

Endobronşiyal Ultrasonografi

Benan Çağlayan

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

2000'li yılların başında uygulamaya giren endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi alanlarındaki son yılların en önemli gelişmesi olarak kabul edilebilir. Endobronşiyal ultrasonografi sayesinde bronkoskopi artık sadece havayollarının içini değerlendiren bir araç olmaktan çıkmış ve havayollarının dışında kalan mediasten ve peribronşiyal alanlar da gerçek zamanlı görüntülenebilir ve örneklenbilir hale gelmiştir. Bu yöntem, kanıtlanmış yüksek tanı değeri nedeniyle hiler ve mediastinal lenfadenopatilerin ve kitle lezyonlarının tanısına olanak sağlamanın yanı sıra, uluslararası birçok rehber tarafından akciğer kanserinin mediastinal evrelemesi için ilk seçenek minimal invazif yöntem olarak önerilmektedir. Daha önce piyasaya çıkan radyal prob EBUS, trakea ve bronş duvarının detaylı incelemesine olanak sağlamanın yanı sıra bronş lümeninin gerisinde yer alan kitle lezyonlarının veya lenf bezlerinin de ultrasonografik olarak görülebmesini sağlar. Bronkoskopun çalışma kanalından ilerletilen radyal prob ile erken evre yüzeysel trakeobronşiyal tümörlerin çok detaylı bir değerlendirmesi yapılabilir ve tedavi modalitesi belirlenebilir. Bronkoskopun ulaşamadığı periferik akciğer bölgelerine ilerletilebilen prob sayesinde bilgisayarlı tomografi, navigasyonel bronkoskopi cihazları veya çok daha eski bir yöntem olan floroskopi rehberliğinde lezyona yönlendirilen prob periferik akciğer lezyonlarının lokalizasyonunun saptanması konusunda başarılıdır.

Sedasyon ve Anestezi

Sedasyon kavramı sadece anksiyolitik etki sağlanmasından, bilinçli olma halinin tam kaybına kadar geniş bir yelpaze içerisinde değerlendirilir. Örneğin; genel anesteziyle birlikte spontan solunum kaybolur, bilinç tam kapalı hale geçer ve hasta sesli ya da ağrılı uyarılara karşı yanıtsızdır. Orta sedasyon ya da bilinçli sedasyon denilen formda, spontan solunum devam eder ve hasta verbal komutlara yanıt verir. İlaç dozunun

arttırılmasıyla ulaşılan derin sedasyon durumunda ise hasta verbal komutlara yanıt veremeyebilir, ağrılı uyaranlara yanıt vardır ancak spontan solunum hala devam etmektedir. Bronkoskopi ya da EBUS bilinçli sedasyondan genel anesteziye kadar tüm bu yelpaze içerisinde yapılabilir. İşlemin tanısıl verimliliği, hasta ve bronkoskopist memnuniyeti ve işlemin güvenliği açısından bu yöntemlerin birbirleriyle karşılaştırılmasını içeren elde az sayıda araştırmaya ait sonuçlar bulunmaktadır.

Yarmus (1) ve arkadaşlarının sedasyon düzeylerini karşılaştıran çalışmalarında, EBUS konusunda deneyimli 2 akademik merkezden elde edilen retrospektif veriler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada; derin sedasyon yapılan grupta bilinçli sedasyon grubuna göre daha fazla LN örneklendiği ($p < 0.01$) (2,2 vrs 1,2) ve tanı değerinin daha yüksek ($p < 0.01$) olduğu bildirilmiştir (%80 vrs %66). Aynı zamanda derin sedasyon grubunda işlemin bilinçli sedasyon grubuna göre anlamlı düzeyde daha kısa olduğu (36.4-46.9 dakika), ancak komplikasyon açısından 2 grup arasında fark olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın aksine olarak Casal ve ark (2) ise prospektif çalışmalarında hastaları bilinçli sedasyon ve genel anestezi gruplarına randomize etmişlerdir. Toplam 149 hastanın dahil edildiği bu çalışmada tanı değeri ve sensitivite GA ve bilinçli sedasyon gruplarında benzer bulunmuştur ($p = 0.816$ ve 0.979). Ancak bu çalışmada GA grubunda tüm olgular işlemi tamamlayabilmişken, bilinçli sedasyon grubunda hastaların %93.3'ü işlemi tamamlayabilmiştir ($p = 0.289$). Bu durum evreleme yapılan hastalarda daha fazla lenf nodu örneklenebilmesi nedeniyle, doğru evrenin belirlenmesi açısından genel anestezi lehine bir avantaj yaratabilir. Komplikasyonlar açısından bakıldığında Casal'ın çalışmasında minör komplikasyonlar bilinçli sedasyon grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca, Casal işlem süresini GA grubu için ortalama 27.2 dakika, bilinçli sedasyon grubu için ortalama 20.6 dakika olarak bildirmiştir ($p = 0.020$).

Ülkemizde yapılan prospektif randomize bir çalışmada midazolam ve midazolam ile birlikte fentanil kullanılarak yapılan bilinçli sedasyon yöntemleri karşılaştırılmış gruplar arasında amnezi düzeyi açısından farklılık olmamakla birlikte, fentanil grubunda işlem sırasında öksürük skoru daha az, hasta ve bronkoskopist memnuniyet düzeyi daha yüksek, her bir lenf nodu örnekleme için geçen işlem süresi daha kısa bulunmuştur. Gruplar arasında diğer parametreler yönünden farklılık saptanmamıştır (3). Benzer olarak yine bizden bir başka çalışmada; 60 hasta ketamin-propofol ve ketamin-midazolam gruplarına randomize edilmiş ve işlem sırasında belirli periyotlarda Ramsey sedasyon skalası, oksijen satürasyonu (SpO_2), kalp hızı, solunum sayısı, kan basıncı, öksürük skoru takip edilmiştir. Bu çalışmanın sonunda grupların birbirlerine karşı güvenlik ve hasta konforu açısından bir üstünlük göstermediği, her iki grupta da uygulanan sedasyon modelinin anksiyeteyi ortadan kaldırmada yeterli olduğu bildirilmiştir (4). Her iki çalışmada da işlemin tanısıl değeri değerlendirilmemiştir.

Az sayıdaki çalışmadan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde anestezi şekli, sedasyon düzeyi ve sedasyon için kullanılan ilaçlarla işlem başarısı ve işlem güvenliği ara-

sında net bir ilişki ortaya konulamamıştır. 2016 yılında yayınlanan EBUS uzman panel raporunda bu konuda derin sedasyon ve bilinçli sedasyon yöntemlerinin her ikisinin de kabul edilebilir yöntemler olduğu bildirilmiştir (5).

Öneri

EBUS-TBNA genel anestezi veya sedasyon (bilinçli/derin) + lokal anestezi ile yapılabilir. Her merkez ya da hekim kendi tercih ve olanaklarına göre yöntemlerden birini uygulayabilir.

Konveks (Lineer) Prob EBUS

Lineer ya da konveks prob EBUS, radyal probtan farklı olarak fleksibil bir bronkoskop ve bunun distal kısmına entegre edilmiş lineer bir ultrasonografi probundan oluşur. Lineer ya da konveks prob EBUS cihazı bu sayede biyopsi sırasında gerçek zamanlı görüntülemeye olanak sağlamaktadır. Sisteme entegre ultrasonografi probunun daha düşük frekansta olması nedeniyle radyal prob EBUS'a göre lineer EBUS ile mediasten daha derinlemesine görüntülenebilir. Lineer prob EBUS yöntemi temel olarak küçük hücreli dışı akciğer kanseri'nin (KHDAK) mediastinal nodal evrelemesinde kullanılmaktadır. EBUS'un kullanıma girmesi sonrasında bu yöntemle ilgili çok sayıda prospektif, randomize kontrollü çalışmalar, metaanalizler, sistematik derlemeler ve hatta rehberler yayınlanmıştır. Ülkemizde de EBUS'la ilgili hatırı sayılır sayıda yayın yapılmıştır ve son yıllarda EBUS kullanan hekim ve merkezlerin sayısı hızlı bir biçimde artmıştır. Uluslararası yayınların yanısıra ulusal verileri de içeren bir rehberin özellikle öğrenme aşamasındaki meslektaşlarımız için yol gösterici nitelikte olacağını düşünmekteyiz.

Kullanılacak İğne veya Mini Forseps

Halen piyasada mevcut olan 19, 21, 22 G iğneler ve ülkemizde bilgimiz dahilinde henüz kullanılmamış olmakla birlikte miniforsepsler lineer prob EBUS'la örnek almak için kullanılmaktadır. Bu araçların EBUS-TBNA'nın tanı değerine katkısı olup olmadığını ve işlem güvenliği açısından bunlar arasında fark olup olmadığını belirlemek amaçlı çalışmalar mevcuttur. Örneğin; Yarmus (6) ve arkadaşları altı farklı merkezin katıldığı ve 1235 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmalarında, 249 hastada 21G, 995 hastada 22 G iğne kullanmışlardır. ROSE uygulanan hastalarda 22G grubunda aspirasyon sayısı anlamlı olarak daha yüksek ($p < 0.001$) bulunmuştur. Bu çalışmada, multivariate logistik regresyon testinde iğne çapının hem hasta bazında ve hem de lenf nodu bazında tanılabilirlik ve yeterli materyal elde edilmesi üzerine etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur. Nakajima (7) ve ark., 45 lezyona 21 ve 22 G iğne kullanılarak yaptıkları TBNA sonuçlarını değerlendirmişler ve tanı değeri açısından arada fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu makalelerin aksine, Saji ve ark (8) ise, prospektif çalışmalarında 21

ve 22 G iğne kullanılan grupları ele aldıklarında, sitolojik ve histolojik materyalde tanı doğruluğunu 21 ve 22 G iğneler için sırasıyla %91.7 vrs %65,6 ($p= 0.02$), %95.8 vrs %81.3 ($p= 0.11$) bulmuşlardır. Sitolojik ve histolojik sonuçlar kombine edildiğinde ise tanı doğruluğu %100 vrs %84.4 ($p< 0.04$) bulunmuştur. Yazarlar bu çalışmanın sonunda 21 G iğne kullanmanın EBUS-TBNA'nın tanısız verimini arttırdığını bildirmişlerdir. Bu konuda elde mevcut olan tek prospektif ve randomize kontrollü çalışmada, kısa aksı 10 mm'den büyük, hiler ya da mediastinal LAM saptanan 60 olgu değerlendirmeye alınmış ve randomize edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası yeterli histolojik materyal elde edilmesinde iğnelerin karşılaştırılması sekonder sonlanım noktası ise yine 2 farklı iğnenin tanısız verimlilik ve komplikasyonlar açısından karşılaştırılması olarak belirtilmiştir. Çalışmanın sonunda 21 ve 22 G iğnelerle yeterli materyal elde edilme oranları %72 ve %78 ($p= 0.40$) bulunmuştur. Yine 21 ve 22 G iğnelerle spesifik bir tanı elde edilme oranı %70 ve %73 olarak hesaplanmıştır. İki iğne arasında tanısız verimlilik açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır (9). Yapılan çalışmalarda kullanılan iğne çapı ile komplikasyonlar arasında bir ilişki ortaya konulamamıştır. 2016 yılında "Chest"te yayınlanan uzman panel raporunda bu konuda her iki iğne modelinin de kabul edilebilir seçenekler olduğu bildirilmiştir (5).

Ülkemizde hiç kullanılmamış olmakla birlikte LN'dan doku elde etmek amacıyla kullanılan miniforseps ile iğne aspirasyonunu karşılaştıran birkaç prospektif çalışmada miniforsepsin akciğer kanseri tanısında iğne aspirasyonuna üstünlük göstermediği ancak lenfoma ve sarkoidoz olgularında kullanılmasının yararlı olabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır. Örneğin; Christian ve ark. (10) çalışmalarında, aynı LN'dan hem İAB hem de miniforseps ile biyopsi yaptıklarında tanısız verimliliği sırasıyla %81 ve %91 bulmuşlar ve aradaki farkın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Sadece malign LN'ları ele alındığında ise miniforsepsin iğne aspirasyonuna belirgin üstünlük gösterdiği saptanmıştır (%96-68) Ancak bu çalışmadaki alt gruplar ele alındığında farkın büyük ölçüde lenfoma olgularından kaynaklandığı görülmektedir. Darwiche ise (11). malign LN'larının tanısında iki yöntem arasında tanı değeri açısından fark olmadığını, ancak benign olgularda miniforseps yönteminin üstün olduğunu (%64 vrs %93) bildirmiştir. Herth ve ark (12) ise bilinen malignitesi ya da malignite şüphesi olmayan subkarinal adenopatili olgularda, sırasıyla 22 G, 19 G iğne ile EBUS-TBNA yapmışlar ve en son olarak aynı LN dan miniforseps ile biyopsi almışlardır. Bu çalışmada spesifik tanı 22 G iğne için %36, 19 G iğne için %49 ve miniforseps için %88 olarak bildirilmiş ve tanısız verimlilikte miniforseps lehine en büyük artışın sarkoidoz ve lenfoma olgularında ortaya çıktığı saptanmıştır. WABIP (World Association Bronchology and Interventional Pulmonology) akciğer kanserinde tanı ve moleküler testler için iğne aspirasyonları ile ilgili rehberinde, akciğer kanserinde tanı değeri üzerine iğne çapı veya miniforseps kullanmanın etkili olmadığını ancak lenfoma ve sarkoidoz olgularında miniforseps kullanımının önerilebileceği bildirilmiştir (13).

Öneri

EBUS-TBNA işlemi sırasında kullanılan 21 ve 22 G iğnelerin işlemin tanı değeri üzerine etkisi yoktur. Hekim tercihinine göre herhangi bir iğne kullanılabilir. Mini forceps ise benign lezyonların ve lenfomanın tanısında iğneye göre daha başarılıdır. Lenfoma ve sarkoidoz kuşkulu olgularda bronkoskopistin deneyimine bağlı kullanılabilir.

Aspirasyon Sayısı

EBUS-TBNA işlemi sırasında her bir LN için yapılan aspirasyon sayısının işlemin tanısal verimliliği üzerine etkisi olduğu ve aspirasyon sayısının artması ile birlikte belirli bir sayıya kadar tanı değerinin arttığı ancak sayıdaki artışın devam etmesiyle birlikte bir platoya ulaştığı bilinmektedir. Hasta başında hızlı patolojik değerlendirme (ROSE) yapıp yapılmaması optimal tanısal verimlilik için uygulanması gereken aspirasyon sayısını değiştirebilir. ROSE olanağı olan merkezlerde yeterli materyal elde edildiğinde aspirasyon sayısına bakılmaksızın işlem sonlandırılabilirken, ROSE olanağı olmayan merkezler için durum bu kadar net ve kolay olmamaktadır. Lee ve ark. (14) ROSE uygulanmaksızın maksimal tanı oranı için yapılması gerekli minimum aspirasyon sayısını belirlemeyi amaçlayan çalışmalarında; 102 KHDAK olgusunda kısa çapı > 5 mm olan 162 LN'nu örneklemişler ve her olguda 4 kez aspirasyon yapmışlardır. Bu çalışmada, LN'den yeterli materyal elde edilme oranı 1 ile 3 aspirasyon için ortalama olarak %90,1, %98,1 ve %100 olarak bildirilmiştir. Tanı doğruluğuna bakıldığında ise oranlar sırasıyla %89,7, %94,4, %98,4 ve %98,4 bulunmuştur. Bu çalışmada 1 ile 2. aspirasyon arasında anlamlı, 2 ile 3. aspirasyon arasında anlamsız bir fark olmakla birlikte 4. aspirasyonun tanıya katkısının olmadığı ortaya konulmuştur. Malign LN tanısındaki sensitivite ele alındığında ise sırasıyla oranların %69,8, %83,7 ve %95,3 olduğu bildirilmiştir.

EBUS-TBNA ile ilgili benzer bir başka çalışma olmamakla birlikte konvansiyonel TBNA ile ilgili benzer amaca yönelik prospektif çalışmalarda da aspirasyon sayısı artışı ile birlikte işlem tanısal verimliliğinin arttığı ve 4 aspirasyonun yeterli bir sayı olduğu ortaya konulmuştur (15,16). Benzer olarak ülkemizde yapılmış bir retrospektif çalışmada EBUS-TBNA ile elde edilen yeterli materyal ile aspirasyon sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde, aspirasyon sayısının artması ile yetersiz materyal elde edilme oranının azaldığı ve arada anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, 1-4. aspirasyon için yeterli materyal elde edilme oranları %68,8, %82,1, %88,8 ve %100 olarak bildirilmiştir (17). Son yıllarda hedefe yönelik tedavilerin uygulanabileceği hasta grubunu belirleyebilmek için kanser alttıpi ve genotipinin saptanması önem kazanmıştır. EBUS'un kullanıma girmesiyle birlikte birçok ileri evre akciğer kanseri olgusunda iğne temelli biyopsi yöntemleri ile elde edilen materyallerle tanı konulmaya başlanmıştır. Elde edilen materyallerin moleküler testlere uygun olabilmesi, yeterli sayıda malign hücre içermesi (tercihan > 100), malign hücrelerin oranı, istenilen moleküler testin özellikleri gibi faktörlere bağlıdır (5,13). Yarmus ve ark. (18) moleküler testler için, ROSE varlığında, her

bir bölgeden yapılması gerekli optimal aspirasyon sayısını belirlemeyi amaçladıkları çalışmalarında, 85 hastanın sonuçlarını değerlendirmişler ve 4 aspirasyon neticesinde %95.3 olguda moleküler test için yeterli materyal elde ettiklerini bildirmişlerdir. Transbronşiyal iğne aspirasyonunda tanı ve moleküler testlere yönelik olarak hazırlanmış olan rehberde de Yarmus'un bu çalışması temel alınarak, moleküler testler için işlem sırasında minimum 4 aspirasyon yapılması ve olanak var ise ROSE ile değerlendirme yapılması 2C seviyesinde önerilmektedir (13).

Öneri

EBUS-TBNA yapılan olgularda ROSE uygulanmıyorsa, işlemin tanı değerini optimal düzeyde tutabilmek için her bir LN'den en az üç kez ve moleküler testler için ek olarak bir kez daha aspirasyon yapılması önerilir. ROSE uygulanıyorsa tanı için yeterli materyal elde edildikten sonra moleküler inceleme için ek olarak bir aspirasyon daha yapılması önerilir.

Yerinde Hızlı Sitolojik Değerlendirme (ROSE)

Yerinde hızlı sitolojik değerlendirme bronkoskopi ünitesinde elde edilen sitolojik materyalin hızlı yöntemlerle boyanması ve derhal sito-patolog tarafından işlemin yeterliliği yani elde edilen materyalin lenf nodunu yansıtır nitelikte olup olmadığının belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Görüntüleme eşliğinde yapılmayan iğne aspirasyonlarının ROSE eşliğinde uygulanması tanısal verimliliği arttırabilir ancak EBUS ve EUS ile istenilen bölgeye girilip girilmediği gerçek zamanlı görüntülenebildiğinden ROSE'nin tanısal verimliliğe katkısı çok net değildir. Guo ve ark. (19) retrospektif çalışmasında, ROSE uygulamasının tanı değerini %81.2'den %90.5'e yükselttiği ve bu sonucun anlamlı olduğu bildirilmiş olmakla beraber diğer çalışmalarda bunu destekler sonuçlar elde edilmemiştir (20-24). Eldeki tek kontrollü prospektif çalışma olan Oki ve ark. (20) çalışmasında, tanı için ek işlem yapma gereksinimi ve her bir bölgeden yapılan aspirasyon sayıları ROSE grubunda anlamlı olarak azalmış olmakla beraber işlemin tanı değeri açısından ROSE ve nonROSE grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Benzer olarak bu konudaki diğer çalışmalarda da ROSE yönteminin tanı oranı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı ortaya konulmuştur. Ancak söz edilen çalışmalarda ROSE uygulamasının örneklenen bölge sayısında, her bir bölgeden yapılan aspirasyon sayısında ve hazırlanan lam örneği sayısında anlamlı azalmaya yol açtığı ortaya konulmuştur (**Tablo 1**). Elde prospektif ve karşılaştırmalı çalışmalar olmamakla beraber, ROSE yönteminin işlem esnasında malign hücrelerin görülmesine olanak sağladığı düşünüldüğünde moleküler testlerin yapılması planlanan olgularda ROSE uygulanması önerilmektedir (13).

Tablo 1. ROSE'nin EBUS'un tanı değeri üzerine etkisini değerlendiren çalışmalardan elde edilen sonuçlar.									
Yazar	Çalışma	Olgu (n)	İğne (G)	Non-ROSE Hasta/bölge	ROSE Hasta/bölge	Bölge (n) nR-R	Asp. (n) nR-R	Yorum nR-R	
Guo H. (19)	Retesp.	236	21	114/260	122/252	2.3-2.1 (p<0.08)	2.9-2.7 p<0.001	Tanı değeri %90.5-81.2 (p<0.003)	
Masahide Oki (20)	Prosp. RCT	108	21/22	53/	55/		3.1-2.2 p<0.001	Tanı için ek işlem gereksinimi 6-30 (p<0,001) Tanı değeri %75-%85 (p<0.23)	
Murakami Y (21)	Retesp.	98				1.6-1.1 p<0.01	4-2.3 p<0.01	Tanı değeri %90-100 (p<0.1)	
Griffin AC (22)	Retesp.	149		/154	/140			Tanı değeri, %90-94 (p>0.05)	
Nakajima T(23)	Retesp.	438	22		438/965			Tanı değeri: %98.2 Yetersiz materyal (%4)	
Collins BT (24)	Retresp.	680		340/	340/	2,1-1,4 p<0.001		Örneklenen bölge sayısında %33 azalma (p<0.001), total slayt sayısında %30 azalma	

Öneri

EBUS-TBNA sırasında ROSE uygulamasının işlemin tanı değerine katkısı yoktur. Ancak bu uygulama işlem yapılacak bölge ve her bir bölgeden yapılacak aspirasyon sayısını azalttığından işlemin kısa sürede tamamlanmasını sağlayabilir. Merkezin imkanları elveriyorsa özellikle moleküler testlerin yapılmasının planlandığı olgularda ROSE uygulanması önerilir.

Materyalin Hazırlanması

Özellikle hedefe yönelik tedavilerin uygulama alanına girmesiyle birlikte KHDAK olgularında alt tipin ve bunun da ötesinde genotipin belirlenmesi büyük önem kazanmıştır. İğne aspirasyonu ile elde edilen materyallerin yayma preparatları alt tipin tayini ve genetik mutasyonların belirlenmesi için çoğu kez yetersizdir. EBUS TBNA sonrası farklı yöntemlerle hazırlanan hücre bloklarının maligniteyi belirlemedeki sensitiviteye az da olsa katkısı olduğu bilinmektedir. Fakat hücre blokları bunun dışında alt tip ve genotipin belirlenmesini sağlayarak tedavi stratejisini değiştirme potansiyeli taşır. Mevcut retrospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre hücre blokları ve yaymanın birlikte değerlendirilmesi sadece yayma hazırlamaya göre EBUS-TBNA'nın tanı değerini arttırmaktadır (13,25-29). Sanz-Santos J. ve ark. (25) çalışmalarında hücre bloğunun yayma preparata göre %7.7 oranında ilave patolojik bilgi sunduğunu ve bu oranı oluşturan 54 hastanın 50'sinde sadece blok ile tanı konulduğunu, dört olguda ise alt tiplendirme yapıldığını bildirmiştir. Wallace ve arkadaşlarının (26) çalışmasında, sadece yayma ile %44 olan alt tiplendirme oranı hücre bloğu ve immünohistokimyasal tetkiklerle %80'e yükselmıştır. Erer ve ark (28) hücre bloğu hazırlamanın malign olgular için tanıya katkısını %8.3, alt tiplendirmeye katkısını ise %10.6 olarak bildirmişlerdir. Alıcı ve ark. (29) ise, benzer şekilde sitolojik yayma preparat ve hücre bloğu kombinasyonunun sadece yaymaya göre, malign ve benign hastalıklarda sensitivite ve alt tiplendirme açısından üstün olduğunu ortaya koymuşlardır. Hücre bloğu hazırlamak için birden fazla yöntem önerilmiş olmakla birlikte bu yöntemlerin işlem sonuçları açısından farklılık göstermediği bilinmektedir.

Öneri

EBUS TBNA yapılan olgularda, tanı değerini arttırmak, alt tip ve genotipin saptanmasını sağlamak amacıyla merkezin patoloji laboratuvarı ile işbirliği içerisinde belirlenen bir yöntemle hücre bloğu hazırlanması önerilir.

Granülomatöz Hastalık Tanısında EBUS-TBNA

İntratorasik LN ve akciğerleri tutan granülomatöz bir hastalık olan sarkoidozda, mukoza biyopsisi, TBIA, BAL, TBB gibi konvansiyonel yöntemler kombine edildiğinde bronkosko-

pinin yüksek tanı değeri olduğu bilinmektedir. KHDAK mediastinal evrelemenin yanısıra nedeni bilinmeyen hiler ya da mediastinal patolojik lenf nodlarının örneklenmesinde de kullanılan EBUS-TBİA'nın sarkoidoz ve tüberküloz gibi granülomatöz hastalıkların tanı-sındaki yüksek sensitivite ve spesifitesi yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur.

Sarkoidoz ile ilgili bir metaanalizde 553 hastayı içeren 15 çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, EBUS-TBNA'nın sarkoidoz için tanı değeri %79 (%54-93) bulunmuştur. Bu çalışmada, ROSE'nin tanı değeri üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (30). Bu meta-analizden sonra yapılan 10 çalışma ve 573 hastanın sonuçlarında bu metaanalize eklendiğinde EBUS'un sarkoidoz için tanı değeri %78.2 olarak verilmiştir (5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bazı yöntemsel farklılıklar olmakla birlikte tanı değeri %79.5-96.2 arasında bulunmuştur (31-33). Sarkoidoz tanısında konvansiyonel yöntemlere EBUS'un katkısını inceleyen bir çalışmada EBUS-TBİA ve transbronşiyal biyopsinin (TBB) tanı değeri sırasıyla %84 ve %78 iken, iki yöntem kombine edildiğinde sensitivite %100'e çıkmıştır (34).

Tüberkülozda altın standart tanı yöntemi incelenen örnekte *M. tuberculosis* complex'in üretilmesi olmakla beraber, hiler ve mediastinal LAM'lar ile seyreden adenit tüberküloz olgularında balgam ya da bronşiyal lavajda mikobakterinin gösterilmesi çoğu kez olanaksızdır. EBUS'un intratorasik LN tüberkülozundaki tanı değerini inceleyen ve ülkemizden de iki çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde; sekiz çalışma ve 809 olgu değerlendirildiğinde sensitivite %80, spesifisite %100 bulunmuştur (35). EBUS'un tüberküloz tanısındaki rolüne ilişkin ülkemizde yapılmış çalışmalarda ise sensitivite %79.2-95.4 arasında bulunmuştur (31,32,36,37). Kırak ve ark. (36) çalışmalarında, EBUS TBİA yaptıkları olgularda sadece histopatolojik değerlendirme ile %72.7 histopatoloji ve mikobakteri kültürü kombinasyonu ile %95.4 sensitivite bildirmişlerdir.

Öneri: Sarkoidoz kuşkulu olgularda kombine biyopsi tekniklerinin uygulandığı konvansiyonel bronkoskopinin tanı değeri yüksektir ve ilk tetkik olarak yapılabilir. EBUS TBİA ise tanı için yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle konvansiyonel yöntemlerin başarısız kaldığı olgularda ikinci basamak ya da merkezin olanakları ve maliyet hesaplarına göre doğrudan ilk basamak tetkik olarak yapılabilir.

Hiler ya da mediastinal adenopatilerle seyreden adenit tüberküloz olgularında LN'nin örneklenmesi için EBUS minimal invaziv yöntem olarak kullanılabilir. Mikobakteri tetkiki için, EBUS-TBİA materyalinden yayma hazırlanmalı, kültüre ekim yapılmalıdır.

Lenfoma Tanısında EBUS-TBİA

Bilinen bir kanser tanısı ya da kuşkusu olmayan olgularda izole mediastinal adenopatilerin varlığında granülomatöz hastalıkların yanısıra lenfomalar da ayırıcı tanıya gir-mektedir. Lenfoma tanısı için sitolojik materyalden çok doku örnekleri tercih edilse de literatürde TBİA'nın lenfomada tanı amaçlı kullanılabileceğini belirten yayınlar vardır. Tümü retrospektif olan bu çalışmalar gözden geçirildiğinde lenfoma için sensitivitenin

%38 ile %100 arasında değiştiği görülmektedir (38-43). Bu çalışmalarda dikkat çeken noktalardan ilki, nüks olgularda tanı oranının yeni tanı konulan olgulara göre daha yüksek bulunmuş olmasıdır. Bir diğer nokta ise bazı olgularda EBUS-TBİA ile tanı geldiği bildirilmiş olmakla beraber, alt tiplendirme için yeniden doku örnekleme gereksidir. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde EBUS-TBİA'nın lenfoma olgularında kansere bağlı metastatik lenf bezlerinin tanısındaki kadar başarılı olmadığı açıktır.

Ülkemizde yapılmış ve 13 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada sensitivite %61.1 bulunmuştur (42). Şentürk ve ark. (43) ise 15 lenfomalı hastanın 13'üne EBUS-TBNA ile tanı koyduklarını (%86.7) bildirmişlerdir.

Öneri

İzole mediastinal adenopati ile seyreden lenfoma kuşkulu olgularda EBUS-TBİA ilk basamakta kullanılabilecek minimal invazif bir yöntem olarak önerilir.

Komplet Mediastinal Evreleme (EBUS +EUS-B)

Uzak metastaz saptanmayan KHDAK'de doğru yapılmış mediastinal bir evreleme hastalığın prognozunun belirlenmesi ve doğru tedavi stratejisinin oluşturulmasında en önemli aşamayı oluşturur. Mediastinoskopi bu amaçla yapılabilecek altın standart girişim olarak kabul edilmekle birlikte, genel anestezi gerektirmesi, tüm mediastinal ve hiler istasyonlara ulaşamaması ve iğne temelli yöntemlere göre daha yüksek morbidite ve mortalitesinin olması gibi bazı dezavantajlara sahiptir. İğne temelli yöntemlerden EBUS ve EUS son dekatlarda mediastinal evreleme için ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. EBUS ile 1, 3, 2, 4, 7, 10, 11 ve bazı olgularda 12 numaralı LN'larına ulaşılırken, 8 ve 9 numaralı LN'larını EBUS ile örnekleme mümkün değildir. Bazı olgularda sol alt paratrakeal LN'larını EBUS ile örnekleme teknik açıdan güçlük içerebilir. EUS ise 2L, 4L, 7, 8, 9 numaralı LN'larını görebilir ve bu istasyonlardan örnekleme yapılmasına olanak sağlar. Ayrıca sol sürrenal gland ve batin içerisindeki LN'larının da EUS ile örnekleme olanaklıdır. Yapılan çalışmalarda sadece tek bir skop (bronkoskop) kullanılarak aynı seansta EBUS ve ardından EUS-B yapılmasının tanısınal değerinin tek başına EBUS veya tek başına EUS ile yapılan evrelemeden üstün olduğu ortaya konulmuştur. Böylece kombine uygulama mediastinal evreleme için standart bir yaklaşım olarak kabul edilmekte ve komplet mediastinal evreleme olarak adlandırılmaktadır.

Evreleme amaçlı EBUS TBİA çalışmalarını içeren iki meta-analizden ilkinde 1299 hasta ve 11 çalışma dahil edilmiş ve malign LN'larının belirlenmesindeki sensitivite %93 bulunmuştur. Diğer metaanalizde ise 10 çalışma değerlendirilmiş ve sensitivite %88 bulunmuştur (44,45). EUS ile yapılan evrelendirme çalışmalarına bakıldığında ise, 18 çalışmanın yeraldığı metaanalizde sensitivite %83 olarak bildirilmiştir (46). Diğer yandan EBUS ve EUS'un kombine olarak kullanıldığı çalışmalar dikkate alındığında kom-

bine yöntemin tanı değerinin, EBUS ve EUS'un tek başına kullanılmasına göre daha üstün olduğu görülmektedir. Örneğin; Herth ve ark. (47) çalışmasında, 139 hastanın %52'sinde malign mediastinal hastalık saptanmış olup, EBUS-TBİA, EUS-TBİA ve kombine yaklaşımın maligniteyi belirlemedeki sensitivite %91, %89 ve %96 olarak bildirilmiştir. Negatif prediktif değerler ise sırasıyla %82, %92 ve %96'dır. Hwangbo ve ark. (48) çalışmasında ise 143 hastanın 38'inde EBUS-TBİA ile mediastinal metastaz saptanmıştır. Bu çalışmada, EUS-B TBİA ile ek üç hastada daha metastaz varlığı saptanarak sensitivite, negatif prediktif değer (NPD) ve tanı değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış sağlanmıştır.

Bu çalışmada yazarlar EUS-B TBİA ile EBUS-TBİA'ya göre daha az LN'na ulaşılabilmeyle beraber kombine uygulamanın endoskopik yöntemle görüntülenebilen ve örneklenebilen LN sayısında anlamlı bir artışa yol açtığını bununda olası maligniteyi daha doğru belirleme potansiyelini gösterdiğini bildirmişlerdir. Szlubowski ve ark. (49) radyolojik olarak normal mediasteni olan KHDAK olgularında yaptıkları prospektif çalışmada; EBUS+EUS ile evreleme yapmışlar ve negatif mediasten varlığında Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy (TEMLA) uygulamışlardır. Bu çalışmada da benzerlerinde olduğu gibi kombine yaklaşımın sensitivite, NPD ve tanı değeri EBUS ve EUS'un tek başına uygulanmasına göre yüksek bulunmuştur. Liberman (50) benzer çalışmasında tüm hastalara aynı seansta EBUS, EUS ve cerrahi mediastinal evreleme yapmış, EBUS, EUS ve kombine yaklaşım için sensitivite ve NPD'leri sırasıyla %72-%88, %62-85, %91-96 olarak bildirmiştir. Bu seride cerrahi evrelemesi negatif 24 hastada kombine yaklaşım ile mediasten tutulumu saptanmış ve %14 olguda gereksiz torakotominin önlenildiği bildirmiştir. EBUS ve EUS-B TBİA'nın birbirlerine katkısı ölçüldüğünde, EUS-B TBİA'nın EBUS-TBİA'ya eklenmesinin sensitiviteyi %13 (dokuz çalışmanın sonucu), EBUS-TBİA'nın EUS-B TBİA'ya eklenmesinin ise %21 (yedi çalışmanın sonucu) arttırdığı ortaya konulmuştur (51).

Anemina ve ark. (52) tarafından yapılan prospektif randomize bir çalışmada (ASTER) hastalar doğrudan cerrahi evreleme ve EBUS+EUS sonrası N2/N3 hastalık veya mediastinal invazyon saptanmamışsa cerrahi evreleme gruplarına randomize edilmişler ve her iki grupta da hastalar, cerrahi evreleme sonrasında N2/N3 hastalık saptanmamışsa torakotomi ve mediastinal LN diseksiyonuna tabi tutulmuşlardır. Doğrudan cerrahi evreleme grubunda sensitivite %79, bulunurken endosonografi sonrası cerrahi evreleme grubunda bu oran %94 ($p= 0.04$) olarak hesaplanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur. NPD yönünden ele alındığında ise gruplardan elde edilen oranlar %86 ve %93 tür ($p= 0.26$). Sadece EBUS + EUS 'un mediastinal LN tutulumunu belirlemedeki sensitivitesi ise %85 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda en doğru yaklaşımın EUS+EBUS sonrası gerekli olgularda cerrahi mediastinal evreleme olduğu net olarak ortaya konulmuş ve bu yaklaşımın birçok olguda hastayı gereksiz torakotomilerden koruyacağı anlaşılmıştır.

Öneri

Rezeksiyon adayı KHDAK olgularında, eldeki mevcut rehberlere göre mediastinal evreleme endikasyonu varsa, komplet mediastinal evreleme (EBUS+EUS) , sadece EBUS veya sadece EUS ile evrelemeden üstündür ve tercih edilmelidir. Komplet mediastinal evreleme ile mediasten negatif bulunan olgularda cerrahi mediastinal evreleme (mediastinoskopi/mediastinotomi) önerilir.

Komplet mediastinal evreleme yapılamayan durumlarda sadece EBUS, ilk basamak evreleme için kullanılmalıdır.

Evrelemede Temel Yaklaşım, Hangi İstasyonlar Örneklenmeli

Mediastinal evreleme için endikasyonu olan cerrahi rezeksiyon adayı KHDAK olguların EBUS ve EUS kombinasyonu ile en az kaç LN istasyonunun örneklenmesi gerektiğine dair karşılaştırmalı bir çalışma yoktur. Ancak mediastinal evreleme konusunda altın standart yöntem olarak kabul edilen mediastinoskopi ile ilgili yaklaşımlar bu konuda yol gösterici olabilir. European Society of Thoracic Surgery (ESTS)'nin 2014 yılında yayınlanan mediastinal evreleme ile ilgili rehberinde servikal mediastinoskopi sırasında en azından 4L, 4R ve 7 numaralı istasyonlarının değerlendirilmesi ve örneklenmesi önerilmektedir. Bu rehberde ayrıca eğer mevcut ise 2R ve 2L, sol taraf tümörlerinde ise tedavi stratejisinde değişikliğe yol açabilecek 5,6 numaralı LN larının örneklenmesi de tavsiye edilmektedir (53). EBUS ve EUS kombine uygulamasına yönelik olarak hazırlanmış rehberde de komplet mediastinal evreleme (EBUS+EUS) ile en azından 4R, 4L ve 7 numaralı istasyonların örneklenmesi, buna ilaveten CT ve PET patolojik LN larının örneklenmesi önerilmektedir.

Öneri

Rezeksiyon adayı ve mediastinal evreleme endikasyonu olan olgularda EBUS veya EUS ile en azından sağ ve sol alt paratrakeal, subkarinal LN örneklenmelidir. Ayrıca, bu istasyonların dışında BT veya PET ile patolojik olarak değerlendirilen veya işlem sırasında saptanan diğer mediastinal istasyonların da örneklenmesi önerilir.

Olası kontaminasyonu önlemek için örnekler N3, N2, N1 istasyonları sıralamasına uygun olarak alınmalıdır.

Radyal Prob EBUS

Radyal prob EBUS sistemi, normal fleksibl bir bronkoskop, bronkoskopun çalışma kanalından uygulanabilen ultrasonografi probu ve görüntü işlemeyi sağlayan bir işlemciden oluşur. Prob 360 derecelik tarama ile mediasteni ve peribronşiyal yapıları bronş uzun aksına dik bir düzlemde tarar. Ultrasonografi probu 20 veya 30 Mhz frekans- ta, balonlu ya da balonsuz olabilir. Periferik lezyonların görüntülenmesinde balonsuz

prob tercih edilmektedir. Radyal prob EBUS başlıca iki temel amaçla kullanılmaktadır. Radyal prob EBUS ile trakea ve bronş duvarının detaylı olarak görüntülenmesi mümkündür ve bu değerlendirme ile yüzeysel bir tümörün tedavi modalitesine (endobronşiyal tedavi veya cerrahi tedavi) karar verilebilir. Yine bu değerlendirme endobronşiyal tedavinin şeklini ve sınırlarını belirleyebilir. Radyal prob EBUS'un diğer kullanım alanı ise bronkoskopik olarak görülemeyen periferik tümör veya nodüllerin ultrasonografi ile yerinin tespit edilmesi ve bronkoskopik olarak tanı konulmasını sağlamasıdır. Yöntemin en önemli dezavantajı ise biyopsi sırasında gerçek zamanlı bir görüntülemeye olanak sağlamamasıdır. Santral hava yollarının değerlendirilmesi amacıyla ilk kez Kurimoto (54) ve ark. tarafından kullanılan radyal prob EBUS ile bronş duvarının tabakaları tanımlanmıştır. Yazarlar bu çalışmalarında, 24 tanı konulmuş akciğer kanseri olgusunun 23'ünde (%95,8) EBUS bulguları ile histolojik değerlendirme bulgularının birebir örtüşüğünü ortaya koymuşlardır. Benzer olarak Tanaka ve ark. (55) da EBUS bulguları ile histopatoloji bulguları arasındaki uyumu %93.3 olarak bildirmiştir.

16 çalışma ve 1420 hastayı içeren bir metaanalizde periferik malign lezyonlarda radyal prob EBUS'un sensitivite, pozitif prediktif değer (PPD) ve NPD'i sırasıyla %73, %26.8 ve %28 bulunmuştur. Bu metaanalizde guidesheet kullanımı ile sensitivite %73 iken guidesheet kullanılmayan olgularda %69 olmuştur. Bu çalışmada girişim gerektirmeyen minimal kanama ve %1 sıklığında saptanan pnömotoraks dışında komplikasyon görülmemiştir (56).

Öneri

Periferik akciğer lezyonlarının tanısında radyal prob EBUS, bronkoskopinin tanı değerini artırır. Radyal prob EBUS ile birlikte kılavuz kateter (guidesheet) kullanılması, floroskopi ya da elektromanyetik navigasyon gibi bir navigasyon sistemi kullanılması daha yüksek tanı değeri açısından önerilir.

KAYNAKLAR

1. Yarmus LB, Akulian JA, Gilbert C, Mathai SC, Sathiyamoorthy S, Sahetya S, Harris K, Gillespie C, Haas A, Feller-Kopman D, Sterman D, Lee HJ. Comparison of Moderate versus Deep Sedation for Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10:121–126.
2. Casal RF, Lazarus DR, Kuhl K, Noguera-Gonza' lez G, Perusich S, Green LK, Ost DE, Sarkiss M, Jimenez CA, Eapen GA, Morice RC, Cornwell L, Austria S, Sharafkaneh A, Rumbaut RE, Grosu H, Kheradmand F. Randomized Trial of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration under General Anesthesia versus Moderate Sedation. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 191, Iss 7, pp 796–803, Apr 1, 2015.
3. Cömert SŞ, Çağlayan B, Fidan A, Salepci B, Parmaksız ET. Comparison of midazolam and midazolam-fentanyl combination for sedation in convex probe endobronchial ultrasound. *Turk Gogus Kalp Dama* 2015;23(4):708-713.

4. Dal T, Sazak H, Tunç M, Şahin S, Yılmaz A. A comparison of ketamine-midazolam and ketamine-propofol combinations used for sedation in the endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a prospective, single-blind, randomized study. *J Thorac Dis* 2014; 6(6): 742-751.
5. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, Shepherd RW, Yarmus L, Chawla M, Lamb C, Casey KR, Patel S, Silvestri GA, Feller-Kopman DJ. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149(3):816-835.
6. Yarmus L, Akulian J, Lechtzin N, Yasin F, Kamdar B, Ernst A, Ost DO, Ray C, Greenhill SR, Jimenez CA, Filner J, Feller-Kopman D. on behalf of the American College of Chest Physicians Quality Improvement Registry, Education, and Evaluation (AQuIRE) Participants. Comparison of 21-Gauge and 22-Gauge Aspiration Needle in Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Results of the American College of Chest Physicians Quality Improvement Registry, Education, and Evaluation Registry. *CHEST* 2013; 143(4):1036-1043.
7. Nakajima T, Yasufuku K, Takahashi R, Shingyoji M, Hirata T, Itami M, Matsui Y, Itakura M, Iizasa T, Kimura H. Comparison of 21-gauge and 22-gauge aspiration needle during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. 2011 Jan;16(1):90-4.
8. Saji J, Kurimoto N, Morita K, Nakamura M, Inoue T, Nakamura H, Miyazawa T. Comparison of 21-gauge and 22-gauge Needles for Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Mediastinal and Hilar Lymph Nodes. 2011 Jul;18(3):239-46.
9. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Ichihara S, Moritani S, Ando M. Randomized Study of 21-gauge Versus 22-gauge Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration Needles for Sampling Histology Specimens. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2011;18:306-310.
10. Chrissian a, Misselhorn d, Chen A. Endobronchial-Ultrasound Guided Miniforceps Biopsy of Mediastinal and Hilar Lesions. *Ann Thorac Surg* 2011;92:284-9.
11. Darwiche K, Freitag L, Nair A, Neumann C, Karpf-Wissel R, Welter S, Wohlschlaeger J, Theegarten D: Evaluation of a novel endobronchial ultrasound-guided lymph node forceps in enlarged mediastinal lymph nodes. *Respiration* 2013; 86: 229-236.
12. Herth FJ, Morgan RK, Eberhardt R, Ernst A: Endobronchial ultrasound-guided miniforceps biopsy in the biopsy of subcarinal masses in patients with low likelihood of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:1874-1878.
13. Heijden EHFM, Casal RF, Trisolini R, Steinfurt DP, Hwangbo B, Nakajima T, Guldhammer-Skov B, Rossi G, Ferretti M, Herth FFJ, Yung R, Krasnik M. Guideline for the Acquisition and Preparation of Conventional and Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Specimens for the Diagnosis and Molecular Testing of Patients with Known or Suspected Lung Cancer. *Respiration* 2014.
14. Lee HS, Lee GK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Nam BH, Zoo JI, Hwangbo B. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: How many aspirations per target lymph node station? *Chest*. 2008;134(2):368-374.
15. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, Brundyn K, Louw M, Wright CA, Bolliger CT: Transbronchial needle aspirates: how many passes per target site? *Eur Respir J* 2007; 29:112-116.
16. Chin R Jr, McCain TW, Lucia MA, Cappellari JO, Adair NE, Lovato JF, Dunagan DP, Brooks MA, Clark HP, Haponik EF: Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer: how many aspirates are needed? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 377-381.

17. Çağlayan B, Cömert SŞ, Doğan C, Ece D, Karatas F, Çetin Ö, Mutlu Ş, Çelik G. *EBUS-TBNA: Tanısal olmayan Materyal için risk faktörleri. SOLUNUM 2015, TUSAD 37. Ulusal Kongresi 17-21 Ekim, Çeşme İzmir, Bildiri ve Özet Kitabı; s36.*
18. Yarmus L, Akulian J, Gilbert C, Feller-Kopman D, Lee HJ, Zarogoulidis P, Lechtzin N, Ali SZ, Sathiyamoorthy V. *Optimizing Endobronchial Ultrasound for Molecular Analysis How Many Passes Are Needed? Ann Am Thorac Soc 2013; 10(6):636-643.*
19. Guo H, Liu S, Guo J, Li B, Li W, Lu Z, Sun J, Zhang B, Yu J. *Rapid on-site evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of hilar and mediastinal lymphadenopathy in patients with lung cancer. Cancer Letters 2016; 371:182-186.*
20. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure C, Murata N, Adachi T, Ando M. *Rapid On-Site Cytologic Evaluation during Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Diagnosing Lung Cancer: A Randomized Study. Respiration 2013;85:486-492.*
21. Murakami Y, Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Ryuge M, Tsuboi R, Oka S, Nakahata M, Funahashi Y, Hori K, Ise Y, Ichihara S, Moritani S. *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of small cell lung cancer. Respir Investig. 2014;52(3):173-178.*
22. Griffin AC, L, Baloch ZW. *Utility of on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens. Cytojournal. 2011; 8: 20.*
23. Nakajima T, Yasufuku K, Saegusa F, Fujiwara T, Sakairi Y, Hiroshima K, Nakatani Y, Yoshino I. *Rapid On-Site Cytologic Evaluation During Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Nodal Staging in Patients With Lung Cancer. Ann Thorac Surg 2013;95:1695-9.*
24. Collins BT, Chen AC, Wang JF, Bernadt CT, Sanati S. *Improved laboratory resource utilization and patient care with the use of rapid on-site evaluation for endobronchial ultrasound fine-needle aspiration biopsy. Cancer Cytopathol 2013; 121: 544-551.*
25. Sanz-Santos J, Serra P, Andreo F, Llatjós M, Castellà E, Monsó E. *Contribution of cell blocks obtained through endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration to the diagnosis of lung cancer. BMC Cancer 2012; 12: 34.*
26. Wallace WA, Rass DM. *Accuracy of cell typing in non-small cell lung cancer by EBUS/EUS-FNA cytological samples. Eur Respir J. 2011 Oct;38(4):911-7.*
27. Amin EN, Russell CD, Shilo K, Islam S, Wood KL. *Diagnostic value of blood clot core during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirate. Lung 2013; 191: 305-309.*
28. Erer OF, Erol S, Anar C, Aydogdu Z, Ozkan SA. *Contribution of cell block obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of malignant diseases and sarcoidosis. Endosc Ultrasound. 2016 Apr 28. doi: 10.4103/2303-9027.180763. [Epub ahead of print]*
29. Alici IO, Demirci NY, Yılmaz A, Demirag F, Karakaya J. *The combination of cytological smears and cell blocks on endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirates allows a higher diagnostic yield. Virchows Arch. 2013 Mar;462(3):323-7. doi: 10.1007/s00428-013-1374-8. Epub 2013 Feb 3.*
30. Agarwal R, SriNIMVasan A, Aggarwal AN, Gupta D. *Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. Respiratory Medicine (2012) 106, 883e892.*
31. Cetinkaya E, Gunluoglu G, Ozgul A, Gunluoglu MZ, Ozgul G, EC, A, Gul S. *Value of real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Ann Thorac Med. 2011 Apr-Jun; 6(2): 77-81.*

32. Çağlayan B, Salepci B, Fidan A, Kiral N, Cömert SS, Yavuzer D, Demirhan R, Saraç G. Sensitivity of convex probe endobronchial sonographically guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of granulomatous mediastinal lymphadenitis. *J Ultrasound Med.* 2011 Dec;30(12):1683-9.
33. Erer OF, Erol S, Anar C, Aydogdu Z, Ozkan SA. Contribution of cell block obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of malignant diseases and sarcoidosis. See comment in PubMed Commons below *Endosc Ultrasound.* 2016 Apr 28. doi: 10.4103/2303-9027.180763. [Epub ahead of print].
34. Plit M, Pearson R, Havryk A, Da Costa J, Chang C, Glanville AR. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with transbronchial and endobronchial biopsy for suspected sarcoidosis. *Intern Med J.* 2012 ;42(4):434-438.
35. Ye W, Zhang R, Xu X, Liu Y, Ying K. Diagnostic Efficacy and Safety of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Intrathoracic Tuberculosis: A Meta-analysis. See comment in PubMed Commons below *J Ultrasound Med.* 2015 Sep;34(9):1645-50.
36. Kiral N, Caglayan C, Salepci B, Parmaksiz ET, Fidan A, Comert SS, Yavuzer D, Partal M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis. *Med Ultrason* 2015;3:333-338.
37. Senturk A, Arguder E, Hezer H, Babaoglu E, Kilic H, Karalezli A, Hasanoglu C. Rapid Diagnosis of Mediastinal Tuberculosis With Polymerase Chain Reaction Evaluation of Aspirated Material Taken by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *J Investig Med.* 2014 Aug;62(6):885-9.
38. Iqbal S, DePew ZS, Kurtin PJ, Sykes AM, Johnson GB, Edell ES, Habermann TM, Maldonado F. Endobronchial ultrasound and lymphoproliferative disorders: a retrospective study. *Ann Thorac Surg.* 2012 Dec;94(6):1830-4.
39. Moonim MT, Breen R, Fields PA, Santis G. Diagnosis and subtyping of de novo and relapsed mediastinal lymphomas by endobronchial ultrasound needle aspiration. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Nov 15;188(10):1216-23. -2.
40. Kennedy MP, Jimenez CA, Bruzzi JF, Mhatre AD, Lei X, Giles FJ, Fanning T, Morice RC, Eapen GA. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Thorax.* 2008 Apr;63(4):360-5. Epub 2007 Oct 26. -2.
41. Nason KS, Kirchner A, Schuchert MJ, Luketich JD, Christie NA, Pantanowitz L, Karunamurthy A, Monaco SE. Endobronchial Ultrasound-Transbronchial Needle Aspiration for Lymphoma in Patients With Low Suspicion for Lung Cancer and Mediastinal Lymphadenopathy. *Ann Thorac Surg.* 2016 May;101(5):1856-63 -2.
42. Erer OF, Erol S, Anar C1, Aydogdu Z, Ozkan SA. Diagnostic yield of EBUS-TBNA for lymphoma and review of the literature. *Endosc Ultrasound.* 2016 Apr 28. doi: 10.4103/2303-9027.180762. [Epub ahead of print].
43. Senturk A, Babaoglu E, Kilic H, Hezer H, Dogan HT, Hasanoglu HC, Bilaceroglu S. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(10):4169-73.
44. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2009; 4 5: 1389-96.
45. K Adams, P L Shah, L Edmonds, E Lim. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64:757–762.

46. Micames cg, DC, Pavey DA, PS, Gress FG. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Non-small Cell Lung Cancer Staging : A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2007; 131:539–548.
47. Herth FJF, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. 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(4):790–794.
48. Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, Lim KY, Lee SH , Kim HY, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Nam BN, Zo JI. Transbronchial and Transesophageal Fine-Needle Aspiration Using an Ultrasound Bronchoscope in Mediastinal Staging of Potentially Operable Lung Cancer. *Chest* 2010; 138(4):795–802.
49. Szlubowski A, Zielin'ski M, Soja J, Annema JT, Sos'nicki W, Jakubiak M, Pankowski J, C' miel A. 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. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 37 (2010) 1175—1179.
50. Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiff ault V, Hadjeres R, Ferraro R. Endosonographic Mediastinal Lymph Node Staging of Lung Cancer. *CHEST* 2014; 146(2):389- 397.
51. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, Leyn PD, Dumonceau JM, Herth FJ, Larghi A, Vazquez-Sequeiros E, Hassan C, Crombag L, Korevaar DA, Konge L, Annema JT. 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). *Endoscopy* 2015; 47: 545–559.
52. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, De Leyn P, Braun J, Carroll NR, Praet M, de Ryck F, Vansteenkiste J, Vermassen F, Versteegh MI, Veselić M, Nicholson AG, Rabe KF, Tournoy KG. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010 Nov 24;304(20):2245-52.
53. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Didier Lardinois, Bernward Passlicke, Ramon Rami-Porta, Akif Turna, Paul Van Schil, Frederico Venuta, DavidWaller, WalterWeder and Marcin Zielinski. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 787–798.
54. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K, Dohi K. Assessment of Usefulness of Endobronchial Ultrasonography in Determination of Depth of Tracheobronchial Tumor Invasion. *Chest* 1999; 115:1500–1506.
55. Tanaka F, Muro K, Yamasaki S, Watanabe G, Shimada Y, Imamura M, Hitomi S, Wada H. Evaluation of tracheo-bronchial wall invasion using transbronchial ultrasonography (TBUS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 May;17(5):570-4.
56. Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 902–910.