

RECIBIDO:
18 octubre 2023
APROBADO:
23 enero 2024

Identificación de las características de los ganglios evaluados en el procedimiento EBUS y su relación con el diagnóstico de malignidad en instituto de alta complejidad en cáncer

Identification of the Characteristics of the Lymph Nodes Evaluated in the EBUS Procedure and their Relationship with the Diagnosis of Malignancy in a Highly Complex Cancer Institute

Leidy Vanesa Zamora Becerra
<https://orcid.org/0000-0003-2772-7130>
Ana Milena Callejas Gutiérrez
<https://orcid.org/0000-0001-7917-0616>
Edgar Alberto Sánchez Morales
<https://orcid.org/0000-0002-5518-8149>
Lina Marcela Muñoz
<https://orcid.org/0000-0002-1215-3069>
Alfredo Saavedra Rodríguez
<https://orcid.org/0000-0002-4292-803X>

Leidy Vanesa Zamora Becerra¹, Ana Milena Callejas Gutiérrez², Edgar Alberto Sánchez Morales³, Lina Marcela Muñoz⁴, Alfredo Saavedra Rodríguez²

1. Clínica Neumológica del Pacífico, Servicio de Neumología. Cali, Colombia
2. Instituto Nacional de Cancerología, Servicio de Neumología. Bogotá, Colombia
3. Hospital Universitario Nacional de Colombia, Departamento de Neumología. Bogotá, Colombia.
4. Universidad del Valle, Medicina Interna y epidemiología. Cali, Colombia

AUTOR CORRESPONSAL:

Leidy Vanesa Zamora Becerra, lezamorab@unal.edu.co

Resumen

Introducción: La EBUS ha sido el foco de numerosos estudios destinados a evaluar su utilidad y rendimiento diagnóstico en diversas patologías.

Objetivo principal: Identificación de las características ganglionares evaluadas en el procedimiento de Ultrasonido Endobronquial (EBUS) y su relación con el diagnóstico de malignidad en pacientes del Instituto Nacional del Cáncer de Colombia del 1 de enero de 2017 al 31 de marzo de 2021.

Métodos: Estudio analítico observacional transversal. La recopilación de datos implicó un muestreo de casos consecutivos no probabilísticos entre individuos que cumplieran los criterios de inclusión.

Resultados: Un total de 75 pacientes fueron sometidos a EBUS. Se identificaron 6 características ecográficas de los ganglios de la biopsia asociadas a malignidad destacándose los ganglios mayores de 1 cm, márgenes mal definidos, ecogenicidad heterogénea, ausencia de una estructura hilar central, presencia de signos de necrosis o coagulación y presencia de conglomerado ganglionar.

Conclusión: Este estudio caracterizó la frecuencia de los hallazgos en la ultrasonografía endobronquial destacando algunas características ecográficas de los ganglios mediastínicos que podrían predecir patología maligna.

Palabras clave: nódulos linfáticos, cáncer pulmón, linfadenopatía, cáncer mediastinal, ultrasonido.

Abstract

Introduction: The EBUS has been the focus of numerous studies aiming to evaluate its utility and diagnostic performance across various pathologies.

Objective: Identification of the node characteristics evaluated in the Endobronchial Ultrasound (EBUS) procedure and their relationship with malignancy diagnosis in patients at the National Cancer Institute of Colombia from January 1st, 2017, to March 31st, 2021.

Methods: Observational cross-sectional analytical study. Data collection involved non-probabilistic consecutive case sampling among individuals meeting the inclusion criteria.

Results: A total of 75 patients underwent the EBUS procedure. Our findings revealed six predictors of malignancy based on sonographic features of biopsy nodes, including nodes larger than 1 cm, poorly defined margins, heterogeneous echogenicity, absence of a central hilar structure, presence of signs indicating necrosis or coagulation, and the presence of a ganglion conglomerate.

Conclusions: This study showed that endobronchial ultrasonography has several sonographic characteristics at the time of evaluating mediastinal nodes that could predict malignant and benign pathology.

Keywords: lymph nodes, lung cancer, lymphadenopathy, mediastinal cancer, ultrasound.

Introducción

El ultrasonido endobronquial EBUS-TBNA (punción transbronquial con aguja guiada por ultrasonido endobronquial) consiste en un broncoscopio flexible con una sonda lineal con una curva distal, que permite la obtención de imágenes por ecografía y es capaz de producir exploraciones lineales paralelas del mediastino y tejidos peribronquiales. Permite la exploración y medición de ganglios mediastínicos (subcarinal, ventana aortopulmonar, paratraqueal derecha e izquierda, e hilar). Los ganglios de diámetro de longitud axial más corta, mayor a 3 mm, pueden ser biopsiados durante el procedimiento, bajo visualización de ultrasonido directa con una aguja de citología de calibre 21 o 22.¹

En el caso del cáncer de pulmón, la literatura ha descrito que la estadificación por EBUS a nivel mediastinal, peribronquial y pulmonar tiene una precisión diagnóstica al menos equivalente a la mediastinoscopia y significativamente mayor que técnicas como la tomografía axial computarizada (CT) y tomografía de emisión de positrones (PET).^{2,3} Por ejemplo, en el carcinoma de pulmón de células pequeñas, tiene la mejor sensibilidad (S) del 89%, especificidad (E) del 100%, valor predictivo positivo (VPP) del 100% y valor predictivo negativo (VPN) del 91%, frente a la mediastinoscopia (S 81%-E 100%- VPP 100%-VPN 91%), PET (S 80%-E 88%- VPP 75%-VPN 91%), o CT (S 55%-E 51%- VPP 58%-VPN 83%).⁴ Por lo tanto, se constituye como una fuerte estrategia diagnóstica mínimamente invasiva y altamente costo efectivo.⁵

El EBUS (ultrasonido endobronquial) ha sido objeto de múltiples estudios en relación con las características sonográficas para evaluar la relación con el diagnóstico de malignidad. Por ejemplo, García-Olive, en España, evaluó 128 pacientes atendidos en la unidad de endoscopia respiratoria para el diagnóstico de adenopatías mediastinales. Tuvo en cuenta las características de la estación ganglionar y el tamaño y su resultado por tipo de diagnóstico, siendo las de mayor frecuencia de biopsias la estación 7 (49,7%) y la estación 4 (21,1%); sin embargo, el análisis de datos fue netamente descriptivo.⁶

En el estudio de Fujiwara T et al.⁷ publicado en 2010, 487 pacientes con 1061 ganglios linfáticos fueron evaluados, encontraron que la forma redonda, márgenes heterogéneos y los signos de necrosis de coagulación fueron factores predictivos de metástasis. Por otra parte, en el estudio de Schmid-Bindert G et al.⁸ publicado en 2012, en 145 pacientes con 173 ganglios linfáticos, la forma heterogénea en ultrasonografía endobronquial fue predictiva de malignidad. Nakajima

T et al.⁹ publicado en 2012, con 173 ganglios biopsiados, describieron el aumento del flujo sanguíneo en ultrasonografía endobronquial por Doppler color y fue predictivo de malignidad.

Dhooira S et al.,¹⁰ en el año 2014, en 358 pacientes con 172 ganglios linfáticos evaluados, encontraron por medio de ecografía una textura heterogénea y los signos de coagulación central fueron específicos para tuberculosis. Ozgul MA et al.,¹¹ publicado en 2014, en 424 pacientes con 409 ganglios linfáticos, describieron márgenes distintos con apariencia granular ganglionar en la ultrasonografía que sugería sarcoidosis.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal, recopilando datos de historia clínica de todos los pacientes sometidos a EBUS +TBNA en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 al 31 de marzo de 2021, en el Instituto Nacional de Cancerología, mediante el software Epiinfo Versión 7.2. Se utilizaron los datos de Nakajima et al. (2008)³ donde la proporción esperada de EBUS alterado es del 94,3% y, ante una población base de 92 individuos a quienes se les realizó EBUS durante el periodo estudio con un nivel de confianza del 95% y un error del 5%, se estimó una muestra de 75 individuos. Se incluyeron las personas >18 años, llevados a realización de EBUS en el Instituto Nacional de Cancerología, y quienes contaran con datos de historia clínica completos e informe de histopatología. Se excluyeron gestantes. Todos los procedimientos, por protocolo institucional, fueron realizados bajo sedación con equipo EBUS Fujifilm, y las características ganglionares y estaciones a puncionar se identificaron por ultrasonido. Se realizaron aspiraciones con aguja transbronquial calibre 22 bajo guía ecográfica. No se contaba para la fecha con técnica ROSE (evaluación rápida *in situ*). Los datos fueron recopilados en RedCap y la base de datos se ingresó al software STATA® versión 16, para su posterior análisis estadístico.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio de los datos para evaluar la distribución de las variables. Los valores extremos y los datos faltantes se identificaron y compararon con la fuente de datos primaria. Cualquier discrepancia fue corregida o confirmada según correspondiera. Las variables dentro de cada sección se describieron considerando sus características inherentes, los resultados se presentaron en tablas de frecuencia. Las variables categóricas se informaron con frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables continuas se describieron utilizando media (desviación estándar) o mediana (rangos intercuartílicos) según fuera su distribución.

Se realizó un análisis bivariado para identificar asociaciones entre el diagnóstico histológico de malignidad y las características del EBUS que fueron descritas mediante OR. Para las variables categóricas, se realizaron pruebas de hipótesis utilizando la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, considerando valores de $p < 0,05$, con significancia estadística. Para las variables cuantitativas, se utilizó la prueba t o U de Mann-Whitney.

Se realizó análisis multivariado mediante regresión logística, evaluando la bondad de ajuste mediante las pruebas de Hosmer y Lemeshow.

Resultados

Características de pacientes y resultados histopatología

Se incluyeron 75 pacientes, la edad promedio fue de 62 años, el 65,3% en el rango de edad entre 51 a 70 años, 41 individuos fueron de sexo femenino (54,6%), se destaca que solo 1,3% de los individuos tenía antecedente de neoplasias malignas. La mayoría de los pacientes fueron asintomáticos (25,3%) y el 38% tenía antecedente de tabaquismo, de los cuales más del 50% consumía entre 1 – 9 paquetes/año. (Tabla 1).

La estaciones ganglionares mayormente biopsiada en el procedimiento EBUS fueron las estaciones ganglionares 7 y 4R dando positividad ganglionar para patología maligna o negativo para malignidad; se encontró que la estación 4R representa 22 muestras negativas para malignidad (28,9%) y 21 muestras con diagnóstico de positivo para patología maligna que corresponde al 23,75%, seguido de la estación 7 negativa para malignidad en 20 muestras en un 26,7%, y positivo patología maligna en 18 muestras correspondientes al 23,7%. (Tabla 2).

El diagnóstico histológico final reportó 36 muestras positivas para malignidad (48%), de las cuales 17 fueron descritas como positivas para malignidad no caracterizada, 3 adenocarcinomas, 3 carcinoma escamocelular, 3 melanomas, 2 carcinoma de células pequeñas y 35 muestras con patología benigna; se reportaron 4 patologías indeterminadas y acelulares. (Figura 1).

En cuanto a las características sonográficas, se encontró que los tamaños ganglionares > 1 cm, los márgenes pobremente definidos, la ecogenicidad heterogénea, una estructura hilar central ausente, los signos de necrosis o coagulación presentes y el conglomerado ganglionar se asociaron de manera no significativa con mayor probabilidad de patología maligna.

Tabla 1.
 Variables sociodemográficas.

Variable (n=75)	Frecuencia (%)
Edad, X (DE)	62.26 (12.0)
Clasificación por grupos de edad, n(%)	
De 30-50 años	11 (14.6)
De 51-70 años	49 (65.3)
Mayor a 71 años	15 (20.0)
Sexo, n(%)	
Femenino	41 (54.6)
Masculino	34 (45.3)
Antecedente de enfermedad maligna, n(%)	
Adenocarcinoma de recto	4 (5.3)
Adenocarcinoma de endometrio	3 (4.0)
Adenocarcinoma gástrico	3 (5.3)
Cáncer de colón	2 (2.7)
Cáncer de mama	13 (17.3)
Cáncer de pulmón	10 (13.3)
Cáncer de tiroides	6 (8.0)
Cáncer metastásico de primario desconocido	2 (2.7)
Linfoma no Hodgkin	3 (4.0)
Masa mediastinal	3 (4.0)
Melanoma	2 (2.7)
Mesotelioma	1 (1.3)
Otros tipos de cáncer	18 (24.0)
Sin enfermedad maligna	1 (1.3)
Signos y síntomas, n(%)	
Asintomática	19 (25.3)
Disnea	16 (21.3)
Pérdida de peso	8 (10.7)
Tos	14 (18.7)
Fiebre	3 (4.0)
Hemoptisis	1 (1.3)
Artralgias	1 (1.3)
Cefalea	2 (2.7)
Diaforesis	2 (2.7)
Disfagia	2 (2.7)
Dolor torácico	5 (6.7)
Sangrado vaginal	1 (1.3)
Tabaquismo, n(%)	
No	46 (61.3)
Si	29 (38.6)

Índice tabáquico, n(%)	
1 a 9 paquetes/año	15 (51.7)
< 10 paquetes/año	15 (51.7)
10 a 20 paquetes/año	3 (10.3)
> 20 paquetes/año	11 (37.9)

Tabla 2.

Estación ganglionar EBUS

Estación	Negativo para malignidad	Positivo para malignidad	Indeterminado
Estación 12 R	1 (1.3%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Estación 12 L	-	1 (1,3%)	-
Estación 11 R	2 (2,6%)	2 (2,6%)	-
Estación 11 L	-	2 (2,6%)	-
Estación 10 R	2 (2,6%)	2 (2,6%)	-
Estación 10 L	1 (1.3%)	1 (1,3%)	-
Estación 7	20 (26,7%)	18 (23,7%)	4 (5,3%)
Estación 4L	1 (1.3%)	2 (2,6%)	-
Estación 4R	22 (28,9%)	18 (23,75)	-
Estación 2L	-	1 (1.3%)	-
Estación 2R	2 (2,6%)	2 (2,6%)	-

Tabla 3.

Resultados del ganglio de TBNA

Tipo de diagnóstico del EBUS	n(%)
Indeterminada	4(5.32)
Negativo para malignidad	34(45.3)
Patología benigna	2(2.7)
Patología maligna	35(46.7)
Total	75(100)

Tabla 4.

Resultado histológico ganglio TBNA

Muestra de ganglios, n=75	
Diagnóstico histológico EBUS	Pacientes, n (%)
Diagnóstico final por patología, n(%)	
Adenocarcinoma	3 (4.0)
Carcinoma	5 (6.7)
Muestra acelular	1 (1.3)
Melanoma	3 (4.0)
Indeterminado	3 (4.0)
Patología benigna	35 (46.6)
Positivo malignidad	17 (22.7)
Carcinoma de células no pequeñas	2 (2.7)
Papilar tiroides	2 (2.7)
Mesotelioma	1 (1.3)
Carcinoma escamocelular	3(4.0)

Tabla 5.
 Factores sonográficos predictores de malignidad

Característica del nódulo	Maligno n=36	Benigno n=38	Valor p	Odds Ratio Bivariado (95% CI)	Valor p	Odds Ratio Ajustado (95% CI)
Tamaño del nódulo mayor 1 cm	18.3 (10.0)	16.4(9.8)	0.17	1.02 (0.97-1.06)	0,41	1.23 (0.89-1.68)
Márgenes						
Bien definidos	3 (37.5)	5 (62.5)	0.64	Ref.		
Pobre definidos	3 (50.0)	3 (50.0)		0.6 (0.04 - 8.12)	0.64	0.01 (0.00-9.49)
Ecogenicidad						
Homogéneo	9 (52.9)	8 (47.0)	0.87	Ref.		
Heterogéneo	7 (50.0)	7 (50.0)		0.89(0.17-4.55)	0.87	
Calcificación						
Ausente	1 (33.3)	2 (66.7)	0.65	Ref.		
Presente	2 (50.0)	2 (50.0)		2.0(0.05-176.2)	0.66	
Estructura hilar central						
Presente	7 (63.6)	4 (36..4)	0.19	-		
Ausente	0 (0.0)	2 (100.0)				-
Signos de necrosis o coagulación						
Ausente	1 (33.3)	2 (66.7)	0.62	Ref.		
Presente	2 (50.0)	2 (50.0)		2.0 (0.05 - 176.16)		-
Conglomeración de nodos linfáticos						
Ausente	2 (50.0)	2 (50.0)	0.66	Ref.		Ref.
Presente	6(46.2)	7 (53.8)		0.86 (0.48 - 15.47)	0.89	2.49 (0.07- 79.75)

Discusión

El EBUS es capaz de detectar y realizar diagnóstico incluso con ganglios linfáticos pequeños que no son tan visibles en tomografía, vistos en el eje corto desde 3 mm.^{12,13} En este trabajo, evaluamos las características sonográficas como predictores de malignidad. Un estudio evaluó las características de los ganglios linfáticos dadas por su simetría, definición de los márgenes, ecogenicidad, eje corto mayor 1 cm, presencia de estructura hilar central y flujo sanguíneo elevado, y encontró valor predictivo positivo mejor para la heterogeneidad (73%), con un valor predictivo negativo de más del 80%.⁸ En el estudio de Ayub et al.¹⁴ identificaron las características sonográficas de las adenopatías mediastínicas para predecir patología maligna versus benigna. Este estudio fue realizado de forma retrospectiva y su principal indicación era la presencia de linfadenopatía sin diagnóstico y estadificación mediastínica en paciente con malignidad. En este estudio, examinaron 312 estaciones de ganglios linfáticos, la presencia de estructura hilar central (15,6% versus 4%, P0.03) y la presencia de conglomerado nodal (27,5% versus 8%, p <0,01) siendo significativamente mayores en los ganglios benignos. Es decir, este análisis nos muestra que los márgenes del ganglio bien definido, la presencia de estructura hilar central y los conglomerados ganglionares son factores predictivos independientes para adenopatías mediastínicas benignas. La EBUS también es efectiva diferenciando patología benigna e infecciosa, en especial tuberculosis y sarcoidosis.^{15,16}

En este estudio, muchas de las características a evaluar no se encontraron reportadas en el informe del procedimiento (por dificultades técnicas, muestras inadecuadas y/o experiencia del personal en entrenamiento) lo que limitó su adecuada descripción. Sin embargo, se encontró que, entre los datos evaluados, el tamaño del ganglio > 1 cm, los márgenes pobremente definidos, una ecogenicidad heterogénea, la estructura hilar central ausente, los signos de necrosis o coagulación presentes y el conglomerado ganglionar presentaban asociación con patología maligna.

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 62 años, con una distribución homogé-

nea entre hombres y mujeres. Estos datos son similares a los reportados por el estudio de Murthi, M. et al.¹⁷ Adicionalmente, en nuestro estudio, el 25,3% de los pacientes fueron asintomáticos en el momento de la realización del procedimiento.

Al comparar estos resultados con los reportados por Murthi M. et al.,¹⁷ siendo uno de los estudios con mayor muestra en pacientes con cáncer, encontraron en 470 pacientes con cáncer, adenocarcinoma de pulmón en un 50%, entre otros tipos de cáncer. En este estudio, realizaron inmunohistoquímica que permitió diferenciar las muestras reportadas como positivas para malignidad e identificar cuál cáncer era atribuible a la malignidad. Sin embargo, se logró la estadificación de cáncer de pulmón y la identificación de otros tipos de cáncer como melanoma. Infortunadamente, en 1 (1,3%) procedimiento la muestra fue acelular y en 3 (4,0%) fue indeterminada. Si revisamos el diagnóstico previo al procedimiento de enfermedad maligna, fue cáncer de mama en un 17,3% seguido de cáncer de pulmón en un 13,3%.

Limitaciones y fortalezas

La recopilación de datos de forma retrospectiva suele conllevar el riesgo de perder información no registrada en la historia clínica y esto impactó de manera significativa en la adecuada caracterización de las características ecográficas. Sin embargo, este es uno de los primeros estudios de este tipo a nivel local, en el que se caracterizó el alcance diagnóstico del EBUS entre los diferentes tipos de neoplasia y abre la puerta para futuras investigaciones. Adicionalmente, la descripción de estaciones ganglionares con mayor probabilidad de hallazgos histológicos puede brindar una guía para la mejora de los protocolos de estudios ultrasonográficos.

Conclusiones

La ultrasonografía endobronquial tiene varias características sonográficas en la evaluación de ganglios mediastinales que podrían asociarse a una mayor probabilidad de patología neoplásica maligna y benigna. Es vital resaltar las estaciones ganglionares más positivas tanto para patología maligna como benigna para enfatizar en la adecuada evaluación del área y la correcta toma de biopsias.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento

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

Contribuciones de los autores: LVZB: concepción y diseño, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito. ASR: revisión de literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito. LMM: concepción y diseño, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito. AMC: concepción y diseño, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito. EAS: concepción y diseño, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito, aprobación final del manuscrito.

Los Editores en Jefe, Dr. Carlos Luna y Dr. Francisco Arancibia, realizaron el seguimiento del proceso de revisión y aprobaron este artículo.

Referencias

1. García Olivé I, Monsó E, Andreo F et al. Sensitivity of linear endobronchial ultrasonography and guided transbronchial needle aspiration for the identification. *Ultrasound Med Biol* 2009;35(8):1271–7. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.03.007
2. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJF. Diagnosis of mediastinal adenopathy — real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008;3(6):577–82. Doi: 10.1097/JTO.0b013e3181753b5e
3. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and ct for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006;130(3):710–8. Doi: 10.1378/chest.130.3.710

4. Vanderlaan PA, Wang HH, Majid A, Folch E. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (ebus-tbna): an overview and update for the cytopathologist. *Cancer Cytopathol* 2014;56:1–76. Doi: 10.1002/cncy.21431
5. Rintoul RC, Glover MJ, Jackson C et al. Cost effectiveness of endosonography versus surgical staging in potentially resectable lung cancer: a health economics analysis of the aster trial from a european perspective. *Thorax* 2013;;2008–10. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204374
6. Garcia-Olivé I, Valverde Forcada EX, Andreo García F et al. La ultrasonografía endobronquial lineal como instrumento de diagnóstico inicial en el paciente con ocupación mediastínica. *Arch Bronconeumol* 2009;45(6):266–70. Doi: 10.1016/j.arbres.2008.10.003
7. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T et al. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer. *Chest* 2010;138(3):641–7. Doi: 10.1378/chest.09-2006
8. Schmid-Bindert G, Jiang H, Kähler G et al. Predicting malignancy in mediastinal lymph nodes by endobronchial ultrasound : a new ultrasound scoring system. *Respirology* 2012;17(8):1190-8. Doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02223.x.
9. Nakajima T, Anayama T, Shingyoji M, Kimura H, Yoshino I, Yasufuku K. Vascular image patterns of lymph nodes for the prediction of metastatic disease during EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(6):1009–14. Doi: 10.1097/JTO.0b013e31824cbafa
10. Dhooria 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. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.01.028
11. Ozgul MA, Cetinkaya E, Kirkil G et al. Lymph node characteristics of sarcoidosis with endobronchial ultrasound. *Endosc Ultrasound* 2014;3(4):232–7.
12. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and ct for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006;130(3):710–8. Doi: 10.1378/chest.130.3.710
13. Vincent BD, El-bayoumi E, Hoffman B et al. Real time endobroquial ultrasound guided transbronchial lymph node aspiration. *Ann Thorac Surg* 2008;85(1):224-30. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.07.023.
14. Ayub Il, Mohan A, Madan K et al. Identification of specific EBUS sonographic characteristics for predicting benign mediastinal lymph nodes. *Clin Respir J* 2018;12(2):681-690. Doi: 10.1111/crj.12579.
15. Fielding D, Kurimoto N. Endobronchial Ultrasound - Guided Transbronchial Needle Aspiration for Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Clin Chest Med* 2018;39(1):111-123. Doi: 10.1016/j.ccm.2017.11.012.
16. Khalid U, Akram MJ, Butt FM, Bilal M, Khan F. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes- five years of experience at a cancer setting hospital in pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2020;32(3):310-317.
17. Murthi M, Donna E, Arias S et al. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (ebus-tbna) in real life. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:118. Doi: 10.3389/fmed.2020.00118.