bronhoskopa skozi prehod med glasilkama, da ne poškodujemo struktur grla. Konica instrumenta je v pravi legi, ko vidimo le sprednji kot med

Slika 3: Bronhoskop uvajamo med glasilkama tako, da vidimo le sprednji kot.



glasilkama, ki morata biti pri prehodu razprti (Slika 3).

Ultrazvočno vidljivost mediastinalnih struktur si zagotovimo z upogibom instrumenta in s prislanjanjem vrha bronhoskopa na steno dihalne poti. Vidljivost izboljšamo z uporabo s tekočino napolnjenega balončka na sondi, ki omogoči boljši stik vrha bronhoskopa s steno dihalne poti.

Ko določimo mesto punkcije, uvedemo punkcijsko iglo pod nadzorom ultrazvoka v spremembo, s čimer lahko poleg citološkega vzorca pridobimo tudi stebriček tkiva za histološki pregled.

Slika 4: Mediastinalna bezgavka z manjšim zasevkom.



Uporaba

Preiskovalno metodo EBUS-TBNA uporabljamo pri določanju razširjenosti pljučnega raka, zasetosti mediastinalnih in hilusnih bezgavk s tumorskimi celicami ter v diagnostiki pljučnih in mediastinalnih tumorjev. Metoda je uporabna pri opredeljevanju mediastinalne limfadenopatije pa tudi pri opredeljevanju in praznjenju mediastinalnih cist.

Določanje stadija bezgavk pri pljučnem raku

Natančna določitev stadija mediastinalnih bezgavk je ključnega pomena pri odločanju o načinu zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. Z metodo EBUS-TBNA so za punkcijo dosegljive bezgavke na mestih 1, 2L/2R, 4L/4R, 7, 10L/10R, 11L/11R, deloma na mestu 12L/12R in včasih v aorto-pulmonalnem oknu na mestu 5. Mountainove klasifikacije.⁴ Bezgavke vzorčimo sistematično od mest s potencialnim stadijem N3 proti N2 in, če je potrebno, še N1. Na ta način se izognemo morebitni kontaminaciji s tumorskimi celicami iz predhodne punkcije in precenjevanju stadija bolezni.

Citološka potrditev stadija je potrebna, ker računalniška tomografija (CT) in pozitrionska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET-CT) nista zadosti natančni pri določanju stadija pljučnega raka. Občutljivost CT za določanje stadija mediastinalnih bezgavk je 51 %, specifičnost pa 86 %, kar pomeni, da je na osnovi obstoječe prevalence 25 % bolnikov neustrezno triažiranih na kirurško zdravljenje, medtem ko je natančnost PET le skromno boljša: 74 %, 85 % in 18 %.⁵ Specifičnost metode EBUS-TBNA za tumorsko infiltrirane mediastinalne bezgavke je 100 %, medtem ko je občutljivost približno 90 %.⁶

Pri določanju stadija pljučnega raka moramo z metodo EBUS-TBNA vzorčiti predvsem bezgavke, ki so po izsledkih preiskav CT ali/in PET pozitivne zaradi nizkih pozitivnih napovednih vrednosti pri obeh.^{7,8} Natančnost metode EBUS-TBNA pri določanju stadija pljučnega raka (93 %) lahko v metaanalizah primerjamo z invazivnejšo

Slika 5: Normalen izgled zadnje stene sapnika.



cervikalno mediastinoskopijo (91 %), medtem ko je bila v neposredni primerjavi natančnost metode EBUS-TBNA nekoliko nižja – 91 % v primerjavi s cervikalno mediastinokopijo (94 %).^{6,9} Vzrok za to je verjetno način vzorčenja. Pri mediastinoskopiji je namreč vzorec cela bezgavka, pri metodi EBUS-TBNA pa le punktirani del bezgavke. V primeru, da ima bezgavka mikro zasevke, ki bezgavke še ne preraščajo v celoti, lahko vzorčimo v zdravem delu in dobimo lažno negativen rezultat (Slika 4). Zato moramo pri bezgavkah, ki so po izidih CT ali/in PET pozitivne in z metodo EBUS-TBNA negativne, pred morebitno radikalno operacijo stadij določiti še kirurško.¹⁰

Slika 6: Metoda EBUS-TBNA pri tumorju požiralnika z začetnim vraščanjem v zadnjo steno sapnika (igla v tumorju) pri istem bolniku kot na Sliki 5.



Dodatna uporaba gastroskopa z ultrazvočno sondo (EUS) in vzorčenje bezgavk na mestih 8 in 9 ter vzorčenje leve nadledvične žleze so endoskopsko določanje stadija močno približali natančnosti kirurških metod.^{11,12,13,14,15} Pred kirurškimi tehnikami ima endoskopska diagnostika celo rahlo prednost na področju ponovnega določanja stadija mediastinalnih bezgavk (t. i. re-staginga) po neoadjuvantni kemoterapiji.¹⁶

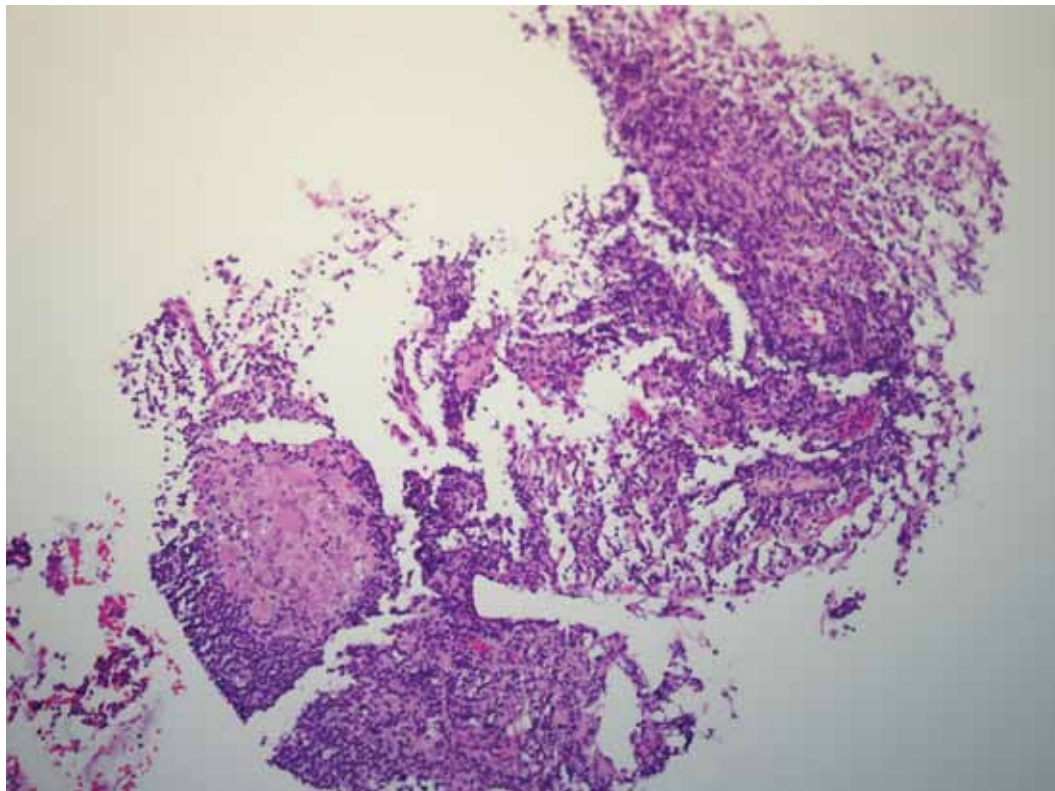
Diagnostika pljučnih in mediastinalnih tumorjev

Nekatere pljučne in mediastinalne tumorje lahko diagnosticiramo s pomočjo metode EBUS-TBNA pod pogojem, da jih lahko dosežemo iz centralnih dihalnih poti s punkcijsko iglo.^{17,18,19} Z metodo EBUS-TBNA lahko identificiramo strukture srednjega in zadnjega mediastinuma, perihilarnih področij in pljučnega parenhima, ki obdajajo centralne dihalne poti ter so znotraj dosega puncijske igle (40 mm).

Pri centralno ležečih parenhimskih tumorjih pljuč brez endoluminalnih sprememb lahko z metodo EBUS prepoznamo in odvzamemo vzorce sprememb. Poseg je dobra alternativa CT-vodeni punkciji in ostalim invazivnejšim diagnostičnim metodam.¹⁷ Metodo EBUS-TBNA uporabimo, če hitri patološki pregled biopsijskih vzorcev, ki smo jih pridobili s klasično perbronhialno punkcijo, ni bil diagnostičen, z običajnim diagnostično tehniko pa ne moremo drugače priti do reprezentativnega vzorca.²⁰ Diagnostična natančnost za spremembe, ki so v neposredni bližini centralnih dihalnih poti, je več kot 90 %, z ultrazvočno preiskavo pa lahko ocenimo tudi morebitno invazijo tumorja v mediastinalne strukture.^{18,21} Zaradi nizke negativne napovedne vrednosti moramo negativne izvide z metodo EBUS-TBNA potrditi še z drugimi diagnostičnimi metodami.²²

Z metodo EBUS-TBNA lahko diagnosticiramo tumor ščitnice ali požiralnika v zgornjem delu, sama metoda pa je pomembnejša pri določanju stadija (Slika 5, Slika 6).²³ Natančneje kot s CT ali z EUS si prikažemo morebitno vraščanje v zadnjo steno sapnika in s tem neoperabilnost tumorja.²⁴

Slika 7: Stebriček limfnega tkiva z epitelno-celičnim granulomom brez nekroze, pridobljen z metodo EBUS-TBNA (barvanje HE).

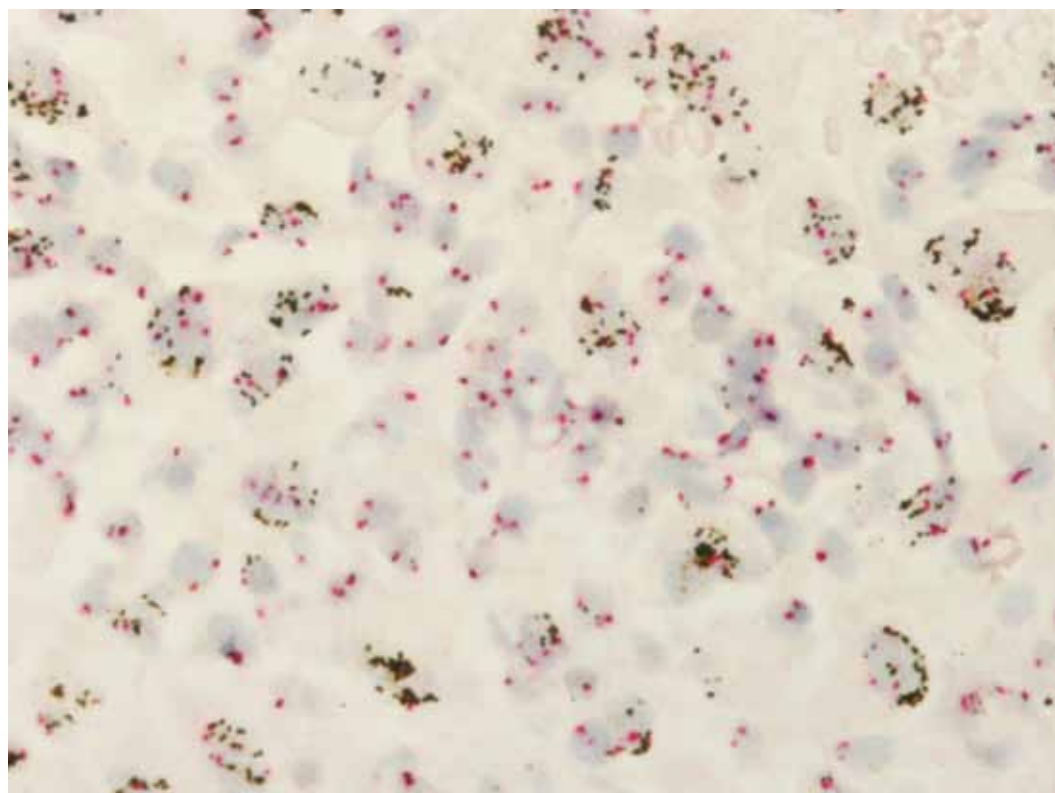


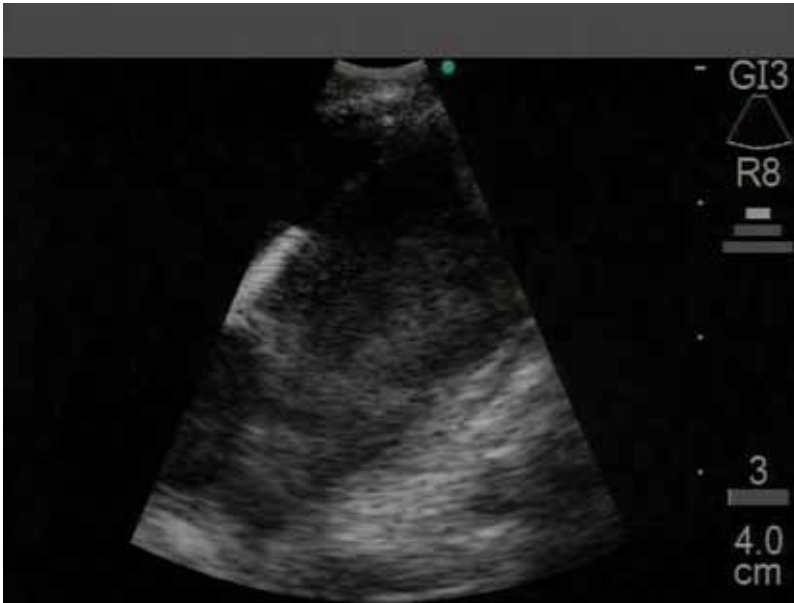
Diagnostika mediastinalne limfadenopatije

Čeprav metodo EBUS-TBNA večinoma uporabljamo v invazivnem določanju stadi-

ja mediastinalnih in hilarnih bezgavk, lahko metodo koristno uporabimo tudi v diagnostiki neopredeljenih mediastinalnih limfadenopatij.²⁵ S punkcijsko iglo premera 22G, ki jo uporabljamo skupaj z bronhoskopom,

Slika 8: Nedrobnocelični pljučni karcinom s pomnožitvijo gena za EGFR: črne točke – gen za EGFR, rdeče točke – centromer kromosoma 7 (srebritvena *in situ* hibridizacija, SISH). Vzorec smo pridobili z metodo EBUS-TBNA.





Slika 9: Aspiracija obsežne bronhogene mediastinalne ciste pri mlajši bolnici.

lahko biopsiramo stebriček tkiva bezgavke za histopatološki pregled (Slika 7). Na ta način lahko diagnosticiramo sarkoidozo in limfom.^{26,27} Pri diagnostiki sarkoidoze se z metodo EBUS-TBNA ob diferencialnodia-gnostični možnosti limfoproliferativne bo-lezni lahko izognemo bolj invazivnim preiskavam, ki imajo večje tveganje za zaplete. Občutljivost EBUS-TBNA je z najdbo nekazeozne granulomatozne limfadenopatije ob ustrezni klinični sliki za sarkoidozo 83–93 %.^{26,28,29} Metoda EBUS-TBNA ima večjo občutljivost, kot klasična transbronhialna igelna aspiracijska biopsija s »histološko« iglo premera 19G.³⁰ Metoda EBUS-TBNA pa je bolj natančna pri diagnostiki sarkoidoze tudi v primerjavi s transbronhialno pljučno biopsijo in z bronhoalveolnim izpirkom (BAI), predvsem v radiološkem stadiju I, ko je invazivna diagnostika v tem stadiju indicirana.³¹

Pomoč pri načrtovanju zdravljenja pljučnih malignomov

S punkcijo mediastinalne bezgavke ali tumorja lahko pridobimo stebriček tumorskega tkiva in s tem vzorec za histološko preiskavo, na katerem lahko opravimo molekularno diagnostiko (Slika 8). Določanje molekularnih označevalcev na tumorskih celicah postaja vse bolj pomembno za načrtovanje tarčnega zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. V biopsiranem vzorcu

lahko določimo mutacije gena receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR), ki lahko pomembno vplivajo na odločitev o zdravljenju.³² Kakovost vzorca, primerna za določitev mutacij EGFR, je bila prisotna pri 72,2–93,4 % bolnikov s pljučnim rakom in z EBUS-TBNA opravljeno biopsijo zaseženih mediastinalnih bezgavk, opravljeno z metodo EBUS-TBNA.^{33,34}

Vzorci tumorskih celic, pridobljeni iz mediastinalnih bezgavk so uporabni tudi za določanje drugih označevalcev, ki imajo napovedno vrednost za uspešnost posameznega načina sistemskega zdravljenja.³⁵

Punkcija mediastinalne ciste

Kljub temu, da je večina mediastinalnih cist klinično nemih, nekatere povzročajo simptome zaradi pritiska na okolico ter zaradi vnetja ali krvavitve v cisto. Dokončna razrešitev ciste, ki bolniku povzroča težave, je kirurška odstranitev, medtem ko obstajajo tudi poročila o uspešnih alternativnih oblikah zdravljenja, kot so perkutana, transbronhialna ali transezofagealna aspiracija, perkutana aspiracija s sklerozacijo itd. Cisto lahko s pomočjo metode EBUS-TBNA do konca izpraznimo, tako da pride do sprijemanja in obliteracije epitelne obrobe (Slika 9).^{36,37} Metoda EBUS nam omogoči, da mediastinalno cisto hitro prepoznamo, medtem ko uporaba dopplerske tehnike omogoča natančno diferenciacijo od okolnih žil. Metoda je v primerjavi s kirurško razrešitvijo minimalno invazivna, vendar pa se lahko cista po punkciji znova napolni.³⁸

Zapleti

Metoda EBUS-TBNA je relativno varna preiskava, saj do sedaj niso poročali o pomembnejših zapletih.³⁹ Punkcija je v osnovi varnejša od klasične – slepe perbronhialne punkcije, saj uvajanje igle lahko nadzorujemo in se tako izognemo punkciji žilnih struktur. Kljub temu lahko z večanjem števila preiskav pričakujemo podobne zaplete kot pri perbronhialni punkciji: krvavitev, pnevmomediastinum, pnevmotoraks, mediastinitis in bronhospazem. Pomemben zaplet je lahko tudi prenos okužbe s slabo

očiščenim bronhoskopom z bolnika na bolnika ali prenos bakterijske flore iz orofarinksa ter bakteremija pri imunsko oslabiljenem bolniku.⁴⁰ Zaenkrat lahko še vedno rečemo, da je največji zaplet nediagnostična in slabo opravljena preiskava.

Zaključek

Metoda EBUS-TBNA je zanesljiva in varna preiskovalna metoda za diagnostiko sprememb v mediastinumu, hilusih in okolnem pljučnem parenhimu. Z ultrazvočnim pregledom je moč oceniti globino vraščanja tumorja v okoliške strukture in natančneje določiti stadij rakave bolezni. Zaradi natančnosti in minimalne invazivnosti je pričakovati, da bo kombinacija metod EBUS in EUS nadomestila invazivnejše, kirurške preiskovalne metode za diagnostiko in določanje stadija pljučnega raka.

Literatura

- Hurter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax* 1992; 47: 565–567.
- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhahed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004; 126: 122–128.
- Triller N, Kecelj P, Kern I. Bronhoskopska igelna aspiracija povečanih mediastinalnih bezgavk s pomočjo endobronhialnega ultrazvoka. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 19–21.
- Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718–1723.
- Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 178–201.
- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 202–220.
- Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006; 130: 710–8.
- Pozo-Rodriguez F, Martín de Nicolas JL, Sanchez-Nistal MA, Maldonado A, García de Barajas S, Calero-García R, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8348–56.
- Yasufuku K, Quadri M, dePerrot M, Pierre A, Waddell T, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration compared to mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer (abstract). In: Western Thoracic Surgical Association 33rd Annual Meeting. 2007; Santa Ana Pueblo.
- Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, Carroll NR, Buttery RC, van Kralingen K, et al. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes-an international multi-centre experience. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 44–8.
- Vilmann P, Puri R. The complete "medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). *Minerva Med* 2007; 98: 331–8.
- Bodtger U, Vilmann P, Clementsen P, Galvis E, Bach K, Skov BG. Clinical impact of endoscopic ultrasound-fine needle aspiration of left adrenal masses in established or suspected lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1485–9.
- Krasnik M, Vilmann P, Herth F. EUS-FNA and EBUS-TBNA; the pulmonologist's and surgeon's perspective. *Endoscopy* 2006; 38: S105–9.
- Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. 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: 833–9.
- Szlubowski A, Zielinski M, Soja J, Annema JT, Sosnicki W, Jakubiak M, et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging—a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 37: 1175–9.
- Zielinski M, Hauer L, Hauer J, Nabialek T, Szlubowski A, Pankowski J. Non-small-cell lung cancer restaging with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 776–80.
- Eckardt J, Petersen HO, Hakami-Kermani A, Olsen KE, Joergensen OD, Licht PB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of undiagnosed intrathoracic lesions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9: 232–5.
- Nakajima T, Yasufuku K, Fujiwara T, Chiyo M, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrapulmonary lesions. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 985–8.
- Chow A, Oki M, Saka H, Moritani S, Usami N. Metastatic mediastinal lymph node from an unidentified primary papillary thyroid carcinoma diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Intern Med* 2009; 48: 1293–6.
- Lee JE, Kim HY, Lim KY, Lee SH, Lee GK, Lee HS, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2010

21. Vilman P, Annema J, Clementsen P. Endosonography in bronchopulmonary disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 711–28.
22. Tournoy KG, Rintoul TC, van Meerbeeck JP, Carroll NR, Praet M, Buttery RC, et al. EBUS-TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy. *Lung Cancer* 2009; 63: 45–9.
23. Steinfort DP, Irving LB. Endobronchial ultrasound staging of thyroid lesion in cell lung carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58: 128–9.
24. Garrido T, Maluf-Filho F, Sallum RA, Figueiredo VR, Jacomelli M, Tedde M. Endobronchial ultrasound application for diagnosis of tracheobronchial tree invasion by esophageal cancer. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64: 499–504.
25. 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: 122–8.
26. Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJ, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007; 29: 1182–6.
27. Kennedy MP, Jimenez CA, Bruzzi JF, Mhatre AD, Lei X, Giles JF, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Thorax* 2008; 63: 360–5.
28. Garwood S, Judson MA, Silvestri G, Hoda R, Fraig M, Doelken P. Endobronchial ultrasound for diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2007; 132: 1298–304.
29. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Tanaka S, Shimokata T, Kawata Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarkoidosis. *Respirology* 2007; 12: 863–8.
30. Tremblay A, Stather DR, Maceachern P, Khalil M, Field SK. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 340–6.
31. Nakajima T, Yasufuku K, Kurosu K, Takiguchi Y, Fujiwara T, Chiyo M, et al. The role of EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis – comparison with other bronchoscopic diagnostic modalities. *Respir Med* 2009; 103: 1796–800.
32. Nishimura H, Nakajima T, Itakura M, Shingyoji M, Iizasa T, Kimura H. Successful treatment of lung cancer with gefitinib and EGFR mutation status determination using EBUS-TBNA samples in an extremely old patient. *Intern Med* 2009; 48: 1905–7.
33. Nakajima T, Yasufuku K, Suzuki M, Hiroshima K, Kubo R, Mohamed S, et al. Assessment of epidermal growth factor receptor mutation by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Chest* 2007; 132: 597–602.
34. Garcia-Olive I, Monso E, Andreo F, Sanz-Santos J, Taron M, Molina-Vila MA, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for identifying EGFR mutations. *Eur Respir J* 2010; 35: 391–5.
35. Mohamed S, Yasufuku K, Nakajima T, Hiroshima K, Kubo R, Iyoda A, et al. Analysis of cell cycle-related proteins in mediastinal lymph nodes in patients with N2-NSCLC obtained by EBUS-TBNA: relevance to chemotherapy response. *Thorax* 2008; 63: 642–7.
36. Galluccio G, Lucantoni G. Mediastinal bronchogenic cyst's recurrence treated with EBUS-FNA with a long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 627–9.
37. Nakajima T, Yasufuku K, Shibuya K, Fujisawa T. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the treatment of central airway stenosis caused by a mediastinal cyst. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 538–540.
38. Van Beers B, Trigaux JP, Weynants P, Collard JM, Melange M. Foregut cyst of the mediastinum: fluid re-accumulation after transbronchial needle aspiration. *Br J Radiol* 1989; 62: 558–60.
39. Varela-Lema L, Fernandez-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 33: 1156–64.
40. Steinfort DP, Johnson DE, Irving LB. Incidence of bacteraemia following endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Eur Respir J* 2010; 36: 28–32.