

Original

Aportación del bloque celular en el diagnóstico de adenopatías y masas mediastínicas o hiliares realizado por ecobroncoscopia



Tamara Lourido-Cebreiro^a, Virginia Leiro-Fernández^a, Antoni Tardio-Baiges^b, Maribel Botana-Rial^a, Manuel Núñez-Delgado^a, M. Jesús Álvarez-Martín^b y Alberto Fernández-Villar^{a,*}

^a Servicio de Neumología, Instituto de Investigación Biomédica de Vigo, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Vigo, Pontevedra, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Instituto de Investigación Biomédica de Vigo, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Vigo, Pontevedra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de septiembre de 2013

Aceptado el 27 de noviembre de 2013

On-line el 15 de enero de 2014

Palabras clave:

Ecografía endobronquial
Punción aspiración transbronquial
Bloque celular
Adenopatías mediastínicas e hiliares
Enfermedad neoplásica

R E S U M E N

Introducción: La punción transbronquial guiada por ecoendoscopia permite obtener bloques celulares a partir del material de punción. Nuestro objetivo fue analizar su contribución al diagnóstico citológico convencional.

Metodología: Revisión retrospectiva de las punciones por ecobroncoscopia realizadas de forma consecutiva durante 2 años con diagnóstico específico. Se analizó la capacidad de generar bloques celulares, su contribución al diagnóstico y a la realización de técnicas de inmunohistoquímica.

Resultados: Se revisaron 129 muestras de lesiones correspondientes a 110 pacientes. En el 91% el diagnóstico fue de malignidad. Las lesiones puncionadas más frecuentemente fueron las adenopatías 4R (28%) y subcarinal (21%). El 72% de las muestras se procesaron como bloque celular, siendo su capacidad para realizar técnicas de inmunohistoquímica significativamente mayor a la de las muestras citológicas (52,6% vs. 14%, $p < 0,0001$). En 4 casos el bloque permitió un diagnóstico morfológico exclusivo (3 sarcoidosis y una metástasis de adenocarcinoma prostático) y en 3 carcinomas definir el subtipo y origen. El diagnóstico exclusivo mediante bloque celular fue significativamente más frecuente en la patología benigna que en la maligna (25% vs. 0,9%, $p = 0,002$).

Conclusiones: La obtención de bloque celular a partir de muestras de punción por ecobroncoscopia fue del 72%. Sus principales aportaciones fueron la mejora del diagnóstico de lesiones benignas y la capacidad para realizar técnicas de inmunohistoquímica cuya contribución es esencial para la tipificación de neoplasias.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The Contribution of Cell Blocks in the Diagnosis of Mediastinal Masses and Hilar Adenopathy Samples From Echobronchoscopy

A B S T R A C T

Keywords:

Endobronchial ultrasound
Transbronchial aspiration
Cell block
Mediastinal and hilar adenopathies
Neoplastic disease

Background: Cell block material from puncture can be obtained with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in many cases. The aim of this study was to analyse the value of additional information from cell blocks obtained with EBUS-TBNA samples from mediastinal and hilar lymph nodes and masses.

Methods: Review of pathology reports with a specific diagnosis obtained from EBUS-TBNA samples of mediastinal or hilar lesions, prospectively obtained over a two-year period. The generation of cell blocks from cytology needle samples, the contribution to morphological diagnosis, and the possible use of samples for immunohistochemistry were analysed.

Results: One hundred and twenty-nine samples corresponding to 110 patients were reviewed. The diagnosis was lung cancer in 81% of cases, extrapulmonary carcinoma in 10%, sarcoidosis in 4%, lymphoma in 2.7%, and tuberculosis in 0.9%. Cell blocks could be obtained in 72% of cases. Immunohistochemistry studies on the cell blocks were significantly easier to perform than on conventional smears (52.6% vs. 14%, $P < .0001$). In 4 cases, the cell block provided an exclusive morphological diagnosis (3 sarcoidosis and one metastasis from prostatic carcinoma) and in 3 carcinomas, subtype and origin could be identified.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alberto.fernandez.villar@sergas.es (A. Fernández-Villar).

Exclusive diagnoses from the cell block were significantly more frequent in benign disease than in malignant disease (25% vs 0.9%, $P = .002$).

Conclusions: Cell blocks were obtained from 72% of EBUS-TBNA diagnostic procedures. The main contributions of cell blocks to pathology examinations were the possibility of carrying out immunohistochemical staining for the better classification of neoplasms, especially extrapulmonary metastatic tumours, and the improved diagnosis of benign lesions.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La reciente introducción y generalización de nuevos instrumentos de diagnóstico y estadificación, especialmente la tomografía de emisión de positrones combinada con la tomografía computarizada (PET-TC) y la ecoendoscopia, ha mejorado la eficacia diagnóstica de la afectación ganglionar mediastínica, consiguiendo evitar pruebas diagnósticas más agresivas y costosas como la exploración quirúrgica del mediastino¹. La incorporación del punción transbronquial en tiempo real mediante ecobroncoscopia (USEB-PTB) ha permitido mejorar de forma considerable la validez y la seguridad de esta prueba diagnóstica poco invasiva manteniendo una excelente relación coste-efectividad^{2,3}. A pesar de que todos estos avances tecnológicos han mejorado la rentabilidad diagnóstica de las muestras citohistológicas en lo que a obtención de material adecuado para el diagnóstico se refiere, el porcentaje de falsos negativos se aproxima al 20% de casos en la mayoría de series publicadas^{4,5}. La preparación de un bloque celular con el material citológico obtenido puede proporcionar información morfológica adicional y permitir realizar tanto técnicas de inmunohistoquímica como moleculares que contribuyan a una mejor tipificación de la neoplasia e incluso dirigir terapias individualizadas (*target therapies*)⁶⁻¹¹. Además puede contribuir a identificar patologías benignas cuyo diagnóstico suele requerir muestras de mayor tamaño⁶⁻¹⁰.

Ante estas premisas, el objetivo de este estudio fue analizar la contribución del bloque celular al material citológico convencional obtenido mediante USEB-PTB en el diagnóstico de adenopatías y masas mediastínicas e hiliares.

Metodología

Diseño

Estudio observacional retrospectivo de una serie recogida prospectivamente en el que se analizó la capacidad de generar bloques celulares y su valor diagnóstico adicional a partir de muestras citológicas obtenidas mediante USEB-PTB de adenopatías mediastínicas hiliares y/o lesiones pulmonares.

Pacientes

Se revisaron los informes de anatomía patológica de los USEB-PTB realizados en pacientes con adenopatías hiliares y/o mediastínicas de eje menor mayor de 1 cm en la TC o de 5 mm en caso de hipercaptación patológica en la PET-TC o con lesiones pulmonares accesibles, en los que se obtuvo un diagnóstico etiológico. Todos los procedimientos se realizaron de forma consecutiva entre septiembre de 2009 y diciembre de 2011 en el Complejo Hospitalario de Vigo, hospital de tercer nivel con un área de referencia de 350.000 habitantes, y concretamente para esta técnica de 800.000 habitantes, ya que incluye poblaciones cercanas con hospitales de referencia de segundo nivel. La indicación del USEB-PTB era la estadificación o diagnóstico de cáncer de pulmón o neoplasias extratorácicas y el estudio de adenopatías/masas mediastínicas o hiliares de etiología indeterminada. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito específico para la realización del estudio en

todos los pacientes. La realización de este trabajo fue aprobada por el comité ético de nuestra comunidad (Comité Ético de Investigación de Galicia).

Realización de la USEB-PTB y evaluación de las muestras

Todos los procedimientos se realizaron de forma ambulatoria en la sala de broncoscopias convencional con monitorización ecocardiográfica, tensional y pulsioximetría y bajo sedación consciente con midazolam y fentanilo. Fueron realizados por un equipo de 3 neumólogos, una enfermera y una auxiliar con amplia experiencia en su realización¹². Se utilizó un BF-UC180F-OL8 broncoscopio (Olympus, Japón) y un ecógrafo Aloka Prosound alpha 5 (Aloka, Japón). Tras la exploración endoscópica se procedía a la medición de la lesión y a su punción utilizando agujas NA2015X-4022 (Olympus, Japón). Se realizaban de 1 a 3 pases por adenopatía en función de los resultados inmediatos obtenidos. En todos los procedimientos se encontraba presente un anatomopatólogo experto para la valoración in situ (ROSE) de todas las muestras tras secado y tinción con la técnica rápida de Diff-Quick. Otra parte se fijaba en alcohol, y en aquellos casos en que se obtuvo material coagulado o abundante material hemático o microfragmentos de tejido fueron fijados con formaldehído e incluidos en parafina para confeccionar el bloque celular. Las muestras citológicas se tiñeron de forma sistemática con la técnica de Papanicolaou y las histológicas con hematoxilina y eosina¹³. Se consideraron muestras adecuadas en el caso de existencia de abundantes linfocitos o tejido linfóide indicativo de ganglio linfático, células neoplásicas u otros hallazgos suficientes para realizar otro diagnóstico específico (muestras diagnósticas). Las muestras fueron analizadas por los mismos patólogos que realizaban el examen in situ. No se incluyeron las muestras sospechosas, las no concluyentes o aquellas con diagnóstico de antracosis. Además de los diagnósticos etiológicos se recogieron variables sociodemográficas, tipo, localización y tamaño de la lesión puncionada, capacidad de generar bloques celulares y su contribución al diagnóstico morfológico y en la posibilidad de realizar técnicas de inmunohistoquímica.

Análisis estadístico

Los resultados globales se expresaron en porcentajes y frecuencias absolutas para las variables cualitativas y como media más desviación estándar (DE) para las numéricas. El valor diagnóstico de los procedimientos se analizó con el test exacto de McNemar utilizando un nivel de significación de 2 colas de 0,05. Los análisis se realizaron con el programa *Statistical Package for Social Sciences* versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Para el estudio descriptivo se consideró como unidad de análisis tanto por adenopatía como por paciente. A efectos del estudio comparativo se utilizó cada adenopatía como la unidad de análisis.

Resultados

Se incluyeron 129 muestras de USEB-PTB procedentes de varias estaciones ganglionares y masas correspondientes a 110 pacientes. Las características de los pacientes, así como las adenopatías y las

Tabla 1
Características de los pacientes, lesiones puncionadas y diagnóstico final

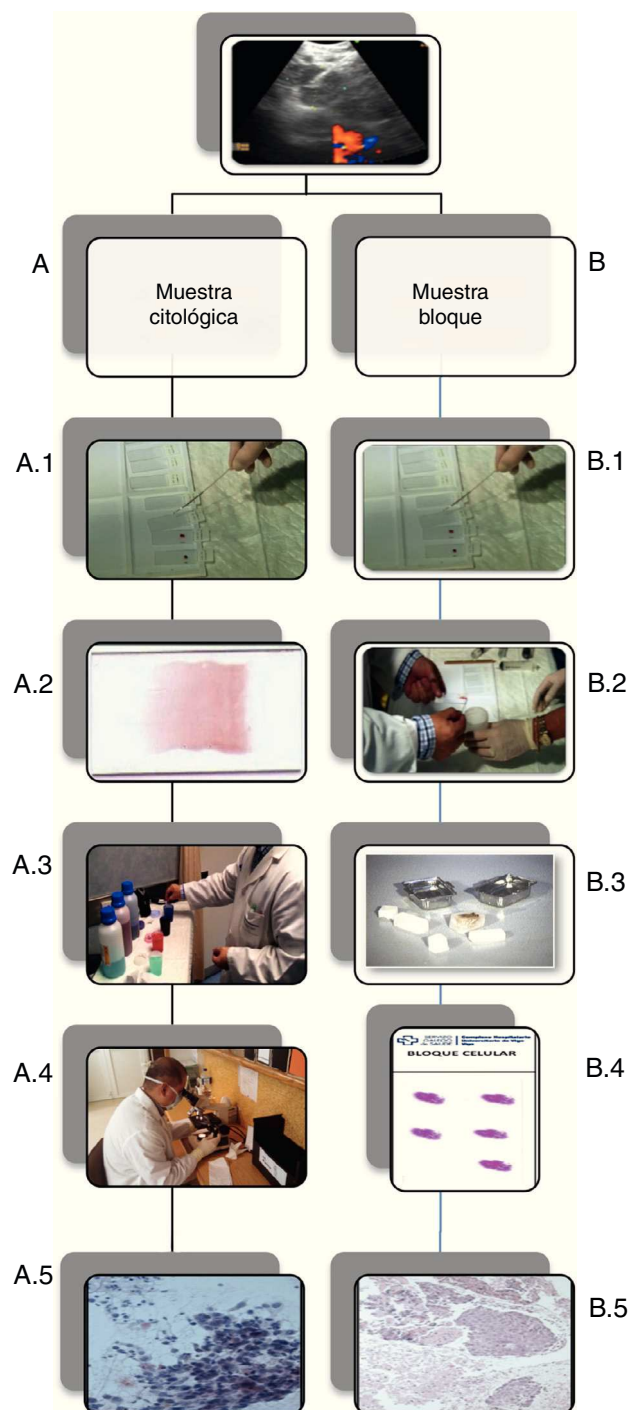
Pacientes	n = 110
Edad, media (DE)	62,5 (10,7)
Sexo, varones	83 (75,5%)
Muestras EBUS-TBNA	129
Adenopatías	119 (92,2%)
4R	36 (27,9%)
7	28 (21,7%)
4L	11 (8,5%)
10R	10 (7,7%)
11R	6 (4,6%)
12R	2 (1,5%)
2R	4 (3,1%)
2L	1 (0,7%)
10L	2 (1,5%)
11L	12 (19,3%)
8	5 (3,8%)
5	1 (0,7%)
3p	1 (0,7%)
Masas	10 (7,8%)
Diagnóstico por paciente	110
Carcinoma no microcítico	77 (70%)
Carcinoma microcítico	9 (8%)
Metástasis	12 (10,9%)
Carcinoma neuroendocrino	1 (0,9%)
NOS	1 (0,9%)
Sarcoidosis	6 (5,4%)
Linfoma	3 (2,7%)
Tuberculosis	1 (0,9%)

NOS: carcinoma no específico.

masas (9 pulmonares y una esofágica) puncionadas, se resumen en la [tabla 1](#). En el 81% el diagnóstico fue de carcinoma pulmonar, 10% carcinoma extrapulmonar, 5,4% sarcoidosis, 2,7% linfomas y 0,9% tuberculosis. Las lesiones puncionadas con más frecuencia fueron las adenopatías 4R (28%) y subcarinal (21%). El diámetro de las lesiones por ecobroncoscopia fue de 15,6 mm (DE: 7) y el número de pases por adenopatía/masa, de 2,19 (DE: 0,9). Del total de las muestras, en el 72% fue posible obtener un bloque celular. La citología fue el método por el que se obtuvo el diagnóstico en el 99,1% de las neoplasias y en el 75% de las patologías benignas. No se encontró relación entre la estación ganglionar muestreada y la positividad de los resultados. En el 52,6% de las muestras de bloque celular se pudieron realizar técnicas de inmunohistoquímica que contribuyeron a la tipificación de las neoplasias frente al 14% de las muestras citológicas ($p < 0,0001$). En 4 pacientes el bloque celular fue la única muestra que permitió un diagnóstico morfológico, siendo en 3 casos patología benigna y en el restante una metástasis extrapulmonar (3 sarcoidosis y una metástasis de adenocarcinoma prostático). El diagnóstico exclusivo mediante bloque celular fue significativamente más frecuente en la patología benigna que en la maligna (25% vs. 0,9%, análisis por adenopatía; $p = 0,002$). En el 50% de los casos de sarcoidosis el bloque celular permitió su diagnóstico. En 3 pacientes con diagnóstico de malignidad (un NOS [carcinoma no específico], un carcinoma epidermoide y un adenocarcinoma) mediante citología convencional el bloque celular aportó un diagnóstico de la estirpe tumoral, siendo en 2 casos el diagnóstico de metástasis extrapulmonar (carcinoma escamoso de esófago y adenocarcinoma de colon) y en un caso de adenocarcinoma pulmonar ([fig. 1](#)).

Discusión

Los resultados de nuestro trabajo demuestran que la elaboración de bloques celulares aumenta de forma significativa la capacidad para realizar con más facilidad técnicas de inmunohistoquímica que ayudan a la mejor tipificación de las neoplasias, y además

**Figura 1.** Procesado de muestras.

A) *Procesado de muestra citológica.* A.1) El material de punción se deposita sobre un cristal. A.2) Con ayuda de otro porta se procede al extendido y posteriormente se dejará secar. A.3) Tinción rápida de Diff-Quick. A.4) Evaluación patológica in situ. A.5) Ejemplo de un extendido citológico de carcinoma epidermoide.
B) *Elaboración del bloque celular.* B.1) El material obtenido de la punción que contiene restos hemáticos y microfragmentos de tejido se deja coagular. B.2) El coágulo formado de fijará en formol. B.3) Posteriormente se incluirá en parafina para ser procesado como una muestra de biopsia. B.4) Cristal con muestra de bloque celular. B.5) Ejemplo de imagen microscópica del bloque celular de un carcinoma epidermoide.

aporta un diagnóstico morfológico exclusivo en algunos casos, sobre todo en enfermedades granulomatosas (42,8% del total de enfermedades benignas en nuestro trabajo). La mayor efectividad diagnóstica del bloque celular en patología benigna se debe a que al dejar coagular la muestra se concentra el material celular que

aporta más características morfológicas, lo que podría ayudar en el diagnóstico de enfermedades granulomatosas y linfoma¹⁰. El bloque celular puede formarse a partir del material de punción depositado sobre suero salino o tras dejar coagular el material. Yung et al.⁶ compararon el rendimiento diagnóstico de ambas técnicas y encontraron que el bloque celular formado a partir de coágulo, técnica empleada en nuestro estudio, aumenta significativamente la efectividad diagnóstica sin alterar las características citomorfológicas de la muestra. La presencia del patólogo minimiza la presencia de muestras no adecuadas y puede indicar la necesidad de nuevo muestreo en el caso de que se precise realizar bloque celular. Recientemente, Oki et al.¹⁴ llevaron a cabo un estudio comparativo sobre la aportación de la valoración patológica in situ en un grupo de 120 pacientes, evidenciando una menor necesidad de realizar nuevos procedimientos y un menor número de pases por lesión en el grupo USEB-PTB más ROSE. En nuestra serie el bloque celular contribuyó de forma exclusiva al diagnóstico y/o caracterización en el 5,4% (7 de 129) de los pacientes. Varios estudios han demostrado la utilidad del USEB-PTB para el diagnóstico de adenopatías y masas mediastínicas e hiliares, sobre todo en patología maligna, así como la mayor capacidad del bloque celular para la realización de estudios de inmunohistoquímica e incluso moleculares^{1,13,15-19}. Bulman et al.¹³ observaron que el bloque celular aportó un 85% de la etiología histológica de muestras con resultado de NOS y permitió la realización de estudios moleculares. Al igual que en nuestro trabajo, el bloque celular permitió en mayor medida realizar técnicas de inmunohistoquímica, aunque no obtuvieron ningún diagnóstico morfológico exclusivo en base al bloque celular. En otras publicaciones en las que se compara el diagnóstico citológico por USEB frente al obtenido mediante otras técnicas como cirugía, biopsia bronquial o punción transbronquial ciega, se demuestra una mayor concordancia en los casos en los que se había realizado bloque celular¹⁵⁻¹⁷. En cuanto a su utilidad en patología benigna, de forma general parece aumentar su rentabilidad⁷, aunque en la única entidad en la que se ha estudiado de forma concreta ha sido en la sarcoidosis¹⁹⁻²². Los primeros estudios se realizaron a partir de punciones realizadas con ultrasonografía esofágica (EUS-FNA)^{20,21}. Von Bartheld et al.²⁰ observaron que en pacientes con el diagnóstico final de sarcoidosis, en el 33% de las citologías negativas pudieron verse granulomas en el bloque celular. Iwashita et al.²¹ también encontraron un incremento del 77,8 al 94,4% en los diagnósticos de sarcoidosis con el bloque celular. Schwartz et al.²³ pudieron diagnosticar de sarcoidosis al 96% de los casos exclusivamente en base al bloque celular. En nuestro trabajo el bloque celular fue la técnica que permitió el diagnóstico en 3 pacientes con sarcoidosis. En cuanto a la tuberculosis, no queda clara su aportación específica al diagnóstico por USEB-PTB²⁴. Así pues, los resultados de nuestro trabajo se muestran de acuerdo con los resultados obtenidos previamente en los citados estudios.

Este estudio tiene una serie de limitaciones que deben ser comentadas. En primer lugar, su naturaleza retrospectiva puede facilitar la presencia de sesgos de selección e información. Sin embargo, este hecho se minimiza, ya que se incluyeron todos los USEB-PTB con informes anatomopatológicos diagnósticos recogidos de forma prospectiva en el periodo descrito, por lo que la fiabilidad de la fuente de casos aumenta su validez interna. En segundo lugar, el estudio no fue ciego, de forma que el análisis del material obtenido tanto de la citología estándar como del bloque celular fue realizado por el mismo patólogo, por lo que la interpretación, especialmente de la citología, puede estar influida por los resultados del bloque celular, favoreciendo su valor diagnóstico. Sin embargo, a pesar de esta posible ventaja de la citología, el estudio demuestra un valor diagnóstico adicional del bloque celular, sobre todo en las enfermedades benignas. Por último, la presencia del patólogo disminuye el posible sesgo de muestreo insuficiente, ya que informa de la idoneidad de las muestras.

Podemos concluir que es factible realizar un bloque en un elevado porcentaje de las muestras citológicas a partir del material coagulado aportado por la ecobroncoscopia. El bloque celular mejora la capacidad para realizar técnicas de inmunohistoquímica, proporciona información adicional contribuyendo un mayor diagnóstico y mejor tipificación de las neoplasias y demuestra su utilidad en el diagnóstico ecobroncoscópico de la afectación ganglionar por patología benigna.

Contribución específica de cada uno de los autores

Concepto del estudio y diseño: Fernández-Villar, Lourido-Cebreiro.

Inclusión de los pacientes: Lourido-Cebreiro, Leiro-Fernández, Núñez-Delgado, Botana-Rial, Fernández-Villar.

Realización USEB-PTB: Leiro-Fernández, Fernández-Villar, Núñez-Delgado, Botana-Rial, Lourido-Cebreiro.

Análisis de Anatomía Patológica: Tardío-Baiges, Álvarez-Martín.

Realización de la revisión de los casos: Lourido-Cebreiro, Leiro-Fernández, Fernández-Villar.

Análisis e interpretación de los datos: Lourido-Cebreiro, Leiro-Fernández, Fernández-Villar, Tardío-Baiges, Álvarez-Martín, Botana-Rial.

Análisis estadístico: Lourido-Cebreiro, Fernández-Villar.

Elaboración del manuscrito: Lourido-Cebreiro, Leiro-Fernández, Fernández-Villar.

Revisión crítica del manuscrito: Núñez-Delgado, Botana-Rial.

Supervisión del estudio: Fernández-Villar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Las muestras empleadas pertenecen al biobanco del CHUVI (RETIC-FIS-ISCIID RD09/0076/00011).

EU Seventh Framework Program (FP7/REGPOT-2012-2013-1; Code: N.º 316265, BIOCAPS).

Bibliografía

- Wallace MB, Pascual JMS, Raimondo M, Wodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA*. 2008;299:540-6.
- Varela-Lema A, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: A systematic review. *Eur Respir J*. 2009;33:1156-64.
- Anantham D, Siyue Koh M, Ernst A. Endobronchial ultrasound. *Respir Med*. 2009;103:1406-14.
- 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 Suppl:211S-50S.
- 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.
- Yung RC, Otell S, Illei P, Clark DP, Feller-Kopman D, Yarmus L, et al. Improvement of cellularity on cell block preparations using the so-called tissue coagulum clot method during endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012;120:185-95.
- Stoll LM, Yong RCW, Clark DP, Li QK. Cytology of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration versus conventional transbronchial needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2010;118:278-86.
- Natu S, Hoffman J, Siddiqui M, Hobday C, Shrimankar J, Harrison R. The role of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration cytology in the investigation of mediastinal lymphadenopathy and masses, the North Tees experience. *J Clin Pathol*. 2010;63:445-51.
- Delattre C, Fournier C, Bouchindhomme B, Renaud F, Escande F, Ramon P, et al. Endoscopic ultrasound guided transbronchial fine needle aspiration: A French Department of Pathology's 4-year experience. *J Clin Pathol*. 2011;64:1117-22.

10. Nathan AN, Narayan E, Smith MT, Horn MJ. Cell block cytology: Improved preparation and its efficacy in diagnostic cytology. *Am J Clin Pathol*. 2000;114:599–606.
11. Sanz-Santos J, Serra P, Andreo F, Llatjós M, Castellà E, Monsó E. Contribution of cell blocks obtained through endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration to the diagnosis of lung cancer. *BMC Cancer*. 2012;21:12–34.
12. Fernández-Villar A, Leiro-Fernández V, Botana MI, Represas C, Nunez M. EBUS-TBNA learning curve for mediastinal and hilar lymph node diagnosis. *Chest*. 2012;141:278–9.
13. Bulman W, Saqi A, Powell C. A acquisition and processing of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens in the era of targeted lung cancer chemotherapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:606–11.
14. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Adachi T, et al. *Respiration*. 2013;85:486–92.
15. Burt AD, Smillie D, Cowan MD, Adams FG. Fine needle aspiration cytology: Experience with a cell block technique. *J Clin Pathol*. 1986;39:114–5.
16. Tournoy KG, Carprieaux M, Deschepper E, van Meerbeeck JP, Praet M. Are EUS-FNA and EBUS-TBNA specimens reliable for subtyping non-small cell lung cancer? *Lung Cancer*. 2012;76:46–50.
17. Wallace W, Rassi DM. Accuracy of cell typing in non-small cell lung cancer by EBUS/EUS-TBNA cytology samples. *Eur Respir J*. 2011;38:911–7.
18. Gauchotte G, Vignaud J-M, Ménard O, Wissler MP, Martinet Y, Siat J, et al. A combination of smears and cell block preparations provides high diagnostic accuracy for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Virchows Arch*. 2012;461:505–12.
19. Alici IO, Demirci NY, Yilmaz A, Demirag F, Karakaya J. The combination of cytological smears and cell blocks on endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirates allows a higher diagnostic yield. *Virchows Arch*. 2013;462:323–7.
20. Von Bartheld MB, Veselić-Charvat M, Rabe KF, Annema JT. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Endoscopy*. 2010;42:213–7.
21. Iwashita T, Yasuda I, Doi S, Kato T, Sano K, Yasuda S, et al. The yield of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for histological diagnosis in patients suspected of stage I sarcoidosis. *Endoscopy*. 2008;405:400–5.
22. Chee A, Khalil M, Stather DR, MacEachern P, Campo SK, Tremblay A. Cytologic assessment of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirates in sarcoidosis. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2012;1:24–8.
23. Schwartz LE, Griffin AC, Baloch Z. Cell block interpretation is helpful in the diagnosis of granulomas on cytology. *Diagn Cytopathol*. 2012;40:939–40.
24. Navani N, Molyneaux PL, Breen RA, Connell DW, Jepson A, Nankivell M, et al. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: A multicentre study. *Thorax*. 2011;66:889–93.