

폐암의 진단에서 Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA)의 역할

엄상원

성균관대학교 삼성서울병원 내과

The Role of EBUS-TBNA in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer

Sang-Won Um

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Convex-probe endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (CP-EBUS-TBNA) has emerged as a new diagnostic modality that allows ultrasound-guided, real-time needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. Mediastinoscopy has been the reference standard for neoplastic staging in the mediastinum, but it is invasive and requires general anesthesia. Considering recent prospective studies and clinical guidelines, a needle technique such as EBUS-TBNA and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) should be performed first for the mediastinal nodal staging of non-small lung cancer. Combining EBUS-TBNA and EUS-FNA will replace more invasive methods such as mediastinoscopy. CP-EBUS-TBNA can also be used for the restaging after neoadjuvant therapy, the diagnosis of recurrent lung cancer and central lung parenchymal lesion which abuts trachea or bronchi. In the era of personalized medicine, good-quality and sufficient tissues need to be obtained for the molecular testing and treatment guidance. EBUS-TBNA has the ability to obtain satisfactory material for the detection of EGFR mutation, KRAS mutation, and EML-ALK fusion gene.

Key Words: Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration; Lung Neoplasms; Mediastinum; Lymph node; Neoplasm Metastasis

Correspondence to: Sang-Won Um
우135-710, 서울시 강남구 일원로 81,
삼성서울병원 내과
Division of Pulmonary and Critical Care
Medicine, Department of Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan
University School of Medicine, 81 Irwon-ro,
Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3429
Fax: +82-2-3410-3849
E-mail: sangwonum@skku.edu

Received 1 November 2013

Revised 13 January 2014

Accepted 21 January 2014

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

폐암은 전 세계적으로 사망률 1위의 질환이다[1]. 비소세포암(non-small cell lung cancer, NSCLC)에 대한 병리학적 진단 이후, 정확한 종격동 림프절 전이 상태를 평가하는 것은 적절한 치료 방법을 선택하고, 예후를 예측하는 데에 매우 중요하다. 종격동 림프절 전이 상태를 평가하기 위해서, 여러 종류의 비침습적인 영상의학적 평가 방법들이 사용되어 왔다. 그동안 보고된 종격동 림프절 전이 평가에 있어서 흉부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)의 민감도와 특이도를 종합하면 각각 55%와 62%로 만족스럽지 못한 결

과를 보여 주고 있다[2]. 종격동 림프절 전이 평가에 있어서 양전자 방출단층촬영(positron emission tomography, PET)/CT의 민감도와 특이도를 종합하면 각각 81%와 90%로, 흉부 CT보다는 다소 향상된 성적을 보이지만, 역시 위양성 및 위음성률이 높은 문제점을 가지고 있다[2]. 따라서, 최근의 폐암 치료 지침들은 모두 비침습적 검사에서 이상 소견을 보이는 경우 이를 조직 검사를 통해서 확인할 것을 권고하고 있다[2,3].

종격동경(mediastinoscopy) 검사는 전신 마취하에 시술되는 침습적인 시술이며, 최근까지도 종격동 림프절 전이 평가의 표준 시술로 간주되어 왔다. 그동안 보고된 연구 결과를 종합하면 종격동 림

프절 전이 평가에 있어서 종격동경 검사의 민감도와 특이도는 각각 78%와 91%로 알려져 있다[2]. 그러나, 종격동경 검사는 침습적인 시술로, 시술과 관련된 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)이 각각 2%와 0.08%로 알려져 있다[2].

Endorbronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)는 기관지내시경과 초음파를 조합한 시술로 기관지내시경 시술자가 기도뿐만 아니라, 기도 벽, 종격동 및 폐를 기관지내시경 시행 중에 초음파를 통해서 관찰하며, 전용의 세침을 이용해서 조직 검사를 시행하는 시술이다. Endorbronchial ultrasound (EBUS)는 약 5 cm 깊이까지의 기관지 벽, 임파선 및 혈관을 관찰할 수 있으며, CT나 투시검사(fluoroscopy)처럼 시술자가 방사선(radiation)에 노출되는 위험이 없다는 장점이 있다. EBUS에 사용되는 탐색자(probe)에 따라 크게 radial probe EBUS-TBNA (RP-EBUS-TBNA)와 convex probe EBUS-TBNA (CP-EBUS-TBNA)로 나뉘며, RP-EBUS-TBNA가 1990년대 초에 먼저 상용화되었고, CP-EBUS-TBNA는 2000년대 이후 상용화되었다[4]. RP-EBUS-TBNA는 기관지 주위를 360도 관찰할 수 있는 전용의 탐촉자(radial probe)를 사용한다[5]. 먼저 병변이 의심되는 기관지에 탐침을 사용하여 종양을 탐색하고, 이후 탐촉자를 제거하고 확인된 종양에 대해서 기관지내시경 시술에 사용하는 조직 검사 기구(forcep)를 이용하여 조직 검사를 시행하게 된다[5]. 이와 같이 RP-EBUS-TBNA를 이용한 조직 검사는 실시간(real-time)이 아니라는 점이 CP-

EBUS-TBNA와의 가장 큰 차이점이다. 본 종설에서는 CP-EBUS-TBNA의 특징 및 임상 적응증에 대해서 주로 논하기로 하겠다.

본 론

1. Endorbronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration 장비

CP-EBUS는 기관지내시경(XBF-UC260F-OL8, Olympus)의 끝(tip) 부위에 볼록한 모양의 초음파 탐촉자(convex transducer)가 일체형으로 탑재되어 있어서, 기관지내시경의 삽입 방향과 스캔(scan) 방향이 같은 방향이다(Fig. 1A). CP-EBUS에 사용하는 기관지내시경의 외경은 삽입 부위가 6.7 mm, 초음파 끝 부위가 6.9 mm이다. 초음파는 50도의 각도로 관찰 가능하며, 기관지내시경 관찰 가능 각도는 80도이고 관찰 방향은 진행 방향보다 30도 앞쪽이다. 내시경 끝 부위를 직접 기도 벽에 대거나 풍선(balloon)을 식염수로 부풀림으로써 기도 벽 및 주변 구조물을 관찰할 수 있다(Fig. 1B) [6]. 이 시스템은 실시간으로 병변을 관찰하며 시술이 가능하고, EBUS-TBNA 전용 세침이 기관지내시경의 2.0 mm working channel을 통과하여 기관지 벽 및 관심 병변 부위를 찌르는 것을 실시간으로 관찰할 수 있다(Fig. 2A). 시술자는 바늘(needle)을 통해서 조직을 흡입하여 채취하며, 이를 조직학적 진단에 사용한다. 한편 초음파에 함께 탑재된 power doppler mode를 통해서 혈관을 피하여

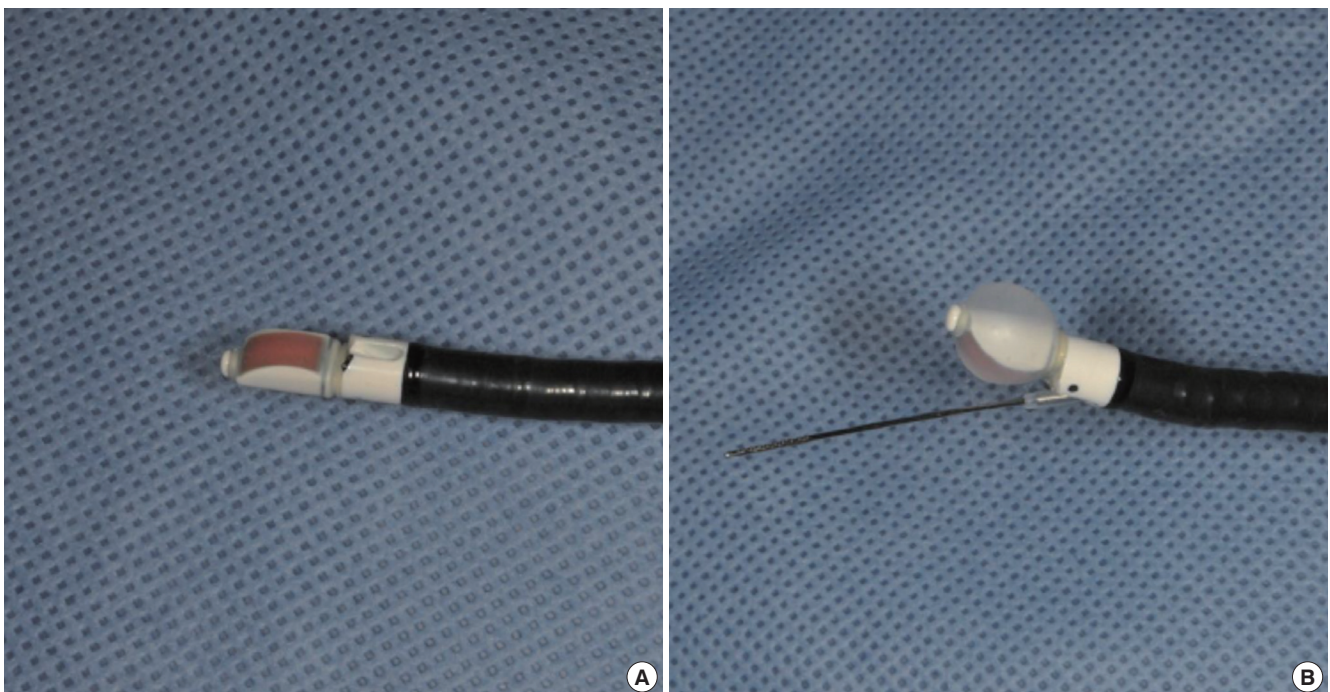


Fig. 1. EBUS bronchoscope and puncture needle. (A) Tip of ultrasound puncture bronchoscope. (B) Inflated balloon with saline and 22-gauge TBNA needle.

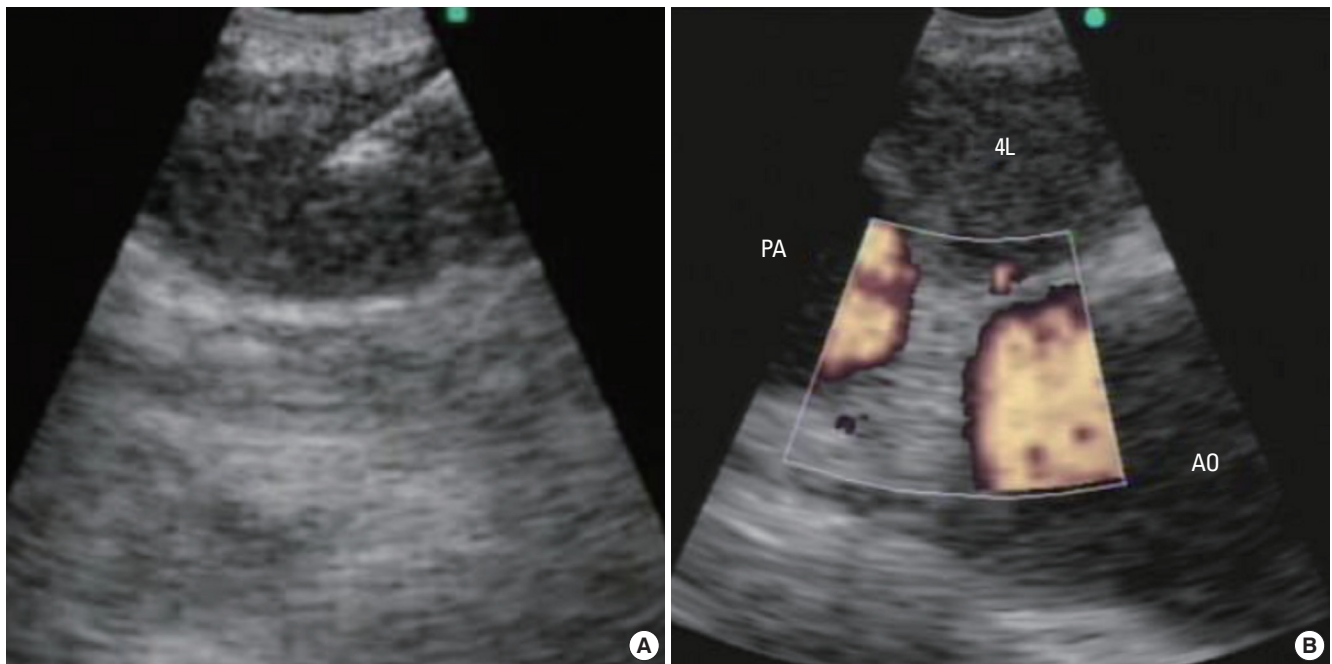


Fig. 2. Ultrasound images of EBUS-TBNA procedures. (A) Linear ultrasound image (needle in the lymph node) is a 50° slice in parallel to the long axis of the bronchoscope. (B) Power Doppler image can differentiate the vascular shadow (PA & AO) from lymph node (4L).

시술이 가능하다(Fig. 2B).

2. Endorbronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration 시술

EBUS-TBNA는 리도케인 흡입 국소 마취 후 미다졸람 정주를 통해서 환자를 진정 상태로 유도한 후 시행하게 된다. 통상의 기관지 내시경을 먼저 시행하여 기도 내의 이상 부위가 있는지를 먼저 확인하고, CP-EBUS를 통해서 중요한 접근 가능한 종격동 및 폐문부 림프절을 좌우 모두 확인한다. CP-EBUS는 #1 (highest mediastinal), #2 (upper paratracheal), #3P (retrotracheal), #4 (lower paratracheal), #7 (subcarinal)의 종격동 림프절에 대한 접근이 가능하며 #10 (hilar) 및 #11 (interlobar) 임파선에 대한 평가 또한 가능하다[6]. 그러나, #5 (AP window), #6 (para-aortic), #8 (paraesophageal) 및 #9 (pulmonary ligament) 림프절에 대해서는 접근이 불가능하다. EBUS를 통해서 확인된 림프절에 대해서는 가능한 2-3회 이상의 조직 검사를 통해서 충분한 조직이 얻어질 수 있도록 하는 것이 진단을 위해서 매우 중요하다. Rapid-on-site cytologic examination (ROSE)는 EBUS-TBNA로 확보된 검체의 적절함을 판단하는데 매우 유용한 것으로 알려져 있다[7]. 이전 연구에 의하면, ROSE의 도움을 받을 수 없는 경우, EBUS-TBNA로 고형의 조직(core tissue)이 얻어진 경우에는 림프절당 최소 2회, 그렇지 않은 경우 최소 3회의 조직 검사가 필요한 것으로 알려져 있다[8].

3. Endorbronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration의 임상적 이용

EBUS-TBNA 적응증은 폐암에서 종격동 및 폐문부 임파선의 전이 여부 평가와 중심부 폐암의 진단이 가장 대표적이다[6]. EBUS-TBNA는 매우 안전한 시술로 알려져 있으며, 심각한 부작용은 매우 드문 것으로 알려져 있다. 그러나, 아주 드물게 기흉, 기종격동, 종격동 출혈, 종격동염 및 기도 내 폴립 등이 발생한다[9-11].

1) 비소세포폐암의 종격동 림프절 전이 평가

폐암의 병기 결정 과정 중에서 정확한 종격동 림프절 병기 결정은 환자의 치료 결과를 결정하는 중요한 요소이다. EBUS-TBNA는 종격동 림프절 전이 평가에 있어서 매우 우수한 성적을 보이는 것으로 평가되어 왔다[7,8,12-17]. 그동안의 연구 결과를 종합한 최근의 분석에 의하면, 종격동 림프절 병기 평가에 있어서 EBUS-TBNA의 민감도, 특이도, 양성예측도 및 음성예측도는 각각 89%, 100%, 100% 및 91%이다[2]. 비교적 비침습적인 시술인 EBUS-TBNA는 종격동경 검사에 필적할 만한 성과를 보이는 것으로 여겨지고 있지만, 아직 직접 EBUS-TBNA와 종격동경을 비교한 연구 결과는 부족하다. 현재까지 단 두 개의 연구만이 EBUS-TBNA와 종격동경 검사를 같은 환자에 모두 시술하여 전향적 연구로 비교하였다[18,19]. Ernst 등은 66명의 임상적으로 비소세포폐암이 의심되는 환자를 대상으로 하여, 1 cm 이상의 종격동 림프절(station 2, 4 및 7)을 평가하였으며, EBUS-TBNA (87%)는 종격동경(68%)보다 더 민감한

것으로 평가되었다[18]. Yasufuku 등은 159명의 비소세포폐암 확진 또는 의심 환자를 대상으로 두 가지 방법을 비교하였으며, EBUS-TBNA (81%)와 종격동경(79%)은 비슷한 민감도를 보이는 것으로 평가되었다[19]. 그러나, 이들 연구들은 일부 또는 전체의 환자에서 EBUS-TBNA가 전신 마취를 통해서 시술되어서 실제 EBUS-TBNA의 임상상을 반영하지 않을 수도 있다는 지적을 받아 왔다. 저자는 삼성서울병원에서 2010년부터 2012년까지 138명의 확진된 비소세포폐암 환자를 대상으로, N1/N2/N3 림프절 전이가 의심되는 경우 국소 마취 및 진정제 사용 후 EBUS-TBNA를 먼저 시행하고, 이후에 전신 마취 후 종격동경을 시행하는 전향적 비교 연구를 시행하였다[20]. 본 연구 결과에 의하면, 환자 개인별 분석에서 EBUS-TBNA의 민감도는 88%로 종격동경의 민감도 81%보다 우월한 것으로 평가되었다[20]. 또한, Annema 등에 의한 ASTER 연구에 의하면, endosonography (EBUS-TBNA 또는 endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration [EUS-FNA])와 수술을 조합하는 경우가 수술 단독으로 종격동 림프절 전이를 평가하는 것보다 더 민감한 것으로 보고되었다[21]. 이와 같은 최근의 전향적 비교 임상 연구 결과들을 종합하면, EBUS-TBNA는 종격동경에 비해 덜 침습적인 검사임에도 불구하고, 종격동경에 비해 동등하거나 우월한 민감도를 보이는 것으로 보인다. 따라서, 림프절 전이가 의심되는 비소세포폐암 환자의 병기 평가를 위해서 종격동경보다는 EBUS-TBNA의 시행을 우선적으로 고려해야 할 것으로 판단된다. 최근의 American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines에서도 림프절 전이가 의심되는 비소세포폐암에서 종격동경에 우선하여 EBUS-TBNA와 같은 세침을 이용한 진단법을 우선적으로 시행할 것을 권고하고 있다[2].

한편, 식도를 통한 endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA)는 EBUS-TBNA로 접근할 수 없는 #5, #8 및 #9번 임파선에 접근이 가능하므로 EBUS-TBNA와 EUS-FNA를 병

행할 경우 이론적으로는 “complete medical mediastinoscopy”가 가능하다. Wallace 등은 EBUS-TBNA와 함께 EUS-FNA를 조합하는 경우 각각의 검사만을 시행하는 경우에 비해 민감도를 증가시킬 수 있음을 보고한 바 있다[22]. 그러나, EBUS-TBNA와 EUS-FNA를 모두 시행하기 위해서는 호흡기내과 의사와 소화기내과 의사가 각각의 검사를 시행해야 하므로, 이와 관련된 비용 증가, 두 가지 검사를 예상하고 시행해야 하는 번거로움 등의 문제가 있을 수 있다. 최근에는 EBUS 기관지내시경을 이용해서 경기관지 및 경식도 세침흡인술을 모두 시행할 수 있고, 이는 EBUS-TBNA만 시행하는 경우보다 검사의 민감도를 증가시킬 수 있음이 보고된 바 있다[23, 24]. 향후 비소세포폐암 환자의 종격동 림프절 전이 평가를 위해서 EBUS-TBNA와 EUS-FNA를 어떻게 조합하는 것이 좋을지, EBUS-TBNA와 EUS-FNA의 조합은 종격동경 검사의 역할을 완전히 대체할 수 있는지에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

2) 항암치료 후 병기 재평가

N2 disease (IIIA) 환자에서 신보강화학요법(neoadjuvant chemotherapy) 또는 화학방사선조사(chemoradiation) 치료 후에 성공적인 down-staging 여부는 완치절제(curative resection) 여부를 결정하는 데 중요한 요소가 될 수 있음이 알려져 있다[25]. 이러한 경우 이전에 이미 종격동경 검사를 시행하고 방사선 치료를 시행한 경우는 종격동경 검사를 다시 시행하는 것이 대부분 기술적으로 불가능하다. 이러한 상황에서 EBUS-TBNA 또는 endoscopic ultrasound scanning (EUS)가 병기 재평가(restaging)에 유용할 수 있다. Herth 등이 124명의 환자를 대상으로 한 연구에서 유도화학요법(induction chemotherapy) 후 병기 재평가 목적으로 시행된 EBUS-TBNA의 민감도는 76%, 특이도는 100%로 보고된 바 있다[26]. Szlubowski 등에 의한 61명으로 대상으로 한 연구에서는 EBUS-TBNA는 병기 재평가에서 민감도는 67%, 특이도는 100%로 보고된 바 있

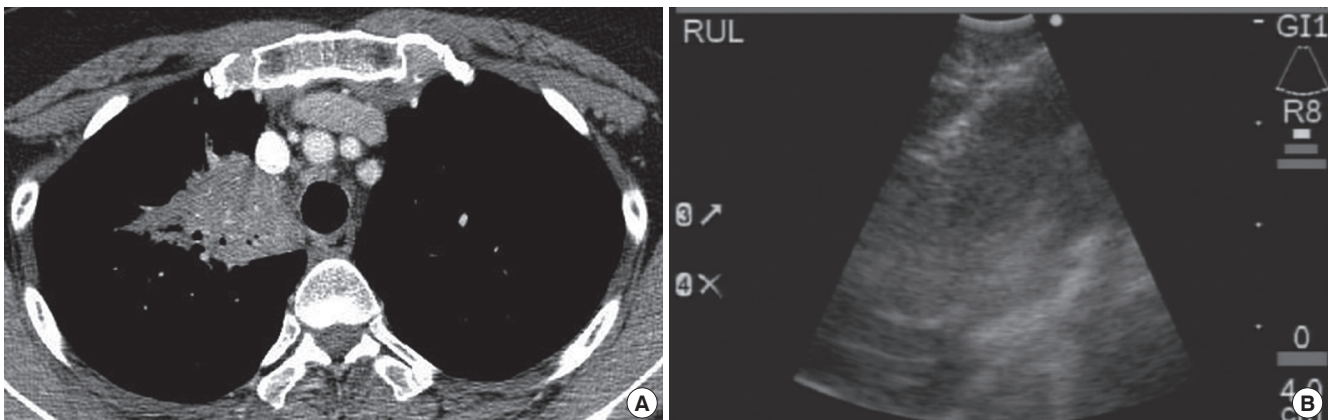


Fig. 3. CP-EBUS-TBNA for the central parenchymal lung mass. (A) Lung parenchymal mass at right upper lobe which abuts the trachea. (B) Linear ultrasound image of the mass (needle in the mass).

다[27]. 이 연구에서 EBUS-TBNA 민감도는 다소 낮지만, EBUS-TBNA 위음성인 병변들은 대부분 미세한 전이 병소였다[27].

3) 폐 실질 병변 진단

대부분의 중심부 폐 종양은 기관지내시경으로 관찰하면서 직접 조직 검사로 진단이 가능하나 일부의 중심부 폐 종양은 기관지내시경으로 관찰되지 않아서 진단이 쉽지 않다. Fig. 3A와 같이 기관지내시경으로 접근되지 않는 중심부 종양이 기도에 접한 경우, CP-EBUS-TBNA를 이용하여 기관(Fig. 3B) 또는 기관지를 경유하여 직접 조직 검사를 시행 수 있다. 기관지내시경으로 접근되지 않는 중심부 종양을 대상으로 각각 60명과 35명을 대상으로 시행한 이전 연구에서 CP-EBUS-TBNA를 이용할 경우 그 진단의 민감도가 82%와 94%로 보고된 바 있다[28,29]. 저자는 37명의 폐암이 의심되는 중심부 폐 실질 병변에 대해서 CP-EBUS-TBNA로 조직 검사를 시행하여 그 유용성을 평가한 바 있으며, 악성 질환 진단의 민감도는 91.4%로 매우 우수한 성적을 보였으며, 심각한 부작용은 없었다[30].

4) 재발 의심되는 폐암의 진단

EBUS-TBNA는 재발한 폐암의 조직학적 확진에도 유용할 수 있다. 폐암의 종격동 또는 폐문부 림프절 재발이 의심되는 경우 EBUS-TBNA가 조직학적 확진에 이용될 수 있다. 아울러, 기관지내시경에서 확인되지 않는 중심부 기도 근처의 재발 또는 절단단(stump) 부위 재발에서도 EBUS-TBNA가 조직학적 진단에 이용될 수 있다. 저자는 42명의 폐암 재발 의심 환자를 대상으로 EBUS-TBNA를 시행하여 진단의 유용성을 평가한 바 있으며, 진단의 민감도는 94.3%로 폐암의 림프절 및 절단단 재발 진단에 EBUS-TBNA가 매우 유용함을 보고하였다[31].

5) 분자 유전학적 검사

진행된 폐암 환자에서 환자 맞춤형 치료를 위해서는 분자유전학적 검사의 필요성이 강조되고 있다. 이를 위해서는 분자유전학적 검사를 위해서 양질의 충분한 조직을 얻는 것이 매우 중요해지고 있다. EBUS-TBNA는 반복된 조직 검사를 통해서, 폐암의 진단, 면역 염색 및 분자 유전학적 검사를 시행하기에 충분한 조직을 획득하는 데에 매우 유용하다. 이전 연구에 의하면 EBUS-TBNA는 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 돌연변이뿐만 아니라, multigene (EGFR, KRAS 및 p53 돌연변이) 분석, EML4-ALK fusion gene 진단에 매우 유용하다[32-34]. 저자는 보통의 폐암의 진단 과정에서 EBUS-TBNA로 조직 검사를 시행하고, 폐암의 진단 과정에서 사용되고 남은 조직으로 EGFR 및 KRAS 돌연변이 분석을 충분히 시행할 수 있음을 보고하였다[35].

결론

CP-EBUS-TBNA는 비교적 최근에 도입된 진단법이지만, 이미 폐암의 진단과 치료에 큰 영향을 미치고 있다. EBUS-TBNA는 종격동경에 비해 덜 침습적이고, 검사와 관련된 합병증이 적은 검사라는 장점을 가지고 있다. 최근의 전향적 연구 결과 및 임상 지침을 고려하면, 비소세포폐암의 병기 판정에 가능하면 EBUS-TBNA는 종격동경에 우선해서 시행되어야 할 것이다. 그러나, EBUS-TBNA와 EUS-FNA를 어떻게 조합하는 것이 좋을지, 그러한 경우 종격동경의 역할이 무엇인지에 대해서는 향후 더 연구가 필요할 것으로 보인다. EBUS-TBNA는 항암 치료 후 병기 재평가, 재발된 폐암의 진단, 기관지내시경으로 진단되지 않는 기도에 접한 폐 종괴의 진단 등에 유용하게 이용될 수 있다. 아울러, EBUS-TBNA를 통해서 얻은 양질의 조직은 통상적인 조직 진단 후에 EGFR 돌연변이, EMR-ALK fusion gene 평가 등의 다양한 분자 유전학적 진단에 이용될 수 있으며, 이는 환자 맞춤형 치료에 매우 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
2. Silvestri GA, Gonzalez 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:e211S-50S.
3. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1-8.
4. Hurter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax* 1992;47:565-7.
5. Steinfert DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37:902-10.
6. Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Sekine Y, Shibuya K, Fujisawa T. Endobronchial ultrasonography: current status and future directions. *J Thorac Oncol* 2007;2:970-9.
7. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005;50:347-54.
8. Lee HS, Lee GK, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Nam BH, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest* 2008;134:368-74.
9. Lazzari Agli L, Trisolini R, Burzi M, Patelli M. Mediastinal hematoma following transbronchial needle aspiration. *Chest* 2002;122:1106-7.
10. Aerts JG, Kloover J, Los J, van der Heijden O, Janssens A, Tournoy KG. EUS-FNA of enlarged necrotic lymph nodes may cause infectious mediastinitis. *J Thorac Oncol* 2008;3:1191-3.
11. Gupta R, Park HY, Kim H, Um SW. Endobronchial inflammatory polyp

- as a rare complication of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:340-1.
12. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilman P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J* 2006; 28:910-4.
 13. Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest* 2009;135:1280-7.
 14. Szlubowski A, Kuzdzal J, Kolodziej M, Soja J, Pankowski J, Obrochta A, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in the non-small cell lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:332-5; discussion 5-6.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Jhun BW, Park HY, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, et al. Nodal stations and diagnostic performances of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci* 2012;27:46-51.
 18. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008;3:577-82.
 19. 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;142:1393-400 e1.
 20. Um SW, Lee KJ, Kim HK, Choi YS, Kim JK, Shim YM, et al. A prospective study of endobronchial ultrasound-Guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A3591.
 21. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2245-52.
 22. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* 2008;299:540-6.
 23. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest* 2010;138:790-4.
 24. Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, Lim KY, Lee SH, Kim HY, et al. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. *Chest* 2010;138:795-802.
 25. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-86.
 26. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3346-50.
 27. Szlubowski A, Herth FJ, Soja J, Kolodziej M, Figura J, Cmiel A, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy--a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37:1180-4.
 28. Tournoy KG, Rintoul RC, 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.
 29. 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.
 30. Verma A, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of central lung parenchymal lesions. *Yonsei Med J* 2013;54:672-8.
 31. Han SG, Yoo H, Jhun BW, Park HY, Suh GY, Chung MP, et al. The role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of recurrent non-small cell lung cancer after surgery. *Intern Med* 2013;52:1875-81.
 32. Nakajima T, Yasufuku K, Suzuki M, Hiroshima K, Kubo R, Mohammed S, et al. Assessment of epidermal growth factor receptor mutation by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Chest* 2007; 132:597-602.
 33. Nakajima T, Yasufuku K, Nakagawara A, Kimura H, Yoshino I. Multigene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Chest* 2011;140:1319-24.
 34. Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, Ikebe D, Kageyama H, Soda M, et al. EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Clin Cancer Res* 2010;16:4938-45.
 35. Kang YR, Park HY, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, et al. EGFR and KRAS mutation analyses from specimens obtained by bronchoscopy and EBUS-TBNA. *Thoracic Cancer* 2013;4:264-72.