

# Mediasten Lenf Nodları ve İnvaziv Tanı Yöntemleri

## Mediastinal Lymph Nodes and Invasive Diagnostic Methods

Dr. Esra ERTAN YAZAR, Dr. Mesut BAYRAKTAROĞLU

Istanbul Aydın Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

### ÖZET

Mediastinal lenfadenopatiler benign veya malign nedenli olabilirler. Benign nedenler sıklıkla granümatöz hastalıklar (en sık tüberküloz, sarkoidoz ve reaktif hiperplazi) iken, malign nedenlerin başında ise metastatik akciğer kanseri gelmektedir. Mediastinal lenf nodları görüntüleme yöntemleri, minimal invaziv işlemler (EBUS, EUS, EUS-B) ve invaziv (mediastinoskopi) işlemlerle değerlendirilebilirler. Günümüzde mediastinoskopi sıklıkla EBUS/EUS negatif KHDAK hastalarında küratif cerrahi öncesi yanlış negatif sonuçları dışlamak amacıyla kullanılmaktadır. Minimal invaziv endosonografik işlemler ise hem tanı hem de evrelemede sensitivite ve spesifitesi yüksek, güvenli ve tekrar edilebilir işlemler olmaları nedeniyle artan sıklıkta kullanılmaktadırlar.

**Anahtar Kelimeler:** Mediastinal lenf nodu, evreleme, EBUS.

### SUMMARY

Mediastinal lymphadenopathies may occur due to benign or malignant diseases. While most of the benign causes are granulomatous diseases (mostly tuberculosis, sarcoidosis and reactive hyperplasia) the leading malignant cause is metastatic lung cancer. Mediastinal lymph nodes can be evaluated by imaging methods, minimally invasive procedures (EBUS, EUS, EUS-B) and invasive (mediastinoscopy) procedures. Nowadays mediastinoscopy is usually used to exclude false-negative results before curative surgery in EBUS/EUS negative NSCLC patients. Minimally invasive endosonographic methods are used in increasing numbers as they have high sensitivity and specificity in both diagnosis and staging; and also they are safe and reproducible.

**Keywords:** Mediastinal lymph nodes, staging, EBUS.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Esra ERTAN YAZAR  
Istanbul Aydın Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul  
e-posta: esraertan76@yahoo.com  
DOI: 10.5152/gghs.2020.031

## GİRİŞ

Mediastinal lenfadenopatiler benign veya malign nedenli olabilirler. Benign nedenler mediastinal granüloamatöz hastalıklar (tüberküloz, fungal enfeksiyonlar, sarkoidoz, silikozis, Wegener granüloamatozisi), Castleman hastalığı, sistemik lupus eritematozis, infeksiyöz mononükleozis, reaktif lenf nodu hiperplazisi ve amiloidoz olarak sıralanabilir. En sık malign mediastinal lenfadenopati nedeni metastatik akciğer kanseridir. Diğer malign mediastinal lenfadenopati nedenleri ise akut myeloid lösemi, miyeloproliferatif neoplazmlar, lenfoid neoplazmlar (matür B hücreli neoplazmlar, Hodgkin lenfoma, matür T hücreli neoplazmlar, histiyositik veya dendritik neoplazmlar olarak sıralanabilir<sup>(1)</sup>). En sık malign mediastinal lenfadenopati nedeni olan akciğer kanseri, tüm dünyada kanser sebepli ölümler arasında birinci sırada gelmektedir ve beş yıllık sürvi %18 civarındadır<sup>(2)</sup>. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı verilerine göre ülkemizde akciğer kanseri sıklığı tüm kanserler arasında erkeklerde birinci sırada, kadınlarda beşinci sıradadır. Kansere bağlı ölümlerin %40'ı akciğer kanserlerine bağlıdır<sup>(3)</sup>. İnsidansı ve mortalitesi bu kadar yüksek olan akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinin doğru yapılması son derece kritiktir.

Operabl olduğu düşünülen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) vakalarında mediastinal lenf nodlarının ameliyat öncesi doğru evrenmesi ve yeniden evrenmesi hastaların prognozunu belirlemede çok önemlidir<sup>(4)</sup>. Doğru mediastinal evreleme hastaya en uygun tedavinin belirlenmesi yanında bazı durumlarda hastaya katkı sağlamayacak torakotomilerden de sakınılmasına yardımcı olur<sup>(5)</sup>. Lenf nodu örneklemeleri tedavi planlamasını yapmanın dışında prognozu tahmin etmek, tedavi sonuçlarını değerlendirmek, merkezler arası bilgi akışını kolaylaştırmak için de oldukça önemlidir.

## MEDİASTİNAL LENF NODLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Mediastinal lenf nodları BT, MR ve PET-BT gibi non-invaziv görüntüleme yöntemleriyle, bronkoskopi ve özefagoskopi aracılığıyla yapılan minimal invaziv yöntemlerle (EBUS, EUS, EUS-B) ve invaziv (cerrahi) yöntemlerle yapılmaktadır.

PET-BT tanı ve evrelemede oldukça önemli katkı sağlamakla birlikte enfeksiyöz ve inflamatuvar lezyonlarda yalancı pozitif olabileceği gibi karsinoid tümör, içi nekrozlu kaviter lezyon, 8 mm'nin altındaki lezyonlar ve bazı adenokarsinom vakalarında yalancı negatif sonuçlar verebilir<sup>(6)</sup>.

## Cerrahi Yöntemler

Mediastinal lenf nodu örneklemede cerrahi girişimler mediastinoskopi (servikal, video yardımcı, extended, anterior), mediastinotomi, VATS, video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA), transservikal mediastinal lenfadenektomi (TEMLA) ve skalen biopsi olarak sıralanabilir. Mediastinoskopi uzun yıllar boyunca KHDAK mediastinal lenf nodu değerlendirmesinde standart referans işlem olarak kabul edilmiştir<sup>(7)</sup>. Ancak yapılan çalışmalar genel anestezi gerektirmeyen endosonografik yöntemlerin mediastinoskopi ile karşılaştırıldığında tanısal açıdan aynı etkinlikte, komplikasyonlar açısından ise daha güvenli olduğunu göstermiş olup, artık birçok hastada bu minimal-invaziv işlemler öncelikli olarak tercih edilmektedir<sup>(8)</sup>. Günümüzde mediastinoskopi sıklıkla EBUS/EUS negatif hastalarda küratif cerrahi öncesi yanlış negatif sonuçları dışlamak amacıyla kullanılmaktadır<sup>(9)</sup>. Böylece cerrahi yöntemlerde sık olmamakla birlikte görülebilecek hemoraji, pnömotoraks, rekürren sinir paralizisi, yara yeri enfeksiyonu, trakeal hasar, özefagus perforasyonu, duktus torasikus yaralanması, mediasitinit ve aritmi gibi komplikasyonların gelişmesinden kaçınılmış olur.

Hem ACCP hem de ESTS rehberleri, minimal invaziv yöntemler olan EBUS/EUS-İA biyopsisini KHDAK evrelemesinde birinci basamak yöntem olarak önermektedir<sup>(10)</sup>.

## Minimal İnvaziv Yöntemler

Bronkoskopi işlemi sırasında ultrason rehberliği olmadan yapılan transbronşiyal iğne aspirasyonu yöntemiyle paratrakeal, subkarinal ve hiler lenf nodlarını örneklemek mümkün ise de sensitivitesi %40 civarındadır<sup>(11)</sup>. Bu nedenle ancak EBUS-İA yapma olanağı yok ise tercih edilmelidir.

**Endobronşiyal ultrason (EBUS):** Endobronşiyal ve transözefageal olarak endosonografik yöntemlerle mediastinal lenf nodlarını örneklemek mümkündür. Günümüzde radyal prob EBUS (rp-EBUS) ve konveks prob EBUS (cp-EBUS) olmak üzere iki tipi kullanılmaktadır. Rp-EBUS hava yolu duvarını ayrıntılı bir şekilde gösterebildiğinden bronş invazyonunu göstermekte ve fotodinamik yöntemlerle erken akciğer kanseri tanısında kullanılmaktadır. Biopsi alırken rp-EBUS probu çıkarılıp biopsi pensi çalışma kanalına sokulmak zorundadır. Görüntü eşliğinde gerçek zamanlı biyopsi alma imkanı vermediğinden mediastinal lenf nodu örneklemelerinde nadiren kullanılmaktadır<sup>(12)</sup>.

Cp-EBUS video bronkoskobun ucuna konveks olarak eklenmiş 1 cm uzunluğundaki ultrason probundan oluşan hibrit bir cihazdır. Ayrıca, Doppler modu kullanılarak kan damarları diğer dokulardan ayırtedilebilmektedir. En önemli avantajı gerçek zamanlı iğne aspirasyonu yapmaya imkan sağlamasıdır. Bronkoskopun geniş çapı nedeniyle segment bronş dallanmalarından daha distali örneklemek mümkün değildir.

Cp-EBUS ile sağ- sol üst paratrakeal (2R-2L istasyonları), retrotrakeal (3p istasyonu), sağ-sol alt paratrakeal (4R-4L istasyonları), sağ-sol hiler (10R-10L istasyonları), sağ-sol interlober (11R-11L istasyonları) ve subkarinal (7. istasyon) alandaki lenf nodları örneklenebilir. Ancak cp-EBUS ile periferik zon, prevas-küler, paraaortik, paraözefageyal, pulmoner ligament lenf bezlerine ulaşmak mümkün değildir<sup>(13)</sup>.

EBUS-TBİA örneklerinde alınan örneğin özelliklerini etkileyebilecek başlıca faktörler örnek elde edilmesi sırasında iğne boyutları, örnekleme sayısı; örneğin değerlendirilmesinde ise hasta başı değerlendirme ve materyal hazırlığı olarak sıralanabilir<sup>(14)</sup>. EBUS-TBİA'nın en önemli kısıtlılıkları olarak, iğne biyopsisi olması nedeniyle küçük miktarda biyopsi materyali sağlanması, bronkoskopistin deneyimine oldukça bağımlı olması sayılabilir. Küçük miktarda biyopsi materyali sağlanması sorununun her bir istasyonun en az üç kez örneklenmesi ile aşılabileceği belirtilmektedir<sup>(15)</sup>. Eğer moleküler ve genetik araştırmalar yapılacaksa birden fazla örnek alınması da önerilmektedir. Ayrıca, işlem sırasında patolojik incelemenin yapılabilmesi [rapid on-site cytopathological evaluation (ROSE)] yeterli doku alınıp alınmadığını belirlemek için faydalı olabilmektedir<sup>(16)</sup>. Hızlı hasta başı değerlendirme EBUS-TBİA ile elde edilen materyalin genetik değerlendirme başarısını %10 arttırmakta olup ileri invaziv işlem gerekliliğini ortadan kaldırmaya yardımcı olur<sup>(17)</sup>.

KHDAK tanılı hastalarda yalnızca ipsilateral pulmoner veya hiler lenf nodu tutulumu varlığında (N0/N1) radyolojik olarak normal mediasten olarak kabul edilen yani toraks BT'de 10mm'den büyük lenf nodu olmayan veya PET-BT'de mediasten tutulumu olmayan hastalarda primer tedavi seçeneği cerrahidir<sup>(18)</sup>. Ancak radyolojik olarak N0 olan hastaların yaklaşık %35'inde patolojik olarak (pN2) evreyi değiştirecek lenf nodu tutulumu saptandığı gösterilmiştir. Üstelik bu lenf nodları sıklıkla EBUS-TBİA ile kolaylıkla ulaşılabilen 4R ve 7 numaralı lenf nodlarıdır<sup>(19)</sup>. Bir meta-analizde EBUS-TBİA'nın hastaların %7.7'sinde radyolojik olarak saptanamayan N2/N3 tutulumu

saptadığı gösterilmiş olup, bu durum tüm radyolojik N0/N1 hastalara EBUS-TBİA yapılması gerekip gerekmediği sorusunu gündeme getirmektedir<sup>(20)</sup>.

Radyolojik olarak N2/N3 tutulumu olduğu düşünülen KHDAK hastalarında ise primer tedavi seçeneği ya kemoradyoterapi ya da ipsilateral lenf nodu tutulumu varlığında cerrahidir. Bu grupta mutlaka preoperatif lenf nodu değerlendirmesi yapılmakta olup bir metaanalize göre EBUS ve EUS ile yapılmakta olan örneklemelemlerin sensitivite ve spesifite oranları ise %100 civarındadır<sup>(21)</sup>.

Evre IIIA/N2 KHDAK hastalarında başarılı bir neoadjuvan kemoterapi sonrası mediastinal lenf nodu örnekleme sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir<sup>(22)</sup>. Ancak kemoterapi sonrası mediasten cerrahi örnekleme olasılığı mediastinal fibrosis veya yapışıklıklar gibi bazı nedenlerle teknik olarak zor olabilir. Endosonografik yöntemler bu hastaların yeniden mediastinal evrelemesinde başarıyla kullanılmaktadırlar. Bir meta-analizde endosonografik yöntemlerin bu hastaların yeniden evrelemesinde %67 sensitivite ve %99 spesifite ile etkin seçenekler olduğunu göstermiştir<sup>(23)</sup>.

Son yıllarda EBUS ile elastografinin ayırıcı tanıda birlikte kullanılmaya başlanması gelecek vaadeden bir gelişmedir. Elastografi teknolojisi, tümöral dokunun çevre dokudan hücresel ve vasküler olarak daha yoğun olmasına bağlı daha sert olmasına dayanır<sup>(24)</sup>. Bu yöntemde lenf nodları renklerine göre üç gruba ayrılır. Bunlar yoğun olarak mavi dışı (yeşil, sarı, kırmızı), kısmen mavi kısmen mavi dışı, yoğun olarak mavi şeklinde gruplar olup lenf nodu içerisinde mavi renk oranı arttıkça malignite olasılığı artmaktadır. Birinci grup (mavi dışındaki renkleri yoğun olarak içeren) lenf nodları %100 benign, üçüncü grup lenf nodları (yoğun olarak mavi renk içeren) %94.6 oranında malign olarak saptanmışlardır<sup>(25)</sup>. Elastografi ile hem şüpheli lenf nodları değerlendirilebilir hem de heterojen lenf nodlarının içerisinde mavi alanlar tespit edilerek, EBUS-TBİA yapılacak bölümler saptanabilir. Gelecekte, EBUS ve elastografi teknolojisindeki gelişmeler, tüm KHDAK olgularında 5 mm'den küçük boyuttaki lenf nodlarının dahi değerlendirilip, şüpheli istasyonların örnekleme yapılmasını sağlayarak hastaların gereksiz akciğer cerrahisine gitmelerinin önüne geçecek gibi görünmektedir<sup>(26)</sup>.

**Transözefageal ultrason (EUS):** EUS, gastrointestinal sistemi hastalıkları için kullanılan ve EBUS'a benzeyen ancak ondan çap ve boy olarak daha büyük olan bir cihazla, transözefageyal yolla yapılan

bir incelemidir. EUS ile de iğne biyopsisi (EUS- İAB) yapılabilmektedir. Temel olarak gastrik ve özefagus tümörlerinin tanısı için geliştirilmiştir. Ancak özefagus yoluyla subkarinal<sup>(7)</sup>, paratrakeal (2R, 2L, 4R, 4L), retrotrakeal (3p), paraözefagiyal<sup>(6)</sup> ve pulmoner ligaman<sup>(9)</sup> lenf bezleri görüntülenebilmektedir. Ayrıca, karaciğer sol lobu, sol adrenal bez ve çölyak lenf bezleri de EUS ile değerlendirilebilir ve metastaz düşünülen lezyonlardan biyopsi yapılabilir. EUS ile mediasten, büyük damar ve özefagus invazyonları saptanabilir. Akciğer kanseri tanısı ve evrelemesinde tek başına kullanıldığında havayolu değerlendirmesi ve primer tümör değerlendirmesi yapamaması, hiler, interlober bezleri görüntüleyememesi ise en önemli dezavantajlarıdır<sup>(27)</sup>.

Evreleme konusunda EUS-İA ile EBUS-TBİA'yı karşılaştıran bir çalışmada EUS-İAB duyarlılığı %87 EBUS-TBİA'nın duyarlılığı ise %91 olarak bulunmuştur (p< 0.05). Bir meta analizde EUS-İA duyarlılığı %89 (%45-100 arasında), negatif kestirim değeri %86 (%68-100 arasında) olarak bildirilmiştir. Meta-analize alınan çalışmaların sonuçları arasındaki farklılık merkezlerin deneyim farklılıkları ve heterojen hasta grupları olması ile açıklanmaktadır<sup>(40)</sup>. EBUS ve EUS yöntemlerinin mediastinal lenf nodu değerlendirmelerindeki spesifitesi yüksek olmakla birlikte tek başlarına yapıldıklarında bazı lenf nodlarını gözden kaçırma ihtimalleri mevcuttur. Wallace ve ark. yaptıkları bir çalışmada sadece EBUS ile EBUS-TBİA + EUS-İA birlikte yapıldığında malign mediastinal lenf bezlerinde duyarlılık sırasıyla %69-93 ve negatif kestirim değeri %88-%97 olarak saptanmıştır<sup>(28)</sup>. Her iki yöntemin kombinasyonu daha kapsamlı bir mediasten değerlendirmesi şansı sunmaktadır. EBUS pretrakeal ve paratrakeal alanlara, EUS ise inferior mediasten, sol paratrakeal alan, sol adrenal bez ve bazen de aortopulmoner alandaki lenf nodlarına ulaşmayı sağlar<sup>(29)</sup>. Her iki yöntemin birlikte kullanımı ulaşılacak istasyon sayısını artırarak tanısal oranı arttırmaktadır. EBUS transtrakeal yol ile göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi uzmanları tarafından, EUS transözefageal yol ile sıklıkla gastroenteroloji uzmanları tarafından yapılmaktadır. Transözefageal EUS-İA EBUS skopu ile (EUS-B) yapılarak iki ayrı cihaz ve uzman gereksiniminden kurtulmak da mümkündür. Yakın tarihli yayınlarda göğüs hastalıkları uzmanları tarafından EBUS-İA ile EUS-B-İA'nın güvenli bir şekilde kombine edildiği ve bu şekilde tanı olasılığının arttığı gösterilmiştir<sup>(30)</sup>. EBUS ve EUS yöntemlerinin kombinasyonunun bir meta-analizde sensitiviteyi %80'den %91'e yükselttiği gösterilmiştir<sup>(31)</sup>. Birkaç

meta-analize göre EBUS'a EUS eklenmesi sensitiviteyi %12, EUS işlemine EBUS eklenmesi ise sensitiviteyi %22 arttırmıştır<sup>(32)</sup>.

EUS ve EBUS işlemleri oldukça güvenli işlemler olarak kabul edilmektedir. Yüz doksan çalışmayı (hasta sayısı 16.181) içeren bir sistematik derlemede EUS-İA veya EBUS-TBİA yapılan hastalarda ciddi komplikasyon (pnömotoraks, pnömomediastinim, özefagus perforasyonu, kanama, enfeksiyon, özefagus fistül gelişimi) oranı %0.14, basit komplikasyon oranı %0.22 olarak bulunmuştur. Ciddi komplikasyon oranı EUS- İAB'de %0.3, EBUS-TBİA'de %0.05'tir. En fazla görülen ciddi komplikasyon %0.07 oranıyla enfeksiyon olarak saptanmıştır. Enfeksiyon daha çok kistik mediastinal lezyonlarda ve sarkoidoz olgularında görülmüştür<sup>(33)</sup>.

Sonuç olarak KHDAK hastalarında endosonografik işlemler klinik ve radyolojik olarak N0/N1, N2/N3 veya neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evrelemede ilk tercih edilen yöntemler haline gelmişlerdir. Bu yöntemler hem tanı hem de evrelemede sensitivite ve spesifitesi yüksek, güvenli ve tekrar edilebilirlerdir. Daha kapsamlı bir değerlendirme için EBUS-İA işlemi EUS-B/EUS- İA işlemleriyle kombine edilebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Uzun K. Benign ve malign mediastinal lenf nodları. *J Pulm Med* 2013; 6: 66-70.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2016*. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri*. Ankara; 2019.
4. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3: 225-33.
5. Sehgal I, Agarwal R, Dhooria S, Prasad K, Aggarwal A. Role of EBUS TBNA in Staging of Lung Cancer: A Clinician's Perspective. *J Cytol* 2019; 36: 61-4.
6. Sivapalan P, Naur T.M, Colella S, et al. Impact of EBUS-TBNA on PET-CT imaging of mediastinal nodes. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2017; 24: 188-92.
7. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. *NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016*. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 255-64.
8. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Endosonography versus mediastinoscopy in mediastinal staging of lung cancer: Systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1747-55.
9. Bousema JE, Dijkgraaf MGW, Papen-Botterhuis NE, et al. Mediastinal staging of non-small cell lung cancer by endobronchial and endoscopic ultrasonography with or without

- additional surgical mediastinoscopy (MEDIASTriAL): Study protocol of a multicenter randomised controlled trial. BMC Surg* 2018; 18: 27.
10. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. *Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and 15. management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest* 2013; 143: e211-50.
  11. Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. *Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Thorax* 2005; 60: 949.
  12. Erer F. *Akciğer kanseri tanısında endoskopik yöntemler. Nucl Med Semin* 2018; 4: 18-25.
  13. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. *The IASLC lung cancer staging project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol* 2009; 4: 568-7.
  14. *CHEST Guidelines and Consensus Statements, CHEST Guideline and Expert Panel Report Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration* CHEST 2016; 149: 816-35.
  15. Van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, et al. *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; 88: 500-17.
  16. Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. *Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing lung cancer: A randomized study. Respiration* 2013; 85: 486-92.
  17. Trisolini R, A Cancellieri, C Tinelli et al. *Randomized trial of EBUS-TBNA with and without rapid on-site evaluation for lung cancer genotyping. CHEST* 2015; 148: 1430-7.
  18. Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W, et al. *ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: Locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol* 2015; 26: 1573-88.
  19. Gomez-Caro A, Garcia S, Reguart N, et al. *Incidence of occult mediastinal node involvement in cN0 non-small-cell lung cancer patients after negative uptake of positron emission tomography/computer tomography scan. Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 1168-74.
  20. Leong TL, Loveland PM, Gorelik A, Irving L, Steinfort DP. *Preoperative staging by EBUS in cN0/N1 lung cancer: Systematic review and meta-analysis. J Bronchology Interv Pulmonol.* 2018.
  21. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer* 2009; 45: 1389-96.
  22. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. *Non-small cell lung cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 504-35.
  23. Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. *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.
  24. Ma H, An Z, Xia P, et al. *Semi-quantitative analysis of EBUS elastography as a feasible approach in diagnosing mediastinal and hilar lymph nodes of lung cancer patients. Scientific Reports* 2018; 8: 3571 doi:10.1038/s41598-018-22006-4.
  25. Izumo T, Sasada S, Chavez C, et al. *Endobronchial ultrasound elastography in the diagnosis of mediastinal and hilar lymph nodes. Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 956-62.
  26. Yıldırım BZ, Özgül MA. *Minimal invaziv mediastinal evreleme araçları; EBUS, EUS, EUS-B. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2018; 6: 34-8.
  27. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. *The IASLC lung cancer staging project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol* 2009; 4: 568-7.
  28. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, et al. *Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. JAMA* 2008; 299: 540-6.
  29. Mehta RM, Biraris PR, Pattabhiraman V, et al. *Defining expanded areas in EBUS sampling: EBUS guided trans- and intra-pulmonary artery needle aspiration, with review of transvascular EBUS. Clin Respir J* 2018; 12: 1958-63.
  30. Wimalawaran H, Farmer MW, Irving LB, et al. *Pulmonologist-performed transoesophageal sampling for lung cancer staging using an endobronchial ultrasound video bronchoscope: An Australian experience. Intern Med J* 2017; 47: 205-10.
  31. Dhooria S, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Agarwal R. *Utility and safety of endoscopic ultrasound with bronchoscope-guided fine-needle aspiration in mediastinal lymph node sampling: A systematic review and meta-analysis. Respir Care.* 2015; 60: 1040-50.
  32. Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF, Spijker R, Bossuyt PM, Annema JT. *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: 960-8.
  33. Von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. *Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): A systematic review. Respiration* 2014; 87: 343-51.