

Düzenleyenler: Banu Kahrıman, Melahat Uzel Şener, Ömer Ayten

- Sistematik EBUS-TBNA, mediastinal lenf nodlarının doku örneklemesine dayalı evrelemede artık açıkça standart olarak kabul edilmektedir. İdeal olarak, doğruluğu daha da artırması nedeniyle EUS(-B)-FNA'yı da içeren kombine bir yaklaşım uygulanmalıdır; ancak bu yaklaşım ek çaba ve beceri gerektirir.
- Mediastinal lenf nodlarının doku örneklemesine dayalı evrelemede negatif sistematik endosonografi sonrasında ek mediastinoskopi yapılması artık önerilmemektedir.
- Sol adrenal bezin değerlendirilmesi için hem EUS-B-FNA hem de EUS-FNA önerilmektedir; önceki rehberde ise EUS-B-FNA bu amaçla hâlâ deneysel olarak kabul edilmekteydi.
- Standart 21G/22G TBNA iğneleri dışındaki alternatif iğne çaplarının ve tiplerinin rolü incelenmiştir; ancak bunların akciğer kanserinin tanı veya evrelemede kullanımını destekleyen kanıtlar günümüzde yetersiz kabul edilmiştir. Gelecekte PD-L1 değerlendirmesine ve moleküler analize odaklanan çalışmalar yapılması önerilmektedir.
- Kriyobiopsinin rolü incelenmiştir; ancak akciğer kanserinin tanı veya evrelemede kullanımını destekleyen kanıtlar günümüzde yetersiz kabul edilmiştir. Kriyobiyopsi, PD-L1 değerlendirmesi ve moleküler analiz için uygunluk oranlarını artırabilir; ancak bunun gelecekte yapılacak araştırmalarla doğrulanması gerekmektedir.
- EBUS-TBNA, PD-L1 değerlendirmesi için önerilmektedir; önceki rehberde ise bu konuya ilişkin herhangi bir görüş bildirilmemiştir.

**Bu yazı içerisinde kaynak numaraları 2026 EBUS rehberindeki sıraları ile verilmiştir.*

Rehberin kapsamı

2026 rehberi, akciğer kanserinin tanı ve evrelemede endosonografinin farklı klinik kullanım alanlarına odaklanan sekiz PICO ve dört anlatısal olmak üzere toplam 12 rehber sorusunu kapsamaktadır. Öneriler oluşturulurken bilimsel kanıtların yanı sıra hasta değerleri ve tercihleri, maliyetler ve uygulanabilirlik de dikkate alınmıştır.

Rehber, daha önce tanımlanmış olan kalite göstergelerini [201], teknik uygulama standartlarını veya sedasyon yaklaşımlarını [29,30] yeniden değerlendirmemiştir.

PICO Sorusu 1: Endosonografi mi, mediastinoskopi mi?

Klinik soru

Şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK bulunan ve mediastinal nodal doku evrelemesi endikasyonu olan hastalarda endosonografi (EBUS-TBNA veya EBUS-TBNA + EUS(-B)-FNA) mi, yoksa mediastinoskopi mi tercih edilmelidir?

Öneri

Şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK bulunan hastalarda mediastinal nodal doku evrelemesi için mediastinoskopi yerine endosonografi önerilmektedir. (Müdahale lehine güçlü öneri; düşük kesinlikte kanıt.)

Değerlendirilen kritik ve önemli sonuçlar

Tanısal doğruluk, advers olaylar, sağkalım, hastaneye yatış, yaşam kalitesi, maliyetler ve hasta tercihleri.

Önerinin kanıt dayanağı

Bu PICO sorusu için üç sistematik derleme tamamlayıcı kanıt olarak kullanılmıştır:

- Endosonografinin tanısal doğruluğu: Liu ve ark. [12]
- Endosonografiye bağlı komplikasyonlar: von Bartheld ve ark. [13]
- EBUS-TBNA ile mediastinoskopinin maliyet-etkinliği: Steinhäuser Motta ve ark. [14]

1. Tanısal doğruluk

Endosonografi ile mediastinoskopi arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,059$)(figüre 1). Dolayısıyla bu sonuç, endosonografinin tanısal olarak mediastinoskopiden üstün olduğunu kesin biçimde göstermemekte; iki yöntemin karşılaştırılabilir tanısal performansa sahip olduğunu düşündürmektedir.

Figure 1: KHDAK'de mediastinal evrelemede endosonografi ile mediastinoskopinin duyarlılığı

Çalışma	Endosonografi duyarlılığı	Mediastinoskopi duyarlılığı
Ernst ve ark. [20]	%86	%66
Annema ve ark. – ASTER [15]	%85	%79
Yasufuku ve ark. [22]	%81	%83
Um ve ark. [21]	%88	%81
Birleştirilmiş sonuç	%85 (%95 GA: %80–89)	%77 (%95 GA: %68–84)

2. Advers olaylar

Endosonografi ve mediastinoskopiye doğrudan karşılaştıran altı çalışmada [15,19–23]:

- Endosonografi uygulanan 661 hastada üç advers olay bildirilmiştir: bir pnömotoraks, cerrahi gerektiren bir sol ana bronş laserasyonu ve endoskopik yöntemlerle kontrol edilen bir masif hemoptizi.
- Mediastinoskopi uygulanan 656 hastada 17 advers olay bildirilmiştir. Bunlar arasında uzamış veya majör kanama, yara yeri enfeksiyonu, trakeal yaralanma, eksternal juguler ven yaralanması ve rekürren laringeal sinir yaralanması bulunmaktadır.

Von Bartheld ve ark.'nın sistematik derlemesinde ciddi advers olay oranı EBUS-TBNA için %0,05 (5/9119), EUS-FNA için %0,30 (18/6042) olarak bildirilmiş ve işleme bağlı mortalite saptanmamıştır [13]. **Bu bulgular, tanısal doğruluk benzer olmasına rağmen endosonografinin mediastinoskopiden belirgin biçimde daha az invaziv ve daha güvenli olduğunu desteklemektedir.**

3. Sağkalım

ASTER çalışmasında endosonografi ile başlanıp negatif sonuçlarda mediastinoskopiye geçilen strateji ile doğrudan mediastinoskopi stratejisi karşılaştırılmıştır. Altı aylık genel mortalite endosonografi stratejisinde %7,3, doğrudan mediastinoskopi grubunda %9,3 bulunmuş ve fark anlamlı olmamıştır (p=0,6) [17].

Medyan sağkalım sırasıyla 31 ve 33 ay olup düzeltilmiş HR 0,98'dir. (%95 GA: 0,73–1,32) [16].

5 yıllık sağkalım;

- Endosonografi stratejisi: %34,7
- Mediastinoskopi stratejisi: %35,3
- OR: 0,97 (%95 GA: 0,57–1,66)

Dolayısıyla başlangıç yöntemi olarak **endosonografinin tercih edilmesi uzun dönem sağkalımda kayba yol açmamıştır.**

4. Hastaneye yatış

ASTER çalışmasında hastaneye yatış oranları da benzer bulunmuştur:

- İlk iki ay içerisinde: %21,2'ye karşı %21,8
- Üçüncü ve altıncı aylar arasında: %32,9'a karşı %28,7 [17]

Bu sonuçlar, endosonografiyle başlayan yaklaşımın sonraki **hastane kullanımı açısından dezavantaj oluşturmadığını göstermektedir.**

5. Yaşam kalitesi

Endosonografi stratejisiyle 0,015 QALY artışı bildirilmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%95 GA: -0,023-0,052) [18]. Evreleme sürecinin sonunda EQ-5D skoru endosonografi grubu lehine anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (başlangıç değerine göre düzeltilmiş ortalama fark: 0,117; %95 GA: 0,042-0,192; p=0,003). Bununla birlikte rehber, bu farkın klinik olarak anlamlı olup olmadığının belirsiz olduğunu belirtmektedir [18].

6. Maliyet

ASTER çalışmasında altı aylık hasta başına ortalama maliyet, endosonografiyle başlanılan stratejide £746 daha düşük bulunmuştur. (%95 GA: -£2494 ile £756) [18]. Sekiz ekonomik değerlendirme çalışmasını içeren sistematik derleme ise **EBUS-TBNA'nın mediastinal nodal evrelemede mediastinoskopiye göre maliyet-etkin olduğu sonucuna ulaşmıştır** [14].

2015 rehberiyle karşılaştırma

2015 rehberinde CT ve/veya PET'te anormal mediastinal ve/veya hiler lenf nodları bulunan şüpheli veya kanıtlanmış KHDAA hastalarında başlangıç yöntemi olarak cerrahi evreleme yerine endosonografi önerilmekteydi (**öneri derecesi A**) [3].

Dolayısıyla PICO 1 açısından önerinin temel yönü değişmemiştir: Her iki rehber de ilk yöntem olarak endosonografiyi tercih etmektedir.

Bununla birlikte 2026 rehberinde:

- Hasta grubu, görüntülemelerde anormal lenf nodu bulunanlarla sınırlı tutulmayarak **“mediastinal nodal doku evrelemesi endikasyonu bulunan hastalar”** şeklinde daha genel tanımlanmıştır.
- 2015'te aynı öneri altında değerlendirilen endosonografi-mediastinoskopi seçimi, kombine EBUS/EUS yaklaşımı ve negatif endosonografi sonrası cerrahi doğrulama konuları ayrı PICO sorularına bölünmüştür.
- SIGN derecelendirmesi yerine GRADE sistemi kullanılmış ve öneri **“güçlü öneri, düşük kesinlikte kanıt”** olarak ifade edilmiştir.

Uzun dönem sağkalım [16], güncel maliyet-etkinlik derlemesi [14] ve daha yeni tanısal doğruluk verileri [12,21] değerlendirmeye eklenmiştir.

Güçlü önerinin temel gerekçesi, endosonografinin mediastinoskopiyle karşılaştırılabilir tanısal doğruluk sağlamasına karşın daha az invaziv olması ve daha az advers olayla ilişkili bulunmasıdır. Sağkalım ve hastaneye yatış açısından belirgin bir dezavantaj gösterilmemiş; yaşam kalitesi ve maliyet açısından ise endosonografi lehine olası yararlar saptanmıştır

PICO Sorusu 2: Sistematik evreleme mi, hedefli evreleme mi?

Klinik soru

Şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK bulunan ve mediastinal nodal doku evrelemesi endikasyonu olan hastalarda endosonografi uygulanırken sistematik evreleme mi, yoksa PET-CT bulgularına göre gerçekleştirilen hedefli evreleme (“hit-and-run” yaklaşımı) mi tercih edilmelidir?

Öneri

Şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK bulunan hastalarda mediastinal nodal doku evrelemesi için hedefli evreleme *yerine sistematik evreleme* önerilmektedir. (Müdahale lehine koşullu öneri; çok düşük kesinlikte kanıt)

Değerlendirilen kritik ve önemli sonuçlar

Tanısal doğruluk, evre yükselmesi oranı, PET-CT’de saptanmayan mediastinal lenf nodu metastazlarının oranı, advers olaylar, sağkalım, yaşam kalitesi ve maliyetler.

Sistematik ve hedefli evreleme ne anlama geliyor?

Hedefli evrelemede yalnızca PET-CT’de şüpheli görülen mediastinal lenf nodları değerlendirilmekte veya örneklenmektedir. Bu yaklaşım rehberde “hit-and-run” olarak adlandırılmıştır [5].

Önerinin kanıt dayanağı: Dört çalışma [25–28]

Çalışma	Tasarım ve hasta sayısı	Temel bulgu
SCORE – Crombag ve ark. [25]	Prospektif, n=229	Duyarlılık ve NPV’de sınırlı artış görüldü; hastaların %3,5’inde evre yükselmesi sağlandı.
Sanz-Santos ve ark. [26]	Retrospektif, n=107	Sistematik EBUS-TBNA ile hastaların %13,1’inde evre yükselmesi sağlandı.
Steinfors ve ark. [27]	Prospektif pilot çalışma, n=30	Sistematik EBUS-TBNA ile hastaların %13,3’ünde PET-CT’de görülmeyen metastaz belirlendi.
SEISMIC – Steinfors ve ark. [28]	Prospektif, uluslararası, çok merkezli, n=155	Hastaların %12’sinde PET-CT’de görülmeyen metastaz belirlendi ve bu hastaların tamamında tedavi planı değişti.

İki çalışmada sistematik ve hedefli EBUS-TBNA doğrudan karşılaştırılmıştır [25,26]. Diğer iki çalışmada sistematik EBUS-TBNA’nın PET-CT’ye ek katkısı değerlendirilmiş; PET-CT bulguları hedefli yaklaşımın vekili olarak kullanılmıştır [27,28].

1. Tanısal doğruluk

SCORE çalışmasında 229 hastaya sistematik kombine EBUS-TBNA + EUS-B-FNA uygulanmıştır. Hastaların %69'unda PET-CT'de N2/N3 hastalık şüphesi bulunmaktaydı [25]. Gerçekte yapılan sistematik işlemde elde edilen sonuçlar kullanılarak yalnızca PET-CT'de şüpheli lenf nodlarının örneklendiği varsayımsal hedefli EBUS-TBNA senaryosu oluşturulmuştur:

Yaklaşım [25]	Duyarlılık	NPV
PET-CT'ye göre hedefli EBUS-TBNA	%73 (%95 GA: %63–81)	%81 (%95 GA: %74–87)
Sistematik EBUS-TBNA	%77 (%95 GA: %67–84)	%84 (%95 GA: %76–89)

Kombine EBUS-TBNA + EUS(-B)-FNA sonuçları bu soruya dâhil edilmemiştir; bu sonuçlar PICO 3 kapsamında değerlendirilecektir.

2. Evre yükselmesi oranı

SCORE çalışmasında sistematik EBUS-TBNA, hedefli EBUS-TBNA ile karşılaştırıldığında hastaların %3,5'inde evre yükselmesi sağlamıştır (%95 GA: %1,5–6,8) [25]. Bu çalışmada evre yükselmesi şu durumları içermektedir:

- N2'den N3'e geçiş,
- Tek istasyon N2/N3'ten çoklu istasyon N2/N3'e geçiş,
- N0/N1'den N2'ye geçiş.

Sanz-Santos ve ark.'nın 107 hastalık retrospektif çalışmasında ise sistematik EBUS-TBNA'nın hastaların %13,1'inde evre yükselmesi sağladığı bildirilmiştir (%95 GA: %7,3–21,0) [26]. Bu çalışmada evre yükselmesi, N2a'dan N2b'ye veya N2'den N3'e geçiş olarak tanımlanmıştır.

İki çalışma arasındaki oranların doğrudan karşılaştırılmaması gerekir; çünkü hasta popülasyonları ve evre yükselmesi tanımları farklıdır.

3. PET-CT'de saptanmayan mediastinal metastazlar

Radikal kemoradyoterapi planlanan 30 hastayı içeren prospektif pilot çalışmada sistematik EBUS-TBNA, hastaların %13,3'ünde PET-CT'de görülmeyen mediastinal lenf nodu metastazlarını saptamıştır (%95 GA: %3,8–30,7) [27].

Bunu izleyen 155 hastalık uluslararası, çok merkezli SEISMIC çalışmasında, kombine kemoradyoterapi veya yüksek doz palyatif radyoterapi öncesinde uygulanan sistematik endoskopik evreleme ile hastaların %12'sinde PET-CT'de saptanmayan lenf nodu metastazı saptanmıştır (%95 GA: %7–17). PET-CT'de saptanmayan metastaz belirlenen hastaların tamamında tedavi planı klinik olarak anlamlı biçimde değiştirilmiştir [28].

Bu sonuç, özellikle radyoterapi alanlarının belirlenmesinde sistematik EBUS'un yalnızca evreyi değil, doğrudan tedavi planını da değiştirebildiğini göstermektedir.

4. Advers olaylar

Dört çalışmada toplam 521 hastanın yalnızca ikisinde advers olay bildirilmiştir (%0,4): Bir pnömotoraks, bir mediastinal hematoma [25–28]. Dolayısıyla daha fazla nodal istasyonun değerlendirilmesi ve örneklenmesi, mevcut verilerde belirgin bir güvenlik sorunu oluşturmamıştır.

5. Sağkalım, yaşam kalitesi ve maliyet

Dört çalışmanın hiçbirinde sağkalım, yaşam kalitesi veya maliyet sonuçları raporlanmamıştır.

2015 rehberiyle karşılaştırma

2015 rehberinde CT veya PET-CT'de anormal mediasten bulunan KHDAK hastalarında mediastinal ve hiler nodal istasyonların tamamen değerlendirilmesi ve en az üç farklı mediastinal istasyonun —4R, 4L ve 7— örneklenmesi önerilmekteydi. Bu öneri **Grade D** düzeyindeydi [3].

Dolayısıyla sistematik yaklaşım 2015'te de destekleniyordu; ancak sistematik ve hedefli evreleme doğrudan bir klinik soru olarak karşılaştırılmamıştı.

2026 rehberindeki temel değişiklikler şunlardır:

- Sistematik EBUS-TBNA, mediastinal nodal doku evrelemesinde açıkça **asgari standart** olarak tanımlanmıştır.
- PET-CT'ye göre yalnızca şüpheli nodların örneklenmesi "hit-and-run" yaklaşımı açıkça ikinci plana alınmıştır.
- Öneri yalnızca görüntülemeye anormal mediasteni bulunan hastalarla sınırlı tutulmamış, mediastinal nodal evreleme endikasyonu bulunan KHDAK hastalarına genişletilmiştir.
- Öneri artık doğrudan karşılaştırmalı ve güncel çalışmalarla desteklenmektedir [25–28].
- TNM 9'da tek istasyon N2'nin N2a, çoklu istasyon N2'nin N2b olarak ayrılması, eksiksiz nodal değerlendirmenin prognostik ve tedaviye yönelik önemini artırmıştır.

Bununla birlikte 2026 rehberi, her hastada normal görünen üç istasyonun mutlaka örneklenmesini kesin bir standart olarak belirtmemektedir. Rehber en azından tümörün drenaj bölgesindeki lenf nodlarının ve 4R, 4L ile 7 istasyonlarının görsel olarak değerlendirilmesini; endosonografik malignite kriterleri bulunan nodların örneklenmesini önermektedir. Sistematik evrelemenin kesin tanımının merkezler ve çalışmalar arasında değiştiği de kabul edilmektedir.

PICO Sorusu 3: Kombine EBUS-TBNA + EUS(-B)-FNA mı, yalnız EBUS-TBNA mı?

Klinik soru

Şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK bulunan ve mediastinal nodal doku evrelemesi endikasyonu olan hastalarda endosonografi uygulanırken kombine EBUS-TBNA + EUS(-B)-FNA mı, yoksa yalnızca EBUS-TBNA mı tercih edilmelidir?

Öneri

Şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK hastalarında mediastinal nodal doku evrelemesi için yalnız EBUS-TBNA yerine kombine EBUS-TBNA + EUS(-B)-FNA uygulanması önerilmektedir. (Müdahale lehine koşullu öneri; orta kesinlikte kanıt)

Rehberin önemli açıklaması: *İyi uygulanmış sistematik EBUS-TBNA, kombine yaklaşımın kabul edilebilir bir alternatifi olarak değerlendirilebilir.*

Önerinin kanıt dayanağı

Korevaar ve ark.'nın Şubat 2016'ya kadar yayımlanan çalışmaları içeren sistematik derleme ve meta-analizi güncellenmiştir [31]. Güncellemeye dört yeni yayın eklenmiştir [25,40–42]. Bunlardan [25], önceki sistematik derlemede yalnızca kongre özeti olarak yer alan çalışmanın tam metnidir. Son değerlendirme toplam 13 doğrudan karşılaştırmalı çalışmayı ve şüpheli veya kanıtlanmış akciğer kanseri bulunan 1669 hastayı kapsamaktadır [19,25,32–42]. Çalışmalardaki mediastinal nodal metastaz prevalansı %23–71 arasında değişmiştir.

Çalışmaların 12'sinde aynı hastalara önce EBUS-TBNA, ardından EUS-FNA veya EUS-B-FNA uygulanarak kombine yaklaşımın ek katkısı değerlendirilmiştir. Oki ve ark.'nın çalışmasında ise hastalar yalnız EBUS-TBNA ve kombine yaklaşım arasında randomize edilmiştir [41]. Yedi çalışmada klasik EUS-FNA, altı çalışmada EUS-B-FNA kullanılmıştır.

1. Tanısal doğruluk

2026 rehberinin Figure 3'ünde yer alan 12 çalışmanın birleştirilmiş analizinde EBUS-TBNA'nın N2/N3 hastalığı saptamadaki duyarlılığı %75 bulunmuştur (%95 GA: %66–82). EUS(-B)-FNA'nın eklenmesi, duyarlılıkta ortalama 11 yüzde puanlık artış sağlamıştır (%95 GA: %8–17) [19,25,32–39,41,42].

Çalışmalarda EUS(-B)-FNA'nın sağladığı ek duyarlılık şu şekildedir:

Çalışma	EBUS-TBNA'ya eklenen duyarlılık
Vilman ve ark. [38]	%15
Wallace ve ark. [39]	%24
Herth ve ark. [32]	%4
Hwangbo ve ark. [33]	%7
Szlubowski ve ark. [37]	%21
Ohnishi ve ark. [35]	%10
Kang ve ark. [34]	%3
Lieberman ve ark. [19]	%19
Oki ve ark., 2014 [36]	%21
Crombag ve ark. [25]	%5
Tutar ve ark. [42]	%9
Oki ve ark., 2024 [41]	%7
Birleştirilmiş ek duyarlılık	%11 (%95 GA: %8–17)

Ek duyarlılığın çalışmalar arasında %3–24 arasında değişmesi, kombine yaklaşımın katkısının her hasta grubunda aynı olmadığını göstermektedir. Bu analizde EBUS-TBNA duyarlılığı için heterojenite %67,6, ek duyarlılık için ise %55,2 bulunmuştur. Bu kanıtı tamamlayan Oki ve ark.'nın randomize çalışmasında yalnız EBUS-TBNA ile kombine EBUS-TBNA + EUS-B-FNA doğrudan karşılaştırılmıştır [41]:

- Yalnız EBUS-TBNA'nın duyarlılığı: %75
- Kombine yaklaşımın duyarlılığı: %79,3
- p=0,70

Kombine yaklaşımın duyarlılığı sayısal olarak 4,3 yüzde puan daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuç, özellikle EBUS-TBNA sistematik ve yeterli kalitede uygulandığında EUS-B-FNA'nın ek katkısının sınırlı olabileceğini göstermektedir.

2.Evre yükselmesi oranı

SCORE çalışmasında 229 hastaya sistematik kombine EBUS-TBNA + EUS-B-FNA uygulanmış ve sonuçlar iki varsayımsal EBUS stratejisiyle karşılaştırılmıştır [25].

*Kombine yaklaşım, PET-CT bulgularına göre uygulanan hedefli EBUS-TBNA ile karşılaştırıldığında 24 hastada evre yükselmesi sağlamıştır: Evre yükselmesi oranı: %10,5 (%95 GA: %6,8–15,2)

*Kombine yaklaşım sistematik EBUS-TBNA ile karşılaştırıldığında ise 16 hastada evre yükselmesi sağlamıştır:

Evre yükselmesi oranı: %7,0 (%95 GA: %4,1–11,1) Evre yükselmesi, daha yüksek bir N kategorisinin veya tek istasyon N2 yerine çoklu istasyon N2 hastalığın saptanmasını kapsamaktadır. Bu sonuçlar, EUS-B-FNA'nın katkısının hedefli EBUS sonrasında daha belirgin, sistematik EBUS sonrasında ise daha sınırlı olduğunu göstermektedir.

3. Advers olaylar

13 çalışmada toplam 1669 hastanın yalnızca beşinde ciddi advers olay bildirilmiştir (%0,3): Bir lenf nodu apsisi, bir bronş laserasyonu, bir masif hemoptizi, iki ciddi öksürük atağı.

Ciddi advers olayların tamamı EBUS-TBNA sonrasında ortaya çıkmış, EUS(-B)-FNA'ya bağlanan ciddi bir advers olay veya mediastinit bildirilmemiştir [19,25,32–42].

Bu bulgular kombine yaklaşımın genel olarak güvenli olduğunu düşündürmektedir. Ancak olay sayısının çok düşük olması nedeniyle EUS(-B)-FNA'nın ciddi advers olay riskini artırmadığı kesin olarak söylenemez.

4.Sağkalım, yaşam kalitesi ve maliyet

Değerlendirilen çalışmaların hiçbirinde sağkalım, yaşam kalitesi veya maliyet sonuçları raporlanmamıştır. Bu nedenle kombine yaklaşımın duyarlılığı ve evre yükselmesi oranını artırdığı gösterilmiş olsa da bu kazanımın sağkalım veya yaşam kalitesine yansıdığına ilişkin doğrudan kanıt bulunmamaktadır.

2015 rehberiyle karşılaştırma

2015 rehberinde de kombine EBUS-TBNA + EUS(-B)-FNA, yöntemlerden herhangi birinin tek başına uygulanmasına tercih edilmekteydi. Bu öneri Grade C düzeyindeydi. Kombine yaklaşımın mevcut olmadığı durumlarda yalnız EBUS-TBNA kabul edilebilir bir alternatif olarak belirtilmekteydi [3].

Dolayısıyla 2015 ve 2026 rehberleri arasında önerinin yönü değişmemiştir. Bununla birlikte 2026 rehberinde önerinin kanıt dayanağı ve klinik yorumu güncellenmiştir:

- 2015'te randomize karşılaştırma bulunmazken 2026 rehberinde bir RCT değerlendirilmiştir [41].
- Güncel kanıt tabanı 13 doğrudan karşılaştırmalı çalışma ve 1669 hastayı kapsamaktadır [19,25,32–42].
- EUS(-B)-FNA eklenmesinin duyarlılığı ortalama %11 puan artırdığı gösterilmiştir.
- Kombine yaklaşımın sistematik EBUS-TBNA'ya göre %7 oranında ek evre yükselmesi sağladığı bildirilmiştir [25].
- Öneri, **koşullu öneri ve orta kesinlikte kanıt** olarak tanımlanmıştır.
- Sistematik EBUS-TBNA, kombine yaklaşım uygulanamadığında başvuru olan ikinci seçenek olmaktan çıkarılmış ve bağımsız olarak kabul edilebilir bir alternatif şeklinde belirtilmiştir.

Bu nedenle 2026 rehberinin temel yaklaşımı şöyle özetlenebilir:

Kombine EBUS-TBNA + EUS(-B)-FNA ideal yaklaşımdır; ancak iyi uygulanmış sistematik EBUS-TBNA da kabul edilebilir bir evreleme yöntemidir.

PICO Sorusu 4: Negatif endosonografi sonrasında doğrulayıcı mediastinoskopi gerekli mi?

Klinik soru

Şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK bulunan ve mediastinal nodal doku evrelemesi endikasyonu olan hastalarda, negatif endosonografi (EBUS-TBNA veya EBUS-TBNA + EUS(-B)-FNA) sonrasında ek doğrulayıcı mediastinoskopi yapılmalı mıdır?

Öneri

Şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK hastalarında negatif sistematik endosonografi sonrasında ek doğrulayıcı mediastinoskopi yapılması önerilmemektedir. (Müdahale aleyhine güçlü öneri; düşük kesinlikte kanıt.)

Değerlendirilen kritik ve önemli sonuçlar

Tanısal doğruluk, öngörülme N2/N3 oranı, advers olaylar, hasta tercihleri, sağkalım, yaşam kalitesi, hastaneye yatış ve maliyetler.

Önerinin kanıt dayanağı

Bu PICO sorusu için iki sistematik derleme tamamlayıcı kanıt olarak kullanılmıştır [43,44]. Ancak bu derlemelerde doğrudan karşılaştırmalı çalışma bulunmadığından asıl kanıt, negatif endosonografi sonrasındaki iki yaklaşımı karşılaştıran MEDIASTrial'dan elde edilmiştir [45]. MEDIASTrial'da negatif endosonografi sonrasında hastalar, doğrudan akciğer rezeksiyonu grubuna veya önce doğrulayıcı mediastinoskopi, ardından mediastinoskopi de negatifse akciğer rezeksiyonu grubuna randomize edilmiştir [45].

Çalışma	Tasarım	Değerlendirilen sonuç
Bousema ve ark. [43]	Sistematik derleme ve meta-analiz	Mediastinoskopi yapılan ve yapılmayan hastalarda öngörülme N2/N3
Sanz-Santos ve ark. [44]	Sistematik derleme ve meta-analiz	Doğrulayıcı mediastinoskopinin NPV'ye ve tanısal kazanca etkisi
MEDIASTrial – Bousema ve ark. [45]	Randomize kontrollü aşağı kalmama çalışması	Doğrudan cerrahi rezeksiyon ile önce mediastinoskopi uygulanmasının karşılaştırılması
MEDIASTrial takip analizi [46]	Post hoc analiz	İki yıllık sağkalım, hastalık rekürrensi ve yaşam kalitesi
Hasta tercihleri çalışması [47]	Anket çalışması	Doğrulayıcı mediastinoskopiye ilişkin hasta tercihleri

. Tanısal doğruluk ve mediastinoskopinin ek tanısal katkısı

MEDIASTrial'da doğrulayıcı mediastinoskopi yapılan 175 hastanın 14'ünde, endosonografiyle atlanmış N2/N3 hastalık saptanmıştır:

- Ek N2/N3 saptama oranı: **%8,0**
- %95 GA: %4,8–13,0
- Bir ek N2/N3 olgusunu saptamak için test edilmesi gereken hasta sayısı: **12,5 [45]**

Sanz-Santos ve ark.'nın meta-analizinde:

- EBUS-TBNA'nın ortalama NPV'si: %79,2 (%95 GA: %71,4–86,1)
- Negatif EBUS-TBNA sonrasında mediastinoskopi eklenen stratejinin NPV'si: %91,8 (%95 GA: %87,1–95,5) [44].

Dolayısıyla mediastinoskopinin ek tanısal katkısı tamamen ortadan kalkmış değildir. Yeni önerinin dayanağı, **mediastinoskopinin hiç ek hastalık saptamaması değil; bu ek tanısal kazancın cerrahi ve hasta açısından önemli sonuçlara yeterince yansımamasıdır.**

2. Öngörülme N2/N3 oranı

MEDIASTrial'ın temel amacı, doğrudan rezeksiyon stratejisinin doğrulayıcı mediastinoskopi stratejisinden daha kötü olmadığını değerlendirmektir [45].

Yaklaşım	Öngörülme N2/N3 oranı
Negatif endosonografi sonrası doğrudan rezeksiyon	%8,8
Önce doğrulayıcı mediastinoskopi, ardından rezeksiyon	%7,7

(%95

Gruplar arasındaki mutlak fark yalnızca %1,03 bulunmuş ve doğrudan rezeksiyon stratejisinin aşağı kalmadığı gösterilmiştir: [45]

- %95 GA üst sınırı: %7,2
- Aşağı kalmama analizi için p değeri: **0,0144**

Bousema ve ark.'nın daha önce yayımlanan sistematik derlemesinde de öngörülme N2/N3 oranları benzer bulunmuştur: [43]

- Mediastinoskopi yapılmayanlarda: %9,9 (%95 GA: %6,3–15,2)
- Doğrulayıcı mediastinoskopi yapılanlarda: %9,6 GA: %7,8–11,7)

Ancak bu derlemedeki çalışmalar doğrudan karşılaştırmalı değildir ve gruplar arasındaki N2 prevalansı farklıdır. Bu nedenle uygulamayı değiştiren esas kanıt sistematik derlemelerden değil, MEDIASTrial'dan gelmektedir [45].

3. Advers olaylar

MEDIASTrial'da majör morbidite ve 30 günlük mortalitenin oluşturduğu birleşik sonuç açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır:

- Doğrudan rezeksiyon grubu: %12,9 (%95 GA: %8,7–18,7)
- Mediastinoskopi ve ardından rezeksiyon grubu: %15,4 (%95 GA: %10,8–21,5)
- $p=0,49$ [45]

Bousema ve ark.'nın sistematik derlemesinde doğrulayıcı mediastinoskopiye bağlı advers olay oranı %6,0 (%95 GA: %4,8–7,5), rekürren laringeal sinir hasarı oranı ise %2,8 (%95 GA: %2,0–4,0) bulunmuştur [43].

Yeni rehber mediastinoskopinin yalnızca komplikasyon riskini değil, tanı ve tedavide oluşturabileceği gecikmeyi de öneri kararında dikkate almıştır.

4. Hasta tercihleri

MEDIASTrial hastaları arasında yapılan anket çalışmasında, hastaların mediastinoskopinin yükünü kabul edebilmesi için önlenmesi gereken minimum gereksiz akciğer rezeksiyonu oranının medyan %7 olduğu bulunmuştur (IQR: %1–14) [47].

Bununla birlikte hasta tercihleri belirgin biçimde ayrılmıştır:

- Hastaların %39'u (38/97), negatif EBUS-TBNA sonrasında her durumda mediastinoskopi yapılmasını istemiştir.
- Hastaların %38'i (37/97), hiçbir durumda doğrulayıcı mediastinoskopi istememiştir [47].

Bu sonuç, doğrulayıcı mediastinoskopi kararında hastaların risk algısının ve tercihlerinin önemli ölçüde farklılaşabildiğini göstermektedir.

5. Sağkalım ve hastalıksız sağkalım

MEDIASTrial'ın post hoc takip analizinde genel sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır [46].

Genel sağkalım olasılığının %80'e düştüğü süre (HR:0.80, (%95 GA: 0,50–1,32) [46].

- Doğrudan rezeksiyon grubunda 25 ay,
- Mediastinoskopi grubunda 20 ay bulunmuştur.

Hastalıksız sağkalım olasılığının %65'e düştüğü süre her iki grupta da 25 ay bulunmuştur. (HR: 0,90, %95 GA: 0,60–1,40) [46]

Dolayısıyla doğrulayıcı mediastinoskopinin uzun dönem genel veya hastalıksız sağkalım avantajı gösterilememiştir.

6. Yaşam kalitesi, hastaneye yatış ve maliyet

İki yıllık takip süresince sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi skorları iki grup arasında benzer bulunmuştur [46]. Hastaneye yatış ve maliyet sonuçları ise değerlendirmeye alınan çalışmalarda raporlanmamıştır.

2015 rehberiyle karşılaştırma

2015 rehberinde endosonografi sonucunda malign nodal tutulum gösterilemeyen hastalarda sonraki basamak olarak cerrahi mediastinal evreleme yapılması önerilmekteydi. Bu öneri Grade B düzeyindeydi [3].

2015 önerisinin önemli dayanaklarından biri ASTER çalışmasıydı. Bu çalışmada negatif endosonografi sonrasında mediastinoskopi yapılan 65 hastanın altısında ek N2/N3 hastalık saptanmıştı [15]. Görüntülemeye anormal mediasteni bulunan hastalarda negatif endosonografi sonrasındaki %20'lik nodal metastaz olasılığı, mediastinoskopi eklenmesiyle %5'e düşmekteydi. Bu nedenle 2015 rehberi, özellikle görüntülemeye anormal mediasteni bulunan hastalarda cerrahi doğrulamayı gerekli görmüştü [3,15].

2026 rehberinde ise bu öneri tersine çevrilmiştir:

- Negatif sistematik endosonografi sonrasında doğrulayıcı mediastinoskopi artık rutin olarak önerilmemektedir.
- Bu değişikliğin temel dayanağı MEDIAStrial'dır [45].
- Mediastinoskopi %8 oranında ek N2/N3 hastalık saptasa da öngörülme N2/N3 oranındaki mutlak azalma yalnızca yaklaşık %1 olmuştur.
- Doğrudan rezeksiyon stratejisinin aşağı kalmadığı gösterilmiştir.
- Sağkalım, hastalıksız sağkalım ve yaşam kalitesi açısından mediastinoskopi lehine yarar saptanmamıştır [46].
- Mediastinoskopinin komplikasyon, tanı gecikmesi ve tedavi gecikmesi oluşturabileceği dikkate alınmıştır.
- Hasta tercihlerinin belirgin biçimde farklılaştığı gösterilmiştir [47].

Bu, 2015 ve 2026 rehberleri arasındaki en önemli uygulama değişikliklerinden biridir.,

Rehberin temel yaklaşımı şu şekilde özetlenebilir:

Yeterli ve sistematik endosonografi negatifse hasta rutin mediastinoskopiye gönderilmeden doğrudan cerrahi rezeksiyona ilerleyebilir.

Klinik uygulamadaki anlamı

Yeni rehberin önerisi yalnızca **negatif sistematik endosonografi** sonrasında geçerlidir. Hedefli veya eksik yapılmış bir EBUS, şüpheli istasyonların yeterince değerlendirilmemesi ya da yetersiz örnekleme sonucunda elde edilen negatiflik, bu öneriyle aynı şekilde yorumlanmamalıdır.

Bununla birlikte rehber, sistematik endosonografinin yanlış negatif sonuç vermiş olma riskinin yüksek olduğu özel durumlarda mediastinoskopinin bireysel olarak değerlendirilebileceğini belirtmektedir. Bu yüksek riskli durumlar için rehberin ilgili bölümünde kesin kriterler tanımlanmamıştır.

PICO Sorusu 5: İndüksiyon tedavisi sonrasında yeniden evrelemede endosonografi mi, mediastinoskopi mi?

Klinik soru

Kanıtlanmış evre III KHDAK'de indüksiyon tedavisi sonrasında mediastinal lenf nodlarının yeniden doku evrelemesi gereken hastalarda endosonografi (EBUS-TBNA veya EBUS-TBNA + EUS(-B)-FNA) mi, yoksa mediastinoskopi mi tercih edilmelidir?

Öneri

Kanıtlanmış evre III KHDAK'de indüksiyon kemoterapisi, immünoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında mediastinal lenf nodlarının yeniden doku evrelemesi için mediastinoskopi yerine endosonografi önerilmektedir. (Müdahale lehine koşullu öneri; çok düşük kesinlikte kanıt.)

Değerlendirilen kritik ve önemli sonuçlar

Tanısal doğruluk, advers olaylar, hastaneye yatış, sağkalım, yaşam kalitesi, maliyetler ve hasta tercihleri.

Bu klinik soru neden önemli?

Evre III KHDAK hastalarında indüksiyon tedavisi sonrasında evre gerilemesi sağlanırsa hastalar cerrahi gibi küratif amaçlı tedavilere aday olabilir. Bu nedenle persistan mediastinal nodal hastalığın doğru biçimde gösterilmesi, tedavi kararı ve prognoz açısından önemlidir.

Bununla birlikte indüksiyon tedavisi sonrasında gelişen nekroz, fibrozis ve nodal değişiklikler nedeniyle hem endosonografinin hem de mediastinoskopinin tanısal performansı başlangıç evrelemesine göre daha düşük olabilir.

Önerinin kanıt dayanağı

Endosonografi çalışmaları

Muthu ve ark.'nın Aralık 2017'ye kadar yayımlanan çalışmaları içeren sistematik derlemesi güncellenmiştir [48]. Bu derlemedeki 10 çalışmanın dördü yalnızca EUS-FNA'yı değerlendirdiği için dışlanmıştır. Kalan altı çalışma [49–54] ile üç yeni çalışma [55–57] değerlendirmeye alınmıştır.

Endosonografi kanıtı:

- Toplam dokuz çalışma,
- 522 hasta,
- Çalışma başına 10–124 hasta içermektedir [49–57].

Mediastinoskopi çalışmaları

Mediastinoskopiyle yeniden evrelemeye ilişkin bir sistematik derleme bulunamadığından yeni bir literatür taraması yapılmış ve dokuz çalışma değerlendirmeye alınmıştır [58–66]:

- Yedi çalışmada konvansiyonel mediastinoskopi [58–64],
- Bir çalışmada video yardımcı mediastinoskopi [65],
- Bir çalışmada her iki yöntem kullanılmıştır [66].

Mediastinoskopi çalışmaları toplam 596 hastayı kapsamaktadır.

Endosonografi ile mediastinoskopi aynı hastalarda veya randomize gruplarda doğrudan karşılaştıran hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle öneri yalnızca karşılaştırmalı olmayan, C düzeyi çalışmalara dayanmaktadır.

1. Tanısal doğruluk

2026 rehberinin Figure 4'ünde, endosonografi ve mediastinoskopi çalışmalarının ayrı ayrı gerçekleştirilen birleştirilmiş analizleri sunulmuştur.

Çalışma	N2/N3 duyarlılığı
Herth ve ark. [50]	%76
Szlubowski ve ark., 2010 [52]	%67
Zielinski ve ark. [54]	%40
Nasir ve ark. [51]	%50
Szlubowski ve ark., 2014 [53]	%57
Cetinkaya ve ark. [49]	%82
Inage ve ark. [56]	%62
Yoon ve ark. [57]	%67
Garcia-Cabo ve ark. [55]	%63
Birleştirilmiş duyarlılık	%64 (%95 GA: %54–73)

Endosonografi çalışmaları

Endosonografi çalışmalarında orta düzeyde heterojenite saptanmıştır ($I^2=56,1$).

Zielinski ve ark.'nın çalışmasında hastaların küçük bir bölümüne EBUS-TBNA yerine EUS-FNA veya kombine EBUS-TBNA + EUS-FNA uygulanmıştır [54]. Szlubowski ve ark.'nın 2014 tarihli çalışmasında ise kombine EBUS-TBNA + EUS-FNA kullanılmıştır [53].

Çalışma	N2/N3 duyarlılığı	Mediastinoskopi çalışmaları
Call ve ark. [58]	%74	Mediastinoskopi çalışmalarındaki heterojenite $P=43,7$ olarak bulunmuştur.
De Leyn ve ark. [65]	%29	
De Waele ve ark. [59]	%70	Endosonografinin birleştirilmiş duyarlılığı %64, mediastinoskopinin birleştirilmiş duyarlılığı %66'dır. İki birleştirilmiş sonuç arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,82$) [49–65].
Marra ve ark. [60]	%61	
Mateu-Navarro ve ark. [61]	%71	Ancak bu sonuç, yöntemlerin aynı hastalarda karşılaştırıldığı anlamına gelmemektedir. Endosonografi ve mediastinoskopi sonuçları farklı hasta gruplarından elde edildiği için $p=0,82$ değeri iki yöntemin eşdeğerliğini veya birinin diğerinden aşağı kalmadığını kanıtlamaz. Yalnızca mevcut ayrı çalışma gruplarında benzer ortalama duyarlılıklar elde edildiğini gösterir.
Pitz ve ark. [62]	%50	
Stamatis ve ark. [63]	%74	
Van Schil ve ark. [64]	%73	
Birleştirilmiş duyarlılık	%66 (%95 GA: %56–74)	

2. Advers olaylar

Endosonografi uygulanan yedi çalışmada toplam 388 hastanın hiçbirinde advers olay bildirilmemiştir.

Mediastinoskopi uygulanan yedi çalışmada ise 352 hastanın 12'sinde majör advers olay meydana gelmiştir:

- Majör advers olay oranı: %3,4
- Hemorajiye bağlı ölüm: $n=1$
- Bronşiyal arterlerden kanama: $n=2$
- Torakotomi gerektiren azigos ven yaralanması: $n=1$
- Rekürren laringeal sinir yaralanması: $n=4$

Bu bulgular, benzer görünen tanısal duyarlılığa karşın endosonografinin daha az invaziv ve daha güvenli olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte mediastinoskopi çalışmalarının çoğunda konvansiyonel mediastinoskopi kullanılmıştır. Günümüzde standart kabul edilen video yardımcı mediastinoskopi daha düşük advers olay oranlarına sahip olabileceğinden, eski çalışmalar mevcut cerrahi yaklaşımın riskini olduğundan yüksek gösterebilir

3. Hastaneye yatış, sağkalım, yaşam kalitesi, maliyet ve hasta tercihleri

Değerlendirilen çalışmalarda hastaneye yatış, yaşam kalitesi, maliyet veya hasta tercihleri raporlanmamıştır.

Bazı çalışmalarda yalnızca endosonografi veya yalnızca mediastinoskopi uygulanan hastaların uzun dönem sağkalımı bildirilmiştir. Ancak gruplar doğrudan karşılaştırılabilir olmadığı için rehber bu sonuçları yöntemler arasında karşılaştırma yapmak açısından uygun kabul etmemiştir.

Dolayısıyla endosonografinin tercih edilmesi esas olarak:

- Mediastinoskopiye benzer görünen birleştirilmiş duyarlılığa,
- Daha düşük advers olay oranına,
- Daha az invaziv olmasına

dayanmaktadır. Sağkalım veya yaşam kalitesi üstünlüğüne ilişkin doğrudan kanıt bulunmamaktadır.

2015 rehberiyle karşılaştırma

2015 rehberinde neoadjuvan tedavi sonrasında mediastinal nodal yeniden evrelemede persistan nodal hastalığın saptanması için EBUS-TBNA ve/veya EUS(-B)-FNA önerilmekteydi. Ancak endosonografi negatif olduğunda cerrahi evreleme yapılması gerektiği belirtilmekteydi. Bu öneri Grade C düzeyindeydi [3].

Dolayısıyla endosonografinin ilk yeniden evreleme yöntemi olarak kullanılması 2015'te de desteklenmekteydi. Ancak 2026 rehberinde:

- Endosonografi, mediastinoskopiye açıkça tercih edilen yöntem olarak tanımlanmıştır.
- Öneri, koşullu öneri ve çok düşük kesinlikte kanıt olarak yeniden derecelendirilmiştir.
- Endosonografi ve mediastinoskopinin güncellenmiş birleştirilmiş duyarlılıkları karşılaştırılmıştır.
- İndüksiyon tedavisi kapsamına kemoterapi ve radyoterapinin yanında immünoterapi de açıkça eklenmiştir.
- Endosonografinin daha düşük advers olay oranı, yöntemin tercih edilmesinde temel gerekçelerden biri olmuştur.

2026 rehberine göre indüksiyon tedavisi sonrasında mediastinal yeniden evreleme gerektiğinde ilk tercih endosonografi olmalıdır. Bunun temel nedeni, endosonografinin mediastinoskopiyle benzer görünen duyarlılığa sahip olması ve daha az advers olayla ilişkili bulunmasıdır.

Bununla birlikte önemli bir nokta vardır: 2026 rehberindeki PICO 5 önerisi, negatif yeniden evreleme endosonografisi sonrasında cerrahi doğrulamanın kesin olarak gereksiz olduğunu söylememektedir. Bu PICO sorusu öncelikle yeniden evrelemede hangi yöntemin tercih edilmesi gerektiğini değerlendirmektedir.

Bu nedenle PICO 4'teki "negatif sistematik endosonografi sonrasında doğrulayıcı mediastinoskopi yapılmaması" önerisi, başlangıç evrelemesine ilişkindir ve indüksiyon tedavisi sonrasındaki yeniden evrelemeye doğrudan aktarılmamalıdır.

Ancak her iki yöntemin de birleştirilmiş duyarlılığı yaklaşık %65'tir. Bu nedenle negatif bir yeniden evreleme sonucu, persistan N2/N3 hastalığı güçlü biçimde dışlayan bir sonuç olarak değerlendirilmemelidir. Negatif sonuç sonrasında cerrahi doğrulama gerekip gerekmediği; cerrahi plan, başlangıçtaki nodal hastalık yükü, görüntüleme bulguları ve endosonografik işlemin yeterliliğiyle birlikte multidisipliner olarak değerlendirilmelidir.

PICO Sorusu 6: Santral akciğer tümörlerinin EBUS-TBNA ile tanısı

Klinik soru

Konvansiyonel bronkoskopide görünmeyen ve büyük hava yollarına komşu santral yerleşimli akciğer tümörlerinin tanısında EBUS-TBNA kullanılmalı mı?

Öneri

Konvansiyonel bronkoskopide görünmeyen ve büyük hava yollarına komşu santral yerleşimli akciğer tümörlerinin tanısında EBUS-TBNA kullanılması önerilmektedir. (Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

Değerlendirilen kritik ve önemli sonuçlar

Tanısal doğruluk, advers olaylar, sağkalım, yaşam kalitesi, maliyetler

Bu öneri hangi hastaları kapsıyor?

Burada söz konusu olan lezyon:

- Santral yerleşimli,
- Konvansiyonel bronkoskopide endobronşiyal olarak görülemeyen,
- Buna karşılık EBUS ile görüntülenebilen,
- Trakea veya büyük bronşların hemen komşuluğunda bulunan bir intrapulmoner tümördür.

Dolayısıyla bu öneri, **bütün santral akciğer lezyonları için otomatik olarak EBUS-TBNA yapılması anlamına gelmez**. Lezyonun büyük hava yolu duvarından güvenli şekilde örneklenebilir olması gerekir.

Öneriyi destekleyen kanıtlar

2026 rehberi, Kuijvenhoven ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta-analizini [67] güncellemiştir.

- Sistematik derleme Kasım 2018'e kadar yayımlanan 14 çalışmayı içeriyordu [68–81].
- Rehber güncellemesinde beş yeni çalışma eklendi [82–86].
- Toplam **19 çalışma ve 1711 hasta** değerlendirildi.
- Çalışmaların yalnızca üçü prospektifti.
- Çalışmalardaki malignite prevalansı %62–100 arasında değişiyordu.

1. Tanısal performans

Çalışmalarda EBUS-TBNA'nın tanısal performansı iki farklı ölçütle değerlendirilmiştir:

- **Tanısal verim (diagnostic yield):** EBUS-TBNA uygulanan tüm hastalar içinde, malign veya benign doğru bir tanının elde edildiği hastaların oranıdır.
- **Malignite duyarlılığı:** Gerçekte malignitesi bulunan hastalar içinde, EBUS-TBNA ile malignite tanısı konulabilen hastaların oranıdır.

Dolayısıyla tanısal verimin paydasında **EBUS-TBNA yapılan tüm hastalar**, malignite duyarlılığının paydasında ise **yalnızca malignitesi bulunan hastalar** yer alır. Bu nedenle iki ölçütün sonuçları ve paydaları farklıdır.

Çalışma	Tanısal verim	Malignite duyarlılığı
Almeida 2018 [68]	94/108; %87	88/93; %95
Argento 2016 [69]	27/32; %84	26/30; %87
Bhatti 2013 [70]	30/32; %94	30/32; %94
Chaiyakul 2018 [71]	158/175; %90	135/147; %92
Chen 2017 [72]	56/66; %85	48/56; %86
Eckardt 2010 [73]	59/82; %72	48/51; %94
Evison 2013 [74]	Raporlanmadı	38/47; %81
Guarize 2018 [75]	266/290; %92	Raporlanmadı
Khan 2012 [76]	110/114; %96	108/111; %97
Nakajima 2008 [77]	33/35; %94	32/34; %94
Tournoy 2009 [78]	46/60; %77	46/58; %79
Verma 2013 [79]	32/37; %86	32/33; %97
Yang 2013 [80]	75/78; %96	62/65; %95
Zhao 2013 [81]	59/66; %89	59/63; %94
Kramer 2023 [82]	57/59; %97	57/59; %97
Kuijvenhoven 2019 [83]	136/163; %83	129/136; %95
Liao 2024 [84]	106/109; %97	Raporlanmadı
Rai 2023 [85]	86/99; %87	85/95; %89
Yanev 2020 [86]	48/57; %84	Raporlanmadı

Meta-analizle birleştirilmiş

(pooled) sonuçlar Tanısal verim:

- Meta-analize 18 çalışma dahil edildi.
- Toplam 1662 EBUS-TBNA işleminin 1478'inde doğru tanı elde edildi.
- Birleştirilmiş tanısal verim: %89 (%95 GA: %85–92)
- Çalışmalar arası heterojenite: $I^2 = 70,9$

Malignite duyarlılığı:

- Meta-analize 16 çalışma dahil edildi.
- Malignite bulunan toplam 1110 hastanın 1023'ünde EBUS-TBNA ile malignite doğru olarak saptandı.
- Birleştirilmiş malignite duyarlılığı: %92 (%95 GA: %89–94)
- Çalışmalar arası heterojenite: $I^2 = 54,0$

Klinik yorum

EBUS-TBNA'nın malignite duyarlılığının %92 olması güçlü bir performansı gösterir; ancak negatif EBUS-TBNA maligniteyi tamamen dışlamaz. Özellikle radyolojik malignite olasılığının yüksek olduğu bir lezyonda negatif veya yetersiz örnekleme sonrasında alternatif örnekleme yöntemi düşünülmelidir.

2. Advers olaylar

Advers olaylar 15 çalışmada raporlandı:

Toplam olay oranı %4,5 olmakla birlikte bunların çoğu minör olaylardı. Pnömotoraks veya majör kanamadan oluşan daha önemli olayların toplam oranı yaklaşık %0,25 idi.

- **54/1199 hasta: %4,5**
- Pnömotoraks: 2
- Majör kanama: 1
- Minör veya orta dereceli kanama: 23
- Desatürasyon: 17
- Mediastinit: 0
- Perforasyon: 0

3. Sağkalım, yaşam kalitesi ve maliyet

Dahil edilen çalışmaların hiçbirinde, sağkalım, yaşam kalitesi, maliyet sonuçları raporlanmamıştır. Bu nedenle öneri, hasta açısından uzun dönemli sonuçlardan ziyade yüksek tanısal performans ve düşük komplikasyon oranına dayanmaktadır.

2015 rehberinde EBUS için öne çıkan iki çalışma şunlardı:

- **Tournoy ve ark. [78]:** 60 hastalık çalışmada 2015 rehberi duyarlılığı %82, NPV'yi %23 olarak bildirmişti. 2026 meta-analizindeki yeniden sınıflandırmada tanısal verim %77, malignite duyarlılığı %79 olarak yer aldı.
- **Verma ve ark. [79]:** 37 hastada 2015 rehberi genel duyarlılığı %91,4 olarak bildirmişti. 2026 analizinde tanısal verim %86, malignite duyarlılığı %97 olarak hesaplandı.

Oranların eski ve yeni rehberlerde farklı görünmesinin nedeni kullanılan sonlanım noktalarının ve paydaların farklı olmasıdır; tanısal verim ile malignite duyarlılığı birbirinin yerine kullanılmamalıdır

2015 rehberiyle karşılaştırma

Özellik	2015 rehberi	2026 rehberi
Önerinin kapsamı	Büyük hava yollarına komşu tümörler için EBUS ve özofagusa komşu tümörler için EUS-(B) birlikte ele alınıyordu.	Hava yoluna komşu tümörler EBUS-TBNA ile ayrı bir PICO sorusu olarak ele alındı.
Öneri	Endosonografi öneriliyordu.	EBUS-TBNA kullanılması öneriliyor.
Güç/kanıt	Grade D	Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt
Kanıt tabanı	Az sayıda ve çoğunlukla küçük çalışma	19 çalışma, 1711 hasta ve güncellenmiş meta-analiz
Temel sonuç	EBUS uygulanabilir görünüyordu.	Birleştirilmiş tanısal verim %89, malignite duyarlılığı %92

2026 görev grubu öneriyi şu nedenlerle güçlü olarak değerlendirmiştir:

1. EBUS-TBNA'nın tanısal verimi yüksektir.
2. Malignite duyarlılığı yüksektir.
3. Önemli advers olaylar nadirdir.
4. Primer tümörün tanısı ile mediastinal/hiler metastaz değerlendirmesi aynı seansta gerçekleştirilebilir.

Özellikle son madde klinik açıdan önemlidir: uygun bir hastada ayrı bir primer tümör biyopsisi ve ayrı bir mediastinal evreleme işlemi yerine, **tek EBUS seansında hem tanı hem evreleme yapılabilir.**

PICO Sorusu 7: Özofagusa komşu santral akciğer tümörlerinin EUS(-B)-FNA ile tanısı

Klinik soru

Konvansiyonel bronkoskopide görünmeyen ve özofagusa komşu santral yerleşimli akciğer tümörlerinin tanısında EUS(-B)-FNA kullanılmalı mı?

Öneri

Konvansiyonel bronkoskopide görünmeyen ve özofagusa komşu santral yerleşimli akciğer tümörlerinin tanısında EUS(-B)-FNA kullanılması önerilmektedir. (Güçlü öneri, orta kanıt düzeyi)

Değerlendirilen kritik ve önemli sonuçlar

Tanısal doğruluk, advers olaylar, sağkalım, yaşam kalitesi, maliyetler

EUS(-B)-FNA neyi ifade ediyor?

EUS(-B)-FNA, iki farklı transözofageal yöntemi birlikte ifade eder:

- **EUS-FNA:** Konvansiyonel gastrointestinal EUS cihazıyla transözofageal örnekleme
- **EUS-B-FNA:** EBUS cihazının özofagustan ilerletilmesiyle transözofageal örnekleme

Bu PICO sorusu, özofagusa komşu olduğu için EBUS-TBNA ile ulaşılamayan veya ulaşılması güç olan santral intrapulmoner tümörleri kapsamaktadır.

2026 rehberinde Korevaar ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta-analizi [87] güncellenmiştir.

- İlk sistematik derleme Eylül 2016'ya kadar yayımlanan 11 çalışmayı içeriyordu [88–98].
- Güncellemede dokuz yeni çalışma eklendi [99–107].
- Toplam 20 çalışma ve 691 hasta değerlendirildi.
- Çalışmaların yalnızca beşi prospektifti.
- Çalışmalardaki malignite prevalansı %86–100 arasındaydı.
- On beş çalışmada EUS-FNA, beş çalışmada EUS-B-FNA kullanıldı.

1. Tanısal performans

- **Tanısal verim:** EUS(-B)-FNA uygulanan tüm hastalar içinde malign veya benign doğru tanı elde edilen hastaların oranıdır.
- **Malignite duyarlılığı:** Gerçekte malignitesi bulunan hastalar içinde EUS(-B)-FNA ile malignite saptanan hastaların oranıdır.

Çalışma	Tanısal verim	Malignite duyarlılığı
Annema 2005 [88]	31/32; %97	31/32; %97
Assisi 2013 [89]	11/11; %100	11/11; %100
Hernandez 2007 [90]	17/17; %100	17/17; %100
Nasir 2014 [91]	52/55; %95	52/55; %95
Nguyen 2011 [92]	23/24; %96	Raporlanmadı
Paquin 2005 [93]	14/15; %93	12/13; %92
Sawhney 2006 [94]	13/19; %68	12/18; %67
Songur 2011 [95]	16/22; %73	16/20; %80
Steinfort 2016 [96]	26/27; %96	26/27; %96
Varadarajulu 2004 [97]	18/18; %100	18/18; %100
Vazquez-Sequeiros 2013 [98]	60/73; %82	Raporlanmadı
Balekuduru 2025 [99]	12/13; %92	Raporlanmadı
Chira 2019 [100]	19/19; %100	19/19; %100
Christiansen 2021 [101]	39/46; %85	38/41; %93
Dogan 2024 [102]	18/18; %100	Raporlanmadı
Giri 2023 [103]	13/14; %93	11/12; %92
Mangiavillano 2022 [104]	41/47; %87	Raporlanmadı
Mondoni 2022 [105]	101/107; %94	94/99; %95
Rizzo 2025 [106]	42/56; %88*	Raporlanmadı
Christiansen 2019 [107]	52/58; %90	47/52; %90

*Not: 2026 rehberinin Figure 6'sında Rizzo 2025 [106] için 42/56 olgu ve %88 tanısal verim birlikte bildirilmiştir. Bu iki değer matematiksel olarak uyumlu değildir; değerler rehberde sunulduğu şekliyle aktarılmıştır.

Meta-analizle birleştirilmiş sonuçlar

EBUS-TBNA'da olduğu gibi, %92 duyarlılık negatif EUS(-B)-FNA sonucunun maligniteyi kesin olarak dışlamadığı anlamına gelir. Malignite olasılığı yüksek bir lezyonda negatif veya yetersiz örnekleme sonrasında alternatif bir tanı yöntemi gerekebilir.

Tanısal verim:

- Meta-analize 20 çalışma dahil edildi.
- Toplam 691 işlemin 625'inde doğru tanı elde edildi.
- Birleştirilmiş tanısal verim: **%90** (%95 GA: %86–93)
- Çalışmalar arası heterojenite: **I²=%38,6**

Malignite duyarlılığı:

- Meta-analize 14 çalışma dahil edildi.
- Malignite bulunan 434 hastanın 404'ünde malignite doğru saptandı.
- Birleştirilmiş malignite duyarlılığı: **%92** (%95 GA: %87–95)
- Çalışmalar arası heterojenite: **I²=%38,0**

- **9/634 hasta: %1,4**
- Pnömotoraks: 3
- Hafif veya orta dereceli kanama: 3
- Kendiliğinden düzelen göğüs ağrısı: 1
- Aspirasyon pnömonisinin eşlik ettiği hemoptizi: 2
- Şiddetli kanama: 0
- Mediastinit: 0
- Perforasyon: 0

2.Advers olaylar

Advers olaylar 17 çalışmada raporlandı:

Dolayısıyla EUS(-B)-FNA'nın advers olay oranı düşük bulunmuştur.

3. Sağkalım, yaşam kalitesi ve maliyet

Dahil edilen çalışmaların hiçbirinde sağkalım, yaşam kalitesi, maliyet sonuçları raporlanmamıştır.

2026 görev grubu öneriyi şu gerekçelerle güçlü olarak değerlendirmiştir:

1. Birleştirilmiş tanısal verim yüksektir: **%90**.
2. Birleştirilmiş malignite duyarlılığı yüksektir: **%92**.
3. Advers olaylar sınırlıdır: **%1,4**.
4. Hem EUS-FNA hem de EUS-B-FNA yüksek tanısal performans göstermektedir.
5. EUS-B-FNA kullanıldığında primer tümör örnekleme ve mediastinal evreleme aynı EBUS cihazıyla gerçekleştirilebilir.

Rehber gere her iki yöntem de kullanılabilir. Bununla birlikte EUS-B-FNA'nın tek cihazla bütün evreleme işleminin tamamlanabilmesi gibi pratik bir avantajı vardır. Konvansiyonel EUS-FNA ise geçerli bir alternatif olmaya devam etmektedir.

2015 önerisini destekleyen temel EUS çalışmaları

- **Vazquez-Sequeiros ve ark. [98]:** Yetmiş üç hastanın 11'inde tümör EUS ile görüntülenemedi. Yalnızca görüntülenebilen lezyonlar değerlendirildiğinde duyarlılık %96,7; görüntülenemeyen hastalar da hesaba katıldığında %80,8 idi.
- **Annema ve ark. [88]:** Tanı sağlamayan bronkoskopi sonrasında değerlendirilen 32 hastanın %97'sinde EUS-FNA ile malignite tanısı konuldu. Hastaların %39'unda tümör invazyonuna dayanılarak T4 evreleme yapıldı; ancak bu bulgu cerrahi olarak doğrulanmadı.
- **Varadarajulu ve ark. [97]:** Özofagus duvarına bitişik akciğer kitlesi bulunan 18 hastanın tamamında tanı elde edildi.
- **Hernandez ve ark. [90]:** Santral akciğer kanseri bulunan 17 hastanın tamamında primer tümör için doğru tanı elde edildi.

2015 rehberiyle karşılaştırma

Özellik	2015 rehberi	2026 rehberi
Kapsam	Büyük hava yollarına komşu tümörlerde EBUS ve özofagusa komşu tümörlerde EUS-(B) aynı öneride ele alınıyordu.	Özofagusa komşu tümörler ayrı bir PICO sorusu olarak değerlendirildi.
Öneri	Endosonografi öneriliyordu.	EUS-(B)-FNA kullanılması öneriliyor.
Öneri derecesi	Grade D	Güçlü öneri
Kanıt düzeyi	Sınırlı sayıdaki küçük çalışmalara dayanıyordu.	Orta kesinlikte kanıt; 20 çalışma ve 691 hasta
Birleştirilmiş veri	Bulunmuyordu.	Tanısal verim %90, malignite duyarlılığı %92

2015'ten 2026'ya ne değişti?

Önerinin Grade D'den güçlü öneriye yükselmesinin temel nedeni:

- Kanıt tabanının dört küçük çalışmadan 20 çalışmaya genişlemesi,
- Birleştirilmiş tanısal verimin %90 bulunması,
- Malignite duyarlılığının %92 olması,
- Advers olay oranının %1,4 ile düşük kalması,
- EUS-B-FNA ile tanı ve mediastinal evrelemenin tek cihaz ve tek seansta yapılabilmesidir.

Özellikle son madde klinik açıdan önemlidir: uygun bir hastada ayrı bir primer tümör biyopsisi ve ayrı bir mediastinal evreleme işlemi yerine, **tek EBUS seansında hem tanı hem evreleme yapılabilir.**

Bu 19 çalışmadan yalnızca biri doğrudan karşılaştırmalı çalışma olarak kabul edildi [110]. Diğer 18 çalışma, yöntemleri doğrudan karşılaştırmadığı için destekleyici kanıt olarak kullanıldı.

2. Doğrudan karşılaştırmalı çalışma [110]

Prospektif çalışmada şüpheli veya kanıtlanmış akciğer kanseri bulunan 44 ardışık hastaya aynı seansta hem EUS-B-FNA hem de EUS-FNA uygulandı.

Sol adrenal bez değerlendirmesinin başarılı olması:

1. Adrenal bezin görüntülenebilmesi,
2. Örneklenmesi,
3. Yeterli doku elde edilmesi, şeklinde tanımlandı.

Sonuç**	EUS-B-FNA	EUS-FNA
Sol adrenal bez değerlendirme başarısı	%89 (%95 GA: %76–95)	%93 (%95 GA: %82–98)
Adrenal metastaz için duyarlılık	%87 (%95 GA: %65–97)	%83 (%95 GA: %62–95)

**Her iki yöntemin tanısallık performansı benzer görünmektedir. Bununla birlikte çalışma yalnızca 44 hastayı içerdiği ve güven aralıkları geniş olduğu için kesin bir eşdeğerlik sonucuna varılamaz.

Destekleyici meta-analiz sonuçları [109]

Sonuç	EUS-B-FNA	EUS-FNA	p
Sol adrenal bezi görüntüleyebilme	%84 (%95 GA: %70–92)	%99 (%95 GA: %90–100)	0,03
Görüntülenen bezi örnekleyebilme	%96 (%95 GA: %89–99)	%96 (%95 GA: %94–97)	0,80
Malignite saptama oranı	%35 (%95 GA: %23–49)	%46 (%95 GA: %38–54)	0,18
Negatif test sonrasında kalan malignite riski	%7 (%95 GA: %3–15)	%7 (%95 GA: %3–16)	0,85

Sonuçların anlamı

EUS-B-FNA ile sol adrenal bezin görüntülenme oranı, konvansiyonel EUS-FNA'ya göre daha düşüktü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Ancak adrenal bez görüntülenebildiğinde:

- Örneklem başarıları aynıydı.
- Malignite saptama oranları arasında anlamlı fark yoktu.
- Negatif test sonrasında kalan malignite riski her iki yöntemde de %7 idi.

Buradaki meta-analiz verileri doğrudan karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilmediği için yöntemler arasındaki farklar dikkatli yorumlanmalıdır.

Advers olaylar

Doğrudan karşılaştırmalı çalışmada [110], aynı seansta hem EUS-B-FNA hem de EUS-FNA uygulanan 44 hastada iki minör advers olay bildirildi:

- Astım alevlenmesi: 1 hasta
- Ağrı: 1 hasta

Her hastaya iki yöntem de uygulandığından bu olayların EUS-B-FNA'ya mı yoksa EUS-FNA'ya mı bağlı olduğu belirlenemedi. Bu nedenle çalışmadan yöntemlere özgü ayrı komplikasyon oranları hesaplanamadı.

Sistemik derlemede [109] ise güvenlik verisi bildiren 13 çalışmadaki toplam 1414 hastanın hiçbirinde majör komplikasyon raporlanmadı. Bununla birlikte bu bulgu, işlemlerin tamamen risksiz olduğunu veya iki yöntemin güvenilirlik açısından eşdeğer olduğunu tek başına kanıtlamamaktadır.

Sağkalım, yaşam kalitesi ve maliyet

Dahil edilen çalışmaların hiçbirinde, sağkalım, yaşam kalitesi, maliyet sonuçları raporlanmamıştır.

Görev grubu şu sonuçlara ulaşmıştır:

- EUS-B-FNA'nın tanısal performansı yüksektir ve EUS-FNA ile karşılaştırılabilir görünmektedir.
- Mevcut verilerde her iki yöntemin de güvenilirlik profili olumludur.
- Her iki yöntem de sol adrenal bez değerlendirmesi için standart kabul edilebilir.
- EUS-B-FNA ile mediastinal evreleme ve sol adrenal bez örneklemesi aynı EBUS cihazıyla gerçekleştirilebilir.
- Konvansiyonel EUS-FNA ise daha iyi görüntü kalitesi ve daha yüksek adrenal bez görüntüleme oranı sağlayabilir.

Öneri neden koşullu?

Rehberin her iki yöntemi kabul etmesine karşın öneriyi koşullu yapmasının başlıca nedenleri şunlardır:

1. Yalnızca bir doğrudan karşılaştırmalı çalışma vardır ve bu çalışma 44 hastadan oluşmaktadır.
2. Rehber iki kabul edilebilir seçenek arasında üstünlük göstermemektedir.
3. EUS-B-FNA'nın başarısı operatör deneyimine önemli ölçüde bağlıdır.
4. Birçok EBUS uygulayıcısının transgastrik EUS-B-FNA konusunda yeterli deneyimi bulunmamaktadır.
5. EUS-B-FNA ile sol adrenal bezin görüntülenme oranı daha düşüktür.

2015 rehberinde [3]:

- Sol adrenal bezin EUS ile görüntülenme oranı küçük serilerde %97–100 arasındaydı.
- Bazı serilerde yeterli doku elde etme oranı %100'dü.
- Retrospektif bir çalışmada EUS-FNA'nın sol adrenal metastazı saptamadaki tanısal verimi %95'ti.
- Başka bir çalışmada duyarlılık en az %86, NPV ise %70 olarak bildirilmişti.
- EBUS cihazıyla transgastrik sol adrenal bez örnekleme yalnızca tanımlanmıştı; uygulanabilirliği ve güvenliliği henüz yeterince araştırılmamıştı.

Bu eski çalışmalar 2026 rehberinde ayrı referans numaralarıyla yer almadığından bulgular 2015 rehberi [3] üzerinden aktarılmıştır. Güncel kanıtların birleştirilmiş değerlendirmesi ise Moretti ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta-analizinde [109] sunulmuştur.

2015 rehberiyle karşılaştırma

Özellik	2015 rehberi	2026 rehberi
EUS-FNA	Sol adrenal metastaz şüphesinde öneriliyordu; Grade C	Kabul edilebilir standart yöntem
EUS-B-FNA	Transgastrik uygulama deneysel kabul ediliyordu; Grade D	Kabul edilebilir standart yöntem
Yöntem tercihi	EUS-FNA tercih ediliyordu.	EUS-B-FNA veya EUS-FNA kullanılabilir.
Kanıt	Küçük, çoğunlukla retrospektif seriler	Sistematik derleme [109] ve doğrudan karşılaştırmalı prospektif çalışma [110]
Öneri	Yöntemlere farklı statü veriliyordu.	Koşullu öneri; orta kesinlikte kanıt

2015'ten 2026'ya temel değişiklik

2015'te deneysel kabul edilen transgastrik EUS-B-FNA, 2026'da konvansiyonel EUS-FNA ile birlikte standart ve kabul edilebilir bir yöntem olarak önerilmektedir.

Bu değişikliği sağlayan temel kanıtlar sistematik derleme [109] ve aynı hastalarda iki yöntemi karşılaştıran prospektif çalışma [110] olmuştur.

Klinik uygulamadaki anlamı;

- Hasta zaten EBUS-TBNA ile mediastinal evreleme geçiriyorsa ve operatör deneyimliyse, aynı EBUS cihazıyla EUS-B-FNA yapılarak sol adrenal bez örneklenebilir.
- Bu yaklaşım cihaz değişimini ve ikinci bir işlemi önleyebilir.
- Sol adrenal bez EUS-B ile yeterince görüntülenemiyorsa veya operatörün transgastrik EUS-B deneyimi sınırlıysa konvansiyonel EUS-FNA tercih edilebilir.
- Negatif sonuç sonrasında yaklaşık %7 malignite riski kalabildiği için negatif örnek, klinik ve radyolojik malignite olasılığıyla birlikte değerlendirilmelidir.

Anlatısal Soru 1: EBUS ve EUS uygulayıcılarında yetkinlik

Rehber sorusu

Şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK bulunan hastalarda EBUS-TBNA veya EUS(-B)-FNA uygulayan endoskopistlerde yetkinlik nasıl kazanılmalı ve güvence altına alınmalıdır?

Öneriler

Başlangıç eğitimi

EBUS-TBNA ve EUS(-B)-FNA için başlangıç yetkinliğinin hasta güvenliğini koruyan simülasyon tabanlı bir ortamda kazanılması önerilmektedir. (Koşullu öneri, Düşük kanıt düzeyi, Anlatısal derleme)

Yetkinliğin değerlendirilmesi

EBUS-TBNA ve EUS(-B)-FNA yetkinliğinin, gerçekleştirilen sabit bir işlem sayısına dayanmak yerine geçerli ve objektif değerlendirme yöntemleri kullanılarak güvence altına alınması önerilmektedir. (Koşullu öneri, Düşük kanıt düzeyi, Anlatısal derleme)

Rehberde eğitim ve yetkinlikle ilgili toplam 46 çalışma değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalar birden fazla başlıkta yer almaktadır.

Kanıt alanı	Çalışmalar	Temel bulgular
Eğitime yeni başlayanların işleme katılımı	[112–115]	İşlem süresi ve sedasyon gereksinimi arttı; komplikasyonlar daha fazla, tanısal verim daha düşük bulundu.
Öğrenme eğrileri	[116–121]	Yaklaşık 5500 işlem ve 70 kursiyerden elde edilen verilerde, istikrarlı performansa ulaşmak için gereken işlem sayısı 10'dan birkaç yüze kadar değişti.
Simülasyon tabanlı eğitim	[122–132]	On bir çalışmanın tamamında simülasyon eğitiminin beceriler üzerinde olumlu etkisi gösterildi.
Simülasyon ile geleneksel usta-çırak eğitiminin karşılaştırılması	[133]	Çok merkezli RCT'de VR simülatör eğitimi, doğrudan hastalar üzerinde yapılan geleneksel eğitimden daha verimli bulundu.
Yapılandırılmış eğitim programları	[134,135]	Sabit süre veya işlem sayısı yerine, yeterlilik kazanılıncaya kadar devam eden yetkinlik temelli eğitim desteklendi.
Objektif değerlendirme araçları	[136–139]	Simülatör ölçümlerinin ve yapılandırılmış değerlendirme araçlarının operatör performansını objektif olarak ayırt edebildiği gösterildi.
Maliyet	[140]	Simülasyon tabanlı eğitimin geleneksel usta-çırak eğitimine kıyasla yetiştirilen her EBUS operatörü başına yaklaşık 3000 EUR tasarruf sağlayabileceği tahmin edildi.

4.Yetkinlik nasıl değerlendirilmelidir?

Kursiyerin kendi becerisini yeterli görmesi güvenilir bir değerlendirme değildir [122,129,132]. Yeni bir operatör, hastalarda bağımsız işlem yapmaya hazır olup olmadığına tek başına karar vermemelidir.

Objektif değerlendirmede kullanılabilecek yöntemler:

- VR simülatörlerinin otomatik performans ölçümleri [136,137],
- EBUS-TBNA için yapılandırılmış değerlendirme araçları [133,138],
- EUS-FNA için yapılandırılmış değerlendirme aracı [139], olarak belirtilmiştir.

Bu araçlar:

- Eğitim sırasında standart geri bildirim vermek,
- Kursiyerin gelişimini takip etmek,
- Bağımsız uygulamaya geçiş kararını objektif olarak vermek için kullanılabilir.

EUS-B-FNA'ya özgü simülasyon ve değerlendirme yazılımlarının yetersiz olması ise önemli bir eksiklik [135].

Önerilen eğitim akışı

1. *Teorik anatomi ve evreleme eğitimi*
2. *Simülasyon tabanlı uygulama*
3. *Objektif simülasyon değerlendirmesinden geçme*
4. *Gerçek hastalarda gözetimli uygulama*
5. *Klinik ortamda geçerli bir değerlendirme aracıyla yetkinliğin doğrulanması*
6. *Bağımsız uygulama sonrasında tanısal verim ve komplikasyonların sürekli izlenmesi*

Simülasyondan geçmek tek başına bağımsız işlem yapma yetkisi vermez. Simülasyon sonrasında gerçek hastalarda gözetimli uygulama ve klinik ortamda yeniden değerlendirme gerekir.

Eğitim sonuçlarının değerlendirilmesi

Rehber, eğitim sonuçlarını beş düzeyde ele almaktadır:

2026 ERS/ESGE/ESTS Akciğer Kanseri Endosonografi Rehberi: 2015'e

Göre Başlıca Değişiklikler *

Düzey	Değerlendirilen sonuç	Rehberin yorumu
Tepki	Kursiyerin eğitim hakkındaki görüşü ve öz değerlendirmesi	Gerçek performansı göstermek için yeterli değildir.
Öğrenme	Simülatörde veya eğitim sonrasında kazanılan beceri	Objektif testlerle değerlendirilebilir.
Davranış	Kazanılan becerinin gerçek hastaya aktarılması	Klinik ortamda yapılandırılmış değerlendirme gerekir.
Sonuçlar	Tanısal verim, komplikasyonlar ve hasta sonuçları	Operatör ve program kalitesinin sürekli izlenmesinde kullanılmalıdır.
Yatırım getirisi	Eğitimin maliyet-etkinliği	Kanıt sınırlı olmakla birlikte simülasyon maliyet tasarrufu sağlayabilir [140].

2015 rehberiyle karşılaştırma

2015 rehberinde [3] eğitimle ilgili üç ayrı öneri bulunuyordu:

1. Aynı endoskopistin hem EBUS hem de EUS-B konusunda eğitilmesi öneriliyordu; Grade D.
2. Simülasyon eğitiminin ardından hastalarda gözetimli uygulama öneriliyordu; Grade D.
3. Yetkinliğin valide değerlendirme araçlarıyla ölçülmesi öneriliyordu; Grade D.

Başlık	2015	2026
Simülasyon	Simülasyon ve ardından gözetimli hasta uygulaması öneriliyordu.	Hasta güvenliğini koruyan simülasyon ortamı açık biçimde vurgulanıyor.
İşlem sayısı	Sabit sayıların keyfi olduğu belirtilmekle birlikte açık bir öneri şeklinde değildi.	Sabit işlem sayısına dayanılmaması doğrudan öneriliyor.
Yetkinlik değerlendirmesi	Valide araçların kullanılması öneriliyordu.	Geçerli ve objektif değerlendirme, bağımsız uygulamanın ön koşulu hâline getiriliyor.
Eğitim modeli	Yapılandırılmış eğitim	Yetkinlik temelli eğitim
Kanıt tabanı	Sınırlı çalışma ve uzman görüşü	Eğitim, öğrenme eğrisi ve simülasyonla ilgili 46 çalışma
Öneri derecesi	Grade D	Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt

2015'teki "aynı endoskopistin hem EBUS hem de EUS-B eğitimi alması" önerisi, 2026'da ayrı bir öneri olarak tekrar edilmemiştir. Güncel rehberin temel odağı, uygulanan yöntemde yetkinliğin nasıl kazanıldığı ve objektif olarak nasıl doğrulandığıdır.

Anlatısal Soru 2: Alternatif iğne çapları ve tipleri

Rehber sorusu

Şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK nedeniyle EBUS yapılan hastalarda standart 21G/22G TBNA iğneleri dışındaki alternatif iğne çaplarının veya tiplerinin rolü nedir?

Öneri

Standart 21G/22G TBNA iğneleri dışındaki alternatif iğne çaplarının veya tiplerinin rutin kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir.

- Önerinin gücü: (Koşullu öneri, düşük kanıt düzeyi,
- Kanıt türü: Anlatısal derleme

Bu öneri, alternatif iğnelerin kullanılmaması gerektiği anlamına gelmez. Herhangi bir alternatif iğnenin standart 21G/22G iğnelerden rutin olarak daha iyi olduğunun henüz kanıtlanmadığını ifade eder.

Değerlendirilen sonuçlar

- Tanısal doğruluk ve tanısal verim
- Örnek yeterliliği
- Histolojik doku örneği elde edilmesi
- PD-L1 değerlendirmesine uygunluk
- Moleküler analiz ve NGS için yeterlilik
- Advers olaylar

İğne karşılaştırması	Çalışma sayısı/hasta	Temel sonuç
19G ve standart iğne	6 çalışma/422 hasta	Tanısal verim, moleküler analiz ve güvenlik benzer
22G Franseen TBNB ve standart TBNA	3 çalışma	Küçük çalışmalarda avantaj; 154 hastalık RCT'de doğrulanmadı
25G ve standart iğne	2 çalışma/152 hasta	Tanısal verim ve advers olaylar benzer
Standart 21G ve 22G	1 çalışma/33 hasta	Malignite duyarlılığı her ikisinde %100

2015 rehberiyle karşılaştırma

2015 rehberi	2026 rehberi
Alternatif iğne çapları veya tipleri için ayrı bir klinik soru ya da öneri bulunmuyordu.	Alternatif iğneler ilk kez ayrı bir anlatsal soru olarak değerlendirildi.
Standart iğnelerle ayrıntılı karşılaştırmalı değerlendirme yapılmamıştı.	On iki doğrudan karşılaştırmalı çalışma incelendi [82,142–152].
PD-L1 ve NGS açısından iğne seçimi ele alınmamıştı.	PD-L1, moleküler analiz ve NGS yeterliliği özellikle değerlendirildi.
Belirli bir alternatif iğneye ilişkin sonuç yoktu.	Alternatif iğnelerin rutin üstünlüğü için kanıt yetersiz bulundu.

Rehberin öneri gerekçesi

Görev grubu şu sonuçlara ulaşmıştır:

- Tanısal performans genel olarak iğneler arasında benzerdir.
- Bütün iğne tiplerinde advers olay oranları düşüktür.
- Franseen TBNB için küçük çalışmalarda bildirilen avantajlar daha güçlü RCT'de tekrarlanamamıştır.
- PD-L1 ve moleküler analiz için herhangi bir alternatif iğnenin tutarlı üstünlüğü gösterilmemiştir.

Bu nedenle standart 21G veya 22G TBNA iğneleri mevcut standart olmaya devam etmektedir.

Klinik uygulamadaki anlamı

- Alternatif iğneler seçilmiş olgularda kullanılabilir.
- Ancak 19G, 25G veya Franseen TBNB iğnesine rutin geçişi destekleyen yeterli kanıt yoktur.
- “Daha büyük iğne daha fazla doku ve daha yüksek tanısal başarı sağlar” varsayımı mevcut çalışmalarla doğrulanmamıştır.
- Özellikle moleküler analiz veya PD-L1 amacıyla alternatif iğne tercihinin gerçekten ek yarar sağlayıp sağlamadığı araştırılmaya devam edilmelidir.

Dolayısıyla 2026'daki değişiklik, alternatif iğnelerin önerilmeye başlanması değil; bu konunun sistematik olarak değerlendirilerek **rutin kullanım için yeterli kanıt bulunmadığının açıkça belirtilmesidir.**

Anlatısal Soru 3: EBUS eşliğinde mediastinal kriyobiopsi (cryoEBUS)

Rehber sorusu

Şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK nedeniyle EBUS uygulanan hastalarda kriyobiopsinin rolü nedir?

Öneri

Şüpheli veya kanıtlanmış KHDAK nedeniyle EBUS uygulanan hastalarda rutin olarak kriyobiopsi yapılmasını destekleyen kanıtlar yetersizdir. (Koşullu öneri, çok düşük kanıt düzeyi, anlatısal derleme)

Bu ifade cryoEBUS'un etkisiz veya kullanılmaması gereken bir yöntem olduğu anlamına gelmez. EBUS-TBNA'ya rutin olarak eklenmesini destekleyecek yeterli akciğer kanseri verisi bulunmadığını ifade eder.

Klinik arka plan

CryoEBUS ile mediastinal lenf nodlarından EBUS-TBNA'ya göre daha büyük ve histolojik yapısı korunmuş örnekler elde edilebilir. Bunun:

- Tanısal verimi,
- PD-L1 değerlendirmesine uygunluğu,
- Moleküler analiz için doku yeterliliğini , artırabileceği düşünülmektedir.

Ancak daha fazla doku elde edilmesi, KHDAK tanısı veya mediastinal evreleme doğruluğunun mutlaka arttığı anlamına gelmez.

Kanıt tabanı

Botana-Rial ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde 7 çalışma bulunuyordu [153]. Bunlardan üçü 10'dan az hasta içerdiği için 2026 rehberinin analizinden çıkarıldı. Güncel değerlendirmeye önceki derlemeden kalan dört çalışma, on yeni çalışma olmak üzere toplam **14 çalışma** dahil edildi [154–167].

Çalışmaların özellikleri

- Toplam hasta sayısı: 1206
- Çalışma başına hasta sayısı: 24–271
- Prospektif çalışma: 8
- Dokuz çalışmada hastalara hem EBUS-TBNA hem cryoEBUS uygulandı [154,156,158,160,162–165,167].
- Bir çalışmada hastalar EBUS-TBNA ve cryoEBUS arasında randomize edildi [157].

2026 ERS/ESGE/ESTS Akciğer Kanseri Endosonografi Rehberi: 2015'e

Göre Başlıca Değişiklikler *

- İki çalışmada cryoEBUS, forseps biyopsisi ile karşılaştırıldı [155,159].
- İki çalışmada yalnızca cryoEBUS uygulandı [161,166].

En önemli sınırlılık, çalışmaların yalnızca akciğer kanseri hastalarını içermemesidir. Çalışmalarda benign mediastinal hastalıklar ve lenfoma gibi farklı tanılar da bulunuyordu.

1. Herhangi bir mediastinal tanı için tanısal verim

Çalışmalarda cryoEBUS'un herhangi bir tanı için tanısal verimi: %59,4–96,0 arasında, Medyan %91,6

11 doğrudan karşılaştırmalı çalışmanın meta-analizi sonuçları:

Çalışma	CryoEBUS tanısal verimi	EBUS-TBNA tanısal verimi
Zhang 2021 [167]	178/194; %92	155/194; %80
Gershman 2022 [158]	20/24; %83	21/24; %88
Ariza-Prota 2023 [154]	48/50; %96	41/50; %82
Fan 2023 [157]	126/134; %94	110/134; %82
Salcedo Lobera 2023 [163]	45/50; %90	32/50; %64
Mangold 2024 [160]	125/137; %91	77/137; %56
Poletti 2024 [162]	46/48; %96	26/48; %54
Salcedo Lobera 2024 [164]	104/110; %95	66/110; %60
Soo 2024 [165]	25/30; %83	20/28; %71
Corcione 2025 [156]	39/41; %95	17/41; %41
Madan 2025 [159]	28/34; %82	25/34; %74

Meta-analizle birleştirilmiş sonuçlar CryoEBUS:

- 784/852 hastada doğru tanı
- Birleştirilmiş tanısal verim: **%91** (%95 GA: %89–93)
- Heterojenite: I^2 =%25,4

EBUS-TBNA:

- 590/850 hastada doğru tanı
- Birleştirilmiş tanısal verim: **%69** (%95 GA: %60–77)
- Heterojenite: I^2 =%83,5

Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı: $p<0,0001$

Yüzeysel olarak bakıldığında cryoEBUS belirgin biçimde üstün görünmektedir. Ancak bu sonuç, akciğer kanseri tanısına özgü değildir; akciğer kanseri, lenfoma ve benign mediastinal hastalıkların tamamı birlikte değerlendirilmiştir.

2. Akciğer kanserine özgü tanısal sonuçlar

8 çalışma akciğer kanserine özgü saptama oranını veya tanısal verimi karşılaştırdı [154–157,160,162,165,167]. Bu sekiz çalışmanın hiçbirinde cryoEBUS ile EBUS-TBNA arasında akciğer kanseri tanısı açısından anlamlı fark bulunmadı.

Ayrıca hiçbir çalışma:

- N2/N3 hastalık için tanısal duyarlılığı,
- Yanlış negatif nodal evreleme oranını,
- Öngörülme N2 oranını, raporlamadı

Dolayısıyla cryoEBUS'un KHDAK'nin tanısında veya mediastinal evrelemesinde EBUS-TBNA'dan daha doğru olduğu gösterilememiştir.

“Herhangi bir tanı” ile “akciğer kanseri tanısı” neden farklı?

CryoEBUS'un büyük histolojik örnekler sağlaması özellikle Lenfoma, sarkoidoz ve diğer benign veya granülomatöz mediastinal hastalıklar gibi doku mimarisinin önemli olduğu hastalıklarda avantaj sağlayabilir. Bu nedenle bütün mediastinal hastalıklar birlikte değerlendirildiğinde tanısal verim artarken, yalnızca akciğer kanserine odaklanıldığında bu üstünlük kaybolmaktadır.

3. PD-L1, moleküler analiz ve immünohistokimya

Bazı çalışmalarda cryoEBUS ile daha uygun doku elde edildiği bildirildi:

Çalışma	Karşılaştırma	Sonuç
Fan ve ark. [157]	CryoEBUS ve EBUS-TBNA	PD-L1 ve genomik test uygunluğu: %97,4'e karşı %78,9; $p=0,03$
Cheng ve ark. [155]	CryoEBUS ve forseps biyopsisi	Moleküler test uygunluğu: %100'e karşı %89,5; $p=0,04$
Mangold ve ark. [160]	CryoEBUS ve EBUS-TBNA	İmmünohistokimya uygunluğu: %88,9'a karşı %40,7; $p<0,001$

Göre Başlıca Değişiklikler *

Bu sonuçlar cryoEBUS'un doku kalitesi açısından avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Ancak:

- Sonuçlar az sayıda çalışmaya dayanmaktadır.
- Çalışmaların karşılaştırmaları aynı değildir.
- [155] numaralı çalışmada karşılaştırmacı EBUS-TBNA değil, forseps biyopsisidir.
- Bulgular henüz bağımsız ve daha büyük çalışmalarla doğrulanmamıştır.

4. Advers olaylar

Toplam 1206 hastada:

- Majör advers olay bildirilmedi.
- Düşük oranlarda pnömotoraks,
- Pnömomediastinum,
- Hafif kanama bildirildi.

Bu bulgular cryoEBUS'un deneyimli merkezlerde uygulanabilir ve genel olarak güvenli olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte nadir fakat ciddi komplikasyonları dışlamak için 1206 hasta yeterli olmayabilir.

Görev grubu şu sonuca ulaşmıştır:

- CryoEBUS genel mediastinal lezyonlarda yüksek tanısal verim sağlayabilir.
- Fakat KHDAK tanısı veya mediastinal evrelemesi açısından EBUS-TBNA'ya üstünlüğü gösterilmemiştir.
- N2/N3 hastalık duyarlılığına ilişkin veri yoktur.
- PD-L1 ve moleküler testler için doku yeterliliğini artırabileceğine ilişkin bulgular umut vericidir ancak sınırlıdır.
- CryoEBUS'un yararı akciğer kanseri dışındaki mediastinal hastalıklarda daha belirgin görünmektedir.

Bu nedenle rutin cryoEBUS uygulamasını destekleyen kanıtlar yetersiz kabul edilmiştir. Buradaki değişiklik cryoEBUS'un rutin kullanıma girmesi değil, **yeni bir yöntem olarak sistematik biçimde değerlendirilmesi ve mevcut kanıtlarla rutin olarak önerilmemesidir.**

Klinik uygulamadaki anlamı

- Standart KHDAK tanı ve evrelemesinde temel yöntem EBUS-TBNA olmaya devam etmektedir.
- CryoEBUS'un her EBUS-TBNA işlemine rutin olarak eklenmesi önerilmemektedir.
- EBUS-TBNA'nın tanı sağlamadığı seçilmiş olgularda veya lenfoma ya da benign mediastinal hastalık şüphesinde cryoEBUS daha fazla yarar sağlayabilir.
- PD-L1 veya geniş moleküler analiz için daha fazla doku gerektiğinde potansiyel bir seçenek olabilir; ancak bu kullanım henüz rutin standart olarak kabul edilmemektedir.

2015 rehberiyle karşılaştırma

2015 rehberi	2026 rehberi
CryoEBUS veya mediastinal kriyobiyopsi (cryoEBUS) hakkında öneri bulunmuyordu.	Kriyobiyopsi ilk kez ayrı bir anlatısal soru olarak değerlendirildi.
PD-L1 ve moleküler analiz için kriyobiyopsi ele alınmamıştı.	Doku yeterliliği, PD-L1, moleküler test ve advers olaylar değerlendirildi.
Karşılaştırmalı kanıt bulunmuyordu.	On dört çalışma ve 1206 hasta değerlendirildi [154–167].
Klinik kullanım hakkında sonuç yoktu.	Rutin kullanım için kanıtın yetersiz olduğu belirtildi.

Anlatısal Soru 4: PD-L1 değerlendirmesinde EBUS-TBNA

Rehber sorusu

KHDAK bulunan hastalarda PD-L1 değerlendirmesi için EBUS-TBNA'nın rolü nedir?

Öneri

EBUS-TBNA ile elde edilen örneklerin PD-L1 değerlendirmesi için yüksek oranda uygun olduğu belirtilmektedir. (Koşullu öneri, çok düşük kanıt düzeyi, anlatısal derleme).

Bu öneri, EBUS-TBNA ile ölçülen PD-L1 sonucunun her zaman cerrahi veya büyük biyopsi örneğiyle aynı olacağını söylemez. Rehber öncelikle testi yapmaya yetecek miktarda tümör hücresi elde edilebilmesini değerlendirmiştir.

1. PD-L1 değerlendirmesine uygunluk

EBUS-TBNA örneğinde PD-L1 testinin yapılabilmesi için yeterli sayıda tümör hücresi bulunmasıdır. Çalışmaların çoğunda bu kriter: **‘Örnekte en az 100 tümör hücresi bulunması’** şeklinde tanımlanmıştır.

2. Histolojiyle uyum

EBUS-TBNA örneğinde ölçülen PD-L1 düzeyinin aynı hastadan alınan biyopsi veya cerrahi histoloji örneğindeki sonuçla aynı kategoride olmasıdır.

Dolayısıyla:

Örneğin teste uygun olması, PD-L1 sonucunun büyük histoloji örneğiyle mutlaka aynı olduğu anlamına gelmez. EBUS-TBNA ile histoloji arasındaki uyum “makul” olmakla birlikte kusursuz değildir.

2026 rehberi yeni bir sistematik değerlendirme gerçekleştirdi:

- Toplam 33 çalışma dahil edildi [82,169–200].
- Çalışmaların dokuzu prospektifti.
- 19G, 21G, 22G veya 25G iğnelerle alınan EBUS-TBNA örnekleri değerlendirildi.
- Yirmi üç çalışma PD-L1 testine uygunluk oranını raporladı.

Meta-analizle birleştirilmiş sonuç

- Meta-analize 23 çalışma dahil edildi.
- Toplam 2933 EBUS-TBNA örneğinin 2659'u PD-L1 değerlendirmesine uygundu.
- Birleştirilmiş uygunluk oranı: **%90**
- %95 GA: **%85–94**, Heterojenite: **I²=%90**

Sonuçların klinik yorumu

Birleştirilmiş analizde EBUS-TBNA örneklerinin %90'ı PD-L1 değerlendirmesine uygun bulunmuştur. Bu oran, yaklaşık her 10 örnekten dokuzunda test için yeterli sayıda tümör hücresi bulunduğunu göstermektedir. Ancak örneğin teste uygun olması, PD-L1 sonucunun doğruluğunu veya büyük histolojik örnekle aynı sonucu vereceğini göstermez. Nitekim EBUS-TBNA örnekleri ile histolojik örnekler arasındaki medyan uyum %83 olarak bildirilmiştir.

PD-L1 sonuçları yorumlanırken küçük örneklerle özgü sınırlılıklar dikkate alınmalıdır. İntratümöral heterojenite, primer tümör ile metastatik lenf nodu arasındaki farklılıklar, düşük tümör hücresi sayısı ve örnek hazırlama veya boyama yöntemleri sonucu etkileyebilir. Bu nedenle özellikle tedavi kararının kritik bir PD-L1 eşik değerine dayandığı durumlarda, örneğin hücreliliği sınırlıysa veya sonuç klinik bulgularla uyumsuzsa ek doku örnekleme değerlendirilebilir.

Görev grubu şu sonuçlara ulaşmıştır:

- EBUS-TBNA örnekleri PD-L1 değerlendirmesi için yüksek oranda yeterlidir.
- Histolojiyle uyum genel olarak kabul edilebilir düzeydedir.
- Bununla birlikte uyum oranları çalışmalar arasında belirgin biçimde değişmektedir.
- Kanıtlar EBUS-TBNA'nın PD-L1 değerlendirmesinde kullanılabileceğini desteklemektedir.
- Ancak bu sonuçlar EBUS-TBNA'nın bütün moleküler testler için aynı ölçüde yeterli olduğunu göstermemektedir. PD-L1 uygunluğu, geniş NGS paneli için yeterlilikle eş anlamlı değildir.

2015 rehberiyle karşılaştırma

2015 rehberi	2026 rehberi
PD-L1 değerlendirmesi hakkında herhangi bir öneri bulunmuyordu.	EBUS-TBNA örneklerinin PD-L1 için yüksek uygunluk oranına sahip olduğu yönünde ilk kez öneri verildi.
PD-L1 örnek yeterliliği değerlendirilmemişti.	Yirmi üç çalışmada 2933 örnek meta-analiz edildi.
Histolojiyle uyum değerlendirilmemişti.	Altı çalışmada uyum %65–92, medyan %83 bulundu.
Tedavi seçiminde EBUS materyalinin rolü tanımlanmamıştı.	EBUS-TBNA materyalinin PD-L1 değerlendirmesinde kullanılabileceği kabul edildi.

Bu nedenle PD-L1 başlığı, 2026 rehberine eklenen tamamen yeni bir öneridir.

Genel değerlendirme

Endosonografi, akciğer kanseri bulunan hastaların tanı ve evreleme sürecinde temel bir role sahiptir; mediastinoskopi ise artık başlangıç yöntemi olarak öncelikli konumda değildir. Sistemik EBUS-TBNA, mediastinal nodal doku evrelemesinde asgari standart olarak kabul edilmektedir. Tanısal doğruluğu daha da artırabilmesi nedeniyle EUS(-B)-FNA'yı içeren kombine yaklaşım ideal yöntem olarak değerlendirilmekle birlikte, iyi uygulanmış sistemik EBUS-TBNA kabul edilebilir bir alternatiftir.

Endosonografi sayesinde primer tümör tanısı, lokorejyonel evreleme ve bazı hastalarda uzak metastazların değerlendirilmesi tek ve minimal invaziv bir işlemde birleştirilebilir. EBUS-TBNA örnekleri çoğu hastada PD-L1 değerlendirmesi için yeterli olmakla birlikte, yöntemin geniş moleküler analizlerdeki yeterliliği bu rehber kapsamında ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir. Alternatif iğneler ve kriyobiopsi, akciğer kanserinde rutin kullanım açısından belirgin bir üstünlük göstermemiştir; gelecekteki araştırmaların özellikle moleküler testler için sağladıkları ek katkıya odaklanması gerekmektedir.

Bu önerilerin etkili biçimde uygulanabilmesi için endosonografi yetkinliğinin kazanılması, objektif yöntemlerle değerlendirilmesi ve sürdürülmesi önemlidir. Rehber önerilerinin uygulanması; hasta güvenliğini artırabilir, evreleme sürecini sadeleştirebilir ve hedefe yönelik tedaviler ile immünoterapi çağında gerekli doku yeterliliğinin sağlanmasına katkıda bulunabilir.

References

- 1 ESMO Guidelines Committee, Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021; 32: 1637–1642.
- 2 Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer. *Chest* 2013; 143: e211S–e250S.
- 3 Vilmann P, Frost Clementsen P, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal 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 J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 1–15.
- 4 Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moher J, et al. GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016; 353: i2016.
- 5 Guinde J, Roy P, Dutau H, et al. An international survey of mediastinal staging practices amongst interventional bronchoscopists. *Respiration* 2020; 99: 508–515.
- 6 Ost DE, Niu J, Zhao H, et al. Quality gaps and comparative effectiveness in lung cancer staging and diagnosis. *Chest* 2020; 157: 1322–1345.
- 7 Miravittles M, Tonia T, Rigau D, et al. New era for European Respiratory Society clinical practice guidelines: joining efficiency and high methodological standards. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800221.
- 8 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008.
- 9 Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383–394.
- 10 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529–536.
- 11 Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336: 1106–1110.
- 12 Liu X, Yang K, Guo W, et al. Mediastinal nodal staging performance of combined endobronchial and esophageal endosonography in lung cancer cases: a systematic review and meta-analysis. *Front Surg* 2022; 9: 890993.
- 13 von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration* 2014; 87: 343–351.
- 14 Steinhäuser Motta JP, Steffen RE, Samary Lobato C, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration versus mediastinoscopy for mediastinal staging of lung cancer: a systematic review of economic evaluation studies. *PLoS One* 2020; 15: e0235479.
- 15 Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 2245–2252.
- 16 Kuijvenhoven JC, Korevaar DA, Tournoy KG, et al. Five-year survival after endosonography vs mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of lung cancer. *JAMA* 2016; 316: 1110–1112.
- 17 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* 2014; 69: 679–681.
- 18 Sharples LD, Jackson C, Wheaton E, 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: 1–75.
- 19 Liberman M, Sampalis J, Durancieu A, et al. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2014; 146: 389–397.
- 20 Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, et al. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 577–582.
- 21 Um S-W, Kim HK, Jung S-H, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thoracic Oncol* 2015; 10: 331–337.

- 22 Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1393–1400.
- 23 Zhang R, Mietchen C, Kruger M, 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.
- 24 Detterbeck F, Puchalski J, Rubinowitz A, et al. Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer. *Chest* 2010; 137: 436–442.
- 25 Crombag LMM, Dooms C, Stigt JA, et al. Systematic and combined endosonographic staging of lung cancer (SCORE study). *Eur Respir J* 2019; 53: 1800800.
- 26 Sanz-Santos J, Serra P, Torky M, et al. Systematic compared with targeted staging with endobronchial ultrasound in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 398–403.
- 27 Steinfort DP, Siva S, Leong TL, et al. Systematic endobronchial ultrasound-guided mediastinal staging versus positron emission tomography for comprehensive mediastinal staging in NSCLC before radical radiotherapy of non-small cell lung cancer: a pilot study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2488.
- 28 Steinfort DP, Kothari G, Wallace N, et al. Systematic endoscopic staging of mediastinum to guide radiotherapy planning in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (SEISMIC): an international, multicentre, single-arm, clinical trial. *Lancet Respir Med* 2024; 12: 467–475.
- 29 Miller RJ, Chrissian AA, Kheir F, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) evidence-based guidelines on bronchoscopic diagnosis and staging of lung cancer. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2025; 32: e1034.
- 30 Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, et al. Technical aspects of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 816–835.
- 31 Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF, et al. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 960–968.
- 32 Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest* 2010; 138: 790–794.
- 33 Hwangbo B, Lee GK, Lim KY, et al. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. *Chest* 2010; 138: 795–802.
- 34 Kang HJ, Hwangbo B, Lee GK, et al. EBUS-centred versus EUS-centred mediastinal staging in lung cancer: a randomised controlled trial. *Thorax* 2014; 69: 261–268.
- 35 Ohnishi R, Yasuda I, Kato T, et al. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer. *Endoscopy* 2011; 43: 1082–1089.
- 36 Oki M, Saka H, Ando M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: are two better than one in mediastinal staging of non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1169–1177.
- 37 Szlubowski A, Zielinski M, Soja J, et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging – a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 1175–1179.
- 38 Vilman P, Krasnik M, Larsen SS, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005; 37: 833–839.
- 39 Wallace MB, Pascual JMS, Raimondo M, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* 2008; 299: 540–546.
- 40 Badaoui A, De Wergifosse M, Rondelet B, et al. Improved accuracy and sensitivity in diagnosis and staging of

- lung cancer with systematic and combined endobronchial and endoscopic ultrasound (EBUS-EUS): experience from a Tertiary Center. *Cancers (Basel)* 2024; 16: 728.
- 41 Oki M, Saka H, Seki Y, et al. Utility of adding oesophageal to endobronchial endosonography when staging lung cancer: a randomised trial. *ERJ Open Res* 2024; 10: 00326-2024.
- 42 Tutar N, Yurci A, Gunes I, et al. The role of endobronchial and endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *Tuberk Toraks* 2018; 66: 85–92.
- 43 Bousema JE, van Dorp M, Noyez V, et al. Unforeseen N2 disease after negative endosonography findings with or without confirmatory mediastinoscopy in resectable non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 979–992.
- 44 Sanz-Santos J, Almagro P, Malik K, et al. Confirmatory mediastinoscopy after negative endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 1581–1590.
- 45 Bousema JE, Dijkgraaf MGW, Van Der Heijden EHFM, et al. Endosonography with or without confirmatory mediastinoscopy for resectable lung cancer: a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 3805–3815.
- 46 Bousema JE, Spaans LN, Dijkgraaf MGW, et al. Two-year survival and disease recurrence after endosonography with or without confirmatory mediastinoscopy for resectable lung cancer (a short communication of the MEDIAStrial follow-up). *Lung Cancer* 2025; 202: 108462.
- 47 Bousema JE, Hoeijmakers F, Dijkgraaf MGW, et al. Patients' preferences regarding invasive mediastinal nodal staging of resectable lung cancer. *Patient Prefer Adherence* 2021; 15: 2185–2196.
- 48 Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Efficacy of endosonographic procedures in mediastinal restaging of lung cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis. *Chest* 2018; 154: 99–109.
- 49 Centinkaya E, Usluer O, Yilmaz A, et al. Is endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration an effective diagnostic procedure in restaging of non-small cell lung cancer patients? *Endosc Ultrasound* 2017; 6: 162–167.
- 50 Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3346–3350.
- 51 Nasir BS, Bryant AS, Minnich DJ, et al. The efficacy of restaging endobronchial ultrasound in patients with non-small cell lung cancer after preoperative therapy. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1008–1012.
- 52 Szlubowski A, Herth FJ, Soja J, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy – a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 1180–1184.
- 53 Szlubowski A, Zielinski M, Soja J, et al. Accurate and safe mediastinal restaging by combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration performed by single ultrasound bronchoscope. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: 262–266.
- 54 Zielinski M, Szlubowski A, Kolodziej M, et al. Comparison of endobronchial ultrasound and/or endoesophageal ultrasound with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy for staging and restaging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 630–636.
- 55 Garcia-Cabo B, Reig N, Rami-Porta R, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration validated with video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy in the mediastinal restaging of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer after induction therapy. *Ther Adv Respir Dis* 2024; 18: 17534666241301284.
- 56 Inage T, Nakajima T, Itoga S, et al. Molecular nodal staging using miRNA expression in lung cancer patients by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Respiration* 2018; 96: 267–274.
- 57 Yoon H-Y, Lee JC, Kim S-W, et al. Prognosis of multi-level N2-positive non-small cell lung cancer according to lymph node staging using endobronchial ultrasound-transbronchial biopsy. *Thorac Cancer* 2018; 9: 684–692.
- 58 Call S, Rami-Porta R, Obiols C, et al. Repeat mediastinoscopy in all its indications: experience with 96 patients and 101 procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 1022–1027.
- 59 De Waele M, Serra-Mitjans M, Hendriks J, et al. Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy after

- induction therapy for non-small cell lung cancer in a combined series of 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 824–828.
- 60 Marra A, Hillejan L, Fechner S, et al. Remediastinoscopy in restaging of lung cancer after induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 843–849.
- 61 Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R, et al. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 391–395.
- 62 Pitz CCM, Maas KW, Van Swieten HA, et al. Surgery as part of combined modality treatment in stage IIIB non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 164–169.
- 63 Stamatis G, Fechner S, Hillejan L, et al. Repeat mediastinoscopy as a restaging procedure. *Pneumologie* 2005; 59: 862–866.
- 64 Van Schil P, van der Schoot J, Poniewierski J, et al. Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 37: 281–285.
- 65 De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3333–3339.
- 66 Louie BE, Kapur S, Farivar AS, et al. Safety and utility of mediastinoscopy in non-small cell lung cancer in a complex mediastinum. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 278–273.
- 67 Kuijvenhoven JC, Leoncini F, Crombag LC, et al. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of centrally located lung tumors: a systematic review and meta-analysis. *Respiration* 2020; 99: 441–450.
- 68 Almeida FA, Salam S, Mehta AC, et al. Sampling utility of the convex probe endobronchial ultrasound visible intrapulmonary lesion. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2018; 25: 290–299.
- 69 Argento AC, Puchalski J. Convex probe EBUS for centrally located parenchymal lesions without a bronchus sign. *Respir Med* 2016; 116: 55–58.
- 70 Bhatti HA, Bajwa A, Bhatti JA, et al. Diagnostic yield of EBUS-TBNA for the evaluation of centrally located peribronchial pulmonary lesions. *J Bronch Interv Pulmonol* 2013; 20: 107–112.
- 71 Chaiyakul S. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of central intrapulmonary lesions not visible by conventional bronchoscopy. *Med Assoc Thai* 2018; 101: 939–947.
- 72 Chen C, Mu CY, Su MQ, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration increases the yield of transbronchial lung biopsy for the evaluation of peribronchial lesions. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130: 11–14.
- 73 Eckardt J, Olsen KE, Licht PB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of undiagnosed chest tumors. *World J Surg* 2010; 34: 1823–1827.
- 74 Evison M, Crosbie P, Martin J, et al. Endobronchial ultrasound in the diagnosis of malignant intra-parenchymal lung lesions – a tertiary centre experience over 2.5 years. *Lung Cancer* 2013; 79: S23–S24.
- 75 Guarize J, Casiraghi M, Donghi S, et al. Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration in thoracic diseases: much more than mediastinal staging. *Can Respir J* 2018; 2018: 4269798.
- 76 Khan SL, Haris M, Diver S, et al. Can endobronchial ultrasound (EBUS) guided transbronchial needle aspiration (TBNA) be used as a first line investigation in the diagnosis of central lung parenchymal lesions? *Thorax* 2012; 67: Suppl. 2, A94.
- 77 Nakajima T, Yasufuku K, Fujiwara T, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrapulmonary lesions. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 985–988.
- 78 Tournoy KG, Rintoul RC, van Meerbeeck JP, et al. EBUS-TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy. *Lung Cancer* 2009; 63: 45–49.
- 79 Verma A, Jeon K, Koh WJ, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of central lung parenchymal lesions. *Yonsei Med J* 2013; 54: 672–678.
- 80 Yang HZ, Teng JJ, Zhong RB, et al. [Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in

the diagnosis of intrapulmonary lesions]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2013; 36: 17–21.

81 Zhao H, Xie Z, Zhou ZL, et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in intrapulmonary lesions. Chin Med J (Engl) 2013; 126: 4312–4315.

82 Kramer T, Kuijvenhoven JC, von der Thusen J, et al. Endobronchial ultrasound in diagnosing and staging of lung cancer by Acquire 22G TBNB versus regular 22G TBNA needles: a randomized clinical trial. Lung Cancer 2023; 185: 107362.

83 Kuijvenhoven JC, Livi V, Morandi L, et al. The expanding role of endobronchial ultrasound in patients with centrally located intrapulmonary tumors. Lung Cancer 2019; 134: 194–201.

84 Liao H, Zhu M, Li R, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing thoracic lesions: a retrospective cohort study. Front Med (Lausanne) 2024; 11: 1383600.

85 Rai H, Graham E, Ghoshal A, et al. Endobronchial ultrasound-guided sampling of centrally located intrapulmonary tumors provides suitable material for diagnostic and molecular testing. J Bronchology Interv Pulmonol 2023; 30: 163–168.

86 Yanev N, Mekov E, Kostadinov D. Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration for the diagnosis

of paratracheal and peribronchial central parenchymal lesions. Folia Med (Plovdiv) 2020; 62: 690–694.

87 Korevaar DA, Colella S, Spijker R, et al. Esophageal endosonography for the diagnosis of intrapulmonary tumors: a systematic review and meta-analysis. Respiration 2017; 93: 126–137.

88 Annema JT, Veselic M, Rabe KF. EUS-guided FNA of centrally located lung tumours following a non-diagnostic bronchoscopy. Lung Cancer 2005; 48: 357–361.

89 Assisi D, Filippetti M, Federici T, et al. Role of EUS-FNA in diagnosis and staging of lung cancer. Dig Liver Dis 2013; 45: S76–S77.

90 Hernandez A, Kahaleh M, Olazagasti J, et al. EUS-FNA as the initial diagnostic modality in centrally located primary lung cancers. J Clin Gastroenterol 2007; 41: 657–660.

91 Nasir BS, Edwards M, Tiffault V, et al. Transesophageal pulmonary nodule biopsy using endoscopic ultrasonography. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 148: 850–855.

92 Nguyen TQ, Kalade A, Prasad S, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of mediastinal lesions. ANZ J Surg 2011; 81: 75–78.

93 Paquin SC, Hoffman BJ, Hawes RH, et al. Utility of on-site cytologic assessment of transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of lung masses. Gastrointest Endosc 2005; 61: AB296–AB296.

94 Sawhney MS, Kratzke RA, Lederle FA, et al. EUS-guided FNA for the diagnosis of advanced lung cancer. Gastrointest Endosc 2006; 63: 959–965.

95 Songur N, Songur Y, Bircan S, et al. Comparison of 19- and 22-gauge needles in EUS-guided fine needle aspiration in patients with mediastinal masses and lymph nodes. Turk J Gastroenterol 2011; 22: 472–478.

96 Steinfort DP, Farmer MW, Irving LB, et al. Pulmonologist-performed per-oesophageal needle aspiration of parenchymal lung lesions using an EBUS bronchoscope: diagnostic utility and safety. J Bronchol Interv Pulmonol 2016; 24: 117–124.

97 Varadarajulu S, Hoffman BJ, Hawes RH, et al. EUS-guided FNA of lung masses adjacent to or abutting the esophagus after unrevealing CT-guided biopsy or bronchoscopy. Gastrointest Endosc 2004; 60: 293–297.

98 Vazquez-Sequeiros E, Levy MJ, Van Domselaar M, et al. Diagnostic yield and safety of endoscopic ultrasound

guided fine needle aspiration of central mediastinal lung masses. Diagn Ther Endosc 2013; 2013: 150492.

99 Balekuduru AB, Koushik Y, Santhosh KV, et al. Diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided fine needle

aspiration in lung lesions. J Digestive Endoscopy 2025; 16: 2.

100 Chira RI, Chira A, Ichim VA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) of paraesophageal lung tumors – diagnostic yield and added value. Med Ultrason 2019; 21: 377–381.

101 Christiansen IS, Svendsen MBS, Bodtger U, et al. Characterization of lung tumors that the pulmonologist can biopsy from the esophagus with endosonography (EUS-B-FNA). Respiration 2021; 100: 135–144.

- 102 Dogan D, Dogan D, Tasci C. Safety and effectivity of endoscopic ultrasound with bronchoscope-guided fine-needle aspiration in elderly patients. *J Invest Med* 2024; 72: 730–736.
- 103 Giri S, Angadi S, Afzalpurkar S, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition of lung masses: a case series with systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2023; 36: 185–194.
- 104 Mangiavillano B, Spatola F, Facciorusso A, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound in the diagnosis of the lung masses: a multicenter experience with fine-needle aspiration and fine-needle biopsy needles. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022; 34: 757–762.
- 105 Mondoni M, Gasparini S, Varone F, et al. Accuracy and predictors of success of EUS-B-FNA in the diagnosis of pulmonary malignant lesions: a prospective multicenter italian study. *Respiration* 2022; 101: 775–783.
- 106 Rizzo GEM, Traina M, Ligresti D, et al. EUS-guided transesophageal fine-needle biopsy sampling of lung masses: diagnostic performance and safety. *Gastrointest Endosc* 2025; 101: 436–440.
- 107 Skovgaard Christiansen I, Kuijvenhoven JC, Bodtger U, et al. Endoscopic ultrasound with bronchoscope-guided fine needle aspiration for the diagnosis of paraesophageally located lung lesions. *Respiration* 2019; 97: 277–283.
- 108 Riihimaki M, Hemminki A, Fallah M, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 86: 78–84.
- 109 Moretti A, Kovacevic B, Vilmann P, et al. Performance of EUS-FNA and EUS-B-FNA for the diagnosis of left adrenal glands metastases in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2023; 186: 107391.
- 110 Crombag LMMJ, Szlubowski A, Stigt JA, et al. EUS-B-FNA vs conventional EUS-FNA for left adrenal gland analysis in lung cancer patients. *Lung Cancer* 2017; 108: 38–44.
- 111 Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, et al. Training and proficiency in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Respirology* 2017; 22: 1547–1557.
- 112 Chrissian AA, De Silva S, Wiltchik E, et al. Impact of pulmonary and critical care fellow participation during advanced diagnostic bronchoscopy. *ATS Sch* 2025; 6: 36–51.
- 113 Nguyen S, Ferland N, Beaudoin S, et al. Influence of trainee involvement on procedural characteristics for linear endobronchial ultrasound. *Thorac Cancer* 2017; 8: 517–522.
- 114 Sakairi Y, Saegusa F, Yoshida S, et al. Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Respir Investig* 2012; 50: 46–53.
- 115 Stather DR, MacEachern P, Chee A, et al. Trainee impact on advanced diagnostic bronchoscopy: an analysis of 607 consecutive procedures in an interventional pulmonary practice. *Respirology* 2013; 18: 179–184.
- 116 Omark Petersen H, Eckardt J, Hakami A, et al. The value of mediastinal staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 465–468.
- 117 Kemp SV, El Batrawy SH, Harrison RN, et al. Learning curves for endobronchial ultrasound using CUSUM analysis. *Thorax* 2010; 65: 534–538.
- 118 Stather DR, Chee A, Maceachern P, et al. Endobronchial ultrasound learning curve in interventional pulmonary fellows. *Respirology* 2015; 20: 333–339.
- 119 Wahidi MM, Hulett C, Pastis N, et al. Learning experience of linear endobronchial ultrasound among pulmonary trainees. *Chest* 2014; 145: 574–578.
- 120 Konge L, Annema J, Vilmann P, et al. Transesophageal ultrasonography for lung cancer staging: learning curves of pulmonologists. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 1402–1408.
- 121 Leong P, Deshpande S, Irving LB, et al. Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration by experienced pulmonologists: a CUSUM analysis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701102.
- 122 Ahmad Y, Domaleski L, Kosciuk P, et al. A novel simulator for teaching endobronchial ultrasound-guided needle biopsy. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2023; 30: 252–257.

- 123 Durairajan N, Venkat D, Soubani A, et al. Impact of a multimodal simulation-based curriculum on endobronchial ultrasound skills. *ATS Sch* 2022; 3: 258–269.
- 124 Nakajima T, Fujiwara T, Saegusa F, et al. Specimen acquisition training with a new biosimulator in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6513.
- 125 Ong ASQ, Tan AH, Anantham D, et al. Impact of simulation training on performance and outcomes of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration performed by trainees in a tertiary academic hospital. *J Thorac Dis* 2018; 10: 5621–5635.
- 126 Scarlata S, Palermo P, Candoli P, et al. EBUS-STAT subscore analysis to predict the efficacy and assess the validity of virtual reality simulation for EBUS-TBNA training among experienced bronchoscopists. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2017; 24: 110–116.
- 127 Stather DR, Chee A, MacEachern P, et al. Evaluation of a novel method of teaching endobronchial ultrasound: physician- versus respiratory therapist-proctored simulation training. *Can Respir J* 2013; 20: 243–247.
- 128 Stather DR, MacEachern P, Chee A, et al. Evaluation of clinical endobronchial ultrasound skills following clinical versus simulation training. *Respirology* 2012; 17: 291–299.
- 129 Stather DR, MacEachern P, Chee A, et al. Wet laboratory versus computer simulation for learning endobronchial ultrasound: a randomized trial. *Can Respir J* 2012; 19: 325–330.
- 130 Stather DR, MacEachern P, Rimmer K, et al. Assessment and learning curve evaluation of endobronchial ultrasound skills following simulation and clinical training. *Respirology* 2011; 16: 698–704.
- 131 Zhang WC, Chen W, Zhou JP, et al. A comparison of different training methods in the successful learning of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Respiration* 2017; 93: 319–326.
- 132 Dunn BK, Malur A, Bowling M, et al. Evaluating fellowship training for endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) using the EBUS-Skills and Task Assessment Tool (STAT) and high-fidelity bronchoscopy simulator. *Cureus* 2024; 16: e71810.
- 133 Konge L, Clementsen PF, Ringsted C, et al. Simulator training for endobronchial ultrasound: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2015; 46: 1140–1149.
- 134 Farr A, Clementsen P, Herth F, et al. Endobronchial ultrasound: launch of an ERS structured training programme. *Breathe (Sheff)* 2016; 12: 217–220.
- 135 Nayahangan LJ, Clementsen PF, Doubleday A, et al. Developing a simulation-based training curriculum in transesophageal ultrasound with the use of the endobronchial ultrasound-endoscope. *Endosc Ultrasound* 2022; 11: 104–111.
- 136 Konge L, Annema J, Clementsen P, et al. Using virtual-reality simulation to assess performance in endobronchial ultrasound. *Respiration* 2013; 86: 59–65.
- 137 Stather DR, MacEachern P, Rimmer K, et al. Validation of an endobronchial ultrasound simulator: differentiating operator skill level. *Respiration* 2011; 81: 325–332.
- 138 Davoudi M, Colt HG, Osann KE, et al. Endobronchial ultrasound skills and tasks assessment tool: assessing the validity evidence for a test of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration operator skill. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 773–779.
- 139 Konge L, Vilmann P, Clementsen P, et al. Reliable and valid assessment of competence in endoscopic ultrasonography and fine-needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *Endoscopy* 2012; 44: 928–933.
- 140 Hansen LR, Koldby KM. Simulation-based Training in Healthcare Education: An Economic Evaluation of Simulation-based Training in the Education for Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. Available from: <https://research.cbs.dk/da/studentProjects/simulation-based-training-in-healthcareeducation-an-economic-evaluation>
- 141 Giri S, Pathak R, Yarlagadda V, et al. Meta-analysis of 21- versus 22-G aspiration needle during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2015; 22: 107–113.
- 142 Aboudara MC, Saettele T, Tawfik O. Endobronchial ultrasound bronchoscopy Franseen fine needle biopsy

tool versus standard fine needle aspiration needle: impact on diagnosis and tissue adequacy. *Respir Med* 2023; 208: 107131.

143 Doods C, Vander Borgh S, Yserbyt J, et al. A randomized clinical trial of flex 19G needles versus 22G needles for endobronchial ultrasonography in suspected lung cancer. *Respiration* 2018; 96: 275–282.

144 Elmufdi FS, Peterson MK, Niccum D, et al. Evaluating yield of 19 versus 21 G EBUS-TBNA needles: a prospective study. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2021; 28: 29–33.

145 Guarize J, Diotti C, Casiraghi M, et al. Diagnostic performance and cell count of EBUS-TBNA needle gauges: a prospective trial. *J Clin Med* 2023; 12: 4033.

146 Manley CJ, Kumar R, Gong Y, et al. Prospective randomized trial to compare the safety, diagnostic yield and utility of 22-gauge and 19-gauge endobronchial ultrasound transbronchial needle aspirates and processing technique by cytology and histopathology. *J Am Soc Cytopathol* 2022; 11: 114–121.

147 Nakajima T, Yasufuku K, Takahashi R, et al. Comparison of 21-gauge and 22-gauge aspiration needle during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Respirology* 2011; 16: 90–94.

148 Pickering EM, Holden VK, Heath JE, et al. Tissue acquisition during EBUS-TBNA: comparison of cell blocks obtained from a 19G versus 21G needle. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019; 26: 237–244.

149 Sakai T, Udagawa H, Kirita K, et al. Comparison of the efficiency of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration using a 22G needle versus 25G needle for the diagnosis of lymph node metastasis in patients with lung cancer: a prospective randomized, crossover study. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10: 3745–3758.

150 Shikano K, Ikari J, Nakajima T, et al. Franseen needle in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a phase II prospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2024; 54: 1037–1044.

151 Sood R, Alape D, Thakkar D, et al. Comparison of sample adequacy and diagnostic yield of the 21-G and 25-G EBUS TBNA needles. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2022; 29: 34–38.

152 Wolters C, Darwiche K, Franzen D, et al. A prospective, randomized trial for the comparison of 19-G and 22-G endobronchial ultrasound-guided transbronchial aspiration needles; introducing a novel end point of sample weight corrected for blood content. *Clin Lung Cancer* 2019; 20: e265–e273.

153 Botana-Rial M, Lojo-Rodríguez I, Leiro-Fernández V, et al. Is the diagnostic yield of mediastinal lymph node cryobiopsy (cryoEBUS) better for diagnosing mediastinal node involvement compared to endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)? A systematic review. *Respir Med* 2023; 218: 107389.

154 Ariza-Prota M, Perez-Pallares J, Fernandez-Fernandez A, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: safety, feasibility and diagnostic yield – experience in 50 cases. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00448-2022.

155 Cheng TL, Huang ZS, Zhang J, et al. Comparison of cryobiopsy and forceps biopsy for the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised clinical trial. *Pulmonology* 2024; 30: 466–474.

156 Corcione N, Pecoraro A, Fidecicchi A, et al. Transbronchial mediastinal cryobiopsy diagnostic yield and perioperative patient management: a single tertiary center experience. *Thorac Res Pract* 2025; 26: 183–190.

157 Fan Y, Zhang A-M, Wu X-L, et al. Transbronchial needle aspiration combined with cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal diseases: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 256–264.

158 Gershman E, Amram Ikan A, Pertzov B, et al. Mediastinal “deep freeze”-transcarinal lymph node cryobiopsy. *Thorac Cancer* 2022; 13: 1592–1596.

159 Madan M, Mahendran AJ, Kumar R, et al. Comparative yield of transbronchial cryo-nodal biopsy, transbronchial intra-nodal forceps biopsy, and transbronchial needle aspiration for mediastinal lesions at a

tertiary care center in India (COLD-FORCEPS study). Monaldi Arch Chest Dis 2025; 95: 2813.

160 Mangold MS, Franzen DP, Hetzel J, et al. Ultrasound-guided transbronchial cryobiopsy of mediastinal and hilar lesions: a multicenter pragmatic cohort study with real-world evidence. BMJ Open Respir Res 2024; 11: e002617.

161 Maturu VN, Prasad VP, Vaddepally CR, et al. Endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph nodal cryobiopsy in patients with nondiagnostic/inadequate rapid on-site evaluation: a new step in the diagnostic algorithm. J Bronchology Interv Pulmonol 2024; 31: 2–12.

162 Poletti V, Petrarulo S, Piciucchi S, et al. EBUS-guided cryobiopsy in the diagnosis of thoracic disorders. Pulmonology 2024; 30: 459–465.

163 Salcedo Lobera E, Paez Codeso FM, Casado Miranda E. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial mediastinal cryobiopsy: series of 50 cases. Rev Clin Esp (Barc) 2023; 223: 578–581.

164 Salcedo Lobera E, Paez Codeso FM, Casado Miranda E. Rentabilidad y seguridad de la criobiopsia transbronquial mediastinica guiada por ultrasonografia endobronquial (CRYO-EBUS) en 110 casos [Cost-effectiveness and safety of mediastinal transbronchial cryobiopsy guided by endobronchial ultrasonography (CRYO-EBUS) in 110 cases]. Med Clin (Barc) 2024; 163: 183–185.

165 Soo CI, Huan NC, Kho SS. Technical tips, diagnostic yield and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial mediastinal cryobiopsy. Med J Malaysia 2024; 79: 490–493.

166 Velasco-Albendea FJ, Cruz-Rueda JJ, Gil-Belmonte MJ, et al. The contribution of mediastinal transbronchial nodal cryobiopsy to morpho-histological and molecular diagnosis. Diagnostics (Basel) 2023; 13: 3476.

167 Zhang J, Guo J-R, Huang Z-S, et al. Transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised trial. Eur Respir J 2021; 58: 2100055.

168 Labarca G, Folch E, Jantz M, et al. Adequacy of samples obtained by endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for molecular analysis in patients with non-small cell lung cancer. Systematic review and meta-analysis. Ann Am Thorac Soc 2018; 15: 1205–1216.

169 Biswas A, Leon ME, Drew P, et al. Clinical performance of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for assessing programmed death ligand-1 expression in nonsmall cell lung cancer. Diagn Cytopathol 2018; 46: 378–383.

170 Chauhan A, Siegel L, Freese R, et al. Performance of Ventana SP263 PD-L1 assay in endobronchial ultrasound guided-fine-needle aspiration derived non-small-cell lung carcinoma samples. Diagn Cytopathol 2021; 49: 355–362.

171 Chen M, Xu Y, Zhao J, et al. Feasibility and reliability of evaluate PD-L1 expression determination using small biopsy specimens in non-small cell lung cancer. Thorac Cancer 2021; 12: 2339–2344.

172 Faber E, Grosu H, Sabir S, et al. Adequacy of small biopsy and cytology specimens for comprehensive genomic profiling of patients with non-small-cell lung cancer to determine eligibility for immune checkpoint inhibitor and targeted therapy. J Clin Pathol 2022; 75: 612–619.

173 Fernandez-Bussy S, Biswas A, Labarca G, et al. Comparison of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with stylet retracted partially versus completely for molecular testing. J Bronchology Interv Pulmonol 2019; 26: 222–224.

174 Fernandez-Bussy S, Pires Y, Labarca G, et al. PD-L1 expression in a non-small cell lung cancer specimen obtained by EBUS-TBNA. Arch Bronconeumol (Engl Ed) 2018; 54: 290–292.

175 Garrison G, Leclair T, Balla A, et al. Use of an additional 19-G EBUS-TBNA needle increases the diagnostic yield of EBUS-TBNA. J Bronchology Interv Pulmonol 2018; 25: 269–273.

176 Gompelmann D, Sinn K, Brugger J, et al. Correlation of PD-L1 expression on tumour cells between diagnostic biopsies and surgical specimens of lung cancer in real life with respect to biopsy techniques and neoadjuvant treatment. J Cancer Res Clin Oncol 2023; 149: 1747–1754.

177 Guarize J, Rocco EG, de Marinis F, et al. Prospective evaluation of EBUS-TBNA specimens for programmed death-ligand 1 expression in non-small cell lung cancer patients: a pilot study. J Bras Pneumol 2021; 47: e20200584.

- 178 Gürün Kaya A, Ciledag A, Erol S, et al. Evaluation of lung cancer biomarkers profile for the decision of targeted therapy in EBUS-TBNA cytological samples. *Scott Med J* 2022; 67: 18–27.
- 179 Hagmeyer L, Schafer S, Engels M, et al. Combining biopsy tools improves mutation detection rate in central lung cancer. *ERJ Open Res* 2020; 6: 1–5.
- 180 Harangus A, Berindan-Neagoe I, Toma L, et al. Oncology EBUS in optimizing non-small cell lung cancer diagnosis and treatment. *Med Pharm Rep* 2021; 94: 176–184.
- 181 Hardy J, Bhatt N, Medford ARL. Suitability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples for programmed death ligand-1 testing in non-small cell lung cancer, the Bristol experience. *Asia Pac J Clin Oncol* 2022; 18: e32–e38.
- 182 Hendry S, Mamotte L, Mesbah Ardakani N, et al. Adequacy of cytology and small biopsy samples obtained with rapid onsite evaluation (ROSE) for predictive biomarker testing in non-small cell lung cancer. *Pathology* 2023; 55: 917–921.
- 183 Jug R, Giovacchini CX, Liu B, et al. EBUS-FNA cytologic-histologic correlation of PD-L1 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer. *J Am Soc Cytopathol* 2020; 9: 485–493.
- 184 Karadzovska-Kotevska M, Brunnstrom H, Kosieradzki J, et al. Feasibility of EBUS-TBNA for histopathological and molecular diagnostics of NSCLC – a retrospective single-center experience. *PLoS One* 2022; 17: e0263342.
- 185 Khoury LM, Sheehan KN, Mariencheck WI, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration and PD-L1 yields. *Lung* 2024; 202: 325–330.
- 186 Livi V, Ardizzoni A, Cancellieri A, et al. Adequacy of endosonography-derived samples from peribronchial or periesophageal intrapulmonary lesions for the molecular profiling of lung cancer. *Clin Respir J* 2019; 13: 590–597.
- 187 Martin-Deleon R, Teixido C, Lucena CM, et al. EBUS-TBNA cytological samples for comprehensive molecular testing in non-small cell lung cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 2084.
- 188 Matsuoka H, Araya T, Kita T, et al. Suitability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration versus paired transbronchial biopsy specimens for evaluating programmed death ligand-1 expression in stage III and IV lung cancer: a comparative retrospective study. *J Cancer* 2021; 12: 4478–4487.
- 189 Mineura K, Hamaji M, Yoshizawa A, et al. Diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration to assess tumor-programmed cell death ligand-1 expression in mediastinal lymph nodes metastasized from non-small cell lung cancer. *Surg Today* 2020; 50: 1049–1055.
- 190 Perrotta F, Nankivell M, Adizie JB, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for PD-L1 testing in non-small cell lung cancer. *Chest* 2020; 158: 1230–1239.
- 191 Polanco D, Pinilla L, Gracia-Lavedan E, et al. Performance of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration as the first nodal staging procedure for the determination of programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149: 12459–12468.
- 192 Sakakibara R, Inamura K, Tambo Y, et al. EBUS-TBNA as a promising method for the evaluation of tumor PD-L1 expression in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2017; 18: 527–534.
- 193 Sakata KK, Midthun DE, Mullon JJ, et al. Comparison of programmed death ligand-1 immunohistochemical staining between endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration and resected lung cancer specimens. *Chest* 2018; 154: 827–837.
- 194 Smith A, Wang H, Zerbo A, et al. Programmed death ligand 1 testing of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples acquired for the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020; 27: 50–57.
- 195 Vakli E, Dumoulin E, Stollery D, et al. Molecular analysis of endobronchial ultrasound needle aspirates in patients with non-small cell lung cancer: results from the SCOPE database. *Cytopathology* 2024; 35: 378–382.
- 196 Wahidi MM, Davidson K, Shofer S, et al. Pilot study of the performance of 19-G needle in endobronchial ultrasound-guided transbronchial aspiration for the diagnosis and testing of molecular markers in lung cancer. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2021; 28: 209–214.

197 Wang G, Ionescu DN, Lee C-H, et al. PD-L1 testing on the EBUS-FNA cytology specimens of non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2019; 136: 1–5.

198 Yoshimura K, Inoue Y, Karayama M, et al. Heterogeneity analysis of PD-L1 expression and copy number status in EBUS-TBNA biopsy specimens of non-small cell lung cancer: comparative assessment of primary and metastatic sites. Lung Cancer 2019; 134: 202–209.

199 Zhang C, Kim RY, McGrath CM, et al. The performance of an extended next generation sequencing panel using endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration samples in non-squamous non-small cell lung cancer: a pragmatic study. Clin Lung Cancer 2023; 24: e105–e112.

200 Zuccatosta L, Mei F, Sediari M, et al. Diagnostic accuracy of slow-capillary endobronchial ultrasound needle aspiration in determining PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. Adv Respir Med 2023; 91: 1–8.

201 Steinfert DP, Evison M, Witt A, et al. Proposed quality indicators and recommended standard reporting items in performance of EBUS bronchoscopy: an official World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology Expert Panel consensus statement. Respirology 2023; 28: 722–743.