



EBUS-TBNA versus mediastinoscopia cirúrgica no estadiamento linfonodal mediastinal do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente operável: revisão sistemática e meta-análise

Viviane Rossi Figueiredo^{1,2}, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso³,
Marcia Jacomelli⁴, Lilia Maia Santos⁴, Mauricio Minata⁵,
Ricardo Mingarini Terra^{1,3}

1. Serviço de Cirurgia Torácica, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.
3. Divisão de Cirurgia Torácica, Instituto do Coração HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.
4. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE, Pneumologia, Coimbra, Portugal.
5. Divisão de Gastrocirurgia, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.

Recebido: 24 julho 2019.

Aprovado: 1 maio 2020.

Trabalho realizado no Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, e no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: O câncer de pulmão (CP) é uma das principais causas de morte no mundo. Um estadiamento mediastinal preciso é obrigatório para avaliação do prognóstico e seleção de pacientes para tratamento cirúrgico. EBUS-TBNA é um procedimento minimamente invasivo que permite a amostragem de linfonodos mediastinais. Alguns estudos sugerem que a EBUS-TBNA é preferível que a mediastinoscopia cirúrgica no estadiamento mediastinal do CP. O objetivo desta revisão sistemática e meta-análise foi comparar a eficácia da EBUS-TBNA e da mediastinoscopia no estadiamento linfonodal mediastinal do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) potencialmente operável.

Métodos: Foram pesquisados diversos bancos de dados. Estudos comparando a precisão da EBUS-TBNA e da mediastinoscopia no estadiamento linfonodal mediastinal em pacientes com CPCNP foram incluídos. Na meta-análise, foram calculadas sensibilidade e especificidade, bem como razões de verossimilhança positiva e negativa. A diferença de risco de complicações relatadas para cada procedimento também foi analisada.

Resultados: A pesquisa identificou 4.201 artigos, dos quais 5 foram selecionados para a meta-análise (total combinado de 532 pacientes). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre EBUS-TBNA e mediastinoscopia: sensibilidade (81% vs. 75%), especificidade (100% para ambas), razão de verossimilhança positiva (101,03 vs. 95,70) e razão de verossimilhança negativa (0,21 vs. 0,23). A área sob a curva *summary*ROC para EBUS-TBNA e para mediastinoscopia foi de 0,9881 e 0,9895, respectivamente. Embora o número de complicações tenha sido maior para mediastinoscopia, não foi encontrada diferença significativa (diferença de risco: -0,03; IC95%: -0,07 to 0,01; $I^2 = 76\%$).

Conclusões: EBUS-TBNA e mediastinoscopia apresentaram resultados semelhantes no estadiamento mediastinal do CPCNP. EBUS-TBNA pode ser o procedimento de primeira escolha no estadiamento linfonodal em pacientes com CPCNP.

Descritores: Neoplasias pulmonares/diagnóstico; Estadiamento de neoplasias; Neoplasias do mediastino/diagnóstico; Aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico; Mediastinoscopia.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no mundo.⁽¹⁾ A sobrevida em cinco anos de pacientes com câncer de pulmão é de 17,7% após o diagnóstico, e 50% desses pacientes apresentam metástases mediastinais no momento do diagnóstico.^(2,3)

Em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) e sem metástases à distância, a informação prognóstica mais importante é o envolvimento neoplásico de linfonodos mediastinais. Portanto, um estadiamento mediastinal preciso é obrigatório para avaliação do prognóstico e planejamento do tratamento. Pacientes com metástase linfonodal mediastinal (doença

N2/N3) devem ser considerados para tratamento multimodal, o qual pode ou não incluir cirurgia.^(3,4)

A TC e a PET/TC melhoraram o estadiamento radiológico do mediastino. No entanto, ambas apresentam sensibilidade e especificidade limitadas.⁽³⁻⁵⁾ O estadiamento invasivo do mediastino é recomendado para todos os pacientes com CPCNP potencialmente ressecável, exceto pacientes com doença volumosa e sem metástase, bem como aqueles com tumor periférico em estágio clínico IA (sem envolvimento linfonodal na TC ou PET/TC), cujo estadiamento radiológico geralmente é suficiente.⁽⁶⁾

Entre os métodos de estadiamento cirúrgico do CPCNP, o estadiamento cirúrgico do mediastino por

Endereço para correspondência:

Viviane Rossi Figueiredo, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, bloco II, 5º andar, CEP 05403-904, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5801. E-mail: vivianerossifigueiredo@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

mediastinoscopia era o padrão ouro até alguns anos atrás.⁽⁷⁾ Embora a mediastinoscopia seja precisa, os custos e riscos inerentes à mediastinoscopia a tornam um procedimento de estadiamento menos ideal.⁽⁸⁻¹¹⁾ A introdução de técnicas baseadas em endoscopia, tais como EBUS-TBNA e *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) e *endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration* (EUS-FNA, aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico), revolucionou a abordagem do estadiamento do câncer de pulmão, e essas técnicas são recomendadas como primeira escolha no estadiamento invasivo.⁽⁶⁾ EBUS-TBNA e EUS-FNA podem acessar muitas estações linfonodais que são importantes no contexto do estadiamento do câncer de pulmão.⁽¹²⁾

A maioria das revisões sistemáticas disponíveis comparou a combinação de métodos endoscópicos (EBUS-TBNA e EUS-FNA) versus mediastinoscopia, a maioria sem separar os dados coletados por cada método endoscópico.^(13,14)

A EBUS-TBNA permite a realização de biópsias em tempo real de linfonodos mediastinais, hilares e interlobares, que são estações relevantes no estadiamento do câncer de pulmão, enquanto a EUS-FNA é incapaz de acessar todas as estações linfonodais importantes do lado direito. No entanto, diferentemente da EBUS-TBNA, a EUS-FNA permite acesso aos linfonodos paraesofágicos, infradiafragmáticos e retroperitoneais inferiores, sendo que os dois últimos têm menor impacto clínico na estratégia terapêutica.⁽¹⁵⁾

Dong et al.,⁽¹⁶⁾ em uma meta-análise, avaliaram a eficácia da EBUS-TBNA no estadiamento linfonodal mediastinal em CPCNP. No entanto, nenhum dos estudos selecionados comparou EBUS-TBNA com mediastinoscopia. Na maioria dos estudos selecionados, a mediastinoscopia não fez parte do estadiamento linfonodal.

Uma meta-análise realizada por Gu et al.⁽¹⁷⁾ avaliou a eficácia da EBUS-TBNA no estadiamento linfonodal. Foram selecionados 11 estudos, dos quais 5 (45%) também incluíram a investigação diagnóstica da linfadenopatia e 4 (35%) não compararam EBUS-TBNA com mediastinoscopia. Além disso, alguns estudos que realizaram essa comparação não forneceram informações sobre quantos pacientes foram submetidos à mediastinoscopia.

Outros estudos compararam pacientes submetidos à EBUS-TBNA com aqueles submetidos à mediastinoscopia. Em uma meta-análise, Ge et al.⁽¹⁸⁾ selecionaram estudos que utilizaram EBUS-TBNA e estudos que utilizaram mediastinoscopia no estadiamento do CPCNP. Dos 17 estudos selecionados, apenas 2 realmente compararam os dois métodos em suas amostras de pacientes.

Como a maioria dos estudos e meta-análises disponíveis constatou que a precisão da combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA no estadiamento mediastinal em pacientes com NSCLC potencialmente operável é equivalente à da mediastinoscopia,^(19,20) a questão que

permanece sem resposta é se EBUS-TBNA isoladamente teria um rendimento diagnóstico semelhante.

MÉTODOS

A presente revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*⁽²¹⁾ e foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (Protocolo n. CRD42016046522).

Crêterios de elegibilidade

Os estudos selecionados consistiam em ensaios clínicos prospectivos randomizados e não randomizados avaliando a eficácia diagnóstica da EBUS-TBNA e da mediastinoscopia no estadiamento linfonodal mediastinal em pacientes com CPCNP potencialmente operável. Esta meta-análise utilizou apenas os estudos que forneceram direta ou indiretamente todos os dados necessários para o cálculo da sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (RV+) e razão de verossimilhança negativa (RV-). Estudos que avaliaram a combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA e não forneceram dados separados para EBUS-TBNA foram excluídos. Não houve restrições quanto ao idioma ou ano de publicação.

Os participantes selecionados consistiam em pacientes diagnosticados com CPCNP potencialmente ressecável, de acordo com critérios radiológicos, sem metástases à distância e sem evidências de doença volumosa. Não houve limitações em relação a características dos pacientes tais como sexo, idade e presença de comorbidades.

Os tipos de intervenção estudados foram EBUS-TBNA e mediastinoscopia. O padrão ouro para a comparação dos dois métodos foi o resultado da cirurgia de ressecção do tumor, com base na amostragem ou dissecação sistemática dos linfonodos mediastinais.

Os desfechos avaliados foram sensibilidade, especificidade, RV+ e RV- no estadiamento linfonodal mediastinal. Além disso, foi analisada a taxa de complicações de cada procedimento.

Fontes de informação e estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa sistemática em vários bancos de dados eletrônicos: MEDLINE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, EMBASE, *Elton Bryson Stephens Company* (EBSCO), LILACS, Biblioteca Virtual em Saúde e Scopus desde seu início até 12 de fevereiro de 2018. A pesquisa na literatura cinzenta incluiu referências nos artigos selecionados e aquelas incluídas na coleção da biblioteca da Universidade de São Paulo. Foram utilizadas estratégias de pesquisa específicas para cada banco de dados. MEDLINE: ("Pulmonary Neoplasms" OU "Neoplasms, Lung" OU "Lung Neoplasm" OU "Neoplasm Lung" OU "Neoplasms Pulmonary" OU "Neoplasm, Pulmonary" OU "Pulmonary Neoplasm" OU "Lung Cancer" OU "Cancer Lung" OU "Cancers Lung" OU "Lung Cancers" OU "Pulmonary

Cancer" OU "Cancer Pulmonary" OU "Cancers Pulmonary" OU "Pulmonary Cancers" OU "Cancer of the Lung" OU "Cancer of Lung" OU "Non small cell cancer" OU "Non small cell carcinoma") E ("EBUS-TBNA" OU "Endobronchial Ultrasound" OU "Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration") E ("Mediastinoscopies" OU "Mediastinoscopic Surgical Procedures" OU "Mediastinoscopic Surgical Procedure" OU "Procedure, Mediastinoscopic Surgical" OU "Procedures, Mediastinoscopic Surgical" OU "Surgical Procedure, Mediastinoscopic" OU "Surgery, Mediastinoscopic" OU "Surgical Procedures, Mediastinoscopic" OU "Mediastinoscopic Surgery" OU "Mediastinoscopic Surgeries" OU "Surgeries, Mediastinoscopic" OU "Surgery"). Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, EBSCO, LILACS, Biblioteca Virtual em Saúde e Scopus: ("Lung Cancer" OU "Pulmonary Neoplasms" OU "Lung Neoplasm" OU "Cancer Lung" OU "Pulmonary Cancer") E ("EBUS-TBNA" OU "Endobronchial Ultrasound" OU "Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration") E ("Mediastinoscopy" OU "Surgery").

Seleção dos estudos

A pesquisa por artigos foi realizada de forma padronizada por dois especialistas independentes. Os artigos foram inicialmente selecionados por título e resumo. Para a meta-análise, cada estudo foi incluído ou excluído com base na avaliação do texto completo. Resumos e artigos retrospectivos não foram utilizados na revisão sistemática.

Coleta de dados e itens de dados

Números absolutos foram coletados diretamente do texto e separados em verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos. Foram incluídos apenas os estudos que continham todos os dados necessários e preencheram os critérios utilizados na meta-análise. Foram considerados apenas os dados publicados. Foram considerados os mesmos critérios de positividade para os métodos utilizados nos estudos selecionados. As seguintes intervenções foram comparadas: EBUS-TBNA e mediastinoscopia, ambas seguidas de ressecção cirúrgica e amostragem ou dissecação sistemática dos linfonodos. O número total de complicações relatadas também foi considerado na análise.

Risco de viés

Dois revisores independentes analisaram a qualidade dos estudos utilizando critérios pré-definidos. Foi utilizada a versão revisada da *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) para avaliar o risco de viés e de questões de aplicabilidade na seleção dos pacientes, bem como para avaliar o risco de viés de fluxo e *timing* dos testes.⁽²²⁾ Estudos prospectivos randomizados homogêneos foram considerados elegíveis. O risco de viés e de questões de aplicabilidade foi considerado alto quando os pacientes selecionados não apresentavam suspeita de CPCNP ou tinham diagnóstico confirmado de CPCNP.

Estudos *crossover* nos quais EBUS-TBNA foi realizada e seguida de mediastinoscopia foram considerados elegíveis. Além disso, se o intervalo entre os testes foi curto, assumiu-se um risco baixo de viés.

Síntese dos resultados e análise

As análises quantitativas foram realizadas com o software *Review Manager*, versão 5.3 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Inglaterra). A meta-análise foi realizada por meio do programa Meta-Disc, versão 1.4 (Unit of Clinical Biostatistics, Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Espanha).⁽²³⁾ A sensibilidade, especificidade, RV+ e RV- foram calculadas e representadas em *forest plots*. Foram construídas curvas *summary ROC* (sROC), e foram calculadas as áreas sob as curvas. Todas as variáveis foram analisadas por paciente. A heterogeneidade foi avaliada por meio do coeficiente I^2 . O modelo de efeito fixo de Mantel-Haenszel foi utilizado na meta-análise. O modelo de efeitos aleatórios DerSimonian-Laird foi utilizado para o cálculo em casos de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2 > 50\%$). O modelo linear de Moses-Littenberg foi utilizado na construção das curvas sROC.

As complicações foram classificadas como eventos adversos intraprocedimento maiores e menores. As complicações maiores foram óbito; intoxicação por lidocaína com necessidade de intervenção especial; insuficiência respiratória com necessidade de outras intervenções que não a administração de oxigênio; lesão traqueal, nervosa ou vascular; lesões parenquimatosas adjacentes às grandes vias aéreas; pneumonia; mediastinite; pericardite; outras complicações infecciosas; febre por mais de 24 h; pneumotórax com necessidade de repouso no leito ou drenagem torácica; broncoespasmo prolongado; hemorragia não responsiva à aplicação tópica de adrenalina ou solução salina fria e com necessidade de intervenção adicional; e paralisia das pregas vocais. As complicações menores foram hemorragia que não a descrita acima; laringoespasmo temporário; broncoespasmo; dessaturações durante o procedimento; e febre por até 24 h.^(24,25)

As complicações associadas a cada procedimento foram consideradas como dados dicotômicos em *forest plot*. A diferença de risco foi determinada por meio do modelo de efeito fixo de Mantel-Haenszel. No caso de alta heterogeneidade, foi realizada uma análise de sensibilidade para identificar estudos *outliers*.

Desfechos primários e secundários

O desfecho primário da presente revisão sistemática e meta-análise foi determinar a precisão da EBUS-TBNA no estadiamento linfonodal mediastinal em pacientes com CPCNP potencialmente operável. Os desfechos secundários foram utilizados para comparar a eficácia da EBUS-TBNA com a da mediastinoscopia.

RESULTADOS

A pesquisa na literatura resultou em 1.423 registros no MEDLINE e 2.778 nos outros bancos de dados. Portanto, 4,201 registros eram candidatos a inclusão nesta

revisão sistemática. Após a seleção inicial, 30 artigos foram incluídos para avaliação do texto completo. Oito estudos prospectivos comparativos foram selecionados para a revisão sistemática.⁽²⁶⁻³³⁾ Um ensaio clínico foi incluído apesar do uso da combinação de EBUS e EUS, pois foi possível obter dados separados sobre EBUS para a análise.⁽³¹⁾ Dois ensaios clínicos controlados randomizados foram excluídos porque não foi possível obter dados separados sobre EBUS-TBNA para a análise.^(29,33) Outro ensaio clínico foi excluído porque o desenho do estudo (retrospectivo ou prospectivo) não foi claramente definido.⁽³²⁾ Um ensaio clínico relatou os dados em formato de análise por lesão, inviabilizando assim o cálculo dos valores separados de verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falsos negativos em uma análise por paciente.⁽³⁰⁾ Para fins da meta-análise, 5 estudos foram considerados para a análise de complicações^(26-28,30,31); no entanto, apenas 4 incluíam desfechos diagnósticos (Figura 1).^(26-28,31)

Entre os estudos selecionados para extração e análise de dados, foram encontrados 5 estudos clínicos prospectivos sequenciais, os quais foram incluídos na meta-análise. Esses 5 estudos incluíam pacientes diagnosticados com CPCNP potencialmente ressecável, de acordo com critérios radiológicos, sem metástases

à distância e sem evidências de doença volumosa. Os resultados de sensibilidade e especificidade foram apresentados em forma de fração em 4 dos estudos incluídos. As características dos estudos são apresentadas na Tabela 1.

Risco de viés nos estudos

Avaliamos os estudos por meio de análise qualitativa de acordo com os critérios QUADAS-2 (Tabela 2). A maioria dos artigos foi considerada de baixo risco de viés em todos os domínios.

Resultados em estudos individuais

Quatro estudos utilizaram análise por paciente. A sensibilidade da EBUS-TBNA e da mediastinoscopia foi de 81% (IC95%: 75-86%, $I^2 = 46,5\%$) e 75% (IC95%: 69-81%; $I^2 = 84,7\%$), respectivamente (Figura 2). A especificidade tanto da EBUS-TBNA quanto da mediastinoscopia foi de 100% (IC95%: 99-100%; $I^2 = 0,0\%$). A RV+ da EBUS-TBNA e da mediastinoscopia foi de 101,03 (IC95%: 25,71-397,04; $I^2 = 0,0\%$) e 95,70 (IC95%: 23,94-382,58; $I^2 = 0,0\%$), respectivamente. A RV- da EBUS-TBNA e da mediastinoscopia foi de 0,21 (IC95%: 0,16-0,28; $I^2 = 44,5\%$) e 0,23 (IC95%: 0,11-0,47; $I^2 = 83,5\%$), respectivamente (Figura 3).

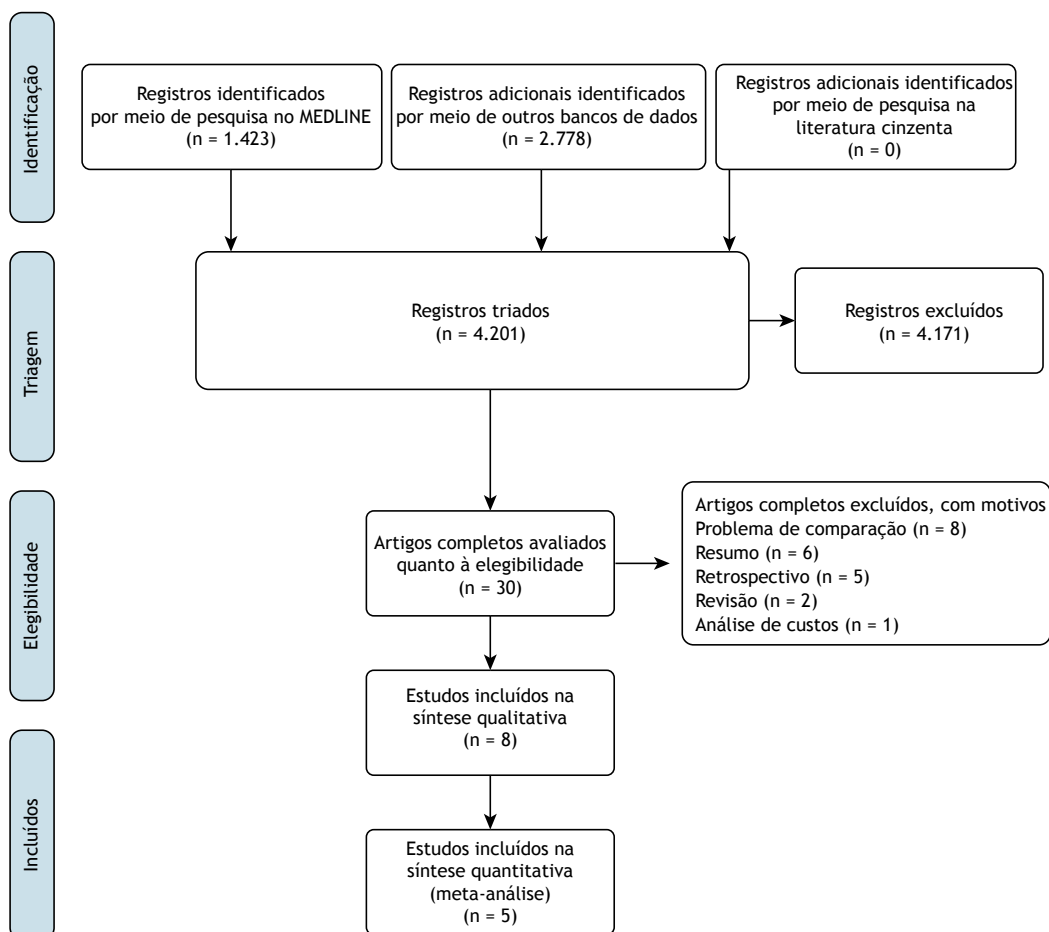


Figura 1. Diagrama de fluxo do processo de seleção de estudos.

Tabela 1. Características dos estudos selecionados que foram incluídos e excluídos da meta-análise.

Estudos	Pacientes (n)	Padrão ouro	Intervalo	Desenho do estudo	Crítérios de inclusão	Método de teste
Incluídos						
Ernst et al. ⁽³⁰⁾	60	Estadiamento cirúrgico	Abordagem sequencial ou testes realizados com até 1 semana de intervalo	Prospectivo cruzado	CPCNP suspeito, potencialmente ressecável	EBUS-TBNA vs. mediastinoscopia cervical
Yasufuku et al. ⁽²⁸⁾	153	Estadiamento cirúrgico	Abordagem sequencial	Prospectivo cruzado	CPCNP confirmado ou suspeito	EBUS-TBNA vs. mediastinoscopia cervical
Zhang et al. ⁽²⁷⁾	26	Estadiamento cirúrgico e mediastinoscopia	Abordagem sequencial	Prospectivo cruzado	CPCNP confirmado ou suspeito	EBUS + TBNA vs. mediastinoscopia transcervical videoassistida
Liberman et al. ⁽³¹⁾	166	Estadiamento cirúrgico e mediastinoscopia	Abordagem sequencial	Prospectivo cruzado	CPCNP potencialmente ressecável	EBUS vs. EUS vs. EBUS + EUS vs. ECM (mediastinoscopia cervical e mediastinostomia anterior se necessário)
Um et al. ⁽²⁶⁾	127	Estadiamento cirúrgico e mediastinoscopia	Testes realizados com até 3 semanas de intervalo	Prospectivo cruzado	CPCNP potencialmente ressecável	EBUS-TBNA vs. mediastinoscopia (cervical e VAM)
Não incluídos						
Annema et al. ⁽²⁹⁾	241	Estadiamento cirúrgico	Incerto	ECR	CPCNP potencialmente ressecável	Estadiamento cirúrgico vs. endossonografia (combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA) e estadiamento cirúrgico
Sharples et al. ⁽³³⁾	241	Estadiamento cirúrgico	Incerto	ECR	CPCNP confirmado ou suspeito, potencialmente ressecável	Estadiamento cirúrgico vs. endossonografia (combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA) e estadiamento cirúrgico
Dziedzic et al. ⁽³²⁾	1,841	Estadiamento cirúrgico	Abordagem sequencial ou incerto	Revisão retrospectiva de prontuários	CPCNP suspeito ou comprovado	EBUS-TBNA vs. mediastinoscopia cervical

CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas; EBUS-TBNA: *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico); EUS-FNA: *endoscopic ultrasound with fine needle aspiration* (aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico); ECM: estadiamento cirúrgico do mediastino; VAM: *video-assisted mediastinoscopy* (mediastinoscopia videoassistida); e ECR: ensaio clínico randomizado.

Tabela 2. Risco de viés em estudos individuais.

Estudo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e timing	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
Ernst et al. ⁽³⁰⁾	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Yasufuku et al. ⁽²⁸⁾	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Zhang et al. ⁽²⁷⁾	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Liberman et al. ⁽³¹⁾	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Um et al. ⁽²⁶⁾	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os métodos em relação a sensibilidade, especificidade, RV+ e RV-. A área sob a curva sROC foi de 0,9881 para EBUS-TBNA (Figura 4) e de 0,9895 para mediastinoscopia (Figura 5).

O número total de complicações foi maior no grupo mediastinoscopia. No entanto, não foi encontrada diferença significativa na meta-análise (diferença de risco: -0,03, IC95%: -0,07 a 0,01; $I^2 = 76\%$; Figura 6). Utilizou-se um modelo de efeito aleatório em razão da alta heterogeneidade, a qual permaneceu mesmo após a exclusão dos *outliers*.

DISCUSSÃO

Um estadiamento preciso do CPCNP potencialmente operável é obrigatório para a determinação do prognóstico e definição do tratamento adequado. Embora a TC e a PET/TC sejam frequentemente utilizadas na triagem primária, esses métodos não são capazes de estabelecer a presença de malignidade e requerem diagnóstico definitivo do tecido por meio de EBUS-TBNA ou mediastinoscopia para a confirmação dos resultados.^(6,7)

Yasufuku et al.⁽²⁸⁾ não relataram diferenças significativas entre EBUS-TBNA e mediastinoscopia no estadiamento linfonodal mediastinal do CPCNP. Quando realizada por especialistas experientes, a EBUS-TBNA pode substituir a mediastinoscopia no estadiamento mediastinal preciso do câncer de pulmão potencialmente ressecável.

Algumas meta-análises foram realizadas na última década para determinar a eficácia da EBUS-TBNA no estadiamento linfonodal do CPCNP. Ge et al.⁽¹⁸⁾ compararam *video-assisted mediastinoscopy* (VAM, mediastinoscopia videoassistida) e EBUS-TBNA no estadiamento mediastinal em uma meta-análise e incluíram dois grupos diferentes. O primeiro grupo incluiu 10 estudos com um total de 999 pacientes submetidos à EBUS-TBNA, mas apenas 2 estudos compararam EBUS-TBNA com mediastinoscopia. O segundo grupo incluiu 7 estudos com um total de 915 pacientes submetidos a VAM (mas não a EBUS-TBNA). A sensibilidade combinada da VAM e a da EBUS-TBNA não foram significativamente diferentes. No entanto, mais complicações relacionadas ao procedimento e menos falsos negativos foram encontrados no grupo VAM do que no grupo EBUS-TBNA. VAM e EBUS-TBNA exibiram precisão diagnóstica igualmente alta no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão.⁽¹⁸⁾

A presente meta-análise selecionou apenas estudos nos quais os pacientes foram submetidos à EBUS-TBNA seguida de mediastinoscopia e, se não houvesse evidências de doença N2 ou N3, os pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica do tumor e amostragem ou dissecação nodal sistemática.^(26-28,31) Na maioria dos estudos, os pacientes foram submetidos a ambos os procedimentos em sequência.^(27,28,31) Em um ensaio clínico, os pacientes foram submetidos a ambas as intervenções com intervalo de até uma semana.⁽²⁸⁾ Em outro estudo, os pacientes foram submetidos a ambos os procedimentos com intervalo de até três semanas, o que representou viés de fluxo e *timing*.⁽²⁶⁾

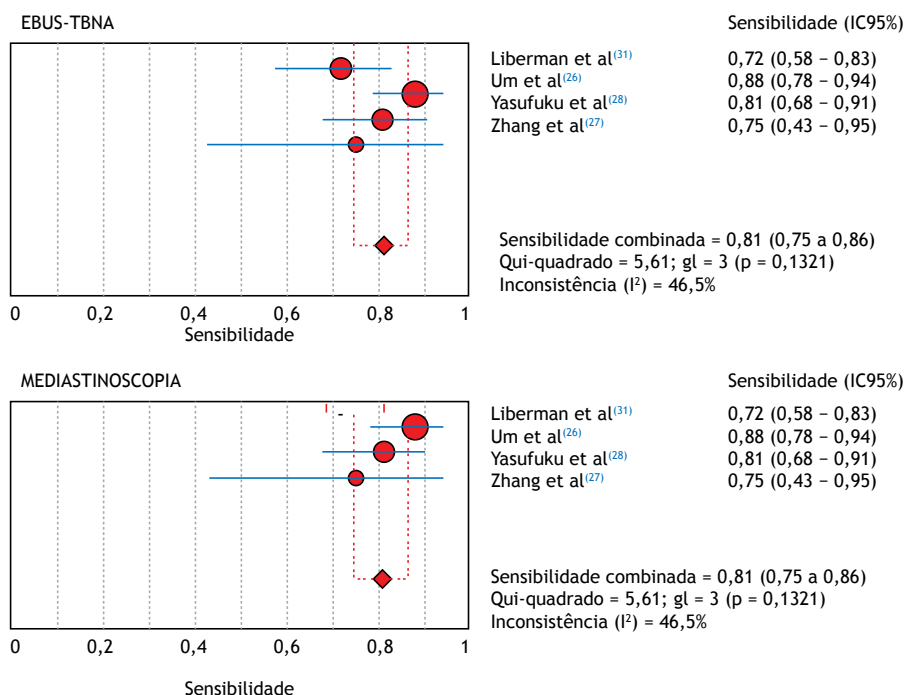


Figura 2. Sensibilidade da *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) e da mediastinoscopia. gl: grau(s) de liberdade.

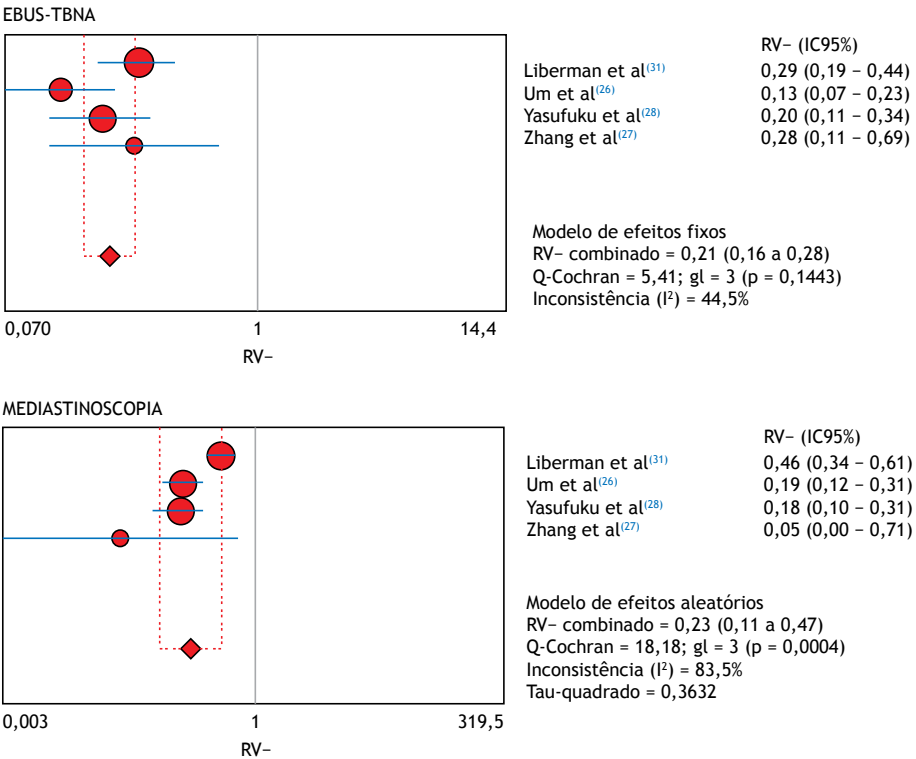


Figura 3. Razão de verossimilhança negativa (RV-) da *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) e da mediastinoscopia. gl: grau(s) de liberdade.

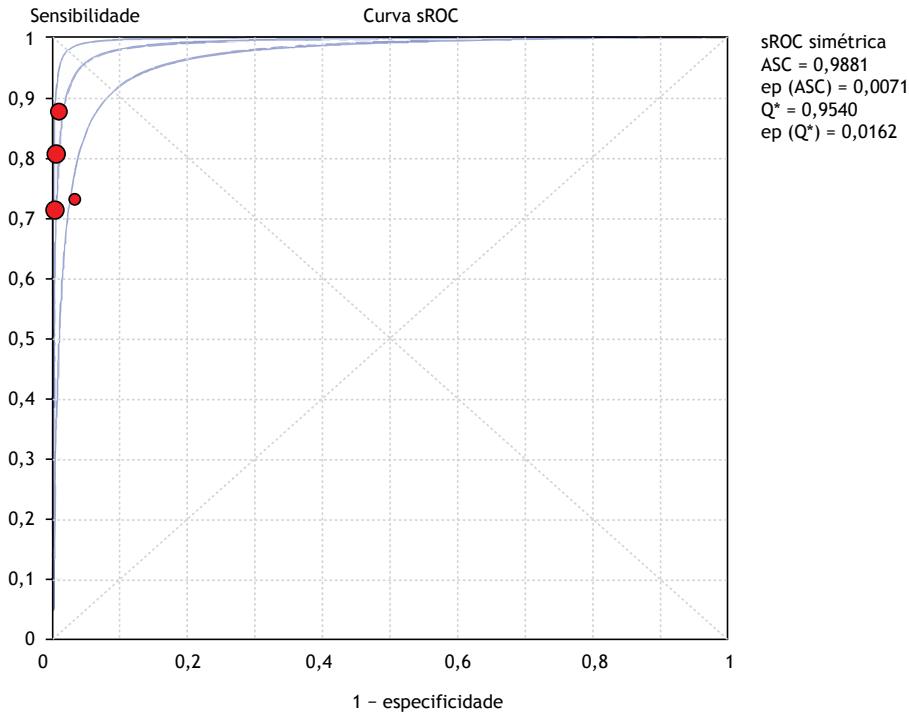


Figura 4. Curva *summary ROC* (sROC) para *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico). ASC: área sob a curva; e Q*: ponto no qual a sensibilidade e a especificidade são iguais, que é o ponto da curva mais próximo do canto superior esquerdo.

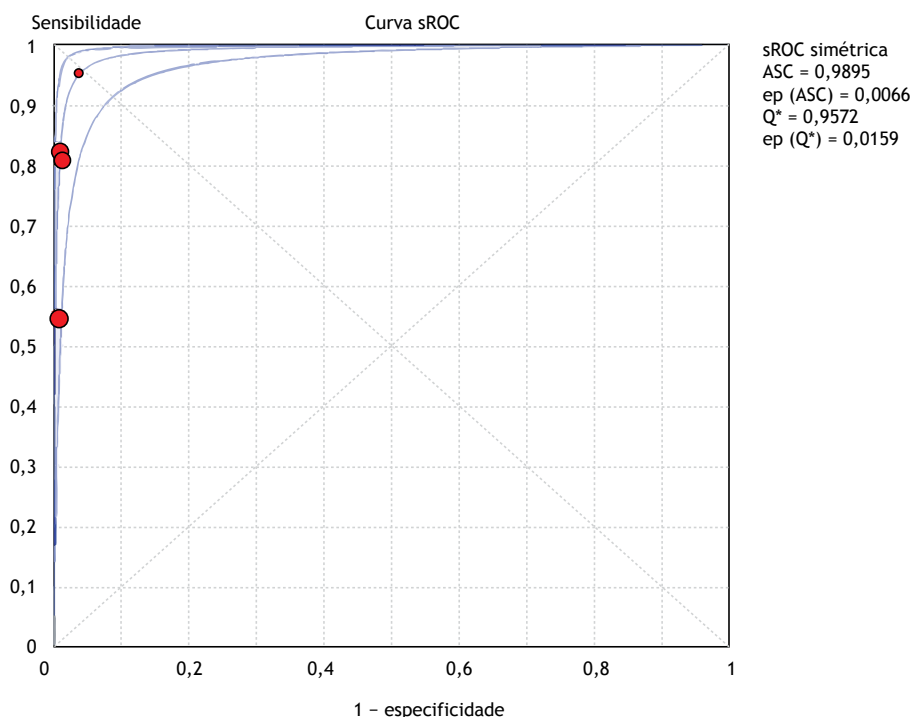


Figura 5. Curva *summary ROC* (sROC) para mediastinoscopia. ASC: área sob a curva; e Q*: ponto no qual a sensibilidade e a especificidade são iguais, que é o ponto da curva mais próximo do canto superior esquerdo.

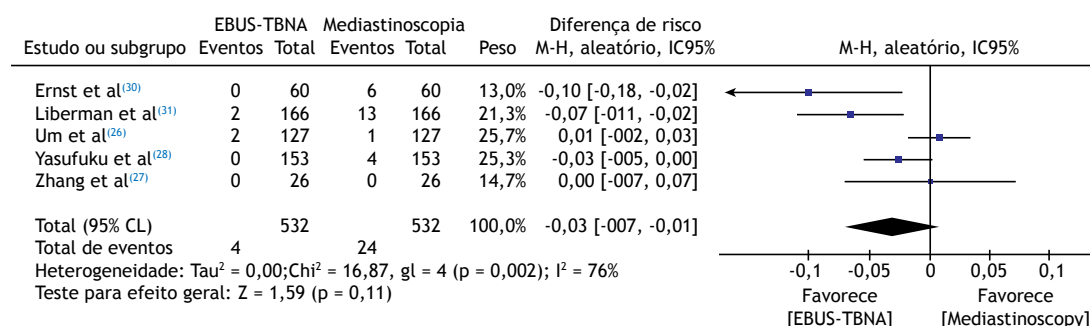


Figura 6. Eventos adversos (complicações) durante *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) e durante a mediastinoscopia. M-H: Mantel-Haenszel; e gl: grau(s) de liberdade.

A *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, em cooperação com a *European Respiratory Society* e a *European Society of Thoracic Surgeons*, publicou uma diretriz⁽³⁴⁾ sugerindo que a combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA é preferível ao uso de um desses procedimentos isoladamente (recomendação de grau C). No entanto, se a combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA não estiver disponível, EBUS-TBNA isoladamente é aceitável (também uma recomendação de grau C).

Várias meta-análises relataram o desempenho da EBUS-TBNA/EUS-FNA no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão. Sehgal et al.⁽²⁰⁾ compararam endossonografia (EBUS-TBNA e EUS-FNA) com mediastinoscopia no estadiamento do câncer de pulmão. Dos 5 estudos selecionados, apenas 2 apresentaram resultados separados para EBUS-TBNA. A capacidade da endossonografia (EBUS-TBNA e EUS-FNA) para realizar

a amostragem de múltiplas estações com sensibilidade e valor preditivo negativo maiores em comparação com a mediastinoscopia a torna a primeira escolha no estadiamento invasivo.⁽²⁰⁾ A presente meta-análise selecionou estudos que compararam EBUS-TBNA com mediastinoscopia,⁽²⁶⁻²⁸⁾ e houve apenas 1 estudo que avaliou o uso da combinação de EBUS e EUS; no entanto, dados separados sobre EBUS estavam disponíveis.⁽³¹⁾

A EUS-FNA permite acesso aos linfonodos paraesofágicos e infradiaphragmáticos (estações 8 e 9), que não são acessíveis por meio da EBUS-TBNA. Para analisar o impacto dessas estações no estadiamento linfonodal, foi realizado um estudo multicêntrico com dados de 1.421 ressecções cirúrgicas em pacientes com CPCNP. Na amostra total, 736 pacientes (52%) foram submetidos à amostragem das estações linfonodais 8 e 9, e, desses, apenas 12 (1,6%) apresentavam linfonodos

metastáticos apenas nessas estações, sendo que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre 12 pacientes e os outros 724.⁽¹⁵⁾ Na presente revisão sistemática, buscamos evidências de que a EBUS-TBNA é o único procedimento capaz de realizar eficazmente o estadiamento linfonodal mediastinal em pacientes com CPCNP.

Nossos resultados não mostraram diferenças significativas na sensibilidade e especificidade entre EBUS-TBNA e mediastinoscopia. No entanto, 1 estudo concluiu que a EBUS-TBNA poderia substituir a mediastinoscopia com base na semelhança dos resultados entre os dois procedimentos (91%; $\kappa = 0,8$),⁽²⁸⁾ enquanto outro ensaio clínico concluiu que os resultados da EBUS-TBNA foram superiores aos da mediastinoscopia.⁽³¹⁾

A EBUS-TBNA não pode substituir a mediastinoscopia em todos os cenários. Czarnecka-Kujawa et al.,⁽³⁵⁾ em um estudo de custo-efetividade, compararam várias modalidades de estadiamento mediastinal para CPCNP e constataram que é improvável que o estadiamento mediastinal invasivo seja custo-efetivo em pacientes N0 clínicos se a probabilidade de N2 for menor do que 2,5%. No entanto, a EBUS-TBNA é a única modalidade de estadiamento que é custo-efetiva em pacientes com probabilidade de metástase mediastinal variando entre 2,5% e 57%. Em pacientes com resultados de EBUS-TBNA negativos e probabilidade de N2 > 57%, deve-se considerar a realização de mediastinoscopia confirmatória.⁽³⁵⁾

A mediastinoscopia foi por muito tempo considerada o padrão ouro no estadiamento do CPCNP. Ela apresenta sensibilidade de 83% e valor preditivo negativo de 90%.⁽⁶⁾ A desvantagem da mediastinoscopia é a taxa de complicações, que varia de 1,7% a 2,5%.⁽¹²⁾

A literatura atual sustenta que a EBUS-TBNA é um procedimento minimamente invasivo seguro. Asano et al.,⁽³⁶⁾ investigando 7.345 pacientes submetidos a EBUS-TBNA em 210 instituições, relataram uma taxa de complicações de 1,23% (IC95%: 0,97-1,48%). As complicações mais frequentes foram hemorragia, em 50 pacientes (0,68%); complicações infecciosas, em 14 (0,19%); e pneumotórax, em 2 (0,03%).

Verdial et al.⁽²⁵⁾ investigaram 30.570 pacientes — 15.097 (49%) submetidos à EBUS-TBNA e 15.473 (51%) submetidos à mediastinoscopia. Os autores relataram que eventos adversos graves, tais como pneumotórax, hemotórax, lesões vasculares/das vias aéreas e óbito, foram raros e foram semelhantes nos grupos EBUS-TBNA e mediastinoscopia (0,3% vs. 0,4%; $p = 0,189$). No entanto, a taxa de lesões dos grandes vasos foi menor no grupo EBUS-TBNA do que no grupo mediastinoscopia (1,4% vs. 2,2%; $p < 0,001$), bem como a taxa de paralisia das pregas vocais (0,02% vs. 0,1%; $p = 0,003$). A EBUS-TBNA foi associada a menor risco ajustado de eventos adversos graves (OR = 0,42; IC95%: 0,32-0,55) e de paralisia das pregas vocais (OR = 0,57; IC95%: 0,54-0,60).⁽²⁵⁾

Na presente revisão sistemática, a taxa de complicações da EBUS-TBNA foi menor do que a da mediastinoscopia; no entanto, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. Os eventos adversos relacionados à EBUS-TBNA e ao procedimento cirúrgico foram analisados em 5 estudos.⁽²⁷⁻³¹⁾ Não houve mortalidade nem eventos adversos maiores relacionados à EBUS-TBNA ou à mediastinoscopia. Os eventos adversos mais comuns foram sangramento menor, em 16 pacientes; infecção da ferida pós-operatória, em 3; e lesão de nervo recorrente à esquerda, em 3.

Um estudo⁽³¹⁾ envolvendo 166 pacientes mostrou um maior número de eventos adversos maiores e menores intraprocedimento associados a EBUS-TBNA e mediastinoscopia. Eventos adversos maiores durante a mediastinoscopia ocorreram em 2,4% dos pacientes (lesão traqueal com necessidade de cobertura com retalho muscular, lesão da veia jugular externa com necessidade de ligadura de vaso, lesão de nervo recorrente à esquerda resultando em paralisia das pregas vocais, e paresia da prega vocal esquerda que durou quatro meses), enquanto eventos adversos maiores durante a EBUS-TBNA ocorreram em 1,2% dos pacientes (laceração do brônquio fonte esquerdo com necessidade de reparo cirúrgico e hemoptise maciça controlada com intervenções endoscópicas). Nenhum evento adverso menor ocorreu durante a EBUS-TBNA, enquanto, durante a mediastinoscopia, houve sangramento menor, em 7 pacientes; bradicardia, em 1; e arritmia, em 1.

Algumas diferenças entre os estudos selecionados vieram à tona durante nossa análise. Um fator importante que pode ter contribuído para maior heterogeneidade de complicações associadas à mediastinoscopia é a presença de 1 estudo⁽²⁷⁾ com uma pequena (26 pacientes) quando comparado aos outros estudos incluídos (amostras com mais de 100 pacientes). Além do mais, o estudo com o maior número de pacientes mostrou um maior número de complicações.⁽³¹⁾ Uma diferença significativa poderia ter sido notada se houvesse uma amostra maior ou um número maior de estudos, o que poderia ter resultado em menor heterogeneidade. Outra questão é a variabilidade entre os diversos centros em relação a aspectos técnicos, seleção de pacientes e períodos de acompanhamento. Por exemplo, Zhang et al.⁽²⁷⁾ não relataram complicações, mas o período de acompanhamento foi incerto. No entanto, Liberman et al.⁽³¹⁾ forneceram uma descrição muito precisa do período de acompanhamento e da estratégia para detectar complicações após a alta do paciente, o que contribuiu para a detecção de um maior número de complicações. Os autores realizaram uma análise secundária de efeitos fixos considerando apenas complicações maiores, mostrando baixa heterogeneidade ($I^2 = 24\%$) e não mostrando diferenças significativas (diferença de risco = $-0,01$; IC95%: $-0,02$ a $0,00$).

Alta heterogeneidade nos resultados da EBUS-TBNA estava presente em algumas das análises e pode ser decorrente da experiência individual do examinador,

do número de passagens da agulha e da expertise do patologista. Outros aspectos não abordados na presente revisão sistemática foram a combinação de EBUS-TBNA e EUS-FNA no estadiamento linfonodal, *rapid on-site evaluation* (avaliação rápida no local) e o uso da elastografia.

Uma das vantagens da EBUS-TBNA sobre a mediastinoscopia é sua capacidade de fornecer concomitantemente o diagnóstico preciso e o estadiamento mediastinal do câncer de pulmão durante o mesmo procedimento se a lesão for central ou se houver suspeita de envolvimento linfonodal mediastinal ou hilar. Os espécimes citológicos obtidos por EBUS-TBNA também são suficientes para fornecer um diagnóstico histopatológico preciso, permitindo o teste molecular (rendimento diagnóstico de 95%) e o estadiamento do câncer de pulmão. Portanto, EBUS-TBNA reduz o tempo para se chegar à decisão sobre o tratamento em comparação com outras técnicas convencionais de diagnóstico e estadiamento.⁽³⁷⁾

Na presente revisão sistemática, a taxa de complicações da EBUS-TBNA foi menor do que a da mediastinoscopia, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa. O ponto forte desta revisão sistemática inclui a ampla pesquisa por estudos prospectivos. A limitação é o pequeno número de artigos incluídos. No entanto, a qualidade dos estudos pode ser considerada satisfatória, e o risco de viés pode ser considerado baixo. As características dos estudos e o tamanho das amostras causam certo grau de heterogeneidade. Seria interessante ter mais ensaios randomizados comparando essas intervenções no futuro.

Em conclusão, EBUS-TBNA e mediastinoscopia alcançaram resultados semelhantes no estadiamento mediastinal do câncer de pulmão. A EBUS-TBNA apresentou desempenho e perfil de segurança bons o suficiente para substituir a mediastinoscopia no estadiamento mediastinal em pacientes com CPCNP potencialmente ressecável.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
2. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) [homepage on the Internet]. Bethesda: SEER [updated 2016 Sep 12; cited 2019 Jul 1]. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013 [about 6 screens]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/
3. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, et al. Symptom management in patients with 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):e455S-e497S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2366>
4. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):504-535. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0050>
5. Counts SJ, Kim AW. Diagnostic Imaging and Newer Modalities for Thoracic Diseases: PET/Computed Tomographic Imaging and Endobronchial Ultrasound for Staging and Its Implication for Lung Cancer. *Surg Clin North Am*. 2017;97(4):733-750. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.03.012>
6. 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(5 Suppl):e211S-e250S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>
7. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of 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):e142S-e165S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2353>
8. Fibla JJ, Molins L, Simon C, Perez J, Vidal G. The yield of mediastinoscopy with respect to lymph node size, cell type, and the location of the primary tumor. *J Thorac Oncol*. 2006;1(5):430-433. <https://doi.org/10.1097/01243894-200606000-00009>
9. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994;8(1):37-42. [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(94\)90131-7](https://doi.org/10.1016/1010-7940(94)90131-7)
10. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118(5):894-899. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(99\)70059-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70059-0)
11. Coughlin M, Deslauriers J, Beaulieu M, Fournier B, Piraux M, Rouleau J, et al. Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1985;40(6):556-560. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)60348-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)60348-7)
12. Hegde PV, Liberman M. Mediastinal Staging: Endosonographic Ultrasound Lymph Node Biopsy or Mediastinoscopy. *Thorac Surg Clin*. 2016;26(3):243-249. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2016.04.005>
13. Dhooria S, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Agarwal R. Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*. 2015;60(7):1040-1050. <https://doi.org/10.4187/respcare.03779>
14. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(8):1860-1867. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.008>
15. Evison M, Edwards T, Balata H, Tempowski A, Teng B, Bishop P, et al. Prevalence of nodal metastases in lymph node stations 8 & 9 in a large UK lung cancer surgical centre without routine pre-operative EUS nodal staging. *Lung Cancer*. 2018;115:127-130. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.11.023>
16. Dong X, Qiu X, Liu Q, Jia J. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(4):1502-1507. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2013.05.016>
17. 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):1389-1396. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.043>
18. Ge X, Guan W, Han F, Guo X, Jin Z. Comparison of Endobronchial Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Video-Assisted Mediastinoscopy for Mediastinal Staging of Lung Cancer. *Lung*. 2015;193(5):757-766. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9761-3>
19. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2007;131(2):539-548. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1437>
20. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(5):1747-1755. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2016.05.110>
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>

- org/10.1136/bmj.b2700
22. Whiting PF, Rutjes AV, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
 23. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol.* 2006;6:31. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-6-31>
 24. Çağlayan B, Yılmaz A, Bılaçoğlu S, Cömert ŞŞ, Demirci NY, Salepci B. Complications of Convex-Probe Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: A Multi-Center Retrospective Study. *Respir Care.* 2016;61(2):243-248. <https://doi.org/10.4187/respcare.03838>
 25. Verdial FC, Berfield KS, Wood DE, Mulligan MS, Roth JA, Francis DO, et al. Safety and Costs of Endobronchial Ultrasound-Guided Nodal Aspiration and Mediastinoscopy. *Chest.* 2020;157(3):686-693. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.021>
 26. Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(2):331-337. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000388>
 27. Zhang R, Mietchen C, Krüger M, Wiegmann B, Golpon H, Dettmer S, et al. Endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration versus transcervical mediastinoscopy in nodal staging of non small cell lung cancer: a prospective comparison study. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:51. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-7-51>
 28. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.037>
 29. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2010;304(20):2245-2252. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1705>
 30. 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(6):577-582. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181753b5e>
 31. Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Chest.* 2014;146(2):389-397. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2349>
 32. Dziedzic D, Peryt A, Szolkowska M, Langfort R, Orłowski T. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the staging of lung cancer patients. *SAGE Open Med.* 2015;3:2050312115610128. <https://doi.org/10.1177/2050312115610128>
 33. Sharples LD, Jackson C, Wheaton E, Griffith G, Annema JT, Dooms C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2012;16(18):1-iv. <https://doi.org/10.3310/hta16180>
 34. Vilman P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J.* 2015;46(1):40-60. <https://doi.org/10.1183/09031936.00064515>
 35. Czarnecka-Kujawa K, Rochau U, Siebert U, Atenafu E, Darling G, Waddell TK, et al. Cost-effectiveness of mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(6):1567-1578. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.12.048>
 36. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, Okada Y, Sasada S, Sato S, et al. Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. *Respir Res.* 2013;14(1):50. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-50>
 37. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):282-289. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00029-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00029-6)