

초기 폐암에서 기관지 초음파 내시경의 임상적 유용성

국립암센터 폐암센터 호흡기내과

박진경·황보빈

Endobronchial Ultrasound in Early Lung Cancer

Jinkyong Park and Bin Hwangbo

Department of Pulmonology, Center for Lung Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

Endobronchial ultrasound (EBUS), which enables visualization of lesions beyond the bronchus, broadens the fields of bronchoscopy. Two types of ultrasound, radial and linear, are used for bronchoscopy. Radial EBUS is performed by inserting an ultrasound mini-probe through the working channel of a flexible bronchoscope. Evaluation of the depth of invasion of early endobronchial lung cancers using radial EBUS is useful in deciding endobronchial treatment. A central tumor limited to within the cartilaginous layer is a good indication for endobronchial photodynamic therapy. EBUS-guide sheath (GS) technique is a sampling method assisted by localization of peripheral lesions using EBUS. The diagnostic yield of EBUS-GS method is higher than that of conventional transbronchial biopsy. High diagnostic values of EBSU-GS method are reported even in small (≤ 2 cm) peripheral tumors. Linear EBUS is used for endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA). EBUS-TBNA has high diagnostic yields in mediastinal staging of lung cancer even in patients having radiologically early stage lung cancers with normal CT or PET findings in the mediastinum. EBUS is a valuable method in evaluating early endobronchial tumors and peripheral small lung cancers and as well as in mediastinal staging.

Korean J Bronchoesophagol 2011;17:9-13

KEY WORDS Endobronchial ultrasound · Lung cancer · Bronchoscopy · Early stage.

서론

기관지 내시경을 통해 초음파 검사를 시행하는 방법은 크게 2가지 종류가 있다. 방사형(radial) 초음파는 미니-프로브(mini-probe)의 형태로 중앙의 기관지 침범 정도를 평가하고, 말초 폐 병변의 위치를 확인하는 데 이용된다. 다른 한 가지는 선형(linear) 초음파로, endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration(EBUS-TBNA)에 이용된다. EBUS-TBNA는 초음파로 기관지 주변 병변을 직접 관찰하면서 조직 검사를 시행하는 방법이다.

초기 폐암의 정의는 연구자마다 다양하게 정의된다. 상피내암만을 지칭하는 경우도 있고, 1A기의 폐암을 지칭할 수도 있

으며, 수술적 완치율이 높은 1, 2기 폐암을 일컫는 경우도 있다. 이 글에서는 기관지 내시경 초음파의 역할에 초점을 맞추어, 초기 폐암에 대한 일관된 정의를 하지 않는다. 방사형 초음파에서는 기관지 내 초기 폐암의 기관지 침범 정도 평가 및 크기가 작은 말초 폐암의 진단에서 초음파 검사의 역할에 대해 알아보고자 한다. 선형 초음파에서는 영상의학적으로 정상 종격동 소견을 보이는 폐암에서 EBUS-TBNA를 이용한 종격동 병기 결정에 대해 알아보므로써, 초기 폐암에서 초음파 기관지 내시경의 유용성을 살펴보고자 한다.

방사형 기관지 초음파

검사 방법

방사형 초음파는 미니-프로브의 형태로 기관지 내시경 작업구에 삽입하여 사용한다. 초음파 프로브가 회전하면서 프로브가 진행하는 방향의 90도 각도의 360도 영상을 얻을 수

논문접수일: 2011년 6월 2일 / 심사완료일: 2011년 6월 7일

교신저자: 황보빈, 410-769 경기도 고양시 일산구 마두1동 809

국립암센터 폐암센터 호흡기내과

전화: 031-920-1718 · 전송: 031-920-1298

E-mail: hbb@ncc.re.kr

있다. 12~30 MHz의 주파수가 주로 사용된다. 1 mm 미만의 높은 해상도의 영상을 얻을 수 있으나, 초음파 투과 깊이는 보통 5 cm 이내로 기관지에 인접한 부위의 영상을 얻는데 용이하다. 방사형 초음파를 공기가 있는 기관지 내에서 사용할 때는 프로브 주위에 장착한 풍선을 식염수로 부풀려 병변이 있는 기관지 부위에 밀착하여 영상을 얻는다. 방사형 초음파는 말초 병변의 위치를 확인하는데도 이용된다. 1.7 mm의 방사형 초음파 프로브를 guide sheath와 같이 폐 말초 부위까지 진행시켜 말초 병변의 위치를 확인 한 다음, guide sheath를 남기고 초음파 프로브를 제거한 후, 그 위치에 조직 검사 검사를 넣어 검사를 시행하는 방법이 있다. 이를 endobronchial ultrasound with a guide sheath(EBUS-GS) 방법이라 한다.¹⁾

기관지 내 초기 폐암의 침범 정도 평가

방사형 초음파가 기관지 내시경에 사용된 것은 1990년대 초반이다.²⁾ 처음에는 혈관내에서 사용되는 초음파 프로브를 이용하여 검사를 시행하였다. 당시 연골이 포함된 기관지의 초음파 영상은 3개의 층으로 구분되었다.²⁾ 초음파 영상이 발달함에 따라 초음파상의 기관지 층은 5~7층으로 세분화되게 되었다.^{3,4)} 연골이 포함된 기관(trachea)이나 기관지의 초음파 영상을 5개의 층으로 구분하여 보았을 때(Fig. 1), 가장 안쪽 층은 기관지 점막과 초음파 풍선의 영상이 겹쳐진 고에코(hyperechoic) 층이다. 그 다음으로 저에코 층인 점막하층이 관찰된다. 고에코층인 3번째 층은 연골내막층이며, 다음으로 연골 자체의 저에코층이 관찰된다. 고에코층인 5번째 층은 연골 외막층이다. 각각 저에코층과 고에코층인 결합조직층과, 외막(adventitia) 층이 6번째, 7번째 층으로 관찰되기도 한다.⁴⁾

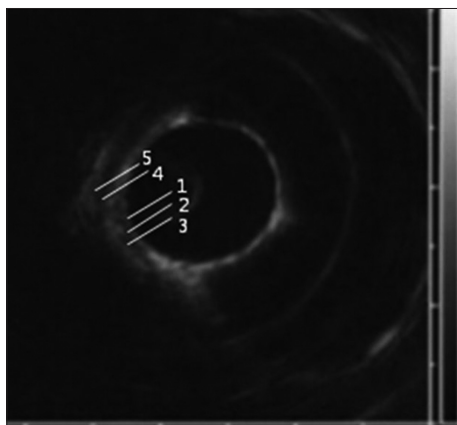


Fig. 1. Layers of the bronchial wall by radial endobronchial ultrasound. The cartilaginous portion of the left main stem bronchus. 1st Hyperechoic layer: mucosa and balloon marginal echo, 2nd Hypoechoic layer: submucosa, 3rd Hyperechoic layer: endochondrium, 4th Hypoechoic layer: cartilage, 5th Hyperechoic layer: perichondrium.

초음파 상의 기관지 층과 수술 병리 소견과의 일치도를 본 연구에서 Kurimoto 등³⁾은 95.8%의 일치율을, Tanaka 등⁵⁾은 93.3%의 일치율을 보고하였다.

기관지 내에만 국한되어 있을 것으로 생각되는 폐암의 기관지 침범 정도를 평가하는 것은 기관지 내 국소 치료 방침을 결정하는데 있어 중요하다. 기관지 내시경을 이용한 국소 치료 방법 중 가장 대표적인 것은 광역동 치료(photodynamic therapy)이며, 전기 소작술(electrocautry), 냉동치료(cryotherapy) 등⁶⁾도 이용된다. 이와 같은 기관지 내 치료는 폐 기능 장애 등으로 수술적 치료가 어려운 경우 주로 선택된다. 기관지 내 국소 치료가 성공적이 위해서는 종양의 림프절 전이가 없어야 한다. 기관지 내 초기 폐암의 림프절 전이 여부를 예측하는데 있어, 종양의 기관지 침범 정도가 중요한 지표가 된다. 방사선학적으로 정상 소견을 보인 84개의 기관지 폐암을 분석한 Nagamoto 등⁷⁾의 연구에서 국소 림프절 전이는 약 7%에서 보고되었다. 그러나 상피내암의 경우 국소 림프절 전이가 보고되지 않았다.⁷⁾ Nakamura 등⁸⁾은 표면적이 넓을수록, 종양의 기관지 침범 정도도 깊어지는데, 8 mm 미만의 종양은 기관지 연골 층까지 침범이 없고, 국소 림프절 전이도 없다고 보고하였다. 방사형 초음파에서 기관지 연골층은 비교적 쉽게 구분 된다. 기관지 내 폐암의 기관지 침범 정도를 평가할 때도 연골 층 침범 여부가 중요하다. 기관지 내에 국한된 종양에서 연골층 이상을 침범한 경우 국소 림프절 전이는 7.1%에서 확인되었으나, 연골층을 침범하지 않은 기관지 내 암은 림프절 전이가 없다는 보고가 있다.⁹⁾ 또한 광역동 치료에 이용되는 레이저가 연골층을 투과하지 못하여 연골 외부까지 종양 침범이 있을 경우 광역동 치료로 국소 치료에 실패할 가능성이 있다.¹⁰⁾ 종양의 원위부가 내시경적으로 확인되며, 1~2 cm 이내의 표면 지름을 가진 작은 암이고, 종양이 연골 층 안쪽에 국한되었을 때(Fig. 2) 광역동 치료는 기관지 내 초기 폐암의 좋은 치료 방법이 될 수 있다. Miyazu 등은 기관지 내 초기 폐암의 광역동 치료 여부를 결정하기 위해 기관지 내시경 초음파

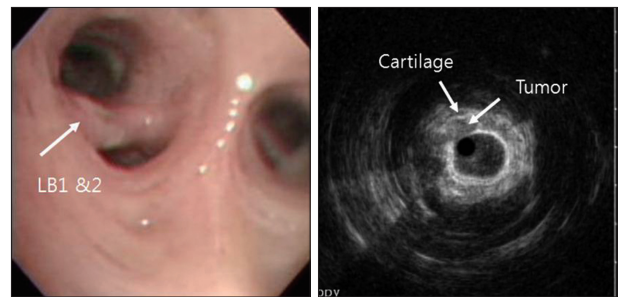


Fig. 2. A 62 year-old male patient with an early endobronchial squamous carcinoma on the spur between LB1 and LB2 (Left) was evaluated with radial EBUS (Right). The tumor was located in the intra-cartilaginous layer. Photodynamic therapy was performed. There was no evidence of recurrence for 5 years.

를 적용하였다.¹¹⁾ 전체 18예 중에서 초음파 상 종양이 연골 층 안쪽에 국한된 것으로 확인된 9 예에 대해서는 광역동 치료를 시행하여 모두 완전 관해를 얻었으며, 10~46개월간 추적 관찰 중에 재발은 확인되지 않았다. 연골 층 또는 그 바깥쪽으로 침범이 있었던 9예에 대하여는 수술이나 방사선 치료 등 다른 치료 방법이 적용되었다. 기관지 내에 국한된 병변의 기관지 침범 정도를 확인하는 방법 중 현재 연구 목적 이외에 임상적으로 사용되고 있는 것은 기관지 내 초음파가 유일하며, 초음파는 기관지 내 초기 폐암의 치료 방법을 결정하는데 중요한 검사 방법이다.

작은 말초 폐암의 진단

말초 폐암의 세포조직학적 진단 방법 중 가장 많이 사용되는 것은 경피적 세침 검사(transsthoracic needle aspiration, TTNA)이다. 한 메타 분석에 의하면 TTNA를 이용한 말초 폐암 진단 민감도는 90%로 높게 보고되었다.¹²⁾ 그러나 TTNA는 기흉의 위험이 있으며, 메타 분석에서 24.5%의 기흉 발생을 보고되었다.¹³⁾ 또한 세침을 삽입한 흉곽 또는 피부에 종양의 전이가 보고되기도 하였다.¹⁴⁾ 기관지 내시경을 이용하여 말초 병변에 대해 조직 검사를 시행하는 방법이 기관지 조직 검사(transbronchial biopsy: TBB)이다. TTNA에 비해 기흉의 위험이 적고, 세침에 의한 흉곽 전이의 위험이 없다는 것이 장점이겠으나, 통상적인 TBB는 주로 방사선 투시 촬영(fluoroscopy) 하에 이루어지며, 그 진단율도 높지 않다. 말초 폐암에서 TBB의 진단율은 병변의 크기나 위치에 영향을 받으며, 한 메타 분석에서 진단 민감도는 57%로 보고되었다. 특히 2 cm 이하의 말초 폐암에서의 진단율은 34%로 낮았다.¹²⁾

방사형 초음파를 말초 폐암의 진단에 이용하는 EBUS-GS 방법은 2004년 문헌 상 처음으로 소개되었다.¹⁾ EBUS-GS는 실시간으로 초음파를 보면서 조직 검사를 하는 방법은 아니지만 백색광 기관지 내시경으로 보이지 않는 말초 폐암의 위

치를 확인하여 조직 검사를 용이하게 한다. Kurimoto 등은 EBUS-GS를 150명의 환자에서 말초 폐암 진단에 적용하였으며, 77%의 진단율을 보고하였다. 특히 초음파 프로브가 병변 내에 위치하였을 때 진단율은 87%로 높았다. 특이할 점은 1 cm 이하의 작은 폐암에서도 76%의 비교적 높은 진단율을 보였다는 것이다. 2 cm 이하의 종양에서의 진단율은 72.4%였다. 2 cm 이하의 종양을 가진 81명중 54예에서는 방사선 투시 촬영에서 검사가 종양에 도달하였는지를 확인할 수 없었는데, 이 경우에도 진단율은 74%로 비교적 높게 보고되었다. 또한 기흉의 합병증은 발생하지 않았다. 말초 폐암의 기관지 세포 조직 검사에 방사형 초음파 프로브를 이용한 16개의 연구를 메타 분석하였을 때 그 진단 민감도는 73%로 보고되었다.¹⁵⁾

TTNA의 경우 피부를 통하여 직선 방향으로 병변에 도달하지만 기관지는 나뭇 가지처럼 분지하기 때문에, 기관지 내시경 시 말초 병변에 가까운 부위까지 도달하는 것이 쉽지 않다. 최근에는 말초 병변에 쉽게 도달할 수 있도록 안내해 주는 네비게이션 장비가 기관지 내시경에 접목되어 사용되고 있다. 그 중 한 가지는 electromagnetic navigation(EMN) 시스템이며, 또 다른 방법은 virtual bronchoscopic navigation(VBN)이다. EMN 시스템을 사용할 때, 환자는 자기장을 형성할 수 있는 판 위에 누워 시술을 받게 된다. 환자의 전산화 단층촬영(CT)의 3차원 영상과 환자 주위에 형성된 자기장 공간이 같이 인식되게 한 후, 시스템이 지정하는 방향으로 기관지 내시경을 진행하게 되면, 미리 정한 병변 부위에 도달할 수 있게 된다.¹⁶⁾ VBN은 환자의 CT를 3차원적으로 재구성 하여 가상 기관지 내시경(virtual bronchoscopy) 영상을 만들어, 말초 병변에 가까운 기관지까지 도달하는 길을 보여 주는 시스템이다.¹⁷⁾ 이와 같은 네비게이션 시스템을 이용할 경우, 말초 병변에 빨리 도달할 수 있어 검사 시간을 줄일 수 있고, 진단율도 높일 수 있다. Eberhardt 등은 EBUS-GS와 EMN은 같이 적용하여 말초 폐암의 진단에 있어 88%의 높

Table 1. Diagnostic yields of EBUS-GS in diagnosing peripheral lung cancer

References	Number of lesions	Sensitivity		Additional guidance methods
		2 ≤ cm	2 > cm	
Kurimoto ¹⁾ , 2004	150	72.8%	82.6%	VBN and Fluoroscopy,
Asahina ¹⁹⁾ , 2005	30	44.4%	91.7%	
Eberhardt ¹⁸⁾ , 2007	39	78%	66.7%	EMN
	40	90%	86.7%	Fluoroscopy
Yamada ²⁰⁾ , 2007	106	55.4%	77.3%	Fluoroscopy
Yoshikawa ²¹⁾ , 2007	123	29.7%	75.6%	
Asano ²²⁾ , 2008	32	73.3%	94.1%	VBN, with or without Fluoroscopy
Eberhardt ²³⁾ , 2009	100	46%		Fluoroscopy

EBUS-GS: endobronchial ultrasound with a guide sheath, VBN: virtual bronchoscopic navigation, EMN: electromagnetic navigation

은 진단 민감도를 보고하였다. 또한 2 cm 미만의 작은 폐암의 진단에서도 90%의 높은 진단율을 보고하였다.¹⁸⁾ 2 cm 미만의 작은 폐암에서 진단율이 보고된 EBUS-GS의 연구 결과는 Table 1에 정리되었다.^{1,18,19-23)} 네비게이션 시스템을 적용하였는지 여부나 시술자, 연구 집단에 따라 2 cm 미만의 병변에서의 진단율은 30~90%까지 다양하게 발표되고 있다. 따라서 아직 더 많은 임상 경험의 축적이 필요하다고 하겠다. 그러나 특히 크기가 작은 중앙에서 통상적인 TBB에 비해 높은 진단율을 보인다는 것은 고무적이며, 기흉의 합병증이 적다는 것도 중요한 점이다. 방사형 초음파와 네비게이션 시스템은 stereotactic radiosurgery를 위한 기준 표식자를 삽입할 때, 폐암의 위치 확인을 위해서도 이용되고 있다.²⁴⁾ EBUS-GS 방법은 기흉의 합병증이 예상될 때, 중앙의 위치가 TTNA로 접근이 어려운 때 특히 고려해야 할 검사 방법이다.

선형 초음파 기관지 내시경

검사 방법

EBUS-TBNA를 위한 기관지 내시경 말단부에는 선형 초음파 변환기가 부착되어 있다. 내시경이 진행하는 방향과 나란한 방향으로 장비에 따라 50~100도의 부채꼴 모양의 영상을 얻을 수 있다. 5~12 MHz 주파수의 선형 초음파가 사용되며, 주로는 7.5 MHz가 사용된다. 방사형 초음파에 비해 해상도는 낮으나 더 깊은 부위까지 관찰할 수 있어 기관지 주변 조직, 특히 림프절의 진단에 이용된다. 21~22G의 세침을 기관지 내시경에 장착한 후 기관지 주위 병변을 관찰하면서 세침 조직 검사를 시행하게 된다.

초기 폐암의 종격동 병기 결정에서 EBUS-TBNA의 역할

EBUS-TBNA의 가장 중요한 적응증은 폐암의 병기 결정이다. 종격동 병기 결정을 위한 비침습적 검사 방법으로 흉부 CT, 양전자 단층 촬영(positron emission tomography, PET)이 이용되고 있으나, 낮은 정확도로 인해 많은 경우에 추가적 침습적 검사가 권유된다. EBUS-TBNA는 폐암의 종격동 병기 결정에서 높은 진단율을 보이는 검사로, 메타 분석에 의하면 그 진단 민감도는 88~93%로 보고되었다.^{25,26)}

초음파 영상을 보지 않고 시행하는 기존의 경기관지 세침법(transbronchial needle aspiration, TBNA)에 비해 EBUS-TBNA의 큰 장점은 1cm 미만의 작은 림프절에 대해서도 접근이 가능하다는 것이다. Herth 등은 CT 상 정상 종격동 소견을 보인 100명의 폐암 환자, 즉 1 cm 이상의 림프절 종대가 확인 되지 않은 환자에서 EBUS-TBNA를 적용하여, 종격동 전이 진단에서 94.1%의 민감도와 98.8%의 음성 예측도

를 보고하였다.²⁷⁾ 또한 Herth 등은 CT와 PET에서 정상 종격동 소견을 보인 환자를 대상으로 EBUS-TBNA를 시행하여, N2 또는 N3 진단에 있어 100%의 민감도를 보고하기도 하였다.²⁸⁾ Hwangbo 등은 117명의 비소세포폐암에서 PET/CT 후 EBUS-TBNA를 적용하였다.²⁹⁾ 전반적으로 종격동 병기 결정에서 EBUS-TBNA의 진단 민감도는 90%였으며, 음성 예측도는 96.7%였다. 종격동 PET/CT 소견이 음성이었던 62명을 분석해 보았을 때, 최종적으로 종격동 전이는 9명에서 확인되었고, 이 중 6명은 EBUS-TBNA로 진단되었다. 즉 종격동 PET/CT가 음성인 경우에도 66.7%의 진단 민감도, 95%의 음성 예측도를 보였다. 초기 폐암을 진단하는 것은 궁극적으로 정확한 병기 결정을 통해 이루어진다. EBUS-TBNA는 영상의학적으로 정상 종격동 소견을 보이는 경우에도 적용하여 종격동 전이를 진단할 수 있으며, 좀 더 정확한 병기 결정을 통해 치료 방향 결정에 도움을 준다.

맺음말

기관지 내시경 초음파는 기관지 내 초기 폐암의 기관지 침범 평가를 통해 치료 방향 결정에 도움을 주며, 작은 말초 폐암의 진단에 유용하다. 또한 EBUS-TBNA는 영상 검사에서 정상 종격동 소견을 보이는 경우에도 적용할 수 있으며, 치료 방향 결정에 도움을 준다. 기관지 내시경 초음파는 폐암의 진단, 진행 정도 평가, 병기 결정에 중요한 검사로 적극적인 활용이 필요하다.

Acknowledgments

연구비 지원: NCC-1110570.

REFERENCES

- 1) Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, Maeda A, Oiwa H, Miyazawa Y, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* 2004;126:959-65.
- 2) Hurter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax* 1992;47:565-7.
- 3) Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K, Dohi K. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. *Chest*. 1999;115:1500-6.
- 4) Falcone F, Fois F, Grosso D. Endobronchial ultrasound. *Respiration* 2003;70:179-94.
- 5) Tanaka F, Muro K, Yamasaki S, Watanabe G, Shimada Y, Imamura M, et al. Evaluation of tracheo-bronchial wall invasion using transbronchial ultrasonography (TBUS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:570-4.
- 6) Kennedy TC, McWilliams A, Edell E, Sutedja T, Downie G, Yung R, et al. American College of Chest Physicians. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):221S-3S.

- 7) Nagamoto N, Saito Y, Ohta S, Sato M, Kanma K, Sagawa M, et al. Relationship of lymph node metastasis to primary tumor size and microscopic appearance of roentgenographically occult lung cancer. *Am J Surg Pathol* 1989;13:1009-13.
- 8) Nakamura H, Kawasaki N, Hagiwara M, Ogata A, Kato H. Endoscopic evaluation of centrally located early squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 2001;91:1142-7.
- 9) Saito Y, Nagamoto N, Ota S, Sato M, Sagawa M, Kamma K, et al. Results of surgical treatment for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:401-7.
- 10) Felix J Herth. Endobronchial ultrasound in therapeutic bronchoscopy. In: *Endobronchial Ultrasound An Atlas and Practical Guide*. (ed. Ernst, A., Felix J Herth) Springer, pp89-101, 2009.
- 11) Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Kanoh K, Kohno N. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:832-7.
- 12) Rivera MP, Mehta AC; American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):131S-48S.
- 13) Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, Cook DJ. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis. *Thorax* 1999;54:884-93.
- 14) Kim JH, Kim YT, Lim HK, Kim YH, Sung SW. Management for chest wall implantation of non-small cell lung cancer after fine-needle aspiration biopsy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:828-32.
- 15) Steinfurt 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.
- 16) Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, Meziane M, Mehta AC. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:982-9.
- 17) Asano F. Virtual bronchoscopic navigation. *Clin Chest Med* 2010; 31:75-85.
- 18) Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, Feller-Kopman D, Herth F. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:36-41.
- 19) Asahina H, Yamazaki K, Onodera Y, Kikuchi E, Shinagawa N, Asano F, et al. Transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation. *Chest* 2005;128:1761-5.
- 20) Yamada N, Yamazaki K, Kurimoto N, Asahina H, Kikuchi E, Shinagawa N, et al. Factors related to diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath in small peripheral pulmonary lesions. *Chest* 2007;132:603-8.
- 21) Yoshikawa M, Sukoh N, Yamazaki K, Kanazawa K, Fukumoto S, Harada M, et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without X-ray fluoroscopy. *Chest* 2007;131:1788-93.
- 22) Asano F, Matsuno Y, Tsuzuku A, Anzai M, Shinagawa N, Yamazaki K, et al. Diagnosis of peripheral pulmonary lesions using a bronchoscope insertion guidance system combined with endobronchial ultrasonography with a guide sheath. *Lung Cancer* 2008;60: 366-73.
- 23) Eberhardt R, Ernst A, Herth FJ. Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm. *Eur Respir J* 2009;34:1284-7.
- 24) Harley DP, Krinsky WS, Sarkar S, Highfield D, Aygun C, Gurses B. Fiducial marker placement using endobronchial ultrasound and navigational bronchoscopy for stereotactic radiosurgery: an alternative strategy. *Ann Thorac Surg* 2010;89:368-73.
- 25) 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;45:1389-96.
- 26) Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64:757-62.
- 27) Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann 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.
- 28) Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest* 2008;133:887-91.
- 29) Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, Lee HS, Kim MS, Lee JM, 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.