

LINEE GUIDA SULLA STADIAZIONE ECOENDOSCOPICA DEL MEDIASTINO NEL CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE

Società Scientifiche proponenti

AIPO-ITS
(Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri);
SIP-IRS
(Società Italiana di Pneumologia);
SICT
(Società Italiana di Chirurgia Toracica).



in collaborazione con le Società Scientifiche

AIOM
(Associazione Italiana Oncologia Medica);
SIAARTI
(Società Italiana Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva);
SIAPEC-IAP
(Società Italiana di Anatomia Patologica e
Citologia diagnostica - Divisione Italiana della I.A.P.);
SIRM
(Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica);
WALCE
(Women Against Lung Cancer in Europe).



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 18 luglio 2025

Comitato tecnico scientifico

Sara Tomassetti	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Professore Associato di Malattie dell'Apparato Respiratorio – Università di Firenze Responsabile della SOD di Pneumologia Interventistica Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze
Roberto Crisci	Specialista in Chirurgia Toracica Professore Ordinario di Chirurgia Toracica Università dell'Aquila, L'Aquila
Paolo Carlucci	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Dirigente Medico U.O.C. Pneumologia ASST Santi Paolo e Carlo – Ospedale San Paolo Polo Universitario, Milano

Panel di esperti

Sara Tomassetti Chair	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Professore Associato di Malattia dell'Apparato Respiratorio – Università di Firenze Responsabile dell'Unità di Pneumologia Interventistica Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze
Roberto Crisci Co-Chair	Specialista in Chirurgia Toracica Professore ordinario di Chirurgia Toracica Università dell'Aquila, L'Aquila
Paolo Carlucci Co-Chair	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Dirigente Medico U.O.C. Pneumologia ASST Santi Paolo e Carlo – Ospedale San Paolo Polo Universitario, Milano
Maria Majori	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Direttore U.O.C. Pneumologia ed Endoscopia Toracica Dipartimento Cardio-Toracico-Vascolare Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma
Alberto Terminella	Specialista in Chirurgia Toracica Direttore UOC Chirurgia Toracica AOU Policlinico G. Rodolino e San Marco di Catania
Angela De Palma	Specialista in Chirurgia Toracica Professore Associato di Chirurgia Toracica Direttore dell'Unità e Sezione di Chirurgia Toracica Direttore della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Toracica Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e dell'Area Ionica Università degli Studi di Bari "Aldo Moro" Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, Bari

Daniele Forcella	Specialista in Chirurgia Toracica Dirigente Medico UOC Chirurgia Toracica e Direzione Scientifica – IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena – Roma
Lorenzo Corbetta	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Professore Associato di Malattia dell'Apparato Respiratorio – Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università di Firenze Direttore Programma di Formazione in Pneumologia Interventistica Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi – Firenze
Luigi Bortolotti	Specialista in Chirurgia Toracica Responsabile U.O. Chirurgia Toracica Humanitas Gavazzeni, Bergamo
Venerino Poletti	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Professore Straordinario Università di Bologna Professore Onorario Università di Aarhus, Danimarca Direttore Dipartimento Medicine Specialistiche ASL Romagna, Ospedale Morgagni, Forlì
Rocco Trisolini	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Prof. Associato di Malattie Apparato Respiratorio Università Cattolica del Sacro Cuore Direttore Unità Operativa Complessa Pneumologia Interventistica Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma
Piero Candoli	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Direttore UOC Pneumologia Interventistica Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna-IRCCS Policlinico Sant'Orsola-Malpighi Prof. a contratto Master di II° Livello in Pneumologia Interventistica Università di Firenze
Serena Conforti	Specialista in Chirurgia Toracica Responsabile S.S. Chirurgia Endoscopica del Torace S.C. Chirurgia Toracica Dipartimento Cardioracovascolare ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
Emanuela Barisione	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Direttore UOC Pneumologia Interventistica IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Alessandro Fois	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Professore Ordinario di Pneumologia – Direttore USD di Pneumologia Interventistica Università degli studi di Sassari
Elena Giovanna Bignami	Professore Associato – Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università di Parma Direttore della struttura complessa di 2° Anestesia e rianimazione del Dipartimento ad attività integrata chirurgico generale e specialistico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Stefano Gasparini	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Già Professore Ordinario di Malattie Apparato Respiratorio Università Politecnica delle Marche Consulente IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano Presidente WABIP - World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology
Angelo Delmonte	Specialista in Oncologia Responsabile SSD di Patologia Toracica Responsabile Unità Clinica Studi di Fase I Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori" – IRCCS, Meldola (FC)
Luisella Righi	Specialista in Anatomia Patologica Professore Associato di Anatomia Patologica Università di Torino, Dipartimento di Oncologia, Dirigente Medico presso la SCU di Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)
Michele Mondoni	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Professore Associato di Malattie dell'Apparato Respiratorio - Dipartimento di Scienze della salute Università degli Studi di Milano Direttore SC Pneumologia - ASST Santi Paolo e Carlo di Milano
Nicola Sverzellati	Professore Associato – Dipartimento di Medicina e Chirurgia Direttore della Scuola di Specializzazione di Radiodiagnostica Università di Parma, Parma
Lina Zuccatosta	Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Direttore Unità Operativa Complessa di Pneumologia Interventistica Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Antonio Cardarelli", Napoli
Enrica Capelletto	Rappresentante dei pazienti. Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio Dirigente Medico presso S.S.D. Oncologia Toracica A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO) Dipartimento di Oncologia - Università di Torino
Paola Cavallo	Rappresentante dei pazienti.
Cristina Destro	Rappresentante dei pazienti.

Gruppo di lavoro metodologico

Silvia Minozzi	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano Valutazione e sintesi delle evidenze
Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano Valutazione e sintesi delle evidenze

Marien Gonzalez Lorenzo Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano
Valutazione e sintesi delle evidenze

Revisori esterni indipendenti

Lucio Michieletto Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio
Direttore Unità Operativa Complessa di Pneumologia
ULSS3 Serenissima – Ospedale di Mestre, Mestre VE

Alessandro Specialista in Chirurgia Toracica
Gonfiotti Professore Associato di Chirurgia toracica
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Università degli studi Firenze

Mario Salio Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio
Direttore S.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio
A.O.N. SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

Finanziamento

Il Progetto è stato finanziato da AIPO-ITS (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri), SIP-IRS (Società Italiana di Pneumologia) e SICT (Società Italiana di Chirurgia Toracica).

Ringraziamenti

Si ringrazia la Dott.ssa Maria Barbagallo, Specialista in Anestesia e Rianimazione, Dirigente medico RSS Terapia Intensiva Post-Operatoria presso Unità Operativa 2 Anestesia Rianimazione, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Parma, per il prezioso supporto nella elaborazione del paragrafo sulla sedazione.

Si ringrazia la Segreteria Tecnica di AIPO – ITS / ETS, AIPO Ricerche nel suo complesso ed in particolare nella persona di Claudia Diana.

Indice

1. Introduzione su endosonografia per la stadiazione linfonodale in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC).....	9
2. Scopo e obiettivi della linea guida.....	12
3. Metodi.....	15
4. Elenco raccomandazioni.....	18
5. Quesiti clinici affrontati dalla linea guida	
• L'endosonografia mediastinica per la stadiazione del carcinoma polmonare non a piccole cellule diagnosticato o sospetto, con stadi clinici N1, N2 o N3 alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC -Sintesi narrativa della letteratura.....	20
• PICO 1 - L'endosonografia per il profiling molecolare (sequenziamento e test PD-L1) in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o avanzato.....	23
• PICO 2 - Il campionamento ecoendoscopico sistematico rispetto a quello mirato per la stadiazione dei linfonodi mediastinici e ilari nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto con stadi clinici N1 o N2 alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC	34
• PICO 3 - L'endosonografia per la stadiazione linfonodale ilare e mediastinica nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto senza coinvolgimento mediastinico e ilare alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC (cN0).....	47
• PICO 4 - L'endosonografia come tecnica di campionamento della ghiandola surrenalica sinistra in caso di sospetto coinvolgimento alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC.....	63
• Il restaging ecoendoscopico del mediastino dopo terapia neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico -Sintesi narrativa della letteratura	75
• La metodica ROSE (<i>rapid on-site evaluation</i>) -Sintesi narrativa della letteratura	81

• La gestione dei pazienti in terapia con anticoagulanti o antiaggreganti -Sintesi narrativa della letteratura	86
• La sedazione per l'esecuzione dell'endosonografia mediastinica -Sintesi narrativa della letteratura	90
6. Revisione esterna.....	99
7. Applicabilità.....	99
8. Aggiornamento.....	100
9. Indipendenza editoriale e dichiarazioni dei conflitti di interesse	100

Appendici

A. Evidence to Decision Framework (EtD); Strategie di ricerca e PRISMA flow PICO 1.....	101
B. EtD; Strategie di ricerca e PRISMA flow PICO 2.....	149
C. EtD; Strategie di ricerca e PRISMA flow PICO 3.....	229
D. EtD; Strategie di ricerca e PRISMA flow PICO 4.....	293
E. Revisione esterna.....	331
F. Conflitti di interesse.....	336
G. Altre dichiarazioni.....	337

1. Introduzione e rationale: L'endosonografia per la stadiazione

linfonodale del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Tra le neoplasie il cancro al polmone è la principale causa di morte a livello globale. La stadiazione del cancro del polmone ha un ruolo centrale nella pianificazione del trattamento chirurgico o oncologico. La chirurgia è raccomandata nel carcinoma polmonare localizzato. Ove la presenza di metastasi linfonodali mediastiniche ipsilaterali (N2), controlaterali (N3) o di malattia avanzata limitano il ruolo della chirurgia, trovano un ruolo le terapie mirate, la chemioterapia, e la radioterapia (Linee guida AIOM 2021; NCCN guidelines v5.2024).

L'imaging resta obbligatorio per stadare clinicamente il cancro del polmone. La tomografia computerizzata (TC) e la tomografia a emissione di positroni (PET) sono utili per studiare la lesione polmonare primaria, il mediastino e per identificare sedi di sospette metastasi. Tuttavia, data la precisione non ottimale delle tecniche di imaging, per confermare o escludere metastasi linfonodali mediastiniche, le tecniche di campionamento mediastinico devono essere utilizzate sia per ottenere tessuto per la diagnosi che per la caratterizzazione molecolare del cancro del polmone (Vilmann et al., 2015; Linee guida AIOM 2021; NCCN guidelines v5.2024).

Questo documento esplora il ruolo attuale dell'ecoendoscopia mediastinica transbronchiale (EBUS – *Endo Bronchial UltraSonography*), dell' agoaspirato transbronchiale ecoguidato (EBUS-TBNA *Trans Bronchial Needle Aspiration*) e dell'agoaspirato transesofageo (attraverso la via esofagea) ecoendoscopico utilizzando l'EBUS (EUS-b-FNA *Endoscopic UltraSonography – with bronchoscope – Fine Needle Aspiration*) e l'ecoendoscopia gastrointestinale (EUS-FNA) per la diagnosi e la stadiazione del tumore polmonare con interessamento mediastinico. La definizione e stadiazione del mediastino si basa sull'ottava edizione del TNM, la mappa linfonodale utilizzata è quella della IASLC (Rusch et al., 2009; Asamura et al., 2015). Dopo la loro introduzione le tecniche ecoendoscopiche sono diventate rapidamente uno strumento indispensabile. L'EBUS-TBNA consente di campionare linfadenopatie mediastiniche e masse polmonari adiacenti alle grandi vie aeree con un'accuratezza diagnostica superiore al TBNA convenzionale (cTBNA, condotto senza guida ecografica), ed un profilo costo-sicurezza superiore alla chirurgia (mediastinoscopia e chirurgia toracica videoassistita) (Vilmann et al., 2015; Centikaya et al., 2014; Zuccatosta et al., 2023; Bonifazi et al., 2017; Herth et al., 2006).

L'approccio ecoendoscopico transesofageo (EUS o EUS-b) consente di estendere il numero di stazioni linfonodali mediastiniche accessibili per il prelievo. EBUS-TBNA può campionare le stazioni paratracheali superiori e inferiori su entrambi i lati (stazioni 2 e 4), sottocarenali (stazione 7), ilari su entrambi i lati (stazione 10) e interlobari su entrambi i lati (stazioni 11 e 12). L'EUS-b-FNA consente l'accesso paratracheale sinistro (stazioni 2L e 4L), prevertebrale (stazione 3P), sottocarenale (stazione 7), para-esofageo (stazione 8) e legamento polmonare (stazione 9). Queste tecniche ecoendoscopiche, singole o in associazione, sono indicate per campionare lesioni mediastiniche adiacenti all'albero tracheo-bronchiale o all'esofago e vengono utilizzate quando non è possibile un approccio biotico meno invasivo (Vilmann et al., 2015; Linee guida AIOM 2021; NCCN guidelines v5.2024).

Bibliografia

- Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu YL, Zielinski M, Ball D, Rami-Porta R; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Dec;10(12):1675-84.
- Bonifazi M, Tramacere I, Zuccatosta L, Mei F, Sediari M, Paonessa MC, Gasparini S. Conventional versus Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for the Diagnosis of Hilar/Mediastinal Lymph Adenopathies: A Randomized Controlled Trial. *Respiration.* 2017;94(2):216-223.
- Cetinkaya E, Ozgöl MA, Tutar N, Ozgöl G, Cam E, Bilaçeroğlu S. The diagnostic utility of real-time EBUS-TBNA for hilar and mediastinal lymph nodes in conventional TBNA negative patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20(2):106-12.
- Herth FJ, Rabe KF, Gasparini S, Annema JT. Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions. *Eur Respir J.* 2006 Dec;28(6):1264-75.

Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, 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;4:568–77.

Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, Herth FJ, Larghi A, Vazquez-Sequeiros E, Hassan C, Crombag L, Korevaar DA, Konge L, Annema JT. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J*. 2015 Jul;46(1):40-60.

Zuccatosta L, Mei F, Bonifazi M, Gasparini S. Historical eye: from traditional to endobronchial ultrasound-guided needle aspiration and beyond. *Curr Opin Pulm Med*. 2023 Jan 1;29(1):3-10.

2. Scopo e obiettivi della linea guida

Le finalità delle raccomandazioni sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sulle migliori prove di efficacia per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori e per i singoli operatori sanitari.

Gli utilizzatori target della linea guida sono medici pneumologi, chirurghi toracici, oncologi, anestesisti, internisti e radioterapisti.

Quali interventi affronta questo documento

L’esigenza di elaborare delle linee guida congiunte tra AIPO-ITS, SIP-IRS, SICT, AIOM, SIAARTI, SIAPEC, SIRM e WALCE inerenti all’impiego delle procedure ecoendoscopiche (EBUS, EUS-b e EUS) nella stadiazione mediastinica del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) nasce dalla necessità di aggiornare le linee guida internazionali con le più recenti evidenze della letteratura, declinandole nella realtà nazionale.

La stadiazione mediastinica, fondamentale per la corretta stadiazione e terapia dei pazienti affetti da NSCLC, trova nelle procedure ecoendoscopiche il gold standard diagnostico, riservando alle procedure chirurgiche una indicazione ancillare in casi selezionati (Ettinger et al., 2022; Bousema et al., 2023; Labarca et al., 2018; Zhao et al., 2022). Il TNM 9° edizione darà ancora maggiore rilievo alla stadiazione mediastinica ecoendoscopica nella definizione dell’N2 con coinvolgimento di singola stazione (N2a) o di stazione multipla (N2b) (Detterbeck et al., 2024). La possibilità di ottenere dei prelievi adeguati al profiling completo della malattia, esigenza ormai assoluta nella corretta gestione dei pazienti, rende le procedure ecoendoscopiche fondamentali anche in caso di malattia avanzata o localmente avanzata (Hendriks et al., 2023; Passiglia et al., 2020). Le presenti linee guida analizzano quegli ambiti in cui il corretto approccio diagnostico ecoendoscopico risulta ad oggi maggiormente controverso.

Le raccomandazioni delle presenti linee guida, avvallate da WALCE in rappresentanza dei pazienti affetti da tumore del polmone, sono volte a creare una maggior equità, per permettere il miglior percorso diagnostico-terapeutico su tutto il territorio nazionale.

Bibliografia

- Bousema JE, Dijkgraaf MGW, van der Heijden EHF, Verhagen AFTM, Annema JT, van den Broek FJC; MEDIASTriAL study group. Endosonography With or Without Confirmatory Mediastinoscopy for Resectable Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 1;41(22):3805-3815.
- Detterbeck FC, Woodard GA, Bader AS, Dacic S, Grant MJ, Park HS, Tanoue LT. The Proposed 9th Edition TNM Classification of Lung Cancer Chest. 2024 Jun 15:S0012-3692(24)00706-2.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp M, Dilling TJ, Dowell J, Gettinger S, Grotz TE, Gubens MA, Hegde A, Lackner RP, Lanuti M, Lin J, Loo BW, Lovly CM, Maldonado F, Massarelli E, Morgensztern D, Ng T, Otterson GA, Pacheco JM, Patel SP, Riely GJ, Riess J, Schild SE, Shapiro TA, Singh AP, Stevenson J, Tam A, Tanvetyanon T, Yanagawa J, Yang SC, Yau E, Gregory K, Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 May;20(5):497-530.
- Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Apr;34(4):339-357.
- Labarca G, Folch E, Jantz M, Mehta HJ, Majid A, Fernandez-Bussy S. 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 Oct;15(10):1205-1216.
- Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Pilotto S, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S. Diagnosis and treatment of early and locally

advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Apr;148:102862.

Zhao JJ, Chan HP, Soon YY, Huang Y, Soo RA, Kee ACL. A systematic review and meta-analysis of the adequacy of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration for next-generation sequencing in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2022 Apr;166:17-26.

3. Metodi

Sviluppo del quesito clinico

I quesiti affrontati in questa Linea guida sono stati formulati dal Panel seguendo l'acronimo **PICO** (**Popolazione, Intervento, Confronto e Outcome**) e affrontati con il metodo GRADE (Guyatt et al. 2011, Guyatt et al. 2008).

Il Panel ha individuato gli esiti di interesse stabilendone l'importanza mediante votazione:

- esiti importanti ed essenziali (anche indicati come “critici”);
- esiti importanti ma non essenziali;
- esiti non importanti

secondo i criteri riportati in **Tabella 1**. In questa fase sono stati individuati sia gli esiti desiderabili sia quelli indesiderabili.

Tabella 1 – Classificazione degli esiti proposta dal metodo GRADE		
Punteggio (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
da 7 a 9	esiti critici	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: SÌ
da 4 a 6	esiti importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: NO
da 1 a 3	esiti non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Ricerca bibliografica e selezione della letteratura

È stata sviluppata una ricerca bibliografica *ad hoc* (ultimo aggiornamento 8 aprile 2025), volta a individuare: 1) le revisioni sistematiche o gli studi primari relativi alla accuratezza diagnostica della endosonografia, 2) gli studi sui costi e la valutazione costo-efficacia, 3) gli studi relativi ai valori e preferenze dei pazienti, alla accettabilità, fattibilità ed equità dei trattamenti.

Qualora la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti fosse assente, il rappresentante dei pazienti, insieme al resto del panel, esprimeva la sua opinione.

Valutazione della qualità delle prove

Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di distorsione, imprecisione, inconsistenza, mancanza di generalizzabilità, distorsione di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa), come riportato in **Tabella 2**.

Tabella 2 – Graduazione della certezza delle prove		
Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	Risultati poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	Dati esaminati totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

Sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni

Il gruppo metodologico ha riassunto le prove di efficacia e sicurezza degli interventi in tabelle sinottiche che riportano le caratteristiche generali dello studio, la sintesi degli effetti con l'indicazione della loro entità e la certezza delle prove. Le tabelle includono gli esiti valutati come "critici" o "importanti".

Per la formulazione delle raccomandazioni e l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole), il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD) (Alonso-Coello et al., 2016). Secondo questo metodo, le raccomandazioni possono essere espresse come "forti" o "condizionate" (a favore o a sfavore), mediante espressioni standard quali:

- Il panel raccomanda di utilizzare (raccomandazione "forte a favore")
- Il panel suggerisce di utilizzare (raccomandazione "condizionata a favore")
- Il panel suggerisce di non utilizzare (raccomandazione "condizionata a sfavore")
- Il panel raccomanda di non utilizzare (raccomandazione "forte a sfavore").

Infine, il panel ha fornito le giustificazioni per le raccomandazioni finali, includendo rilevanti considerazioni sull'implementazione, sugli indicatori di monitoraggio e valutazione e sulle priorità per la ricerca.

Per alcuni argomenti affrontati dalla linea guida, il panel non ha ritenuto opportuno effettuare una ricerca sistematica della letteratura e applicare la metodologia GRADE, o perché l'argomento era già stato trattato in modo esaustivo da altre Linee Guida internazionali, o perché ha ritenuto che non vi fossero dati della letteratura scientifica internazionale sufficienti per giungere a formulare raccomandazioni specifiche. Per questi argomenti sono state effettuate revisioni narrative e una sintesi commentata delle migliori evidenze o di altre linee guida senza formulare raccomandazioni.

Bibliografia

Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S,

Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group.

GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well-informed healthcare choices: 1. Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y,

Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J*

Clin Epidemiol. 2011;64(4):395-400.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE

Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.

4. Elenco raccomandazioni

PICO 1 - L'endosonografia è raccomandata per il profiling molecolare (sequenziamento genico e test PD-L1) su campioni provenienti da lesioni polmonari o linfonodali in pazienti con NSCLC localmente avanzato o avanzato?

Raccomandazione clinica: Il panel raccomanda di utilizzare l'endosonografia per la profilazione molecolare in pazienti con NSCLC avanzato o localmente avanzato

Certezza nelle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

PICO 2 - È opportuno preferire il campionamento sistematico rispetto a quello mirato mediante endosonografia per la stadiazione dei linfonodi mediastinici e ilari nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto con stadi clinici N1 o N2 alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC (cN1-N2)?

Raccomandazione clinica: Il panel suggerisce di utilizzare l'endosonografia per mezzo di EBUS-TBNA e/o EUS (b)-FNA con un approccio sistematico per la stadiazione mediastinica e ilare di pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto con cN1 o cN2 a TAC e/o 18F-FDG PET-TAC.

Certezza nelle prove: bassa

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

PICO 3 - L'endosonografia per la stadiazione linfonodale ilare e mediastinica è raccomandata nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto senza coinvolgimento mediastinico e ilare alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC (cN0)?

Raccomandazione clinica: Il panel suggerisce di utilizzare l'endosonografia per mezzo di EBUS-TBNA e/o EUS (b)-FNA per la stadiazione mediastinica e ilare in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto con cN0 a TAC e/o 18F-FDG PET-TAC ed aumentato rischio di metastasi mediastiniche occulte N2-N3.

Certezza nelle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

PICO 4 - L'endosonografia come tecnica di campionamento della ghiandola surrenale sinistra è raccomandata quando se ne sospetta un coinvolgimento alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC?

Raccomandazione clinica: Il panel raccomanda di utilizzare l'endosonografia transesofagea (EUS o EUS-b) e agoaspirazione (FNA) per il campionamento della ghiandola surrenale sinistra in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto e risultati positivi alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC per coinvolgimento surrenalico sinistro.

Certeza nelle prove: moderata

Forza della raccomandazione: forte a favore

5. Quesiti clinici affrontati dalla linea guida

L'endosonografia mediastinica per la stadiazione del carcinoma polmonare NSCLC diagnosticato o sospetto, con stadi clinici N1, N2, N3 alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC.

È indicata l'endosonografia mediastinica per la stadiazione del carcinoma polmonare non a piccole cellule diagnosticato o sospetto, con stadi clinici N1, N2, N3 alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC?

Sintesi narrativa della letteratura

Tutte le linee guida internazionali ad oggi pubblicate raccomandano l'uso dell'endosonografia come procedura iniziale nei pazienti con carcinoma polmonare NSCLC sospetto o accertato e con linfonodi mediastinici e/o ilari anomali alla tomografia computerizzata (CT) e/o alla tomografia a emissione di positroni (PET), in assenza di un sito più facilmente accessibile (ad esempio linfonodi superficiali o lesioni sottocutanee) (Silvestri et al., 2013; Darling et al., 2011; NICE 2024: Lung cancer; Vilmann et al., 2015). Le linee guida ESGE/ERS/ESTS raccomandano l'endosonografia rispetto alla chirurgia in questi casi (raccomandazione di grado A) e una successiva stadiazione chirurgica solo quando l'endosonografia è negativa per neoplasia (raccomandazione di grado B) (Vilmann et al., 2015). Il valore predittivo positivo e il valore predittivo negativo della PET-TAC con 18F-FDG sono rispettivamente del 64% (IC 95%, 43–80%) e del 95% (IC 95%, 90–98%) (Darling et al., 2011). I falsi positivi alla 18F-FDG PET -TAC possono essere spiegati dalla bassa specificità del 18F-FDG PET-TAC che può essere positiva anche in condizioni infiammatorie (Darling et al, 2011; Mehta et al., 2019). Il valore predittivo della PET varia in relazione alle dimensioni dei linfonodi, con un'accuratezza diagnostica minore per linfonodi di diametro inferiore ai 7-10 mm, quindi il rischio di falsi negativi aumenta nei linfonodi più piccoli influenzando la probabilità post test di metastasi mediastiniche (Silvestri et al, 20013) La stadiazione linfonodale ecoendoscopica dei linfonodi positivi all'imaging pretrattamento risulta fondamentale per ridurre il rischio di sovrastadiazione, che avrebbe come conseguenza trattamenti inappropriati con esiti peggiori (Farjah et al., 2019). La sensibilità della stadiazione ecoendoscopica del mediastino con EBUS/EUS è paragonabile a quella della mediastinoscopia, circa dell'85% (Annema et al., 2010; Vilmann et al., 2015). Nei pazienti con imaging mediastinico positivo ed EBUS negativo, la probabilità post-test di metastasi linfonodali è del 20% (IC 95%, 12%- 32%). L'approccio combinato

(EBUS-TBNA e successiva mediastinoscopia per linfonodi negativi dopo EBUS) rispetto alla stadiazione chirurgica mediastinica immediata ha dimostrato una maggiore sensibilità nell'identificazione delle metastasi linfonodali mediastiniche occulte (94% rispetto a 79%, $p=0.04$), ed una riduzione significativa degli interventi chirurgici futili (dal 18% al 7%, $p=0.02$) (Annema et al., 2010; Vilmann et al., 2015). L'EBUS da solo è stato considerato accettabile quando la combinazione con l'EUS o EUS-b non è disponibile, ma le precedenti linee guida ESGE/ERS/ESTS raccomandano l'uso combinato di EBUS ed EUS o EUS-B quando disponibili (Vilmann et al., 2015)

Un'ampia metanalisi su 13 studi pubblicati tra il 2000 e il 2016, su 2395 pazienti, ha mostrato che l'aggiunta di EUS a EBUS aumenta la sensibilità di 0.12 (IC 95% 0.08–0.18) e l'aggiunta di EBUS all'EUS aumenta la sensibilità di 0.22 (IC 95% 0.16–0.29). Complessivamente, la sensibilità dell'approccio combinato era 0.86 (IC 95% 0.81–0.90) e il valore predittivo negativo era 0,92 (IC 95% 0,89–0,93). Non è stata rilevata alcuna differenza significativa nella sensibilità e nel valore predittivo negativo tra gli studi che hanno eseguito prima l'EBUS o l'EUS (Korevaar et al., 2016). EBUS ed EUS si sono rivelati sicuri e vantaggiosi in termini di costo-efficacia in questa popolazione cN+ alla TAC e/o alla TAC-PET. Eventi avversi gravi si sono verificati nello 0.14% dei casi e sono stati segnalati: 0.3% per EUS e 0.05% per EBUS (Vilmann et al., 2015)

Tutte le principali linee guida internazionali ad oggi pubblicate suggeriscono che l'endosonografia dovrebbe essere il primo passo per la stadiazione mediastinica di NSCLC accertato/sospetto in pazienti con linfonodi mediastinici e/o ilari sospetti per metastasi alla TC e/o PET-TAC 18F-FDG (Silvestri et al., 2013; NICE 2023: Lung cancer; Vilmann et al., 2015; Ettinger et al., 2021).

Bibliografia

- Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doooms 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.
- Darling GE, Dickie AJ, Malthaner RA, Kennedy EB, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2011;18:e304-10.

- Darling GE, Maziak DE, Inculet RI, et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J Thorac Oncol* 2011;6:1367-72.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Mar 2;19(3):254-266.
- Farjah F, Tanner NT. Mediastinal Staging for Lung Cancer. *Chest* 2021;160:1552-9.
- 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.
- Mehta RM, Biraris P, Patil S, Singla A, Kallur K, Gasparini S. Utility of EBUS-TBNA in PET-positive mediastinal lymph nodes in subjects with extra-thoracic malignancy. *PLoS One* 2019;14:e0213437.
- National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Lung cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2023.; 2023.
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e211S-e50S.
- Vilmann P, Clementsen PF, 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 Respir J* 2015 Jul;46(1):40-60.

L'endosonografia per il profiling molecolare (sequenziamento e test PD-L1) in pazienti con NSCLC localmente avanzato/avanzato

PICO 1. L'endosonografia è raccomandata per il profiling molecolare (sequenziamento e test PD-L1) su campioni provenienti da lesioni polmonari o linfonodali in pazienti con NSCLC localmente avanzato/avanzato?

P (partecipanti): pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato o localmente avanzato.

I (intervento): endosonografia (endosonografia bronchiale - EBUS, endosonografia transesofagea attraverso l'uso del broncoscopio -EUS-b, endosonografia transesofagea - EUS) con agoaspirazione (EBUS-TBNA, EUS-FNA o EUS-b-FNA)

O (esiti): percentuale di partecipanti con campioni adeguati per eseguire la profilazione molecolare, numero di partecipanti con eventi avversi.

Raccomandazione

Il panel raccomanda di utilizzare l'endosonografia (endosonografia bronchiale -EBUS, endosonografia transesofagea attraverso l'uso del broncoscopio -EUS-B, endosonografia transesofagea - EUS) con agoaspirazione (EBUS-TBNA, EUS-FNA o EUS-b-FNA) per la profilazione molecolare in pazienti con NSCLC avanzato o localmente avanzato.

Considerazioni per i sottogruppi

Nessuna

Considerazioni per l'implementazione

Nessuna

Forza della raccomandazione

Forte a favore

Conflitti d'interesse (COI): Nessun conflitto di interesse dichiarato. Assenti alla votazione della raccomandazione: Barisione, Bignami, Corbetta, Crisci, Delmonte.

Priorità del problema

La caratterizzazione del tumore polmonare è uno strumento importante che consente una migliore predizione prognostica e l'identificazione di un numero crescente di bersagli molecolari terapeutici. L'immunoterapia ed i farmaci a bersaglio molecolare costituiscono strategie terapeutiche innovative raccomandate dalle linee guida oncologiche nazionali ed internazionali, perché hanno consentito di migliorare la prognosi del NSCLC (Passiglia et al., Feb 2020; Passiglia et al., Apr 2020). L'indicazione a tali approcci terapeutici personalizzati si fonda sul riconoscimento di marcatori tumorali specifici. Pertanto, oggi la sola analisi morfologica del NSCLC risulta insufficiente e le decisioni terapeutiche nel tumore polmonare avanzato e localmente avanzato sono guidate da una precisa caratterizzazione della neoplasia (Borczuk et al., 2024). In particolare, l'espressione della proteina PD-L1 ha un ruolo cruciale nella risposta all'immunoterapia, e la caratterizzazione molecolare del tumore (in particolare, attualmente, lo stato genico di KRAS, EGFR, BRAF, HER2, ALK, ROS1, NTRK123, RET, MET_{ex14}) guida la scelta tra le numerose terapie a bersaglio molecolare oggi disponibili. Il *next-generation sequencing* (NGS) è una tecnologia di sequenziamento diretto del DNA ad alto rendimento in cui molteplici varianti da multipli geni (a seconda del pannello utilizzato) possono essere identificate in un singolo test (Blumenthal et al., 2016; Drillon et al., 2015). L'analisi del PD-L1 e la profilazione molecolare mediante NGS sono di prioritaria importanza per indirizzare le scelte terapeutiche nel tumore polmonare (Lindeman et al., 2018). L'EBUS-TBNA è raccomandato ed ampiamente utilizzato per la diagnosi e stadiazione mediastinica nei pazienti con NSCLC. Tuttavia, gli studi che hanno valutato l'idoneità dei campioni EBUS-TBNA per i test PD-L1 ed NGS sono recenti e spesso non inclusi nelle linee guida internazionali (Vilman et al., 2015). Si ritiene di prioritaria importanza valutare tali evidenze scientifiche allo scopo di dare raccomandazioni specifiche sul ruolo della ecoendoscopia mediastinica nella valutazione PD-L1 e profilazione molecolare mediante NGS del NSCLC.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 8 aprile 2025 senza limitazioni di lingua o disegno di studio. La strategia di

ricerca ha identificato 428 documenti dopo la rimozione dei duplicati. In prima battuta sono state considerate le revisioni sistematiche. L'inclusione degli studi primari è stata limitata agli studi pubblicati successivamente alla data della ricerca bibliografica delle revisioni sistematiche più recenti individuate. Sono stati inclusi solo gli studi con almeno 30 partecipanti e in cui almeno il 70% dei partecipanti avesse NSCLC, che valutavano la profilazione molecolare di almeno due geni o l'espressione di PD-L1 e che valutavano l'adeguatezza riferita al numero di pazienti per i quali l'analisi era stata effettuata e non al numero di campioni.

Tra gli studi individuati vi erano due revisioni sistematiche (Labarca 2018 e Zhao 2022). La revisione di Labarca 2018 includeva studi che valutavano la adeguatezza del campione prelevato con EBUS-TBNA per effettuare l'analisi di PD-L1 o di almeno uno fra EGFR, ALK, ROS1. La ricerca bibliografica è stata condotta fino a gennaio 2018. La revisione di Zhao 2022 includeva studi che valutavano la adeguatezza del campione prelevato con EBUS-TBNA per effettuare il sequenziamento mediante NGS. La ricerca bibliografica è stata condotta fino ad agosto 2020.

Le due revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze e sono stati acquisiti i full text di tutti gli studi (n= 52) per valutarne la rispondenza al quesito clinico della linea guida. Inoltre, sono stati selezionati dalla ricerca bibliografica tutti gli studi primari pubblicati dal 2018. Ottantotto studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti. In totale sono stati inclusi 39 studi primari riportati in 40 pubblicazioni fra il 2010 e il 2024.

Di questi, 32 studi con un totale di 4041 partecipanti valutavano l'adeguatezza del campione per la profilazione molecolare di almeno due geni o per effettuare il test NGS; 20 studi, con un totale di 3165 partecipanti, valutavano l'adeguatezza del campione per valutare l'espressione di PD-L1. In 19 studi è stata utilizzata la valutazione rapida dell'aspirato (ROSE) in tutti i pazienti, in 3 studi solo su una percentuale di pazienti variabile fra il 5 e l'80%, in 11 studi non è stata utilizzata e 7 studi non riportano l'informazione. Tutti gli studi inclusi hanno utilizzato EBUS-TBNA; sette studi hanno utilizzato anche EUS-b- FNA o EUS-FNA. Diciannove studi hanno riportato la frequenza di eventi avversi della endosonografia con agoaspirato su un totale di 3567 partecipanti.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Complessivamente, gli studi selezionati documentano una elevata sensibilità diagnostica della metodica di campionamento mediastinica mediante ecoendoscopia sia per l'analisi del PDL1 sia per la profilazione molecolare del NSCLC. In particolare, i campioni sono risultati adeguati nel 90% dei pazienti per l'analisi del PDL1 (IC 95%, 0.85 - 0.93; 20 studi osservazionali, partecipanti= 3135) e nel 89% per l'analisi molecolare (IC 95%,0.86 - 0.92; 32 studi osservazionali, partecipanti=4041), come riportato in Tabella EtD (in Appendice A - EtD PICO 1). L'esecuzione della ROSE non sembra incrementare la sensibilità della tecnica per la profilazione del tumore polmonare (Appendice A - EtD PICO 1), tuttavia i dati ad oggi sono limitati e sono necessari ulteriori studi per definirne la reale utilità. L'elevata sensibilità rilevata nella revisione sistematica della letteratura è in linea con i dati precedentemente pubblicati sia da Labarca e collaboratori (Labarca et al., 2018) che valutavano l'analisi di PD-L1 o di almeno uno fra EGFR, ALK, ROS1 rilevando una prevalenza di campioni sufficienti del 94.5% (IC 95%, 93.2%-96.4%), che da Zhao e collaboratori (Zhao et al., 2022) che valutavano l'adeguatezza del campione prelevato con EBUS-TBNA per effettuare il test NGS e documentavano l'86% (IC 95%, 80.9% to 91.4%) di campioni adeguati.

Effetti indesiderabili

Gli studi selezionati documentano un ottimo profilo di sicurezza del prelievo mediastinico in ecoendoscopia. In particolare, non sono stati osservati eventi avversi maggiori e sono stati riportati lo 0.02% di eventi avversi minori (IC 95%, 0.01 - 0.03; 19 studi, partecipanti n=3567), come riportato in Tabella EtD (in Appendice A - EtD PICO 1). Precedenti revisioni sistematiche della letteratura documentano una bassa prevalenza di eventi avversi gravi (0.3% per EUS and 0.05% per EBUS) (Von Bartheled et al., 2014). Gli eventi avversi gravi riportati sono complicanze infettive nella maggioranza dei casi, in particolare mediastiniti. Più raramente emorragia, pneumotorace, pneumomediastino, empiemi, polmoniti, lacerazioni esofagee. Von Bartheled e collaboratori (Von Bartheled et al., 2015) hanno riportato una mortalità dello 0.04% (7/16.750 procedure di cui EUS 0.04%, 5/14.075 ed EBUS 0.07%, 2/2.675). In questo studio tutti i casi con complicanze fatali si sono verificati in pazienti con basso

performance status (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System score of III/IV). Altri studi riportano una bassa prevalenza di eventi avversi gravi e raramente eventi letali, con mortalità per EBUS-TBNA del 0.01% (Asano et al., 2013), mortalità globale per broncoscopia del 0.5% e minore mortalità della metodica EBUS-TBNA rispetto ad altre metodiche endoscopiche (Hiraishi et al., 2023).

Certezza globale delle prove

Complessivamente, la certezza dell'evidenza è stata considerata moderata.

L'evidenza deriva da studi osservazionali di prevalenza. È stata alzata di un livello per grande magnitudo della stima di effetto.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 4 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato identificato che valutasse i valori e le preferenze rispetto alla endosonografia.

Il panel ritiene che complessivamente non vi sia importante incertezza o variabilità nei valori e preferenze espressi da pazienti in quanto ha giudicato che i pazienti diano maggior valore alle informazioni che derivano dai risultati dell'esame rispetto ai possibili eventi avversi dell'esame stesso.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

L'elevata sensibilità della metodica di campionamento ecoendoscopico del mediastino per la caratterizzazione del tumore polmonare ha un grande valore clinico in quanto consente durante la stessa manovra utile alla diagnosi e/o stadiazione del tumore polmonare di raccogliere materiale che può essere utilizzato per le analisi molecolari e PDL-1 fornendo indicazioni indispensabili alle successive scelte terapeutiche nel NSCL avanzato e localmente avanzato.

Complessivamente la metodica EBUS-TBNA presenta un buon profilo di sicurezza, che ne favorisce l'utilizzo nella pratica clinica per la caratterizzazione del NSCLC.

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia favorevole dell'endosonografia effettuata con EBUS-TBNA o EUS (b)-FNA per la profilazione molecolare.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 256 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Il panel ritiene che l'utilizzo dell'endosonografia come metodica di prelievo per la profilazione molecolare abbia un impatto irrilevante sui costi; infatti, l'utilizzo della endosonografia per la profilazione molecolare non comporta dei costi aggiuntivi in quanto il prelievo dei campioni viene effettuato nel corso dello stesso esame effettuato per la stadiazione del mediastino.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 256 documenti ma nessuno studio è stato incluso.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 449 documenti ma nessuno studio è stato incluso.

Il panel ritiene che l'implementazione della raccomandazione probabilmente non abbia alcun impatto sull'equità in quanto l'endosonografia viene effettuata in strutture pubbliche e i centri che gestiscono la patologia oncologica polmonare hanno la strumentazione necessaria.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 449 documenti. Tre studi sono stati inclusi (Jeyabalan et al., 2018; Stenfort et al., 2010, Oki et al., 2015).

Complessivamente, i tre studi riportano in maniera concorde che l'ecoendoscopia del mediastino è ben accettata dai pazienti. Jeybalan e collaboratori (Jeyabalan et al., 2018) ha descritto 70 casi di EBUS-TBNA eseguiti in blanda sedazione (fentanyl, dose media 54,9 µg, e midazolam, 3.4mg) in cui i pazienti riportavano tosse (93%) per lo più lieve (71%) e la maggioranza dei pazienti si dichiarava disponibile a ripetere l'esame ove indicato (87%). Steinfort e collaboratori (Steinfort et al., 2010) hanno confermato la disponibilità a ripetere l'esame nel 98% di 41 pazienti sottoposti ad EBUS-TBNA in vari regimi di blanda sedazione (fentanyl, midazolam, e propofol, dettagliati nella Tabella 2 – Accettabilità delle EtD e nel capitolo dedicato alla sedazione). Oki e collaboratori (Oki et al., 2015) hanno valutato la tollerabilità e la soddisfazione di EBUS TBNA versus EUS FNA in 110 pazienti randomizzati in cui gli operatori registravano la qualità dell'esame utilizzando una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm. Non sono state rilevate differenze tra EBUS-TBNA e EUS-FNA nella soddisfazione del paziente: 85.2 ± 21.0 per l'EBUS-TBNA e 90.1 ± 16.0 per l'EUS-FNA, $p=0.47$. I dati di letteratura, in linea con l'esperienza clinica dei membri del panel, confermano che le metodiche di campionamento ecoendoscopico del mediastino sono globalmente ben tollerate ed accettate dai pazienti.

Il panel ritiene che l'intervento sia accettabile.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 449 documenti. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ritiene che l'intervento sia fattibile sottolineando che per una corretta esecuzione dell'endosonografia è necessario aver ricevuto un training adeguato.

Tematiche di ricerca prioritarie

Recenti lavori propongono nuove tecniche EBUS guidate per il campionamento del tessuto mediastinico. Tali tecniche potrebbero in futuro migliorare l'accuratezza della diagnosi molecolare ecoendoscopica. Sono in corso di sperimentazione l'uso di diverse tecniche (slow pull vs aspirazione) (Kaijita et al., 2023), aghi ecoendoscopici con diverse caratteristiche e dimensioni (Kramer et al., 2023) e la criobiopsia transbronchiale mediastinica (TBMC). L'utilizzo della tecnica slow-pull potrebbe essere vantaggioso, mentre un recente trial randomizzato e controllato non ha dimostrato alcuna superiorità degli aghi di Franseen rispetto agli aghi convenzionali 22G nella caratterizzazione molecolare e PD-L1 nel tumore polmonare (Kramer et al., 2023). Una recente metanalisi ha invece riportato una superiorità della EBUS-TBMC rispetto alle metodiche tradizionali di EBUS-TBNA. Gli studi molecolari e la determinazione immunohistochimica di PD-L1 sono stati possibili in quasi tutti (97%) i campioni ottenuti tramite EBUS-TBMC, e solo nel 79% dei campioni ottenuti tramite EBUS-TBNA (Botana-Rial et al., 2023). Tuttavia, ad oggi mancano dati robusti e trial randomizzati e controllati disegnati per confrontare la sicurezza e l'efficacia della caratterizzazione molecolare e PD-L1 nel NSCLC con criobiopsia rispetto alle metodiche convenzionali. Pertanto, queste nuove metodiche restano al momento oggetto di ricerca.

In appendice A si trova il PRISMA flow chart e tabelle EtD del PICO 1.

Bibliografia

- Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, Okada Y, Sasada S, Sato S, Suzuki E, Semba H, Fukuoka K, Fujino S, Ohmori K. Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. *Respir Res.* 2013 May 10;14(1):50.
- Blumenthal GM, Mansfield E, Pazdur R. Next-Generation Sequencing in Oncology in the Era of Precision Medicine. *JAMA Oncol.* 2016 Jan;2(1):13-4.
- Borcuk AC. Molecular Testing in Lung Cancer: Recommendations and Update. *Surg Pathol Clin.* 2024 Jun;17(2):307-320.

- Botana-Rial M, Lojo-Rodríguez I, Leiro-Fernández V, Ramos-Hernández C, González-Montaos A, Pazos-Area L, Núñez-Delgado M, Fernández-Villar A. 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 Nov;218:107389.
- Drilon A, Wang L, Arcila ME, Balasubramanian S, Greenbowe JR, Ross JS, Stephens P, Lipson D, Miller VA, Kris MG, Ladanyi M, Rizvi NA. Broad, Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches. *Clin Cancer Res.* 2015 Aug 15;21(16):3631-9.
- Hiraishi Y, Jo T, Michihata N, Hasegawa W, Sakamoto Y, Urushiyama H, Matsui H, Fushimi K, Nagase T, Yasunaga H, Yamauchi Y. Hospital Volume and Mortality following Diagnostic Bronchoscopy in Lung Cancer Patients: Data from a National Inpatient Database in Japan. *Respiration.* 2019;97(3):264-272.
- Jeyabalan A, Medford AR. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: patient satisfaction under light conscious sedation. *Respiration.* 2014;88(3):244-50.
- Kajita Y, Teranishi S, Sawazumi T, Watanabe H, Nagaoka S, Tanaka A, Suzukawa Y, Motobayashi Y, Hirose T, Maeda C, Seki K, Tashiro K, Kobayashi N, Yamamoto M, Kudo M, Inayama Y, Kaneko T. Comparison of the slow-pull and aspiration methods of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for next-generation sequencing-compatible tissue collection in non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2023 Oct;12(19):19512-19522.
- Kramer T, Kuijvenhoven JC, von der Thüsen J, Cohen D, Szlubowski A, Gnass M, Ninaber MK, Hoppe B, Trisolini R, Sestakova Z, Votruba J, Korevaar DA, Bonta PI, Annema JT. Endobronchial ultrasound in diagnosing and staging of lung cancer by Acquire 22G TBNA versus regular 22G TBNA needles: A randomized clinical trial. *Lung Cancer.* 2023 Nov;185:107362.
- Labarca G, Folch E, Jantz M, Mehta HJ, Majid A, Fernandez-Bussy S. 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 Oct;15(10):1205-1216.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, Colasacco C, Dacic S, Hirsch FR, Kerr K, Kwiatkowski DJ, Ladanyi M, Nowak JA, Sholl L, Temple-Smolkin R, Solomon B, Souter LH, Thunnissen E, Tsao MS, Ventura CB, Wynes MW, Yatabe Y. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Mar;142(3):321-346.
- Oki M, Saka H, Ando M, Tsuboi R, Nakahata M, Oka S, Kogure Y, Kitagawa C. Transbronchial vs transesophageal needle aspiration using an ultrasound bronchoscope for the diagnosis of mediastinal lesions: a randomized study. *Chest.* 2015 May;147(5):1259-1266.
- Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Pilotto S, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S. Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Apr;148:102862.
- Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, Franchina T, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Feb;146:102858.
- Steinfort DP, Irving LB. Patient satisfaction during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration performed under conscious sedation. *Respir Care.* 2010 Jun;55(6):702-6.
- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, Herth FJ, Larghi A, Vazquez-Sequeiros E, Hassan C, Crombag L, Korevaar DA, Konge L, Annema JT. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J.* 2015 Jul;46(1):40-60.

von Bartheld MB, Annema JT. Endosonography-related mortality and morbidity for pulmonary indications: a nationwide survey in the Netherlands. *Gastrointest Endosc.* 2015 Dec;82(6):1009-15.

von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration.* 2014;87(4):343-51.

Zhao JJ, Chan HP, Soon YY, Huang Y, Soo RA, Kee ACL. A systematic review and meta-analysis of the adequacy of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration for next-generation sequencing in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2022 Apr;166:17-26.

Il campionamento sistematico rispetto a quello mirato per la stadiazione dei linfonodi mediastinici e ilari nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto con stadi clinici N1 o N2 alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC

PICO 2. È opportuno preferire il campionamento sistematico rispetto a quello mirato mediante endosonografia per la stadiazione dei linfonodi mediastinici e ilari nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto con stadio clinico N1 o N2 alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC (cN1-cN2)?

P (partecipanti): pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) diagnosticato o sospetto e stadio clinico N1 o N2 alla TAC o alla 18F-FDG PET-TAC (cN1-cN2)

T (condizione target): coinvolgimento mediastinico o ilare ipsilaterale o sottocarenale (linfonodi positivi a TAC/TAC-PET)

I (intervento): campionamento sistematico secondo l'approccio N3-N2-N1 mediante endosonografia (endosonografia bronchiale/broncoscopia -EBUS, endosonografia transesofagea attraverso l'uso del broncoscopio -EUS-B, endosonografia transesofagea - EUS) e agoaspirazione (EBUS-TBNA, EUS-FNA o EUS-b-FNA)

C (comparatore): campionamento target (dei linfonodi positivi a TAC/TAC-PET)

R (reference standard): esame istologico in seguito a intervento chirurgico o mediastinoscopia, chirurgia toracoscopica video assistita, follow up clinico

O (esiti): accuratezza (sensibilità, specificità) nella diagnosi di coinvolgimento linfonodale. Riduzione di toracotomie non necessarie.

Raccomandazione

Il panel suggerisce di utilizzare l'endosonografia per mezzo di EBUS-TBNA e/o EUS (b)-FNA con un approccio sistematico N3-N2-N1 per la stadiazione mediastinica di pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto con cN1 o cN2 a TAC e/o 18F-FDG PET-TAC/TAC

Considerazioni per i sottogruppi

Nessuna

Considerazioni per l'implementazione

Il panel, per avere maggiori informazioni sulle caratteristiche dei linfonodi da campionare, ha ritenuto necessario raccogliere dati di accuratezza delle singole stazioni e sulle caratteristiche dei linfonodi. Sono pertanto stati considerati anche gli studi che riportavano dati di accuratezza per le singole stazioni linfonodali. Da questi stessi studi sono state estratte le informazioni sulle caratteristiche dei linfonodi dimensione minima (all'EBUS/EUS) ai criteri di inclusione, media di quelli effettivamente campionati nei risultati).

Si veda allegato 3 del PICO 2 (in Appendice B – Allegato 3 - PICO 2).

Complessivamente, tutte le stazioni mediastiniche campionabili hanno un profilo di accuratezza accettabile. Le stazioni 7, 4R e 4L hanno elevate sensibilità e specificità (sensibilità rispettivamente di 0.74, 0.83, 0.85; specificità rispettivamente di 0.99, 0.99, 1.00). Escludendo le stazioni 2L (un unico studio 12 partecipanti), 12 L (un unico studio 10 partecipanti) e 12R (un unico studio con 7 partecipanti), le restanti stazioni (2R, 10L, 10R, 11L, 11R) hanno una sensibilità variabile da 0.62 a 0.94 e una specificità variabile da 0.79 a 1. Come prevedibile per la sede anatomica difficilmente raggiungibile, la stazione 5 ha sensibilità inferiore rispetto alle altre stazioni sia all'EBUS (0.38, con specificità 1.00) che all'EUS (0.45, con specificità 1.00). Sulla base di questi dati qualunque stazione mediastinica visibile può essere campionata, la scelta delle stazioni da campionare dipende dalle caratteristiche del singolo caso e l'approccio corretto è quello di partire dalla stazione N3, poi N2, poi N1. Alla luce dei dati di accuratezza per singola stazione l'approccio stadiativo limitato alle sole stazioni 7, 4R e 4L non pare giustificabile; tuttavia, ulteriori studi sarebbero utili per confrontare l'efficacia ed i costi dei diversi approcci. Per quanto attiene la dimensione minima dei linfonodi da campionare, non sono stati reperiti dati nella letteratura scientifica internazionale relativamente alla prevalenza di metastasi mediastiniche occulte in linfonodi di piccole dimensioni (<5mm). Sulla base dei dati disponibili negli studi reperite relativamente alle dimensioni minime dei linfonodi definite nei metodi e della dimensione media o mediana dei linfonodi effettivamente campionati, il panel ritiene ragionevole il campionamento sistematico dei linfonodi visibili con leyn corto di dimensioni ≥ 5 mm. Sono

necessari ulteriori studi che valutino la prevalenza delle metastasi linfonodali nei linfonodi di piccole dimensioni (<5mm).

Forza della raccomandazione

Condizionata a favore

COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato. Assenti alla votazione della raccomandazione: Barbagallo, Bignami, Bortolotti.

Priorità del problema

La stadiazione accurata del NSCLC è importante perché ne guida il trattamento e ne determina la prognosi. In assenza di metastasi a distanza, lo stato del mediastino determina la stadiazione e le scelte terapeutiche (Linee guida AIOM 2021; NCCN guidelines v5 2024, Vilmann et al., 2015). L'imaging con TAC e 18 FDG TAC PET ha limiti nel rilevare o escludere le metastasi linfonodali; pertanto, è indicata la conferma tissutale con EBUS/EUS in caso di linfonodi ingrossati alla TAC o FDG-avidità (Vilmann et al., 2015). In questi casi la pratica EBUS comune può prevedere la cosiddetta strategia *hit-and-run*, in cui viene campionato solo il (singolo) linfonodo sospettato sulla TAC e/o PET-CT (Kinsey et al., 2014; Miller et al., 2017). Sebbene rapido e diretto, questo approccio comporta il rischio di sotto stadiazione, esponendo i pazienti (falsi negativi alla TAC e/o PET) al rischio di essere operati quando non indicato o di non essere sottoposti a terapia neoadiuvante quando appropriato, con ricadute prognostiche negative. Centri esperti hanno descritto l'ottima sensibilità dell'approccio sistematico (Herth et al., 2008; Yasufuku et al., 2011; Navani et al., 2015). I membri del panel ritengono di prioritaria importanza definire se, sulla base della revisione dei dati attualmente presenti in letteratura, nei pazienti cN1 o cN2 la stadiazione sistematica EBUS/EUS del mediastino con approccio N3->N2->N1 sia più accurata e quindi indicata rispetto all'approccio *hit and run* (campionamento target del solo linfonodo TAC e/o PET positivo).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 8 aprile 2025 senza limitazioni di lingua o disegno di studio. La strategia di ricerca ha identificato 1188 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati inclusi cinque studi

(Block 2010, Crombag et al., 2019, Sanz Santos et al., 2018, Steinfeld et al., 2024, Sullivan et al., 2023) con un totale di 675 partecipanti. In quattro studi la percentuale di pazienti con NSCLC è del 100%; nel quinto studio (Crombag et al., 2019) la percentuale è del 83%. Block 2010 effettua un campionamento sistematico secondo la sequenza N3-N2-N1 e ha l'obiettivo di verificare quante stazioni devono essere campionate per individuare in modo adeguato il coinvolgimento del mediastino. Steinfeld et al., 2024 valuta la percentuale di pazienti in cui la stadiazione endoscopica mediastinica sistematica ha identificato metastasi linfonodali PET-occulte. Crombag et al., 2019 e Sanz Santos et al., 2018 confrontano l'accuratezza diagnostica del campionamento sistematico rispetto al campionamento mirato. Sullivan et al., 2023 esprime i risultati in termini di numero e percentuale di metastasi linfonodali non diagnosticate (missed nodal metastases) calcolato sul numero di linfonodi campionati

Sintesi delle prove

Accuratezza del test

Complessivamente i cinque studi riportano un miglioramento dell'accuratezza diagnostica utilizzando l'approccio sistematico rispetto all'approccio target ed un upstaging da N2a sia a N3 che a N2b (multistazione) in una rilevante minoranza di casi.

In uno studio prospettico su 227 pazienti, con una prevalenza di N2/N3 del 45% (103/227), Crombag e collaboratori (Crombag et al., 2019) riportano un incremento della sensibilità per metastasi mediastiniche occulte con l'approccio sistematico rispetto al target del 9% (sensibilità approccio target 73%, 95% CI 63-81%, sensibilità dell'approccio sistematico EUS+EBUS 82%, 95% CI 72-88%). In modo analogo, Sanz Santos e collaboratori (Sanz Santos et al., 2018) in una coorte retrospettiva di 107 pazienti dimostrano che l'approccio sistematico ha una sensibilità del 94% e rispetto a quello target permette di identificare il 13% di casi in più (14/107), mentre Block (Block 2010) dimostra che per identificare il 90% dei pazienti con metastasi mediastiniche occulte occorre biopsiare almeno tre stazioni (prevalenza di positivi 60% per una sola stazione, 90% per tre stazioni e 100% in 4 stazioni o più). In Sullivan 2023, studio prospettico cross-over, 91 pazienti con NSCLC sono stati dapprima sottoposti ad approccio targeted e quindi ad approccio sistematico. Nell'approccio targeted i linfonodi "triple normal" non sono stati biopsiati (totale linfonodi biopsiati 24/256 delle stazioni 4R, 4L, and 7). Nel successivo approccio

sistematico tutti i rimanenti 232 linfonodi sono stati biopsiati. Il numero di metastasi non identificate con l'approccio targeted è stato di 6 in quattro pazienti, mentre con l'approccio sistematico le metastasi non identificate sono state 2, con una differenza assoluta del 1.56% (95%CI -0.003% to 4.1%). In Steinfeld 2024 in 155 pazienti con NSCLC il campionamento sistematico ha portato alla individuazione di metastasi linfonodali occulte alla PET nel 12% dei pazienti.

Nello studio di Crombag e collaboratori (Crombag et al., 2019) l'approccio sistematico rispetto al target ha consentito un upstaging in 15 pazienti su 103 (14.5%), tra cui 12 pazienti da N2a (singola stazione) a N2b (multistazione) e 3 pazienti da N2 a N3. Analogamente, Sanz Santos e collaboratori (Sanz Santos et al., 2018) documentano 14 casi N2a upstaged a N3 in 3 casi ed a N2b in 11 casi grazie all'approccio sistematico rispetto al target. Il cambiamento nella gestione terapeutica si è verificato nel 75% e nel 100% dei casi con upstaging rispettivamente, negli studi di Sullivan 2023 e Steinfeld 2024.

Effetti desiderabili

Conseguenze di una diagnosi Vero positiva (VP): In caso di prelievo ecoendoscopico vero positivo vengono confermate la diagnosi di neoplasia polmonare e l'infiltrazione metastatica dei linfonodi N2 e/o N3. Questo aspetto ha importanti implicazioni stadiali e dunque terapeutiche e prognostiche. La positività citologica dei linfonodi mediastinici N2 e/o N3 determina una variazione dello stadio di malattia e conseguentemente della terapia, che sarà chirurgica solo nei pazienti T1, T2 con N2, alcuni N2 selezionati monostazione ed M0, medica in tutti gli altri casi. Lo stadio di malattia è un determinante cruciale della prognosi quoad vitam del paziente (Asamura et al., 2015).

L'obiettivo della stadiazione linfonodale sistematica è quello di incrementare l'accuratezza stadiale perfezionando in tal modo la selezione dei pazienti per il trattamento più appropriato migliorandone la sopravvivenza. È stato di fatto dimostrato come la stadiazione sistematica mediante EBUS/EUS-B migliori la sopravvivenza nei pazienti affetti da NSCLC N2 rispetto ai pazienti non sottoposti a tale stadiazione (Bousema et al., 2023).

Conseguenze di una diagnosi Vero negativa (VN): Un prelievo ecoendoscopico vero negativo di pazienti con TC/18F-FDG PET-TAC positiva per coinvolgimento neoplastico linfonodale determina un

downstaging cruciale di questi pazienti. Pazienti con linfonodi N2 e/o N3 negativi appartengono ad uno stadio inferiore di malattia che è associato ad una maggiore probabilità di intervento chirurgico curativo e di conseguenza ad una migliore prognosi (Asamura et al., 2015). Un prelievo ecoendoscopico vero negativo (senza cioè evidenza di cellularità maligna, tuttavia adeguato per presenza di tessuto linfonodale) non necessita di un'ulteriore verifica anatomopatologica, tranne in casi selezionati in cui la probabilità post test di metastasi mediastinica resti elevata. Questo consente una riduzione del numero di complicanze maggiori legate alla procedura mediastinoscopica, una netta diminuzione dei costi/ospedalizzazioni ed un importante guadagno di tempo per un eventuale intervento chirurgico upfront con intento curativo (Bousema et al., 2023; Vilmann et al., 2015).

Complessivamente, il panel ha giudicato gli effetti desiderabili grandi in quanto sia in caso di prelievo vero positivo che in caso di prelievo vero negativo l'upstaging o il *downstaging* permettono di ottimizzare le scelte terapeutiche migliorando la prognosi dei pazienti.

Effetti indesiderabili

Conseguenze di una diagnosi Falso Negativa (FN): Il prelievo ecoendoscopico falso negativo in pazienti con cN1-3 potrebbe erroneamente escludere il coinvolgimento metastatico cN2-3, con implicazioni cliniche negative in termini stadiativi, prognostici e terapeutici (Asamura et al., 2015). Il prelievo falso negativo ha come conseguenza il *downstaging* patologico e potrebbe determinare un inappropriato ed inutile trattamento chirurgico. Un falso negativo da un lato non consente di eseguire un trattamento neoadiuvante pre- o peri-chirurgico e dall'altro, nei casi di malattia localmente avanzata, non permette di eseguire un tempestivo trattamento chemio-radio-immunoterapico. Tali strategie nei rispettivi settings, consentono un maggiore controllo della malattia e determinano un miglioramento della prognosi (Annema et al., 2015; Silvestri et al., 2013; Vilmann et al., 2015; Bousema et al., 2023; Zhai et al., 2022; Franssen et al., 2023; Mounzios et al., 2022).

Conseguenze di una diagnosi Falso Positiva (FP): Il prelievo ecoendoscopico falso positivo in pazienti con cN1-3 è un evento estremamente raro e legato ad errori nell'esecuzione del prelievo come inquinamento dell'ago da un precedente prelievo positivo, errori nella processazione del campione e

nella lettura citopatologica. Un prelievo FP potrebbe erroneamente confermare il coinvolgimento metastatico cN2-3 (linfonodi N2 e/o N3 TC o PET positivi), con implicazioni stadialive e prognostiche negative, nonché conseguenze terapeutiche estremamente gravi per il paziente. La falsa positività citologica dei linfonodi mediastinici N2 e/o N3 determinerebbe infatti un errato upgrading dello stadio di malattia, escludendo conseguentemente dal trattamento chirurgico pazienti potenzialmente candidabili e che avrebbero una miglior prognosi e qualità di vita. (Asamura et al., 2015). Per la rarità dell'evento, i dati della letteratura risultano carenti.

Complessivamente, il panel ha giudicato gli effetti indesiderati irrilevanti in quanto poco frequenti, in particolare il falso positivo che avrebbe le più gravi conseguenze in termini di errata gestione clinica del paziente è un evento estremamente raro.

Certeza globale delle prove

Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata bassa. La certezza è stata abbassata per rischio di bias e imprecisione della stima, in quanto sono stati reperiti solo 3 studi con 429 partecipanti.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 novembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato identificato che valutasse i valori e le preferenze rispetto alla endosonografia.

Il panel ritiene che complessivamente non vi sia importante incertezza o variabilità nei valori e preferenze espressi da pazienti in quanto ha giudicato che i pazienti diano maggior valore alle informazioni che derivano dai risultati dell'esame rispetto ai possibili eventi avversi dell'esame stesso.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore del campionamento sistematico.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 256 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Il panel ha giudicato che complessivamente l'intervento comporta un risparmio moderato, se si considera da una parte l'aumento del costo dell'anestesia, dei costi legati all'aumentata permanenza del paziente in sala operatoria, l'aumento della probabilità di usare più aghi, il lavoro aggiuntivo del patologo, e dall'altra parte il risparmio legato all'evitamento della chirurgia inutile.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 256 documenti ma nessuno studio è stato incluso.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 449 documenti ma nessuno studio è stato incluso.

Il panel ritiene che l'implementazione della raccomandazione probabilmente non abbia alcun impatto sull'equità in quanto l'endosonografia viene effettuata in strutture pubbliche che hanno la strumentazione necessaria.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha

identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 449 documenti. Tre studi sono stati inclusi (Jeyabalan et al., 2018; Steinfors et al., 2010; Oki et al., 2015).

Complessivamente, i tre studi riportano in maniera concorde che l'ecoendoscopia del mediastino è ben accettata dai pazienti. Jeyabalan e collaboratori (Jeyabalan et al., 2018) ha descritto 70 casi di EBUS-TBNA eseguiti in blanda sedazione (fentanyl, dose media 54,9 µg, e midazolam, 3.4mg) in cui i pazienti riportavano tosse (93%) per lo più lieve (71%) e la maggioranza dei pazienti si dichiarava disponibile a ripetere l'esame ove indicato (87%). Steinfors e collaboratori (Steinfors et al., 2010) hanno confermato la disponibilità a ripetere l'esame nel 98% di 41 pazienti sottoposti ad EBUS-TBNA in vari regimi di blanda sedazione (fentanyl, midazolam, e propofol, dettagliati nella Tabella 2 – Accettabilità delle EtD). Oki e collaboratori (Oki et al., 2015) hanno valutato la tollerabilità e la soddisfazione di EBUS TBNA versus EUS FNA in 110 pazienti randomizzati in cui gli operatori registravano la qualità dell'esame utilizzando una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm. Non sono state rilevate differenze tra EBUS-TBNA e EUS-FNA nella soddisfazione del paziente: 85.2 ± 21.0 per l'EBUS-TBNA e 90.1 ± 16.0 per l'EUS-FNA, $p=0.47$. I dati di letteratura, in linea con l'esperienza clinica dei membri del panel, confermano che le metodiche di campionamento ecoendoscopico del mediastino sono globalmente ben tollerate ed accettate dai pazienti.

Il panel ritiene che l'intervento sia accettabile.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 449 documenti. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ritiene che l'approccio sistematico aumenti la durata dell'intervento di poco rispetto all'approccio target (15 minuti).

Il panel ritiene che l'intervento sia fattibile sottolineando che per una corretta esecuzione dell'endosonografia è necessario aver ricevuto un training adeguato.

Tematiche di ricerca prioritarie

Le attuali evidenze a supporto della maggiore accuratezza dell'approccio sistematico versus mirato nella popolazione NSCLC con coinvolgimento mediastinico-ilare alla TC e/o PET sono scarse. Sono necessari studi di accuratezza diagnostica su coorti più ampie per aumentare la certezza delle evidenze. Inoltre, restano da determinare i cut-off in termini di dimensioni e caratteristiche linfonodali che guidino la scelta dei linfonodi da campionare. In questi ambiti sono necessari ulteriori studi.

In appendice B si trova il PRISMA flow chart e tabelle EtD del PICO 2.

Bibliografia

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.

Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu YL, Zielinski M, Ball D, Rami-Porta R; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Dec;10(12):1675-84.

Block MI. Endobronchial ultrasound for lung cancer staging: how many stations should be sampled? *Ann Thorac Surg*. 2010 May;89(5):1582-7.

Bousema JE, Dijkgraaf MGW, van der Heijden EHF, Verhagen AFTM, Annema JT, van den Broek FJC; MEDIAStrial study group. Endosonography With or Without Confirmatory Mediastinoscopy for Resectable Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 1;41(22):3805-3815.

Crombag LMM, Dooms C, Stigt JA, Tournoy KG, Schuurbiens OCJ, Ninaber MK, Buikhuisen WA, Hashemi SMS, Bonta PI, Korevaar DA, Annema JT. Systematic and combined endosonographic

- staging of lung cancer (SCORE study). *Eur Respir J*. 2019 Feb 7;53(2):1800800.
- Franssen AJPM, Degens JHRJ, Daemen JHT, Laven IEWG, Hulstewé KWE, Vissers YLJ, de Loos ER. Mediastinal staging by thoracic surgeons: are we close to a paradigm shift? *J Thorac Dis*. 2023 Jan 31;15(1):10-13.
- Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest*. 2008 Apr;133(4):887-91.
- Jeyabalan A, Medford AR. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: patient satisfaction under light conscious sedation. *Respiration*. 2014;88(3):244-50.
- Kinsey CM, Arenberg DA. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 15;189(6):640-9.
- Miller RJ, Mudambi L, Vial MR, Hernandez M, Eapen GA. Evaluation of Appropriate Mediastinal Staging among Endobronchial Ultrasound Bronchoscopists. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jul;14(7):1162-1168.
- Mountzios G, Remon J, Hendriks LEL, García-Campelo R, Rolfo C, Van Schil P, Forde PM, Besse B, Subbiah V, Reck M, Soria JC, Peters S. Immune-checkpoint inhibition for resectable non-small-cell lung cancer - opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Oct;20(10):664-677.
- Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, Stephens RJ, Parmar MK, Spiro SG, Morris S, Janes SM; Lung-BOOST trial investigators. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):282-9.
- Oki M, Saka H, Ando M, Tsuboi R, Nakahata M, Oka S, Kogure Y, Kitagawa C. Transbronchial vs transesophageal needle aspiration using an ultrasound bronchoscope for the diagnosis of mediastinal lesions: a randomized study. *Chest*. 2015 May;147(5):1259-1266.

- Sanz-Santos J, Serra P, Torky M, Andreo F, Centeno C, Mendiluce L, Martínez-Barenys C, López de Castro P, Ruiz-Manzano J. Systematic Compared With Targeted Staging With Endobronchial Ultrasound in Patients With Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018 Aug;106(2):398-403.
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e211S-e250S.
- Steinfort DP, Irving LB. Patient satisfaction during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration performed under conscious sedation. *Respir Care*. 2010 Jun;55(6):702-6.
- Steinfort DP, Kothari G, Wallace N, Hardcastle N, Rangamuwa K, Dieleman EMT, Lee P, Li P, Simpson JA, Yo S, Bashirdazeh F, Nguyen P, Jennings BR, Fielding D, Crombag L, Irving LB, Yasufuku K, Annema JT, Ost DE, Siva S. 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 Jun;12(6):467-475. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00010-9. Epub 2024 Mar 12. PMID: 38490228.
- Sullivan KA, Farrokhyar F, Patel YS, Liberman M, Turner SR, Gonzalez AV, Nayak R, Yasufuku K, Hanna WC. Preoperative mediastinal staging in early-stage lung cancer: Targeted nodal sampling is not inferior to systematic nodal sampling. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2024 Aug;168(2):391-398. doi: 10.1016/j.jtcvs.2023.11.020. Epub 2023 Nov 21. PMID: 37981101.
- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, Herth FJ, Larghi A, Vazquez-Sequeiros E, Hassan C, Crombag L, Korevaar DA, Konge L, Annema JT. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J*. 2015 Jul;46(1):40-60.
- Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, da Cunha Santos G, Geddie W, Boerner S, Le LW, Keshavjee S. 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 Dec;142(6):1393-400.e1.

Zhai WY, Zhao ZR, Chen S, Yu H, Lin YB, Wang YZ, Long H. Response of primary tumor and lymph node in non-small cell lung cancer after neoadjuvant immunotherapy: a pooled analysis. *J Immunother Cancer.* 2022 Sep;10(9):e005160.

L'endosonografia per la stadiazione linfonodale ilare e mediastinica nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto senza coinvolgimento mediastinico e ilare alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC (cN0)

PICO 3. L'endosonografia per la stadiazione linfonodale ilare e mediastinica è raccomandata nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto senza coinvolgimento mediastinico e ilare alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC (cN0)?

P (partecipanti): pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) diagnosticato o sospetto e stadio clinico N0 alla TAC o alla 18F-FDG PET-TAC (cN0)

T (condizione target): coinvolgimento mediastinico o ilare (ipsilaterale o controlaterale)

I (intervento): campionamento sistematico secondo l'approccio N3-N2-N1 mediante endosonografia (endosonografia bronchiale/broncoscopia -EBUS, endosonografia transesofagea attraverso l'uso del broncoscopio -EUS-B, endosonografia transesofagea - EUS) e agoaspirazione (EBUS-TBNA, EUS-FNA o EUS-b-FNA)

R (reference standard): esame istologico in seguito a intervento chirurgico o mediastinoscopia, chirurgia toracoscopica video assistita, follow up clinico

O (esiti): accuratezza (sensibilità, specificità) nella diagnosi di coinvolgimento linfonodale. Riduzione di toracotomie non necessarie.

Raccomandazione

Il panel suggerisce di utilizzare l'endosonografia per mezzo di EBUS-TBNA e/o EUS (b)-FNA per la stadiazione mediastinica in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto con cN0 a TAC e/o 18F-FDG PET-TAC ed aumentato rischio di metastasi mediastiniche occulte N2-N3.

Considerazioni per i sottogruppi

Definire i criteri di selezione della popolazione con aumentato rischio di metastasi mediastiniche occulte (OMM, *occult mediastinal metastasis*) N2-N3 nel sottogruppo cN0 a TAC e/o PET è difficile.

Non ci sono dati a supporto di questo approccio tra gli studi selezionati per l'elaborazione del presente documento. Tuttavia, estendendo l'analisi della letteratura e includendo anche le evidenze citate dalle precedenti linee guida internazionali abbiamo identificato alcuni importanti elementi da considerare (Vilman et al., 2015; Silvestri et al., 2013; Ettinger et al., 2021). I fattori che incrementano il rischio di OMM nei pazienti cN0 sono l'età <60 anni, l'isotipo non squamoso, la sede centrale e le dimensioni del T>3cm (O'Connell et al., 2016; Chung et al., 2023). Il rischio di OMM nel cN0 con T periferico e inferiore ai 3cm è inferiore al 10%, tranne in un unico studio in cui è stato riportato essere del 12.5%. **Considerando accettabile un rischio di OMM N2-N3 inferiore al 10%, i membri del panel ritengono che la stadiazione EBUS/EUS sia opzionale nei casi cN0 con T periferico e inferiore ai 3cm.** Il T periferico è stato definito, in accordo con le linee guida ACCP, ERS e ESTS, come quello che ha sede nel terzo esterno dell'emitorace (Silvestri et al, 2013; Villmann et al, 2015; De Leyn et al 2014).

Considerazioni per l'implementazione

I membri del panel hanno ritenuto di dover raccogliere e valutare maggiori informazioni sulle caratteristiche dei linfonodi da campionare in merito all'accuratezza diagnostica delle singole stazioni ed alla dimensione dei linfonodi.

Facendo riferimento a quanto già riportato nella sezione "Considerazioni per l'implementazione" del PICO 2 e nell' Appendice B, i membri del panel ritengono che tutte le stazioni mediastiniche campionabili abbiano un profilo di accuratezza accettabile; quindi, qualunque stazione mediastinica visibile può essere campionata. La scelta delle stazioni da campionare dipende dalle caratteristiche del singolo caso e l'approccio corretto è quello di partire dalla stazione N3, poi N2, poi N1. L'approccio stadiativo limitato alle sole stazioni 7, 4R e 4L non pare giustificabile; tuttavia, ulteriori studi sarebbero utili per confrontare l'efficacia ed i costi dei diversi approcci.

Per quanto attiene la dimensione minima dei linfonodi da campionare, non sono stati reperiti studi nella letteratura scientifica internazionale mirati a valutare la prevalenza di metastasi mediastiniche occulte in linfonodi di piccole dimensioni (<5 mm) nei pazienti cN0. 11 studi tra quelli selezionati per la presente raccomandazione definiscono le dimensioni minime dei linfonodi nei metodi e solo sei studi

riportano la dimensione media o mediana dei linfonodi effettivamente campionati, come riassunto nella Tabella delle Caratteristiche dei linfonodi campionati (in Appendice C - EtD PICO 3). I criteri di inclusione di tutti gli studi riportano il campionamento di linfonodi >5mm, in quattro studi veniva esteso il campionamento ai linfonodi di qualunque dimensione (anche <5mm), quando ecograficamente sospetti (Fernandez-Esparrach et al., 2006, 2015; LeBlanc et al., 2005; Yasufuku et al., 2013). La dimensione dei linfonodi effettivamente campionati era >5 mm in quattro studi (Herth et al., 2008; Le Blanc et al., 2005; Ong et al., 2015, Fernandez-Esparrach et al. 2006), > 4 mm in un unico studio (Herth et al., 2006) ed <4 mm in un unico studio (Vial et al., 2018), come riportato in Tabella 1. Alla luce dei dati il panel ritiene ragionevole il campionamento sistematico dei linfonodi visibili di dimensioni ≥ 5 mm. Sono necessari ulteriori studi che valutino la prevalenza delle metastasi linfonodali nei linfonodi di piccole dimensioni (<5mm) nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto e cN0 a TAC e/o PET.

Forza della raccomandazione

Condizionata a favore

COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato. Assenti alla votazione della raccomandazione: Corbetta, Sverzellati e Trisolini.

Priorità del problema

La stadiazione accurata del NSCLC fornisce preziose informazioni prognostiche e guida il trattamento medico o chirurgico (Linee guida AIOM 2021; NCCN guidelines v5 2024, Vilmann et al., 2015). In assenza di metastasi a distanza ed anche in assenza di apparente coinvolgimento mediastinico alla TAC e/o PET (cN0), il rischio di metastasi mediastiniche occulte si stima possa arrivare approssimativamente fino al 20% (Chung et al., 2023), quindi anche in questo scenario un'accurata stadiazione mediastinica ecoendoscopica riveste un importante ruolo prognostico e terapeutico (Linee guida AIOM 2021; NCCN guidelines v5 2024; Vilmann et al., 2015). La mancata stadiazione ecoendoscopica del mediastino comporta quindi un rischio di sotto stadiazione, esponendo i pazienti (falsi negativi alla TAC e/o PET) a possibili interventi non appropriati, o a mancate terapie neoadiuvanti ove indicato prima dell'eventuale intervento, con ricadute prognostiche negative. La

prevalenza delle metastasi mediastiniche occulte in questa popolazione cN0 varia da meno dell'1% a circa il 20%. Per evitare EBUS/EUS futili, già in precedenti linee guida si è cercato di identificare i pazienti a maggior rischio in cui l'EBUS/EUS siano indicati. Tuttavia, la paucità di dati ha reso difficile identificare in maniera univoca tale sottogruppo di pazienti e le precedenti linee guida hanno dato indicazioni non sempre univoche (per maggiori dettagli si rimanda alla sezione “effetti desiderabili, considerazioni aggiuntive” del PICO 3) (NCCN guidelines v5 2024; Vilmann et al., 2015; NICE guidelines). Pertanto, i membri del panel ritengono di prioritaria importanza fare chiarezza circa l'indicazione alla stadiazione ecoendoscopica del mediastino nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto e TAC e/o PET negative a livello linfonodale mediastinico-ilare (cN0).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 8 aprile 2025 senza limitazioni di lingua o disegno di studio. La strategia di ricerca ha identificato 1188 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati inclusi 12 studi (Gambus et al., 2025; Fernandez-Esparrach et al., 2006; Herth et al., 2006; Herth et al., 2008; LeBlanc et al., 2005; Ong et al., 2015; Sawhney et al., 2006; Serra Mitjà et al., 2024; Shin et al., 2019; Shingyoji et al., 2014; Vial et al., 2018; Yasufuku et al., 2013) con un totale di 1688 partecipanti. L'età media variava da 52.9 a 69 anni. La percentuale di tumori primitivi centrali è stata riportata solo in 5 studi e variava dal 26.4% al 100%. La percentuale di tumori primitivi con dimensione > di 3 cm è stata riportata in uno studio solo corrispondente al 2.13%. Uno studio riportava la dimensione media di T di 3.5cm; due studi riportavano la dimensione mediana che variava da 2.9 a 3.9 cm. Tre studi includevano pazienti negativi alla TAC e la 18F-FDG PET-TAC non era stata effettuata. Tutti i rimanenti includevano solo pazienti negativi sia alla TAC che alla 18F-FDG PET-TAC. Tre studi valutavano accuratezza di EUS-FNA. Uno studio effettuava EBUS -TBNA nel 93.5% dei pazienti e EBUS ed EUS combinate nel 6.5% dei pazienti.

Uno studio effettuava EBUS ed EUS combinate nel 100% dei pazienti. Tutti i rimanenti valutavano accuratezza di EBUS-TBNA. Il criterio adottato per la scelta dei linfonodi da campionare è l'asse più corto di almeno 5mm in tutti gli studi, quattro studi prevedono il campionamento di tutti i linfonodi

visualizzati se ecograficamente sospetti. La dimensione media dei linfonodi effettivamente campionati è riportata in 6 studi e varia da 6 a 21.3 mm; la dimensione mediana è riportata in 1 studio ed è di 7.2 mm.

Sintesi delle prove

Accuratezza del test

Complessivamente, negli studi selezionati la stadiazione ecoendoscopica del mediastino nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto e TAC e/o PET negative a livello mediastinico-ilare (cN0) ha una sensibilità di 0.41 (IC 95%, 0.35-0.47) ed una specificità del 99% (IC 95%, 0.99-1.00), come riportato in EtD (in Appendice C - EtD PICO 3).

In questa popolazione la prevalenza dei veri positivi è significativamente influenzata dalla prevalenza delle metastasi mediastiniche occulte (OMM). Come riportato nella EtD (in Appendice C - EtD PICO 3), quando la prevalenza di OMM è dell'8% la percentuale di veri positivi è del 3% (IC 95%, 3-4%), quando la prevalenza di OMM è del 20% la percentuale di veri positivi è del 8% (IC 95%, 7-9%). Pertanto, l'accuratezza del test è fortemente influenzata dalla prevalenza pre-test delle OMM e nella pratica clinica l'identificazione dei gruppi a maggior prevalenza di OMM è importante per evitare EBUS/EUS futili nei sottogruppi a basso rischio.

Effetti desiderabili:

Conseguenze di una diagnosi Vero positiva (VP): In caso di prelievo ecoendoscopico vero positivo, viene confermata (nei casi di NSCLC noto) o fatta (nei casi di NSLC sospetto) la diagnosi di neoplasia polmonare e l'infiltrazione metastatica dei linfonodi mediastinici e/o ilari. Questo aspetto ha implicazioni stadiative e dunque terapeutiche e prognostiche. In assenza di metastasi a distanza (M0), la positività citologica dei linfonodi mediastinici N2 e/o N3, e per gli N2 la presenza di coinvolgimento monostazione o pluristazione, determina una variazione dello stadio di malattia ed anche la scelta della terapia chirurgica o medica (Asamura et al., 2015; Passiglia et al., 2020). Lo stadio di malattia è un determinante cruciale della prognosi quoad vitam del paziente (Passiglia et al., 2020).

L'obiettivo della stadiazione linfonodale sistematica è quello di incrementare l'accuratezza stadiativa, ovviando alla limitata accuratezza della TC e PET nell'individuazione delle metastasi mediastiniche occulte, e perfezionando in tal modo la selezione dei pazienti per il trattamento più appropriato migliorandone la sopravvivenza. È stato di fatto dimostrato come la stadiazione sistematica mediante EBUS/EUS-B migliori la sopravvivenza nei pazienti affetti da NSCLC N2 rispetto ai pazienti non sottoposti a tale stadiazione (Vilmann et al., 2015; Bousema et al., 2023).

Conseguenze di una diagnosi Vero negativa (VN): Un prelievo ecoendoscopico vero negativo di pazienti con TC/18F-FDG PET-TAC negativa per coinvolgimento neoplastico conferma la correttezza della stadiazione TAC e/o PET. Pazienti con linfonodi N2 e/o N3 negativi appartengono ad uno stadio inferiore di malattia che è associato ad una maggiore probabilità di intervento chirurgico curativo e di conseguenza ad una migliore prognosi (Asamura et al., 2015; Linee guida AIOM). Un prelievo ecoendoscopico vero negativo (senza cioè evidenza di cellularità maligna, tuttavia adeguato per presenza di tessuto linfonodale), non necessita di un'ulteriore verifica anatomopatologica.

Complessivamente, il panel ha giudicato gli effetti desiderabili grandi. L'identificazione EBUS/EUS dei veri positivi N2-N3 in questa popolazione con linfonodi mediastinici e ilari TAC e/o PET negativi (cN0) cambia radicalmente l'approccio evitando interventi chirurgici futili. Nella popolazione a maggior rischio di metastasi mediastiniche occulte (prevalenza ipotizzata del 20%) l'EBUS/EUS può identificare il 9% di pazienti positivi ed evitare quindi interventi non indicati.

Impatto dei risultati del test sulle decisioni terapeutiche

Per valutare l'impatto sul management sono stati considerati i dati riportati nei 12 studi inclusi (1688 partecipanti) per la valutazione dell'accuratezza riguardanti il numero di interventi chirurgici evitati o la modifica della stadiazione in seguito a valutazione con endosonografia (Appendice C - EtD PICO 3). L'upstaging da N0 a N2 è stato riportato da 7 studi nel 7% dei pazienti (range 2.7-13%) e da N0 a N3 in 6 studi nell' 1.6% dei pazienti (range 0-7%). Uno studio ha riportato l'evitamento di toracotomie futili nel 22% dei pazienti (Shawne et al., 2006). Considerando i rischi ed i costi degli interventi chirurgici,

questi dati, che documentano l'evitamento di toracotomie non necessarie nel 9-22% dei casi, confermano l'impatto clinico rilevante della stadiazione ecoendoscopica nel trattamento dei pazienti a maggior rischio di OMM da NSCLC con linfonodi mediastinici e ilari TAC e/o PET negativi (cN0).

Effetti indesiderabili

Conseguenze di una diagnosi Falso Negativa (FN): Il prelievo ecoendoscopico falso negativo in pazienti con cN0 potrebbe erroneamente escludere il coinvolgimento metastatico pN2-3, con implicazioni cliniche negative in termini stadiativi, prognostici e terapeutici (Asamura et al., 2015; Zhai et al., 2022). Il prelievo falso negativo ha come conseguenza il *downstaging* patologico e potrebbe determinare un inappropriato ed inutile trattamento chirurgico (Annema et al., 2010; Bousema et al., 2023). Un falso negativo da un lato non consente di eseguire un trattamento neoadiuvante pre- o peri-chirurgico e dall'altro, nei casi di malattia localmente avanzata, non permette di eseguire un trattamento chemio-radio-immunoterapico. Tali strategie nei rispettivi settings, esercitano un maggiore controllo della malattia e determinano un miglioramento della prognosi (Mountzios et al. 2023; Spigel et al. 2022). Tuttavia sulla base dell'analisi dei dati di letteratura, essendo la prevalenza di metastasi mediastiniche occulte in questi pazienti <20%, abbiamo stimato che la prevalenza dei falsi negativi sia <12% (Appendice C, EtD PICO 3), quindi tale da non giustificare ulteriori esami invasivi prima della chirurgia in caso di prelievo EBUS adeguato negativo.

Conseguenze di una diagnosi Falso Positiva (FP): Il prelievo ecoendoscopico falso positivo è un evento estremamente raro e legato ad errori nell'esecuzione del prelievo, nella processazione del campione e nella lettura citopatologica. Un prelievo FP potrebbe erroneamente confermare il coinvolgimento metastatico cN2-3 (linfonodi TC o 18F-FDG PET-TAC negativi), con implicazioni stadiative e prognostiche negative, nonché conseguenze terapeutiche estremamente gravi per il paziente. La falsa positività citologica dei linfonodi mediastinici N2 e/o N3 determinerebbe infatti un errato upgrading dello stadio di malattia, escludendo conseguentemente dal trattamento chirurgico pazienti potenzialmente candidabili e che avrebbero una miglior prognosi e qualità di vita (Passiglia et al., 2019). Sulla base dell'analisi dei dati presenti in letteratura abbiamo stimato che nei pazienti senza

coinvolgimento mediastinico ilare alla TAC e/o PET (cN0) tale evento sia estremamente improbabile con una prevalenza stimata dei falsi positivi del 1% (Appendice C - EtD PICO 3).

Certeza globale delle prove

Complessivamente, la certezza dell'evidenza è stata considerata molto bassa per rischio di bias e eterogeneità dei risultati relativi alla sensibilità negli studi primari.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 novembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato identificato che valutasse i valori e le preferenze rispetto alla endosonografia.

Il panel ha ritenuto che complessivamente non vi sia importanza incertezza o variabilità nei valori e preferenze espressi da pazienti in quanto ha giudicato che i pazienti diano maggior valore alle informazioni che derivano dai risultati dell'esame rispetto ai possibili eventi avversi dell'esame stesso.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel ritengono che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'endosonografia effettuata con EBUS-TBNA o EUS (b)-FNA in quanto può identificare un 9% di OMM, ed evitare fino al 22% di interventi chirurgici inappropriati, a fronte di un inesistente rischio di falsi positivi e di un basso rischio di falsi negativi (stimato tra il 4-11%) (Appendice C - EtD PICO 3).

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 256 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Il panel ritiene che l'utilizzo della endosonografia come metodica di prelievo per la stadiazione mediastinica nei pazienti cN0 abbia un impatto irrilevante sui costi in quanto i risparmi legati all'evitamento di una chirurgia inutile bilanciano il costo del servizio anestesiológico (materiali e personale), l'uso della sala endoscopica/operatoria e il costo dell'esame istopatológico.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 256 documenti. Uno studio è stato incluso (Czaenicka-Kujawa et al., 2017).

Lo studio di Czaenicka-Kujawa e collaboratori aveva come obiettivo quello di valutare la costo-efficacia di diversi approcci per la valutazione dei linfonodi mediastinici in pazienti con sospetto NSCLC, malattia N0 clinico e tumore periferico T1 secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Canadese utilizzando come orizzonte temporale la durata di vita. Nessuno sconto è stato applicato. Willingness to pay: CAD \$80,000 per QALY.

Nello scenario base, in pazienti con stadio clinico di malattia N0 e bassa prevalenza (9%) di metastasi dei linfonodi mediastinici, la stadiazione con EBUS-TBNA risulta costo-efficace (ICER 26.254 \$CAD) se effettuata in sedazione cosciente rispetto a una strategia non invasiva (altrimenti se effettuata in anestesia generale risulta una opzione meno costo-efficace dalle altre). La mediastinoscopia da sola è sempre meno costo-efficace mentre EBUS-TBNA seguita da mediastinoscopia non risulta essere costo-efficace.

Nelle analisi di sensitività si evidenzia che:

- La stadiazione non invasiva è una strategia economicamente vantaggiosa fino a una prevalenza di OMMOMM del 2,5%.
- Tra una prevalenza del 2,5% e del 57% di OMM, EBUS-TBNA da sola si è dimostrata la strategia più economicamente vantaggiosa.
- Una volta che la prevalenza di OMM supera il 57%, la stadiazione con EBUS-TBNA seguita da mediastinoscopia diventa la strategia economicamente più vantaggiosa. Visto che l'unico studio

individuato riguarda solo il tumore T1 periferico e che non ci sono dati di costo-efficacia sul tumore centrale, il panel decide di esprimere un giudizio di "varia" in quanto la costo-efficacia dipende dalla probabilità pretest di avere una metastasi N2-N3.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 449 documenti ma nessuno studio è stato incluso

Il panel ritiene che l'implementazione della raccomandazione probabilmente non abbia alcun impatto sull'equità in quanto l'endosonografia viene effettuata in strutture pubbliche e tutti i centri hanno la strumentazione necessaria.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 449 documenti. Tre studi sono stati inclusi (Jeyabalan et al., 2018; Steinfort et al., 2010; Oki et al., 2015)

Complessivamente, i tre studi riportano in maniera concorde che l'ecoendoscopia del mediastino è ben accetta dai pazienti. Jeyabalan e collaboratori (Jeyabalan et al., 2018) hanno descritto 70 casi di EBUS-TBNA eseguiti in blanda sedazione (fentanyl, dose media 54,9 µg, e midazolam, 3.4 mg) in cui i pazienti riportavano tosse (93%) per lo più lieve (71%) e la maggioranza dei pazienti si dichiarava disponibile a ripetere l'esame ove indicato (87%). Steinfort e collaboratori (Steinfort et al., 2010) hanno confermato la disponibilità a ripetere l'esame nel 98% di 41 pazienti sottoposti ad EBUS-TBNA in vari regimi di blanda sedazione (fentanyl, midazolam, e propofol, dettagliati nella Tabella 2 – Accettabilità delle EtD). Oki e collaboratori (Oki et al., 2015) hanno valutato la tollerabilità e la soddisfazione di EBUS TBNA versus EUS FNA in 110 pazienti randomizzati in cui gli operatori registravano la qualità dell'esame utilizzando una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm. Non sono state rilevate differenze

tra EBUS-TBNA e EUS-FNA nella soddisfazione del paziente: 85.2 ± 21.0 per l'EBUS-TBNA e 90.1 ± 16.0 per l'EUS-FNA, $p=0.47$. I dati di letteratura, in linea con l'esperienza clinica dei membri del panel, confermano che le metodiche di campionamento ecoendoscopico del mediastino sono globalmente ben tollerate ed accettate dai pazienti.

Il panel ritiene che l'intervento sia accettabile.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 449 documenti. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ritiene che l'intervento sia fattibile sottolineando che per una corretta esecuzione dell'endosonografia è necessario aver ricevuto un training adeguato.

Tematiche prioritarie per la ricerca

Le evidenze disponibili a supporto dell'approccio EBUS/EUS sistematico nei pazienti con NSCLC e assenza di coinvolgimento mediastinico-ilare (cN0) sono scarse. La tematica ha una grande rilevanza clinica in quanto questo è uno scenario frequente nella pratica clinica, ed in costante aumento grazie anche all'incremento delle diagnosi precoci ottenute con i trial di screening del tumore polmonare. Sono quindi necessari ulteriori studi trasversali di prevalenza su campioni numerosi che consentano di identificare con maggiore chiarezza i sottogruppi ad elevato rischio di metastasi medianiche occulte nella popolazione cN0 e studi di accuratezza diagnostica volti a valutare l'impatto sulla gestione dei pazienti cN0. Inoltre, ulteriori studi dovrebbero chiarire i cutoff dimensionali e morfologici ecoendoscopici dei linfonodi mediastinici ed ilari allo scopo di definire quando l'agoaspirato sia necessario e quando possa essere evitato.

In appendice C si trova il PRISMA flow chart e tabelle EtD del PICO 3.

Bibliografia

- 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, Veseliç 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.
- Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu YL, Zielinski M, Ball D, Rami-Porta R; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Dec;10(12):1675-84.
- Bousema JE, Dijkgraaf MGW, van der Heijden EHF, Verhagen AFTM, Annema JT, van den Broek FJC; MEDIAStrial study group. Endosonography With or Without Confirmatory Mediastinoscopy for Resectable Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 1;41(22):3805-3815.
- Chung HS, Yoon HI, Hwangbo B, Park EY, Choi CM, Park YS, Lee K, Ji W, Park S, Lee GK, Kim TS, Kim HY, Kim MS, Lee JM. Prediction Models for Mediastinal Metastasis and Its Detection by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Potentially Operable Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *Chest*. 2023 Sep;164(3):770-784.
- Czarnecka-Kujawa K, Rochau U, Siebert U, Atenafu E, Darling G, Waddell TK, Pierre A, De Perrot M, Cypel M, Keshavjee S, Yasufuku K. Cost-effectiveness of mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Jun;153(6):1567-1578.
- De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 787–798
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Dowell J, Gettinger S, Gubens MA, Hegde A, Hennon M, Lackner RP, Lanuti M, Leal TA, Lin J, Loo BW Jr, Lovly CM, Martins RG, Massarelli E, Morgensztern D, Ng T, Otterson GA, Patel SP, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Singh AP, Stevenson J, Tam

- A, Yanagawa J, Yang SC, Gregory KM, Hughes M. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Mar 2;19(3):254-266.
- Fernández-Esparrach, G., Ginès, A., Belda, J., Pellisé, M., Solé, M., Marrades, R., Sendino, O., Colomo, L., Mata, A., Llach, J., Bordas, J. M., Castells, A.. Transesophageal ultrasound-guided fine needle aspiration improves mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer and normal mediastinum on computed tomography. *Lung Cancer*; Oct 2006.
- Gambuś K, Kuźdzał B, Moszczyński K, Popovchenko S, Szlubowski A, Rudnicka L, Żanowska K, Trybalski Ł, Galas A, Kocoń P. Diagnostic validity of combined transbronchial and transoesophageal ultrasound in positron emission tomography node-negative lung cancer. *Clin Radiol*. 2025 Apr;83:106843.
- Herth, F. J., Eberhardt, R., Krasnik, M., Ernst, A.. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest*; Apr 2008.
- Herth, F. J., Ernst, A., Eberhardt, R., Vilmann, P., Dienemann, H., Krasnik, M.. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J*; Nov 2006.
- Jeyabalan A, Medford AR. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: patient satisfaction under light conscious sedation. *Respiration*. 2014;88(3):244-50.
- LeBlanc, J. K., Devereaux, B. M., Imperiale, T. F., Kesler, K., DeWitt, J. M., Cummings, O., Ciaccia, D., Sherman, S., Mathur, P., Conces, D., Brooks, J., Chriswell, M., Einhorn, L., Collins, E.. Endoscopic ultrasound in non-small cell lung cancer and negative mediastinum on computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*; Jan 15 2005.
- Mountzios G, Remon J, Hendriks LEL, García-Campelo R, Rolfo C, Van Schil P, Forde PM, Besse B, Subbiah V, Reck M, Soria JC, Peters S. Immune-checkpoint inhibition for resectable non-small-cell lung cancer - opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Oct;20(10):664-677.

- National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Lung cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2023.; 2023.
- O'Connell OJ, Almeida FA, Simoff MJ, Yarmus L, Lazarus R, Young B, Chen Y, Semaan R, Saettele TM, Cicensia J, Bedi H, Kliment C, Li L, Sethi S, Diaz-Mendoza J, Feller-Kopman D, Song J, Gildea T, Lee H, Grosu HB, Machuzak M, Rodriguez-Vial M, Eapen GA, Jimenez CA, Casal RF, Ost DE. A Prediction Model to Help with the Assessment of Adenopathy in Lung Cancer: HAL. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jun 15;195(12):1651-1660.
- Oki M, Saka H, Ando M, Tsuboi R, Nakahata M, Oka S, Kogure Y, Kitagawa C. Transbronchial vs transesophageal needle aspiration using an ultrasound bronchoscope for the diagnosis of mediastinal lesions: a randomized study. *Chest.* 2015 May;147(5):1259-1266.
- Ong, P., Grosu, H., Eapen, G. A., Rodriguez, M., Lazarus, D., Ost, D., Jimenez, C. A., Morice, R., Bandi, V., Tamara, L., Cornwell, L., Green, L., Zhu, A., Casal, R. F.. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for systematic nodal staging of lung cancer in patients with N0 disease by computed tomography and integrated positron emission tomography-computed tomography. *Ann Am Thorac Soc*; Mar 2015.
- Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Pilotto S, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S. Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Apr;148:102862.
- Sawhney, M. S., Kratzke, R. A., Lederle, F. A., Holmstrom, A. M., Nelson, D. B., Kelly, R. F.. Endoscopic ultrasound and positron emission tomography for lung cancer staging. *Clin Gastroenterol Hepatol*; Jul 2006.
- Serra Mitjà P, García-Cabo B, Garcia-Olivé I, Radua J, Rami-Porta R, Esteban L, Barreiro B, Call S, Centeno C, Andreo F, Obiols C, Ochoa JM, Martínez-Palau M, Reig N, Serra M, Sanz-Santos J. EBUS-TBNA for mediastinal staging of centrally located T1N0M0 non-small cell lung cancer clinically staged with PET/CT. *Respirology.* 2024 Feb;29(2):158-165. doi: 10.1111/resp.14613. Epub 2023 Oct 27. PMID: 37885329.

- Shin, S. H., Jeong, B. H., Jhun, B. W., Yoo, H., Lee, K., Kim, H., Kwon, O. J., Han, J., Kim, J., Lee, K. S., Um, S. W.. The utility of endosonography for mediastinal staging of non-small cell lung cancer in patients with radiological N0 disease. *Lung Cancer*; Jan 2020.
- Shingyoji, M., Nakajima, T., Yoshino, M., Yoshida, Y., Ashinuma, H., Itakura, M., Tatsumi, K., Iizasa, T.. Endobronchial ultrasonography for positron emission tomography and computed tomography-negative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*; Nov 2014.
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e211S-e250S.
- Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Garassino MC, Hui R, Quantin X, Rimner A, Wu YL, Özgüroğlu M, Lee KH, Kato T, de Wit M, Kurata T, Reck M, Cho BC, Senan S, Naidoo J, Mann H, Newton M, Thiyagarajah P, Antonia SJ. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1301-1311.
- Steinfort DP, Irving LB. Patient satisfaction during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration performed under conscious sedation. *Respir Care*. 2010 Jun;55(6):702-6.
- Vial, M. R., O'Connell, O. J., Grosu, H. B., Hernandez, M., Noor, L., Casal, R. F., Stewart, J., Sarkiss, M., Jimenez, C. A., Rice, D., Mehran, R., Ost, D. E., Eapen, G. A.. Diagnostic performance of endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph node sampling in early stage non-small cell lung cancer: A prospective study. *Respirology*; Jan 2018.
- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, Herth FJ, Larghi A, Vazquez-Sequeiros E, Hassan C, Crombag L, Korevaar DA, Konge L, Annema JT. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the*

European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS).

Eur Respir J. 2015 Jul;46(1):40-60.

Yasufuku, K., Nakajima, T., Waddell, T., Keshavjee, S., Yoshino, I.. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for differentiating N0 versus N1 lung cancer. Ann Thorac Surg; Nov 2013.

Zhai WY, Zhao ZR, Chen S, Yu H, Lin YB, Wang YZ, Long H. Response of primary tumor and lymph node in non-small cell lung cancer after neoadjuvant immunotherapy: a pooled analysis. J Immunother Cancer. 2022 Sep;10(9):e005160.

L'endosonografia come tecnica di campionamento della ghiandola surrenale sinistra in caso di sospetto coinvolgimento della ghiandola surrenale alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC

PICO 4. L'endosonografia come tecnica di campionamento della ghiandola surrenale sinistra è raccomandata quando si sospetta un coinvolgimento della ghiandola surrenale alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC?

P (partecipanti): pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) diagnosticato o sospetto con risultati positivi alla TAC e/o alla PET/TAC per coinvolgimento della ghiandola surrenale sinistra

T (condizione target): coinvolgimento metastatico della ghiandola surrenale sinistra

I (intervento): endosonografia transesofagea (EUS, EUS-b) e agoaspirazione (FNA)

R (reference standard): biopsia TAC guidata, chirurgia, follow up clinico con valutazione TAC /18F-FDG PET-TAC.

O (esiti): accuratezza (sensibilità, specificità) nella diagnosi di coinvolgimento del surrene. Riduzione di toracotomie non necessarie per pazienti con risultati positivi per M.

Raccomandazione

Il panel raccomanda di utilizzare l'endosonografia transesofagea (EUS o EUS-B) e agoaspirazione (FNA) per il campionamento della ghiandola surrenale sinistra in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto e risultati positivi alla TAC e/o alla 18F-FDG PET-TAC per coinvolgimento surrenalico sinistro.

Considerazioni per i sottogruppi

Nessuna

Considerazioni per l'implementazione

EUS-b EBUS ed EUS possono essere eseguite nella stessa seduta e dallo stesso operatore (Vilman et

al., 2015) consentendo nella stessa seduta di valutare il parametro M (surrene) ed N (mediastino).

Forza della raccomandazione

Forte a favore

COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato. Assente alla votazione della raccomandazione: Conforti, Sverzellati.

Priorità del problema

La maggior parte dei pazienti con neoplasia polmonare giunge alla diagnosi in uno stadio avanzato di malattia e la localizzazione surrenalica è tra le sedi più frequenti di metastasi a distanza (Siegel et al., 2022). L'eventuale presenza di metastasi surrenaliche peggiora la prognosi del paziente, rende fondamentale la profilazione completa della malattia (Hendriks et al., 2023) e condiziona sostanzialmente l'approccio terapeutico (Ettinger et al., 2022). Il mancato riconoscimento di una metastasi surrenalica può esporre il paziente ad un trattamento inappropriato per stadio di malattia.

Lo studio non invasivo delle sospette metastasi surrenaliche si avvale della TC con mezzo di contrasto, della ecografia, della risonanza magnetica e della 18F-FDG TAC-PET. Nei pazienti candidabili ad intervento chirurgico, qualora il dubbio di localizzazione surrenalica di malattia persista dopo l'impiego delle metodiche di imaging, trova indicazione la verifica anatomopatologica (Vilmann et al., 2015).

Le sospette localizzazioni surrenaliche di neoplasia possono essere campionate per via ecoendoscopica dalle vie digestive, mediante approccio trans-parietale TC o eco-guidato (metodica con una elevata sensibilità ma con un numero superiore di eventi avversi) (Ierardi et al., 2018) e, solo in casi molto selezionati, per via chirurgica.

Il campionamento ecoendoscopico della ghiandola surrenalica destra può avvenire mediante *endoscopic ultrasound fine needle aspiration* (EUS-FNA) per via transduodenale e non è stata considerata in queste linee guida (Uemura et al., 2013).

La ghiandola surrenalica sinistra è campionabile per via ecoendoscopica trans-gastrica anche mediante ecobroncoscopio introdotto nelle vie digestive (*endoscopic ultrasound with bronchoscope fine needle aspiration*, EUS-b-FNA) (Buxbaum et al., 2011). Durante la procedura ecoendoscopica (EBUS + EUS-b) stadiativa delle linfadenopatie mediastiniche è possibile diagnosticare e campionare eventuali lesioni

metastatiche del surrene sinistro, senza dover sottoporre il paziente ad un eventuale esame mirato successivo (Crombag et al., 2019).

Le precedenti linee guida europee pubblicate nel 2015 raccomandavano l'approccio con EUS per la ghiandola surrenalica sinistra, ma con un basso livello di evidenza (metodologia SIGN, raccomandazione di grado C), e ritenevano l'approccio con EUS-b ancora sperimentale (raccomandazione di grado D) (Vilman et al., 2015). I membri del panel ritengono che l'implementazione di tale tecnica sul territorio nazionale italiano sia ancora subottimale e che la revisione delle più recenti evidenze scientifiche allo scopo di fornire raccomandazioni aggiornate rispetto alle precedenti linee guida rappresenti una priorità.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024 senza limitazioni di lingua o disegno di studio. La strategia di ricerca ha identificato 851 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati inclusi 2 studi: una revisione sistematica (Moretti et al., 2023) e uno studio prospettico non incluso nella revisione (Singh et al., 2007). La revisione sistematica di Moretti ha l'obiettivo di valutare le prestazioni di EUS-FNA e EUS-b-FNA per la diagnosi di metastasi surrenali del tumore del polmone. Effettua una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2023. Include studi nei quali almeno il 50 % dei pazienti avevano tumore del polmone diagnosticato o sospetto e nei quali la ghiandola surrenale sinistra veniva ispezionata. La revisione include 19 studi con un totale di 1712 partecipanti, di cui 11 su EUS, sei su EUS-b, e due su entrambe. La maggior parte degli studi (68,4%) ha incluso solo pazienti con (sospetto) tumore del polmone, mentre i restanti sei studi hanno incluso anche pazienti con altre indicazioni. In 14 degli studi inclusi, tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC, 18F-FDG PET-TAC-CT o entrambe prima di essere sottoposti a endoscopia, mentre questa informazione non è stata riportata per tre studi. L'età media o mediana dei pazienti variava da 63 a 76 anni. La valutazione citologica rapida in loco (ROSE) o la valutazione citologica in loco (OSA) sono state eseguite in sette degli studi inclusi, non sono state eseguite in sei studi e sei studi non hanno riportato questa informazione. Singh e collaboratori includono 113 pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto sottoposti a EUS-FNA per la individuazione di metastasi mediastiniche ed extra toraciche.

Sintesi delle prove

Accuratezza del test

La metanalisi di nove studi osservazionali che hanno confronto la capacità delle metodiche eco endoscopiche (EUS-b ed EUS) di visualizzare la ghiandola surrenalica sinistra, ha evidenziato una superiorità statisticamente significativa di EUS rispetto a EUS-b (0.99 vs 0.84, $p=0.025$) (Appendice D - EtD PICO 4). Questo dato è facilmente spiegabile dalle differenze strutturali dei due strumenti, avendo l'EUS maggiori dimensioni e conseguentemente una maggior stabilità all'interno dello stomaco ed un angolo di scansione ecografica maggiore rispetto all'EUS-b ($150^\circ-180^\circ$ vs $50^\circ-60^\circ$). La minor dimensione dell'ecobroncoscopio permette però allo strumento di poter essere impiegato sia nelle vie aeree che nelle vie digestive, eventualità non proponibile invece per l'EUS. Qualora il surrene sinistro sospetto non sia visualizzabile mediante EUS-b (15% dei casi) può essere indicata la ripetizione dell'esame mediante un esame dedicato con tecnica EUS.

La metanalisi di 18 studi osservazionali che hanno valutato la capacità della metodica ecoendoscopica di campionare la ghiandola surrenalica sinistra una volta visualizzata è risultata del 100% sia per l'EUSb che per l'EUS. La valutazione della capacità della metodica eco endoscopica di campionare in modo adeguato la ghiandola surrenalica sinistra è risultata molto elevata per entrambe le metodiche (96%) con un *detection rate* di malignità sovrapponibile (46% vs 35% con $p=0.18$) (Appendice D - EtD PICO 4).

La metanalisi di otto studi osservazionali che hanno misurato il rischio residuo di malignità ha evidenziato un risultato sovrapponibile tra le due metodiche (7% vs 7%, $p=0.85$) (Appendice D - EtD PICO 4).

Gli studi inclusi nella metanalisi sono tutti osservazionali e prendono in considerazione spesso pazienti non consecutivi. Non tutte ghiandole surrenaliche di sinistra di dimensioni patologiche si trovano in prossimità della parete gastrica posteriore ed è quindi verosimile che siano stati esclusi dagli studi quei pazienti nei quali la visualizzazione ed il campionamento eco endoscopico sarebbe stato maggiormente difficoltoso se non impossibile.

La sensibilità aggregata di entrambe le metodiche ecoendoscopiche è del 0.95 (IC 95%, 0.98 a 1.00) nel miglior scenario (considerando i casi con prelievo inadeguato e i casi senza dati di follow up come veri negativi) e una sensibilità dello 0.62 (IC 95%, 0.57 a 0.67) nel peggior scenario (considerando i casi con

prelievo inadeguato e i casi senza dati di follow up come falsi negativi), senza differenze statisticamente significative tra le due metodiche. La specificità di EUS-b e EUS è pari a 100, infatti i falsi positivi del prelievo ecoendoscopico sono estremamente rari in letteratura e solitamente imputabili ad errori nella processazione del prelievo e non alla metodica stessa. (Appendice D - EtD PICO 4)

Il panel di esperti, sulla base di queste valutazioni, ha considerato entrambe le metodiche accurate nel campionamento della ghiandola surrenalica sinistra nel sospetto di localizzazione metastatica di neoplasia polmonare.

Effetti desiderabili:

Conseguenze di una diagnosi Vero positiva (VP): il prelievo endoscopico vero positivo ottenuto mediante EUS-FNA o EUS-b-FNA conferma citologicamente il sospetto coinvolgimento metastatico della ghiandola surrenalica (Vilmann et al., 2015, Silvestri et al., 2013). Nel caso in cui il surrene sia l'unica presunta sede di metastasi, questo risultato ha importanti implicazioni stadialive, prognostiche e terapeutiche perché determina un upstaging a malattia metastatica e quindi l'esclusione dell'approccio chirurgico e la definizione del più appropriato approccio medico basato anche sul profiling del NSCLC che viene eseguito sugli stessi aspirati surrenalici (EUS-FNA o EUS-b-FNA) (Passiglia et al., 2020).

Conseguenze di una diagnosi Vero negativa (VN): Un prelievo ecoendoscopico vero negativo (senza evidenza di cellularità maligna, anche se complessivamente adeguata e rappresentativa) di un surrene sospetto alle indagini di imaging determina un downstaging cruciale di questi pazienti, nel caso il surrene sia l'unica lesione secondaria sospetta. In questo caso, infatti, il paziente non presenta una malattia metastatica, con importanti implicazioni terapeutiche e prognostiche (Passiglia et al., 2020). Va tuttavia sottolineato come la gran parte degli studi presenti in letteratura non abbia previsto un reference standard in caso di prelievo endoscopico negativo.

Complessivamente, il panel ha giudicato grandi gli effetti desiderabili. La conferma della presenza o assenza di una malattia metastatica condiziona infatti in modo sostanziale l'approccio terapeutico e la prognosi del paziente ed è quindi imprescindibile in una corretta stadiazione.

Effetti indesiderabili

Conseguenze di una diagnosi Falso Negativa (FN): Il prelievo ecoendoscopico falso negativo in pazienti con metastasi surrenalica può avere implicazioni cliniche negative in termini stadiativi, prognostici e terapeutici.

Il prelievo falso negativo, in un paziente potenzialmente operabile per stadio di malattia polmonare e mediastinica, ha come conseguenza il downstaging patologico e potrebbe determinare una inappropriata indicazione ad un trattamento chirurgico. Oltre ad esporre il paziente ad un rischio legato all'intervento chirurgico stesso, il trattamento potrebbe inoltre ritardare l'avvio di una terapia sistemica oncologica con conseguente peggioramento della prognosi (Vilmann et al., 2015; Passiglia et al., 2020).

Il prelievo surrenalico falso negativo, in un paziente per stadio di malattia polmonare ed extrapolmonare giudicato metastatico (es. localizzazioni epatiche, ossee o cerebrali) non comporta alcuna variazione dell'approccio terapeutico.

Un prelievo negativo nel sospetto radiologico di coinvolgimento surrenalico da parte della neoplasia polmonare non a piccole cellule deve essere attentamente valutato in ambito multidisciplinare. La gran parte degli studi presenti in letteratura non ha previsto un reference standard in caso di prelievo negativo. Per tale motivo, in questo caso e in presenza di un forte sospetto radiologico in cui una positività citologica potrebbe variare la gestione terapeutica, potrebbe essere considerato un nuovo campionamento della lesione. Esso potrebbe essere effettuato con un nuovo prelievo ecoendoscopico (EUS-B- o EUS-FNA), un agoaspirato percutaneo o un prelievo chirurgico.

Conseguenze di una diagnosi Falso Positiva (FP): Il prelievo ecoendoscopico falso positivo in pazienti con sospetta metastasi surrenalica è un evento estremamente raro e legato ad errori nell'esecuzione del prelievo come inquinamento dell'ago da un precedente prelievo positivo, errori nella processazione del campione e nella lettura citopatologica.

Un prelievo FP in un paziente potenzialmente operabile per stadio di malattia polmonare e mediastinica determinerebbe un errato upgrading dello stadio di malattia, escludendolo dal trattamento chirurgico con conseguente peggioramento della prognosi e qualità di vita (Passiglia et al., 2020).

Il prelievo surrenalico falso positivo, in un paziente per stadio di malattia polmonare e mediastinica giudicato localmente avanzato, ha come conseguenza l'upgrading patologico da localmente avanzato a metastatico con conseguente indicazione ad un regime terapeutico non appropriato (Passiglia et al., 2020).

Il prelievo surrenalico falso positivo, in un paziente per stadio di malattia polmonare ed extrapolmonare giudicato metastatico (es. localizzazioni epatiche, ossee o cerebrali) non comporta alcuna variazione dell'approccio terapeutico.

Per la rarità dell'evento, i dati della letteratura risultano carenti.

Complessivamente, il panel ha giudicato gli effetti indesiderabili piccoli. In presenza di un prelievo ecoendoscopico negativo, qualora permanga il sospetto di localizzazione surrenalica di malattia, può trovare indicazione l'impiego di metodiche di prelievo percutaneo e, in casi selezionati, chirurgiche, per confermare il dato. La frequenza di falsi positivi è trascurabile in letteratura.

Certeza globale delle prove

La certezza dell'evidenza varia da moderata a bassa per sensibilità (VP, FN), ed è moderata per la specificità (VN, FP). La certezza è stata abbassata per mancanza di generalizzabilità e rischio di distorsione. Complessivamente la certezza dell'evidenza è risultata moderata in quanto la certezza è bassa solo per la sensibilità derivante dall'analisi del "*worst case scenario*".

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 415 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato identificato che valutasse i valori e le preferenze rispetto alla endosonografia.

Il panel ritiene che complessivamente non vi sia importanza incertezza o variabilità nei valori e

preferenze espressi da pazienti in quanto ha giudicato che i pazienti diano maggior valore alle informazioni che derivano dai risultati dell'esame rispetto ai possibili eventi avversi dell'esame stesso.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel ritengono che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'endosonografia effettuata con EUS o EUS-b-FNA

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 197 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Il panel ritiene che l'utilizzo della endosonografia come tecnica di campionamento della ghiandola surrenale sinistra abbia un impatto irrilevante sui costi in quanto eseguibile dallo stesso operatore e durante la stessa seduta di stadiazione mediastinica. I risparmi legati all'evitamento di una chirurgia inutile bilanciano il costo del servizio anestesilogico (materiali e personale), l'uso della sala endoscopica/operatoria e il costo dell'esame istopatologico.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 197 documenti. Nessuno studio è stato incluso.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 415 documenti ma nessuno studio è stato incluso.

Il panel ritiene che l'implementazione della raccomandazione probabilmente non abbia alcun impatto

sull'equità in quanto l'endosonografia viene effettuata in strutture pubbliche e tutti i centri hanno la strumentazione necessaria.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 415 documenti. Uno studio è stato incluso (Oki et al., 2015).

Le metodiche di campionamento ecoendoscopiche condotte dalle vie digestive (EUS e EUSb) hanno dimostrato un profilo di tollerabilità da parte del paziente sovrapponibile a quelle condotte per via transbronchiale (EBUS). In uno studio prospettico condotto su 110 pazienti con linfadenopatie medistinicche raggiungibili sia per via transbronchiale che per via transesofagea sono stati randomizzati in due gruppi e sottoposti a EBUS-TBNA o EUS-B-FNA. L'analisi statistica ha evidenziato, a parità di accuratezza diagnostica, una tollerabilità da parte del paziente sovrapponibile, ma un minor impiego di sedativi, una minor incidenza di desaturazioni e una miglior soddisfazione da parte dell'operatore impiegando la via trans esofagea. (Oki et al., 2015).

Il panel ritiene che l'intervento sia accettabile

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 14 febbraio 2024, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 415 documenti. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ritiene che l'intervento sia fattibile sottolineando che per una corretta esecuzione dell'endosonografia è necessario aver ricevuto un training adeguato.

In appendice D si trova il PRISMA flow chart e tabelle EtD del PICO 4.

Bibliografia

- Buxbaum JL, Eloubeidi MA. Transgastric endoscopic ultrasound (EUS) guided fine needle aspiration (FNA) in patients with esophageal narrowing using the ultrasonic bronchovideoscope. *Dis Esophagus*. 2011 Sep;24(7):458-61.
- Crombag LMM, Dooms C, Stigt JA, Tournoy KG, Schuurbiens OCJ, Ninaber MK, Buikhuisen WA, Hashemi SMS, Bonta PI, Korevaar DA, Annema JT. Systematic and combined endosonographic staging of lung cancer (SCORE study). *Eur Respir J*. 2019 Feb 7;53(2):1800800.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp M, Dilling TJ, Dowell J, Gettinger S, Grotz TE, Gubens MA, Hegde A, Lackner RP, Lanuti M, Lin J, Loo BW, Lovly CM, Maldonado F, Massarelli E, Morgensztern D, Ng T, Otterson GA, Pacheco JM, Patel SP, Riely GJ, Riess J, Schild SE, Shapiro TA, Singh AP, Stevenson J, Tam A, Tanvetyanon T, Yanagawa J, Yang SC, Yau E, Gregory K, Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 May;20(5):497-530.
- Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Apr;34(4):339-357.
- Ierardi AM, Petrillo M, Patella F, Biondetti P, Fumarola EM, Angileri SA, Pesapane F, Pinto A, Dionigi G, Carrafiello G. Interventional radiology of the adrenal glands: current status. *Gland Surg*. 2018 Apr;7(2):147-165.
- Moretti A, Kovacevic B, Vilmann P, Annema JT, Korevaar DA. 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 Dec; 186:107391.

- Oki M, Saka H, Ando M, Tsuboi R, Nakahata M, Oka S, Kogure Y, Kitagawa C. Transbronchial vs transesophageal needle aspiration using an ultrasound bronchoscope for the diagnosis of mediastinal lesions: a randomized study. *Chest*. 2015 May;147(5):1259-1266.
- Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Pilotto S, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S. Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Apr;148:102862.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7-33.
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e211S-e250S.
- Uemura S, Yasuda I, Kato T, Doi S, Kawaguchi J, Yamauchi T, Kaneko Y, Ohnishi R, Suzuki T, Yasuda S, Sano K, Moriwaki H. Preoperative routine evaluation of bilateral adrenal glands by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration in patients with potentially resectable lung cancer. *Endoscopy*. 2013;45(3):195-201.
- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, 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 Jun;47(6):545-59. Erratum in: *Endoscopy*. 2015 Jun;47(6):c1. Vazquez-Sequeiros, Enrique [corrected to Vazquez-Sequeiros, Enrique].
- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, Herth FJ, Larghi A, Vazquez-Sequeiros E, Hassan C, Crombag L, Korevaar DA, Konge L, Annema JT. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer.

European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS).
Eur Respir J. 2015 Jul;46(1):40-60

Singh P, Camazine, Jadhav Y, Gupta R, Mukhopadhyay P, Khan A, Reddy R, Zheng Q, Smith DD, Khode R, Bhatt B, Bhat S, Yaqub Y, Shah RS, Sharma A, Sikka P, and Erickson RA
Endoscopic Ultrasound As a First Test for Diagnosis and Staging of Lung Cancer A Prospective Study Am J Respir Crit Care Med 2007; Vol 175. pp 345-354.

Il restaging endosonografico del mediastino dopo terapia neoadiuvante e prima dell'intervento chirurgico - Sintesi narrativa della letteratura

Un'accurata ristadiatione dei linfonodi mediastinici è importante per selezionare in modo appropriato i candidati alla chirurgia per il NSCLC in stadio IIIA-N2 operabile dopo down-staging ottenuto con una terapia neoadiuvante efficace. I pazienti con metastasi mediastiniche persistenti dopo la terapia neoadiuvante hanno un esito chirurgico peggiore, e la differenza è ancora più marcata nei pazienti con linfonodi metastatici residui multilivello (Sawabata et al., 2003; Bueno et al., 2000; Decaluwe et al., 2009; Kwiatkowski 2024). Pertanto, la decisione di proporre la chirurgia dopo la terapia neoadiuvante deve basarsi sul metodo di ristadiatione più affidabile. I metodi di stadiatione attualmente disponibili comprendono studi di imaging (TC del torace, PET/TC), ecoendoscopia (EBUS, EUS e EBUS/EUS combinati), nonché procedure chirurgiche come la mediastinoscopia ripetuta (rimediastinoscopia), la linfadenectomia mediastinoscopica videoassistita (VAMLA) e la linfadenectomia mediastinica estesa transcervicale (TEMLA).

La ristadiatione patologica è superiore alle tecniche di imaging, che nella ristadiatione del mediastino hanno una scarsa accuratezza diagnostica. I tassi di falsi negativi e falsi positivi della TAC sono rispettivamente del 33% e del 25%, mentre per la 18F-FDG PET-TAC sono rispettivamente del 33% e del 33% (de Cabanyes et al, 2010). La 18F-FDG PET-TAC è migliore della TAC per l'individuazione della malattia mediastinica (malattia N1, 42% vs 17%, $p=0.017$ e malattia N2-3, 58% vs 32%, $p=0.004$) (Reed et al., 2003). Tuttavia, la concordanza tra la risposta metabolica della 18F-FDG PET-TAC e la ristadiatione patologica è limitata (63%) (Stigt et al., 2009). Circa il 40% dei pazienti con downstaging metabolico 18F-FDG PET-TAC (risposta metabolica completa o parziale) ha una malattia linfonodale patologicamente provata all'EUS-FNA, e circa il 25% di quelli senza downstaging metabolico 18F-FDG PET-TAC (malattia metabolica progressiva e stabile) sono negativi all'EUS-FNA (Stigt et al., 2009).

La mediastinoscopia per la ristadiatione ha una sensibilità compresa tra il 29% e il 73%, con un tasso di falsi negativi intorno al 22%, un rischio di morbilità maggiore del 2% e un rischio di mortalità dello 0.08% (De Leyn et al., 2006; Van Schil et al, 2002; Jiang et al., 2020). Altri limiti

sono che non tutte le stazioni sono accessibili e che la presenza di fibrosi e aderenze post-terapia può rendere più difficile il campionamento del mediastino. La linfadenectomia mediastinica estesa transcervicale (TEMLA) è stata recentemente utilizzata con successo in pochi centri, con una sensibilità del 97%, ma con una morbilità significativa (6.4% di paralisi del nervo laringeo, pneumotorace e insufficienza respiratoria, emorragie) e una mortalità dello 0.3% (Zielinski et al., 2013; Hartert et al., 2020). La limitata accuratezza della diagnostica per immagini, i rischi e i costi dell'approccio chirurgico forniscono un solido razionale per scegliere l'endosonografia mediastinica come indagine iniziale per il restaging mediastinico dopo la terapia neoadiuvante.

Nel 2018 una revisione sistematica ha valutato l'accuratezza del restaging mediastinico endosonografico (EUS e/o EBUS) dopo la terapia neoadiuvante nel NSCLC in stadio III, rispetto alla chirurgia (mediastinoscopia o toracotomia per la conferma dello stato N2 come standard di riferimento) in 10 studi (574 pazienti), di cui sette erano retrospettivi, ed una prevalenza di malattia pN2 tra il 18.8% e il 94% (Muthu et al., 2018). Quattro studi hanno utilizzato solo EUS, quattro studi solo EBUS e due studi la combinazione delle due metodiche. Il numero medio di linfonodi biopsiati variava da 1 a 4 e le dimensioni da 8,7 mm a 16 mm. I linfonodi N2 positivi alla stadiazione iniziale sono stati ricampionati alla ristadiatione. Sono stati campionati tutti i linfonodi con caratteristiche endosonografiche sospette di malignità, la maggior parte degli studi ha campionato linfonodi di dimensioni superiori a 5 mm. I test positivi sono stati considerati come veri positivi, tranne in uno studio in cui tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico indipendentemente dai risultati del test, e non sono stati osservati falsi positivi. La sensibilità era del 67% (IC 95% CI, 56%-77%), con un range tra il 40% e l'89% (Muthu et al., 2018). La sensibilità dell'endosonografia per la ristadiatione mediastinica è inferiore rispetto alla stadiazione iniziale (67% vs 88%) (Adams et al., 2009). Ciò può essere correlato alla presenza di fibrosi, necrosi e aderenze post-infiammatorie che possono rendere più difficile l'accesso a determinate stazioni, la discriminazione del linfonodo post-infiammatorio da quello maligno e il campionamento adeguato del linfonodo dove il numero di cellule maligne dopo la terapia neoadiuvante può essere limitato. La specificità è stata del 99% (IC 95%, 89%), con un range compreso tra il 91% e il 99%. Una revisione sistematica più recente (Jiang et al., 2020), pubblicata nel 2020 su 10 studi e 558 pazienti,

ha confermato la sensibilità dell'EBUS-TNA e dell'EUS-FNA essere rispettivamente del 65% (IC 95%, 52%) e del 73% (IC 95%, 52%-87%), e la specificità del 99% (IC 95%, 78%-100%) e del 99% (IC 95%, 90%-100%). Per l'EBUS-TBNA sono stati osservati risultati simili per i pazienti trattati con la sola chemioterapia o con la chemioradioterapia (sensibilità della sola chemioterapia 66%, IC 95%, 56%-75%, e specificità 100%, IC 95% 34%-100%; sensibilità della chemioradioterapia 77%, IC 95,% 47%-92% e specificità 99%, IC 95% 48%-100%). Non vi sono state complicanze (Jiang et al., 2020; Muthu et al., 2018).

Un recente studio retrospettivo condotto in un singolo centro ha sottolineato l'importanza di un'accurata ristadiatione mediastinica, dimostrando un beneficio in termini di sopravvivenza a 5 anni nei pazienti sottoposti a EBUS, EUS e TEMPLA rispetto alla sola TAC (tasso di sopravvivenza globale a 5 anni 55,9%, IC 95 % 40.6%-71.1% rispetto al 25%, IC 95% 13.7%-36.6% per la sola TC, p=0.003). La terapia neoadiuvante comprendeva la chemioterapia o la chemioradioterapia nei pazienti con NSCLC di stadio IIIA-IIIB-N2 sottoposti a resezione polmonare radicale. Su un totale di 75 pazienti, 61 sono stati sottoposti a EBUS-TBNA, il 29% (18/61) è risultato positivo e la chirurgia è stata evitata (Kwiatkowski et al., 2024).

Gli studi pubblicati presentano diversi limiti essendo spesso retrospettivi, monocentrici e su numeri limitati di casi. Non esistono studi di confronto diretto tra mediastinoscopia ed endosonografia (Muthu et al., 2018). Non ci sono dati affidabili sull'impatto dei diversi metodi di sedazione e delle diverse tecniche di campionamento (aghi diversi, crioprobe) sull'accuratezza della ristadiatione EBUS. I pochi studi pubblicati sull'uso del ROSE per il restaging mediastinico endosonografico dopo terapia neoadiuvante hanno mostrato una sensibilità compresa tra il 44% e il 72% (Muthu et al., 2018; von Bartheld et al., 2011; Varadarajulu et al., 2006).

Da notare che i nuovi approcci oncologici hanno riaperto il dibattito sull'accuratezza del restaging linfonodale, ma ad oggi non ci sono studi che abbiano valutato l'accuratezza diagnostica del restaging mediastinico endosonografico dopo la terapia neoadiuvante con i nuovi agenti immunoterapici (anti-PD1/PD-L1) o targeted, somministrati con o senza ChT (Aguado et al., 2022).

In conclusione, l'endosonografia per la ristadiatione mediastinica dopo terapia neoadiuvante è attualmente descritta come sicura, minimamente invasiva, ampiamente praticata e i dati pubblicati

mostrano un'elevata specificità ed un'accettabile sensibilità. La maggior parte degli studi riporta che, quando è indicata, l'endosonografia può essere adottata come test rule-in (indagine iniziale) per la ristadiazione mediastinica dopo la terapia neoadiuvante. I risultati falsi positivi sono aneddotici, quindi un restaging endosonografico positivo non richiede ulteriori valutazioni. Al contrario, la maggior parte degli studi riporta che un risultato negativo ottenuto con la ristadiazione endosonografica mediastinica richiede una conferma chirurgica.

Bibliografia

Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. 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 Sep;64(9):757-62.

Aguado C, Chara L, Antoñanzas M, Matilla Gonzalez JM, Jiménez U, Hernanz R, Mielgo-Rubio X, Trujillo-Reyes JC, Couñago F. Neoadjuvant treatment in non-small cell lung cancer: New perspectives with the incorporation of immunotherapy. *World J Clin Oncol*. 2022 May 24;13(5):314-322.

Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg*. 2000 Dec;70(6):1826-31.

de Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. *J Thorac Oncol*. 2010 Mar;5(3):389-98.

De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, Lerut T, Coosemans W, Decker G, Nafteux P, Van Raemdonck D, Mortelmans L, Nackaerts K, Vansteenkiste J. 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 Jul 20;24(21):3333-9.

Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Doooms C, Van Raemdonck D, Nafteux P, Coosemans W,

- Lerut T. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Sep;36(3):433-9.
- Hartert M, Tripsky J, Huertgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) for staging & treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mediastinum.* 2020 Mar 25;4:3.
- Jiang L, Huang W, Liu J, Harris K, Yarmus L, Shao W, Chen H, Liang W, He J; AME Lung Cancer Collaborative Group. Endosonography with lymph node sampling for restaging the mediastinum in lung cancer: A systematic review and pooled data analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Mar;159(3):1099-1108.e5.
- Kwiatkowski R, Zieliński M, Paluch J, Gabor J, Swinarew A. Enhancing Patient Selection in Stage IIIA-IIIB NSCLC: Invasive Lymph Node Restaging after Neoadjuvant Therapy. *J Clin Med.* 2024 Jan 12;13(2):422.
- 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 Jul;154(1):99-109.
- Reed CE, Harpole DH, Posther KE, Woolson SL, Downey RJ, Meyers BF, Heelan RT, MacApinlac HA, Jung SH, Silvestri GA, Siegel BA, Rusch VW; American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec;126(6):1943-51.
- Sawabata N, Keller SM, Matsumura A, Kawashima O, Hirono T, Osaka Y, Maeda H, Fukai S, Kawahara M; Japan National Chest Hospital Study Group for Lung Cancer. The impact of residual multi-level N2 disease after induction therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2003 Oct;42(1):69-77.
- Stigt JA, Oostdijk AH, Timmer PR, Shahin GM, Boers JE, Groen HJ. Comparison of EUS-guided fine needle aspiration and integrated PET-CT in restaging after treatment for locally

- advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Nov;66(2):198-204.
- Van Schil P, van der Schoot J, Poniewierski J, Pauwels M, Carp L, Germonpré P, De Backer W. Mediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002 Sep;37(3):281-5.
- Varadarajulu S, Eloubeidi M. Can endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration predict response to chemoradiation in non-small cell lung cancer? A pilot study. *Respiration*. 2006;73(2):213-20.
- von Bartheld MB, Versteegh MI, Braun J, Willems LN, Rabe KF, Annema JT. Transesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration for the mediastinal restaging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011 Sep;6(9):1510-5.
- Zielinski M, Szlubowski A, Kołodziej M, Orzechowski S, Laczynska E, Pankowski J, Jakubiak M, Obrochta A. 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 May;8(5):630-6.

La metodica ROSE- Sintesi narrativa della letteratura

La ROSE (*Rapid On-Site Evaluation*) è una metodica che, utilizzando un sistema di colorazione rapido (Diff-Quick, toluidine blue, rapid Giemsa stain, May-Grunwald-Giemsa, emotossilina-eosina rapida), consente l'allestimento di materiale ottenuto da citopaspirazione su vetrino e la lettura dello stesso al microscopio in pochi minuti.

Nella patologia toracica la ROSE è utilizzata prevalentemente nella diagnostica delle lesioni polmonari periferiche (approccio transbronchiale e/o percutaneo) e nelle adenopatie ilo-mediastiniche (EBUS-TBNA, EUS-FNA, EUS(B)-FNA).

Vi è notevole eterogeneità nei riferimenti in letteratura riguardo l'utilità della ROSE, che permane tuttora sottoutilizzata. Alcuni trials hanno dimostrato che non esistono differenze significative in termini di resa diagnostica nell'uso della ROSE rispetto al non utilizzo. Altri studi hanno evidenziato una significativa riduzione nell'uso addizionale di ulteriori procedure, numero di passaggi per procedura e complicanze, come descritto in seguito.

Lavori pubblicati tra il 1990 ed il 2005 hanno dimostrato una resa diagnostica dell'81% con l'utilizzo della ROSE rispetto al 50% se non utilizzata, nella diagnostica delle masse polmonari e delle linfadenomegalie mediastiniche, riferendosi per il comparto mediastinico alla agoaspirazione transbronchiale tradizionale (cTBNA) (Diette et al., 2000). Nel 2010 Trisolini e collaboratori pubblicano il primo studio prospettico randomizzato riguardo l'utilizzo della ROSE nella cTBNA (168 pazienti randomizzati cTBNA +ROSE versus cTBNA senza), dimostrando che non aumenta la resa diagnostica (75.6% vs 78.3%, P=0.64) ma si riduce in maniera significativa il numero di passaggi (P=.0005) e l'incidenza di complicanze (6% vs 20%, P=0.01) quando la ROSE è impiegata (Trisolini et al., 2010).

Griffin e collaboratori hanno dimostrato che la ROSE non ha comportato differenze significative della resa diagnostica in 294 campioni consecutivi di EBUS-TBNA (ROSE utilizzata nel 48% dei casi, resa diagnostica EBUS-TBNA+ROSE 94%, EBUS-TBNA senza ROSE 90%), concludendo che il ruolo della ROSE stessa dovrebbe essere ridimensionato (Griffin et al., 2011).

Risultati differenti sono stati pubblicati da Guo e collaboratori, in cui su 236 pazienti sottoposti ad EBUS-TBNA, il gruppo ROSE (122) ha avuto un numero di campioni non diagnostici pari allo 0.9% versus il gruppo non-ROSE (214), in cui i campioni non diagnostici sono stati il 4.4% (P=0.018); la resa diagnostica è stata per il gruppo ROSE del 90.5% versus l'81.2% per il gruppo non-ROSE (P=0.003), concludendo che la ROSE riduce il numero dei campioni inadeguati, migliorando di conseguenza la resa diagnostica (Guo et al., 2016).

Maggiore concordanza in letteratura si ritrova nel dimostrare che l'utilizzo della ROSE riduce in modo significativo il numero di procedure addizionali e di passaggi (Oki et al., 2013), su 108 pazienti sottoposti a EBUS-TBNA: procedure addizionali 11% nel gruppo ROSE e 57% (P=0.001) nel gruppo non-ROSE (Oki et al., 2013). Trisolini e collaboratori hanno mostrato come la ROSE sia utile nella valutazione estemporanea dell'adeguatezza del campione, permettendo la completa profilazione molecolare (profilazione molecolare completa in 108 su 126 pazienti 85.7%, 90.8% nel gruppo ROSE rispetto all'80.3% nel gruppo non-ROSE (Trisolini et al., 2015).

I risultati di cui sopra sono stati confermati da una revisione sistematica pubblicata nel 2018 (Singh et al., 2018). Cinque studi considerati eleggibili per un totale di 618 pazienti (due studi EBUS-TBNA, due studi cTBNA ed uno entrambe le metodiche) non hanno dimostrato un beneficio aggiuntivo della ROSE per quanto concerne la resa diagnostica. Per converso la ROSE, quando utilizzata, ha dimostrato una significativa riduzione nel numero dei passaggi (campionamenti dei siti) e delle complicanze. L'uso della ROSE è stato pertanto suggerito, laddove disponibile, per ridurre il numero delle procedure necessarie ad ottenere materiale idoneo, con riguardo alla possibilità di effettuare la profilazione molecolare completa (Jain et al., 2018).

In riferimento al sottoutilizzo della ROSE per difficoltà logistiche (indisponibilità del patologo in sala) è stato dimostrato che con adeguato training lo pneumologo può acquisire la capacità di valutare all'esame estemporaneo l'adeguatezza del campione da inviare per la processazione ed i risultati definitivi, attenendosi alla classificazione proposta dalla Società Papanicolaou di Citopatologia e maneggiando con cura il campione prelevato (Bonifazi et al., 2014; Zuccatosta et al., 2022).

In conclusione, la ROSE presenta i seguenti vantaggi (Huang et al., 2012; Liu et al., 2016; Bandiera et al., 2020; Mingli et al., 2021):

se positiva (adeguata):

- riduce il numero dei passaggi e le complicanze
- riduce il numero dei vetrini allestiti
- riduce la necessità di ricorrere ad altri strumenti/tecniche di prelievo
- garantisce materiale idoneo per gli studi ancillari (profilazione genica)

se negativa (non idonea):

- induce a ripetere il prelievo
- induce a correggere/modificare la tecnica di prelievo
- induce a considerare altri sistemi e/o tecniche di campionamento (es criobiopsia mediastinica oggi effettuata da alcuni centri esperti)

Bibliografia

Bandiera A, Arrigoni G. The impact of pathological analysis on endobronchial ultrasound diagnostic accuracy. *Mediastinum*. 2020 Sep 30;4:19.

Bonifazi M, Sediari M, Ferretti M, Poidomani G, Tramacere I, Mei F, Zuccatosta L, Gasparini S. The role of the pulmonologist in rapid on-site cytologic evaluation of transbronchial needle aspiration: a prospective study. *Chest*. 2014 Jan;145(1):60-65.

Diette GB, White P Jr, Terry P, Jenckes M, Rosenthal D, Rubin HR. Utility of on-site cytopathology assessment for bronchoscopic evaluation of lung masses and adenopathy. *Chest*. 2000 Apr;117(4):1186-90.

Griffin AC, Schwartz LE, Baloch ZW. Utility of on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens. *Cytojournal*. 2011;8:20.

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 Lett.* 2016 Feb 28;371(2):182-6.
- Jain D, Allen TC, Aisner DL, Beasley MB, Cagle PT, Capelozzi VL, Hariri LP, Lantuejoul S, Miller R, Mino-Kenudson M, Monaco SE, Moreira A, Raparia K, Rekhtman N, Roden AC, Roy-Chowdhuri S, da Cunha Santos G, Thunnissen E, Tronccone G, Viviero M. Rapid On-Site Evaluation of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspirations for the Diagnosis of Lung Cancer: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Feb;142(2):253-262.
- Yuan M, Wang Y, Yin W, Xiao Y, Hu M, Hu Y. Efficacy of rapid on-site cytological evaluation (ROSE) by a pulmonologist in determining specimen adequacy and diagnostic accuracy in interventional diagnosis of lung lesions. *J Int Med Res.* 2021 Feb;49(2):300060520982687.
- Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, 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(6):486-92
- Liu QH, Arias S, Wang KP. International association for the study of lung cancer map, Wang lymph node map and rapid on-site evaluation in transbronchial needle aspiration. *J Thorac Dis.* 2016 Sep;8(9):E869-E874.
- Sehgal IS, Gupta N, Dhooria S, Aggarwal AN, Madan K, Jain D, Gupta P, Madan NK, Rajwanshi A, Agarwal R. Processing and Reporting of Cytology Specimens from Mediastinal Lymph Nodes Collected using Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: A State-of-the-Art Review. *J Cytol.* 2020 Apr-Jun;37(2):72-81.
- Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. Impact of Rapid On-Site Cytological Evaluation (ROSE) on the Diagnostic Yield of Transbronchial Needle Aspiration During Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2018 Apr;153(4):929-938.
- Trisolini R, Cancellieri A, Tinelli C, de Biase D, Valentini I, Casadei G, Paioli D, Ferrari F, Gordini G, Patelli M, Tallini G. Randomized Trial of Endobronchial Ultrasound-Guided

- Transbronchial Needle Aspiration With and Without Rapid On-site Evaluation for Lung Cancer Genotyping. *Chest*. 2015 Dec;148(6):1430-1437.
- Trisolini R, Cancellieri A, Tinelli C, Paioli D, Scudeller L, Casadei GP, Forti Parri S, Livi V, Bondi A, Boaron M, Patelli M. Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates in the diagnosis of hilar and mediastinal adenopathy: a randomized trial. *Chest*. 2011 Feb;139(2):395-401.
- Huang Z, Zhuang D, Feng A, Ye L, Hong L. Real-time and accuracy of rapid on-site cytological evaluation of lung cancer. *Transl Cancer Res*. 2021 Jan;10(1):479-486.
- Zuccatosta L, Rossi G, Gasparini S, Ferretti M, Mei F, Sediari M, Barbisan F, Goteri G, Corbo GM, Di Marco Berardino A. Validation of a Cytological Classification System for the Rapid On-Site Evaluation (Rose) of Pulmonary and Mediastinal Needle Aspirates. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 14;12(11):2777.

La gestione dei pazienti in terapia con anticoagulanti o antiaggreganti - Sintesi narrativa della letteratura

Nell'ultimo decennio, l'agoaspirato transbronchiale endobronchiale guidato da ultrasuoni (EBUS-TBNA) è diventato una routine nella diagnosi o nella stadiazione delle malattie mediastiniche, benigne o maligne. Inoltre, l'EBUS-TBNA è meno invasiva e altrettanto accurata della mediastinoscopia per la diagnosi e la stadiazione del tumore del polmone (Lee et al., 2018). Nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) stadio clinico N1-3, l'EBUS-TBNA ha dimostrato una capacità diagnostica superiore alla mediastinoscopia (Um et al., 2015).

Gli antiaggreganti e gli anticoagulanti sono farmaci ampiamente utilizzati. Il motivo più comune per la prescrizione di agenti antitrombotici (ATA) sono le cardiopatie ischemiche e le malattie cerebrovascolari e la metà dei pazienti assume due o più ATA.

Nel gruppo degli agenti antitrombotici rientrano il clopidogrel (un bloccante irreversibile del recettore P2Y₁₂; il farmaco antiaggregante deve essere sospeso almeno 7 giorni prima di ogni procedura biptica), il cilostazolo (inibitore della fosfodiesterasi-3; farmaco antiaggregante reversibile - deve essere interrotto almeno 2 giorni prima), warfarin (inibisce la produzione di coagulazione dipendente dalla vitamina K; anticoagulante orale - deve essere interrotto almeno 5 giorni prima), eparina a basso peso molecolare (LMWH; inibitore antitrombotico come enoxaparina e deltaparina - deve essere interrotto almeno 24 ore prima), anticoagulazione orale diretta (DOACs; inibitore del fattore Xa come rivaroxaban, edoxaban, apixaban - deve essere interrotto almeno 2 giorni prima), aspirina (inibitore irreversibile della cicloossigenasi; antiaggregante) non è richiesta la sospensione prima della biopsia endobronchiale e/o transbronchiale, né prima dell'EBUS-TBNA (Varela-Lema et al., 2009; Ernst et al., 2006; Abuqayyas et al., 2017).

Prima delle procedure broncoscopiche, che includono l'EBUS-TBNA, lo pneumologo interventista, per garantire la sicurezza del paziente, ha il dovere di chiedersi se e quando sospendere o sostituire i farmaci anticoagulanti e/o antiaggreganti. È necessario soppesare il rischio trombotico rispetto al rischio emorragico di ciascun paziente.

La letteratura su questo argomento è molto scarsa.

L'EBUS-TBNA è stata associata a tassi di sanguinamento estremamente bassi (Varela-Lema et al., 2009; Abuqayyas et al., 2017; Facciolongo et al., 2009). D'altra parte, è stato descritto che il rischio associato alla sospensione del clopidogrel, anche per brevi periodi, può essere significativo nei pazienti con stent coronarici nudi o a rilascio di farmaco posizionati di recente o nei pazienti con storia di eventi cerebrovascolari ricorrenti.

Uno studio clinico in cui sono state eseguite biopsie transbronchiali su pazienti che assumevano clopidogrel ha dovuto essere interrotto precocemente a causa di un eccessivo sanguinamento nei pazienti che assumevano clopidogrel (Ernst et al., 2006). Stather e colleghi hanno pubblicato nel 2012 uno dei primi lavori su questo argomento (Stather et al., 2012). In uno studio retrospettivo hanno valutato 12 pazienti che assumevano clopidogrel (su 1100 procedure polmonari consecutive eseguite da uno pneumologo interventista). Sette pazienti stavano assumendo anche aspirina in aggiunta al clopidogrel. In nessun caso è stato riscontrato un sanguinamento significativo al momento della broncoscopia e non sono state identificate ulteriori complicazioni durante il follow-up.

Sempre nel 2016, Meena et al hanno valutato 395 EBUS-TBNA consecutive e/o aspirazioni endoscopiche con ago sottile (EUS-FNA). Trentasette pazienti stavano assumendo clopidogrel al momento della procedura. Non si sono verificate complicazioni emorragiche clinicamente significative in nessuno dei due gruppi di studio. (Meena et al., 2016).

In un lavoro pubblicato su *Journal of Bronchology and Interventional Pulmonology* nel 2019, 40 pazienti sono stati sottoposti a EBUS TBNA con aghi 21G o 22G mentre assumevano clopidogrel e aspirina, perché il loro cardiologo e/o neurologo ritenevano che dovessero essere mantenuti a causa dell'elevato rischio trombotico; non sono state osservate differenze nel sanguinamento (Webb et al., 2019).

L'ultimo lavoro pubblicato nel 2021 da Gil e colleghi ha preso in considerazione un totale di 4271 pazienti, dopo aver escluso 3773 pazienti che non hanno assunto alcun agente antitrombotico, 498 pazienti sono stati classificati nel gruppo di interruzione insufficiente (102) e nel gruppo di interruzione sufficiente (396). Alla fine, si è verificata una sola complicanza emorragica nel gruppo di interruzione insufficiente (1/102, 1,0%) e un evento nel gruppo di interruzione sufficiente (1/396, 0,3%). Questo lavoro è l'unico che include tutti gli agenti antitrombotici (Gil et al., 2021).

In tutti questi studi il motivo per cui l'ATA non era stato sospeso era la dimenticanza o un rischio trombotico maggiore di quello emorragico rispetto alla necessità di effettuare una diagnosi precoce. Pertanto, gli studi sono difficili da confrontare e presentano tutti un bias di selezione.

In conclusione, l'EBUS TBNA è considerata una procedura sicura in termini di complicanze emorragiche, anche nei pazienti con insufficiente sospensione di agenti antitrombotici, così come l'EUS-FNA. Un unico studio confronta due aghi di dimensioni diverse (21-22G), ma non ci sono lavori che prevedano l'uso di altri strumenti, come la criobiopsia del mediastino.

La gestione degli ATA prima e dopo l'EBUS-TBNA merita ulteriori ricerche ed esperienze su gruppi più ampi di pazienti.

Bibliografia

- Abuqayyas S, Raju S, Bartholomew JR, Abu Hweij R, Mehta AC. Management of antithrombotic agents in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Eur Respir Rev.* 2017 Jul 19;26(145):170001.
- Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJF. Effect of Routine Clopidogrel Use on Bleeding Complications After Transbronchial Biopsy in Humans. *Chest.* 2006 Mar;129(3):734–7.
- Facciolongo N, Patelli M, Gasparini S, Lazzari Agli L, Salio M, Simonassi C, Del Prato B, Zanoni P. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2009 Mar;71(1):8-14.
- Gil HI, Ko RE, Lee K, Sang-Won Um, Kim H, Jeong BH. Effects of Antithrombotic Treatment on Bleeding Complications of EBUS-TBNA. *Medicina (Mex).* 2021 Feb;57(2):142.
- Lee K, Um SW. Minimally invasive mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *Precis Future Med.* 2018 Mar ;2(1):18–26.
- Meena N, Abouzgheib W, Patolia S, Rosenheck J, Boujaoude Z, Bartter T. EBUS-TBNA and EUS-FNA: Risk Assessment for Patients Receiving Clopidogrel. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2016 Oct;23(4):303–7.

- Stather DR, MacEachern P, Chee A, Tremblay A. Safety of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Patients Taking Clopidogrel: A Report of 12 Consecutive Cases. *Respiration*. 2012;83(4):330–4.
- Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, Choi YS, Shim YM, Ahn MJ, Park K, Ahn YC, Choi JY, Lee KS, Suh GY, Chung MP, Kwon OJ, Kim J, Kim H. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Feb;10(2):331-7.
- Varela-Lema L, Fernandez-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1156–64.
- Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, Harnden SM, Tighe R, Cairns S. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut*. 2008 sep;57(9):1322–9.
- Webb TN, Flenaugh E, Martin R, Parks C, Bechara RI. Effect of Routine Clopidogrel Use on Bleeding Complications After Endobronchial Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2019 Jan;26(1):10–4.

La sedazione per l' endosonografia - Sintesi narrativa della letteratura

La sedazione ha l'obiettivo di consentire ai pazienti di tollerare procedure invasive alleviando l'ansia, il disagio e il dolore. La scelta di una adeguata sedazione è cruciale per garantire il miglior rendimento diagnostico del prelievo ecoendoscopico e il confort del paziente (Linee guida BTS 2013; Steinfort et al., 2010).

Una eccessiva sedazione può provocare depressione cardiaca o respiratoria. Questa evenienza deve essere rapidamente riconosciuta e gestita adeguatamente; al contrario, una sedazione troppo superficiale può provocare un eccessivo disagio, mancanza di collaborazione oppure una inadeguata risposta fisiologica o psicologica allo stress (ASA 2002). La Società Americana di Anestesia (ASA) ha emendato nell'Ottobre 2019 la definizione di Anestesia Generale e dei livelli di sedazione e di anestesia:

- Sedazione minima o ansiolisi: stato farmaco-indotto in cui il paziente risponde in modo normale agli stimoli. La funzione cognitiva e la coordinazione possono essere alterate. I riflessi di difesa della via aerea, la ventilazione e le funzioni cardiocircolatorie non sono alterate.
- Sedazione moderata (o "sedazione cosciente"): depressione dello stato di coscienza farmaco-indotta durante la quale il paziente risponde adeguatamente ai comandi verbali spontaneamente o dopo stimolo tattile. Pervietà delle vie aeree e la ventilazione spontanea sono adeguate. La funzione cardiovascolare è intatta.
- Sedazione profonda: depressione dello stato di coscienza farmaco-indotta durante la quale il paziente non può essere facilmente risvegliato ma reagisce allo stimolo ripetuto o doloroso. Può essere necessaria assistenza della via aerea e la ventilazione spontanea potrebbe essere inadeguata. La funzione cardiovascolare è generalmente mantenuta.
- Anestesia Generale: perdita di coscienza indotta farmacologicamente durante la quale il paziente non è risvegliabile neppure con lo stimolo doloroso. Il paziente richiede assistenza per mantenere la protezione delle vie aeree; è necessaria la ventilazione meccanica e la funzione cardiovascolare può essere compromessa.

La possibilità di eseguire la sedazione in assenza di un supporto anestesiológico è stata ampiamente indagata in letteratura e riconosciuta dalla American Society of Anesthesiologists (ASA 2002, Dhooria et al., 2016). Uno studio retrospettivo su 420 procedure ecoendoscopiche eseguite per lesioni periferiche o linfadenopatie mediastiniche, eseguite in sedazione moderata mediante l'utilizzo di Midazolam e Fentanyl somministrati in assenza dell'anestesista, ha mostrato un'incidenza di ipossiemia transitoria dello 0.5% e nessun altro effetto collaterale legato alla sedazione (Lim et al., 2022).

Confort, soddisfazione del paziente e complicanze

In uno studio multicentrico prospettico osservazionale Cases Viedma et al. hanno confrontato 5 schemi sedativi su 307 pazienti sottoposti ad EBUS: boli di midazolam, infusione di propofol, boli di midazolam + infusione di propofol, infusione di propofol e remifentanyl, boli di midazolam e boli di fentanyl. Per quanto attiene il confort del paziente non è stata dimostrata una sostanziale differenza tra i diversi regimi farmacologici utilizzati (Cases Viedma et al., 2016). In Fernandes e collaboratori, 105 pazienti sottoposti a EBUS-TBNA sono stati randomizzati a ricevere anestesia generale con curarizzazione o sedazione moderata. Il tipo di anestesia non ha influenzato l'accuratezza diagnostica, la percentuale di complicanze, il confort e la soddisfazione dei pazienti (Fernandes et al., 2018). Tra i farmaci utilizzati nella sedazione diversi studi (Stolz et al., 2004; José et al., 2013; Wahidi et al., 2011) e linee guida (Linee guida BTS 2013; Mohan et al., 2023) consigliano l'uso combinato di benzodiazepine ed oppioidi a breve emivita per ridurre gli effetti sedativi post-procedurali. In particolare, l'associazione di Midazolam e Fentanyl ha dimostrato di essere efficace e sicura in diversi studi (Jeyabalan et al., 2014). In uno studio prospettico randomizzato condotto su 200 pazienti, Stolz e collaboratori hanno evidenziato come, nelle procedure di broncoscopia flessibile (comprese le EBUS-TBNA) eseguite in respiro spontaneo, l'impiego di Propofol in alternativa all'associazione Midazolam + Idrocodone permetta un miglior controllo dello stimolo adrenergico procedurale e una più precoce cessazione dell'effetto sedativo al termine della procedura (Stolz et al., 2009). Schlatter e collaboratori, in uno studio randomizzato condotto su 300 pazienti che valutava la presenza di tosse durante la procedura endoscopica, hanno evidenziato un vantaggio dell'associazione tra Propofol e

Idrocodone rispetto all'uso esclusivo di Propofol ed una riduzione del dosaggio di Propofol nel primo gruppo. (Schlatter et al., 2011).

La strategia sedativa prevede che i farmaci siano titolati a dosi refratte fino ad ottenere la risposta desiderata. I sedativi “non intended” utilizzati per anestesia generale (ASA 2018) comprendono benzodiazepine (fra le quali il midazolam è quello maggiormente utilizzato) mentre tra quelli “inteded” (ASA 2018) figurano il propofol, e più raramente la ketamina. Tra gli analgesici oppioidi il fentanyl è il più frequentemente impiegato. Altri oppioidi comprendono alfentanil, remifentanil e meperidina (ASA 2018).

In letteratura non esiste, al momento, un consenso circa la necessità di eseguire le procedure ecoendoscopiche in sedazione profonda/anestesia generale o in sedazione moderata.

L'accettabilità della manovra ecoendoscopica è stata valutata essere buona in tre lavori (si veda anche il paragrafo Accettabilità a pagina 31 Jeyabalan et al., 2018; Steinfert et al., 2010; Oki et al., 2015); in tutti e tre l'ecoendoscopia veniva fatta in regime di sedazione moderata accompagnata da anestesia topica delle corde vocali e tracheale con Lidocaina; in un unico studio viene impiegata anche anestesia topica oro-faringea con Xylocaina 10% (Jeyabalan et al., 2018). La maggioranza dei pazienti riportava tosse lieve, e si diceva disponibile a ripetere l'esame ove indicato. Non si sono osservati eventi avversi maggiori. In Steinfert 2010, si riporta la presenza di un medico dedicato alla somministrazione dell'anestesia. Al contrario, nei lavori di Jeyabalan e collaboratori, e di Oki e collaboratori, la sedazione viene gestita dall'endoscopista (o dal medico in formazione specialistica). Il midazolam viene utilizzato in tutti e tre i lavori. Jeyabalan lo utilizza in combinazione con il fentanyl mentre Steinfert con fentanyl e/o propofol. Oki utilizza solo midazolam. Nello studio di Jeyabalan e collaboratori la dose media di sedativi utilizzata è stata di 59,4 µg di fentanyl e 3,2 mg di midazolam. Oki e collaboratori confrontano i regimi di sedazione di EBUS ed EUS rilevando che l'EUS-FNA richiede dosi inferiori di midazolam per via endovenosa (media, 4,4 mg vs 4 mg; P = .02) e lidocaina topica (media, 303 mg vs 189 mg; P < .001).

Sintesi delle Linee Guida Internazionali

Nella scelta dell'approccio sedativo particolare attenzione deve essere posta nella stratificazione di rischio del paziente per eventi avversi (SIAARTI 2005). Questi possono essere in qualche modo predetti in base ad età, comorbilità, terapie concomitanti e allergie a farmaci, precedenti esperienze avverse durante la sedazione, storia di tabagismo, assunzione di alcol o sostanze stupefacenti (ASA 2002).

Sia per la sedazione moderata che per quella profonda, il livello di coscienza, lo stato ventilatorio e i parametri vitali dei pazienti vengono valutati e registrati con una frequenza che dipende dal tipo e dalla quantità di farmaco somministrato, dalla durata della sedazione e dalle condizioni generali del paziente (ASA 2002). Le Linee guida ESA 2018 specificano che il livello base dell'osservazione clinica del paziente durante e dopo la sedazione procedurale richiede il monitoraggio elettrocardiografico in continuo e la misurazione intermittente della pressione arteriosa. La pulsossimetria è attualmente impiegata di routine; vengono impiegati anche la capnografia e il BIS (BISpectral index), sistema di monitoraggio neurologico basato sull'EEG. Poiché non è sempre possibile prevedere come il paziente risponderà ai farmaci, l'endoscopista che intende produrre un dato livello di sedazione dovrebbe essere competente nel gestire i pazienti il cui livello di sedazione diventi più profondo di quanto inizialmente previsto (ASA 2002). Ogni volta che vengano somministrati farmaci sedativi o analgesici in grado di causare depressione cardiorespiratoria è bene che siano prontamente disponibili le attrezzature di emergenza, gli antagonisti specifici ed un'adeguata organizzazione di sala atta a gestire le emergenze respiratorie (ASA 2002).

Al termine della sedazione, anche se moderata, può persistere il rischio di sviluppare complicanze. È pertanto utile che l'osservazione/monitoraggio prosegua in ambiente adeguato fino alla dimissione.

Tipo di sedazione e accuratezza diagnostica della procedura

Nei pazienti maggiormente compromessi e quindi non candidabili ad una procedura ecoendoscopica in sedazione moderata, la procedura eseguita in sedazione profonda si è dimostrata paragonabile in termini di resa diagnostica rispetto a quella eseguita in pazienti candidabili ad una sedazione moderata (Levin et al., 2022). In pazienti ad elevato rischio anestesilogico e quindi non candidabili ad una procedura ecoendoscopica per via bronchiale Khoury et al. hanno evidenziato la sicurezza e l'ottima

resa diagnostica della procedura eseguita per via transesofagea con la sola anestesia locale (Khoury et al., 2022). In uno studio prospettico randomizzato condotto su 149 pazienti sottoposti ad ecoendoscopia del mediastino, Casal e collaboratori hanno registrato un'accuratezza diagnostica comparabile nel gruppo sottoposto a sedazione profonda rispetto al gruppo di pazienti sottoposto a sedazione moderata (Casal et al., 2015). Questo dato è stato confermato da Franzen e collaboratori in uno studio retrospettivo ove gli autori hanno dimostrato un'accuratezza diagnostica sovrapponibile tra il gruppo di pazienti sottoposti ad EBUS in sedazione moderata e profonda (Franzen 2017). Yarmus e collaboratori, in uno studio retrospettivo, hanno riportato la stessa accuratezza diagnostica, ma un maggior numero di linfonodi campionati nel gruppo di pazienti sottoposti a sedazione profonda rispetto al gruppo sottoposto a sedazione moderata (Yarmus et al., 2013). In una recente revisione sistematica della letteratura, Aswanetmanee e collaboratori hanno confermato l'adeguatezza, in termini di accuratezza diagnostica e sicurezza, di entrambi i setting di sedazione e hanno concluso che la decisione di un regime di sedazione dovrebbe essere basata su diversi fattori quali l'esperienza del medico, la durata della procedura, la scelta del paziente e il rapporto costo-efficacia (Aswanetmanee et al., 2016). In uno studio retrospettivo condotto su 155 pazienti sottoposti ad EBUS, EUS o ad entrambe le procedure, gli autori hanno rilevato un minor consumo di farmaci sedativi nel gruppo di pazienti sottoposti ad EUS con un tempo medio procedurale minore (Meena et al., 2015).

Nel gruppo di lavoro per la stesura di queste linee guida si è rilevato che nella maggioranza dei centri l'ecoendoscopia viene abitualmente eseguita in sedazione moderata o profonda. Il tipo di sedazione e la presenza o meno dell'anestesista in sala endoscopica dipendono da vari fattori, tra cui il profilo di rischio del paziente, la complessità e la durata stimata della manovra, le risorse locali, il grado di compliance e le preferenze del paziente.

Bibliografia

American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002 Apr;96(4):1004-17.

American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Moderate Procedural Sedation and Analgesia, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional Radiology. *Anesthesiology*. 2018 Mar;128(3):437-479.

Aswanetmanee P, Limsuwat C, Kabach M, Alraiyes AH, Kheir F. The role of sedation in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Systematic review. *Endosc Ultrasound*. 2016 Sep-Oct;5(5):300-306.

Casal RF, Lazarus DR, Kuhl K, Noguerras-González 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*. 2015 Apr 1;191(7):796-803.

Cases Viedma E, Andreo García F, Flandes Aldeyturriaga J, Reig Mezquida JP, Briones Gómez A, Vila Caral P, Fernández-Navamuel Basozabal I, Centeno Clemente CÁ, Campo Campo F, Sánchez Martínez E, Sanchis Moret F, Manjón Pérez J, Sánchez Yepes M. Tolerance and Safety of 5 Models of Sedation During Endobronchial Ultrasound. *Arch Bronconeumol*. 2016 Jan;52(1):5-11. English, Spanish.

Dhooria S, Sehgal IS, Gupta N, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Diagnostic Yield and Complications of EBUS-TBNA Performed Under Bronchoscopist-directed Conscious Sedation: Single Center Experience of 1004 Subjects. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017 Jan;24(1):7-14.

Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, Mandal S, Martin J, Mills J, Navani N, Rahman NM, Wrightson JM, Munavvar M; British Thoracic Society Bronchoscopy Guideline Group. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2013 Aug;68 Suppl 1:i1-i44.

- Fernandes MGO, Santos VF, Martins N, Sucena MC, Passos MM, Marques MM, Magalhães AM, Bugalho A. Endobronchial Ultrasound under Moderate Sedation versus General Anesthesia. *J Clin Med*. 2018 Nov 8;7(11):421.
- Franzen D, Schneiter D, Weder W, Kohler M. Impact of sedation technique on the diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Endosc Ultrasound*. 2017 Jul-Aug;6(4):257-263.
- Hinkelbein J, Lamperti M, Akesson J, Santos J, Costa J, De Robertis E, Longrois D, Novak-Jankovic V, Petrini F, Struys MMRF, Veyckemans F, Fuchs-Buder T, Fitzgerald R. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Jan;35(1):6-24.
- Jeyabalan A, Medford ARL. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: Patient Satisfaction under Light Conscious Sedation. *Respiration*. 2014;88(3):244-50.
- José RJ, Shaeff S, Navani N. Sedation for flexible bronchoscopy: current and emerging evidence. *Eur Respir Rev*. 2013 Jun 1;22(128):106-16.
- Khoury J, Adir Y, Schneer S, Qdah M, Hakrush O, Abramovich A. Awake endoscopic (esophageal) ultrasound using the endobronchial scope (EUS-B) for patients with high risk for sedation. *Respir Med Res*. 2022 Nov;82:100944.
- Levin VG, Romem A, Epstein Shochet G, Wand O, Dahan D, Shitrit D. The Diagnostic Yield of Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) in Respiratory Compromised Patients under General Anesthesia. *Isr Med Assoc J*. 2022 Apr;24(4):225-228.
- Lim V, Chin RYZ, Kee A, Ng J, See KC. Diagnostic Yield and Safety of CP-EBUS-TBNA and RP-EBUS-TBLB under Moderate Sedation: A Single-Center Retrospective Audit. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Oct 24;12(11):2576.
- Meena N, Bartter T. Endosonography for mediastinal disease: esophageal ultrasound vs. endobronchial ultrasound. *Endosc Int Open*. 2015 Aug;3(4):E302-6.

Mohan A, Madan K, Hadda V, Mittal S, Suri T, Shekh I, Guleria R, Khader A, Chhajed P, Christopher DJ, Swarnakar R, Agarwal R, Aggarwal AN, Aggarwal S, Agrawal G, Ayub II, Bai M, Baldwa B, Chauhan A, Chawla R, Chopra M, Choudhry D, Dhar R, Dhooria S, Garg R, Goel A, Goel M, Goyal R, Gupta N, Manjunath BG, Iyer H, Jain D, Khan A, Kumar R, Koul PA, Lall A, Arunachalam M, Madan NK, Mehta R, Loganathan N, Nath A, Nangia V, Nene A, Patel D, Pattabhiraman VR, Raja A, Rajesh B, Rangarajan A, Rathi V, Sehgal IS, Shankar SH, Sindhwani G, Singh PK, Srinivasan A, Talwar D, Thangakunam B, Tiwari P, Tyagi R, Chandra VN, Sharada V, Vadala R, Venkatnarayan K. Guidelines for endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): Joint Indian Chest Society (ICS)/Indian Association for Bronchology (IAB) recommendations. *Lung India*. 2023 Jul-Aug;40(4):368-400.

Schlatter L, Pflimlin E, Fehrke B, Meyer A, Tamm M, Stolz D. Propofol versus propofol plus hydrocodone for flexible bronchoscopy: a randomised study. *Eur Respir J*. 2011 Sep;38(3):529-37.

SIAARTI Study Group for Safety in Anesthesia and Intensive Care. Recommendations for anesthesia and sedation in nonoperating room locations. *Minerva Anesthesiol*. 2005 Jan-Feb;71(1-2):11-20. English, Italian.

Steinfort DP, Irving LB. Patient satisfaction during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration performed under conscious sedation. *Respir Care* 2010 Jun;55(6):702-6.

Stolz D, Chhajed PN, Leuppi JD, Brutsche M, Pflimlin E, Tamm M. Cough suppression during flexible bronchoscopy using combined sedation with midazolam and hydrocodone: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Thorax*. 2004 Sep;59(9):773-6.

Stolz D, Kurer G, Meyer A, Chhajed PN, Pflimlin E, Strobel W, Tamm M. Propofol versus combined sedation in flexible bronchoscopy: a randomised non-inferiority trial. *Eur Respir J*. 2009 Nov;34(5):1024-30.

Wahidi MM, Jain P, Jantz M, Lee P, Mackensen GB, Barbour SY, Lamb C, Silvestri GA. American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical

anesthesia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients.
Chest. 2011 Nov;140(5):1342-1350.

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 Apr;10(2):121-6.

6. Revisione esterna

Il documento in fase avanzata di stesura, previa approvazione del panel, è stato inviato a esperti esterni per una revisione del contenuto. Sulla base dell'esperienza, pratica clinica e di pubblicazioni sul tema oggetto della raccomandazione, sono stati identificati un chirurgo toracico e due pneumologi interventisti.

Ai revisori esterni è stato chiesto di esprimere il proprio giudizio relativamente alla appropriatezza e comprensibilità delle raccomandazioni formulate, della forza delle raccomandazioni, e delle evidenze utilizzate a supporto delle stesse e di indicare eventuali proposte di modifica e/o integrazione.

Le modifiche suggerite dagli esperti sono state revisionate dal panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

7. Applicabilità

Le raccomandazioni sono state elaborate e formulate per rendere direttamente applicabili alla popolazione italiana le evidenze scientifiche relative all'indicazione di eseguire l'endosonografia per la stadiazione dei pazienti con tumore del polmone NSCLC diagnosticato o sospetto.

Implicazioni sulle risorse

Per le presenti raccomandazioni è stata effettuata una valutazione dei costi e delle conseguenti implicazioni sull'uso delle risorse.

Indicatori per il monitoraggio

Il panel intende monitorare i seguenti indicatori operativi:

- Prevalenza dell'utilizzo di EUS/EBUS per l'analisi molecolare in casi di NSCLC avanzato o localmente avanzato, rispetto al totale dei casi;
- Prevalenza dell'utilizzo dell'approccio ecoendoscopico mediastinico sistematico nei casi di NSCLC cN1-2, rispetto all'approccio target;

- Valutazione della reale prevalenza all'EBUS/EUS di OMM (metastasi mediastiniche occulte) nei casi cN0 alla TAC e/o TAC-PET nei sottogruppi a rischio;
- Prevalenza dell'utilizzo di EUS o EUS-(b) FNA nel surrene sin TAC e/o TAC-PET positivo, rispetto al totale dei casi con surrene positivo.

8. Aggiornamento

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche e della conseguente disponibilità di letteratura di interesse, l'aggiornamento del documento è previsto entro 2 anni.

In particolare, le ricerche bibliografiche saranno aggiornate dalla data dell'ultima ricerca fino alla data del previsto aggiornamento, e si cercheranno e valuteranno per l'inclusione i nuovi studi reperiti e pertinenti ai singoli quesiti.

9. Indipendenza editoriale e dichiarazioni dei conflitti di interesse

Ente finanziatore

Le società scientifiche AIPO, SIP e SICT hanno finanziato la realizzazione del documento supportando le spese relative alla revisione sistematica della letteratura e alla valutazione e sintesi delle prove secondo il metodo GRADE, effettuata dal gruppo metodologico dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano. Le suddette società scientifiche dichiarano di non aver influenzato in alcun modo il contenuto della Linea Guida.

Conflitti di interesse

I membri del panel hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse (Appendice F).

I membri del panel si sono astenuti dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- quando facevano parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione,
- quando avevano ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende titolari dell'intervento in esame.

APPENDICE A

PICO 1

STRATEGIE DI RICERCA, PRISMA FLOW, ETD E ALLEGATI

STRATEGIE DI RICERCA PICO 1

MEDLINE (PubMed)

08/04/2025

Totale di records: 155

(((((("carcinoma, non small cell lung/diagnosis"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung/genetics"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung/pathology"[MeSH Terms] OR "nsccl"[Title/Abstract] OR "non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "nonsmall cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "non-small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung cancer*"[Title/Abstract] OR "lung carcinoma*"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm*"[Title/Abstract] OR "lung tumor*"[Title/Abstract] OR "lung tumour*"[Title/Abstract])))

AND

(((((("Bronchoscopy/methods"[Mesh]) OR ("Diagnostic bronchoscopy"[Title/Abstract]) OR ("Bronchoscopic imaging technique*"[Title/Abstract]) OR ("Bronchoscopy procedure*"[Title/Abstract]) OR ("bronchoscopic diagnostic technique*"[Title/Abstract]) OR (EBUS[Title/Abstract]) OR (EUS[Title/Abstract]) OR (((("Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration"[MeSH Terms] OR ("Endosonography"[MeSH Terms] OR "Endosonography"[Title/Abstract] OR "endosonographies"[Title/Abstract] OR "endobronchial ultrasound"[Title/Abstract] OR "endoscopic ultrasound"[Title/Abstract])))

AND

(((((("High-Throughput Nucleotide Sequencing"[Mesh]) OR ("next-generation sequencing") OR ("next generation sequencing") OR ("PD-L1 testing") OR ("Programmed death ligand-1") OR ("molecular profiling") OR ("molecular analysis"))

Filters: Humans

EMBASE

08/04/2025

Totale di records: 346

('lung cancer'/exp OR 'lung cancer' OR 'non - small cell lung cancer':ti,ab,kw,lnk OR 'nonsmall cell lung cancer':tn,lnk,ab,ti OR 'non-small cell lung cancer':tn,lnk,ab,ti OR 'lung carcinoma'/exp OR 'lung neoplasm':tn,lnk,ab,ti OR 'nsccl':tn,lnk,ab,ti)

AND

('endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration':ab,ti OR 'endosonography' OR 'endosonography'/exp OR endosonography OR 'endobronchial ultrasound':ti,ab OR endosonography:ti,ab) AND

('next generation sequencing'/exp OR 'next generation sequencing' OR ngs:ti,ab OR 'next-generation sequencing':ti,ab OR 'next generation sequencing':ti,ab OR 'pd-l1 testing':ab,ti OR 'programmed death ligand-1':ab,ti OR 'molecular profiling':ab,ti OR 'molecular analysis':ab,ti)

AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [data papers]/lim OR [erratum]/lim OR [review]/lim OR [preprint]/lim)

AND [humans]/lim

CENTRAL

08/04/2025

Totale di records: 45

#30 (lung cancer*):ti,ab,kw

#31 (lung cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#32 (non-small cell*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

- #33 (non small cell*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #34 (nonsmall cell*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #35 (NSCLC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #36 MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees
- #37 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
- #38 #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37
- #39 MeSH descriptor: [Endosonography] explode all trees
- #40 MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques and Procedures] explode all trees
- #41 MeSH descriptor: [Bronchoscopy] this term only
- #42 ("Diagnostic bronchoscopy" OR "Bronchoscopic imaging techniques" OR "Bronchoscopic imaging techniques" OR "Bronchoscopy procedure" OR "Bronchoscopy procedures" OR "bronchoscopic diagnostic technique" OR "bronchoscopic diagnostic techniques" OR "EBUS" OR "EUS" OR "Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration" OR "Endosonography" OR "endosonographies" OR "endobronchial ultrasound" OR "endoscopic ultrasound"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #43 ('Diagnostic bronchoscopy' OR 'Bronchoscopic imaging techniques' OR 'Bronchoscopic imaging techniques' OR 'Bronchoscopy procedure' OR 'Bronchoscopy procedures' OR 'bronchoscopic diagnostic technique' OR 'bronchoscopic diagnostic techniques' OR EBUS OR EUS OR 'Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration' OR Endosonography OR endosonographies OR 'endobronchial ultrasound' OR 'endoscopic ultrasound'):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #44 #39 or #41 or #43
- #45 MeSH descriptor: [High-Throughput Nucleotide Sequencing] explode all trees
- #47 ('next-generation sequencing' OR 'next generation sequencing' OR 'PD-L1 testing' OR 'Programmed death ligand-1' OR 'molecular profiling' OR 'molecular analysis'):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #48 #38 AND #44 AND #47

ETD PICO 1

L'ENDOSONOGRAFIA È RACCOMANDATA PER IL PROFILING MOLECOLARE (SEQUENZIAMENTO E TEST PD-L1) SU CAMPIONI PROVENIENTI DA LESIONI POLMONARI O LINFONODALI IN PAZIENTI CON NSCLC LOCALMENTE AVANZATO/AVANZATO?

POPOLAZIONE:	pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule (non-small-cell lung cancer, NSCLC) avanzato o localmente avanzato
INTERVENTO:	endosonografia (endosonografia bronchiale -EBUS, endosonografia transesofagea attraverso l'uso del broncoscopio -EUS-b, endosonografia transesofagea - EUS) e agoaspirazione (EBUS-TBNA, EUS-FNA e EUS-b-FNA)
CONFRONTO:	
ESITI PRINCIPALI:	sample adequacy - molecular profiling - all studies; sample adequacy - molecular profiling- ROSE yes; sample adequacy - molecular profiling -ROSE no; sample adequacy - molecula profiling - ROSE nr; molecular profiling -sottogruppo NGS; molecular profiling - sottogruppo NO NGS; molecular profiling - sottogruppo NGS non specificato; sample adequacy -PD L1 all studies; Sample adequacy - PD-L1 sensitivity analysis senza outliers; sample adequacy - PD L1 -ROSE yes; Sample adequacy - PD-L1 sensitivity analysis senza outliers ROSE yes; sample adequacy - PD L1 - ROSE no; sample adequacy - PD L1 - ROSE nr; minor adverse events; major adverse events; serious adverse events;
SETTING:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale (SSN)
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	Nessun conflitto di interesse dichiarato Assenti alla votazione della raccomandazione: Barisione, Bignami, Capelletto, Gasparini, Corbetta, Sverzellati, Zuccatosta

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI

		AGGIU NTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La caratterizzazione del tumore polmonare è uno strumento fondamentale per una migliore predizione prognostica e per l'accesso all'immunoterapia ed ai farmaci a bersaglio molecolare che costituiscono strategie terapeutiche innovative raccomandate dalle linee guida oncologiche nazionali ed internazionali, in quanto migliorano la prognosi del NSCLC (Passiglia et al., 2020a; Passiglia et al., 2020b). L'indicazione a tali approcci terapeutici personalizzati si fonda sul riconoscimento di marcatori tumorali specifici. L'analisi del PDL1 e l'NGS sono pertanto di prioritaria importanza per indirizzare le scelte terapeutiche nel tumore polmonare (Lindeman et al., 2018). L'EBUS-TBNA consente in un'unica manovra di fare la diagnosi e la stadiazione mediastinica nei pazienti con NSCLC e di prelevare materiale da utilizzare per la caratterizzazione del NSCLC. Tuttavia, gli studi che hanno valutato l'idoneità dei campioni EBUS-TBNA per i test PDL1 e NGS sono recenti e spesso non inclusi nelle precedenti linee guida internazionali (Vilmann et al., 2015), pertanto si ritiene di prioritaria importanza rivedere tali evidenze scientifiche allo scopo di dare raccomandazioni specifiche sul ruolo della ecoendoscopia mediastinica nella valutazione PDL1 e NGS del NSCLC.</p>	
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIU NTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule (non-small-cell lung cancer, NSCLC) avanzato o localmente avanzato</p> <p>I: endosonografia (endosonografia bronchiale -EBUS, endosonografia transesofagea attraverso l'uso del broncoscopio -EUS-B, endosonografia transesofagea - EUS) e agoaspirazione (EBUS-TBNA, EUS-FNA e EUS-b-FNA)</p> <p>S: studi trasversali di prevalenza, studi osservazionali prospettici o retrospettivi, serie di casi, e studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche. Sono stati inclusi solo gli studi con almeno 30 partecipanti e in cui almeno il 70% dei partecipanti avesse NSCLC, che valutavano la profilazione molecolare di almeno due geni o PD-L1 e che valutavano la adeguatezza riferita al numero di pazienti per i quali l'analisi era stata effettuata e non al numero di campioni. I conference abstract non sono stati considerati</p>	

O (outcome): percentuale di partecipanti con campioni adeguati (con referto) per eseguire la profilazione molecolare, numero di partecipanti con eventi avversi.

È stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 8 aprile 2025 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua o disegno di studio. In prima battuta sono state considerate le revisioni sistematiche. La inclusione degli studi primari è stata limitata agli studi pubblicati successivamente alla data della ricerca bibliografica delle revisioni sistematiche più recenti individuate. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 428 records (Si veda Allegato 1 con PRISMA Flow chart con la selezione degli studi e la tabella degli studi esclusi).

Tra questi vi erano due SRs (Labarca 2018 e Zhao 2022)(1, 2). La revisione di Labarca 2018 includeva studi che valutavano la adeguatezza del campione prelevato con EBUS-TBNA per effettuare la profilazione molecolare di PD-L1 o di almeno uno fra EGFR, ALK, ROS1. La ricerca bibliografica è stata condotta fino a gennaio 2018. La revisione di Zhao 2022 includeva studi che valutavano la adeguatezza del campione prelevato con EBUS-TBNA per effettuare next-generation sequencing (NGS). La ricerca bibliografica è stata condotta fino ad agosto 2020.

Le due revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze e sono stati acquisiti i full text di tutti gli studi (n= 52) per valutarne la rispondenza al quesito clinico della linea guida. Inoltre, sono stati selezionati dalla ricerca bibliografica tutti gli studi primari pubblicati dal 2018. 88 studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti.

In totale sono stati inclusi 39 studi primari pubblicati fra il 2010 e il 2025 (referenze studi inclusi in Allegato 2). Di questi, 32 studi con un totale di 4041 partecipanti valutano l'adeguatezza del campione per la profilazione molecolare di almeno due geni o per effettuare next generation sequencing; 20 studi, con un totale di 3165 partecipanti, valutavano la adeguatezza del campione per valutare la espressione di PD-L1. In 19 studi è stata utilizzata la valutazione rapida dell'aspirato (ROSE). Tutti gli studi inclusi hanno utilizzato EBUS- TBNA; sette studi hanno utilizzato anche EUS-B FNA o EUS-FNA. Solo 19 studi hanno riportato la frequenza di eventi avversi della endosonografia con agoaspirato su un totale di 3567 partecipanti. Per una descrizione dettagliata degli studi inclusi si veda l'allegato 2 (Tabella 1).

La valutazione del rischio di bias degli studi è stata effettuata utilizzando la checklist specifica per gli studi di prevalenza di Hoy 2012((32). Tutti gli studi sono risultati essere a rischio di bias basso o moderato. Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica degli studi si veda l'allegato 3.

Summary of findings:

Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
sample adequacy - molecular profiling - all studies	frequenza: 0.89 (95%CI 0.86 - 0.92), partecipanti n=4041	(35 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate
sample adequacy - molecular profiling- ROSE yes	frequenza: 0.86 (95%CI 0.83-0.90); partecipanti n= 2541	(20 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate
sample adequacy - molecular profiling -ROSE no	frequenza: 0.94 (95%CI 0.89 - 0.98); partecipanti n= 609	(9 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate
sample adequacy - molecula profiling - ROSE nr	frequenza: 0.90 (95%CI 0.77 - 0.98); partecipanti= 891	(6 non-randomised studies)	⊕○○○ Very low ^a
molecular profiling -sottogruppo NGS	frequenza 0.88 (95%CI 0.85 - 0.92) partecipanti: n=2005	(14 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate
molecular profiling - sottogruppo NO NGS	frequenza: 0.90 (95%CI 0.84 -0.95) partecipanti n=1142	(13 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate
molecular profiling - sottogruppo NGS non specificato	frequenza: 0.90 (95%CI 0.82-0.96), partecipanti n= 76	(2 non-randomised studies)	⊕○○○ Very low ^b
sample adequacy -PD L1 all studies	frequenza: 0.90 (95%CI 0.85 - 0.93); partecipanti n=3165	(24 non-randomised studies)	⊕○○○ Very low ^c
Sample adequacy - PD-L1 sensitivity analysis senza outliers	frequenza: 0.92 (95%CI 0.89-0.94); partecipanti n=3043	(22 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate

sample adequacy - PD L1 -ROSE yes	frequenza: 0.86 (95%CI 0.79 - 0.93); partecipanti n=1530	(14 non-randomised studies)	⊕○○○ Very low ^d
Sample adequacy - PD-L1 sensitivity analysis senza outliers ROSE yes	frequenza 0.91 (95%CI 0.86 -0.94); partecipanti n=1408	(12 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate
sample adequacy - PD L1 - ROSE no	frequenza 0.94 (95%CI 0.91 - 0.97); partecipanti n=570	(8 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate
sample adequacy - PD L1 - ROSE nr	frequenza 0.95 (95%CI 0.92 - 0.96); partecipanti n= 453	(2 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate
<p>*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).</p> <p>CI: confidence interval</p>			
<p>GRADE Working Group grades of evidence</p> <p>High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.</p> <p>Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.</p> <p>Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.</p> <p>Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>			
<p>Explanations</p> <p>a. abbassato di un livello per eterogeneità (I2=95.9%)</p> <p>b. abbassato un livello per imprecisione: 72 partecipanti</p> <p>c. abbassato di un livello per eterogeneità (I2= 91.4%)</p> <p>d. abbassato di un livello per eterogeneità (I2= 93.4%)</p> <p>In allegato 4 i forest plot delle analisi fatte.</p>			

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>Summary of findings:</p> <table border="1" data-bbox="510 512 1744 882"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Impact</th> <th>Nº of participants (studies)</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>minor adverse events</td> <td>frequenza 0.02 (95%CI 0.01 - 0.03); partecipanti n=3537</td> <td>(22 non-randomised studies)</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate</td> </tr> <tr> <td>major adverse events</td> <td>frequenza: 0.00 (95%CI 0.00 - 0.00); partecipanti n=3384</td> <td>(21 non-randomised studies)</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate</td> </tr> <tr> <td>serious adverse events</td> <td>frequenza 0.00 (95%CI 0.00 - 0.00); partecipanti n=3384</td> <td>(21 non-randomised studies)</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate</td> </tr> </tbody> </table> <p>*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).</p> <p>CI: confidence interval</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence</p> <p>High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.</p> <p>Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.</p> <p>Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.</p> <p>Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p> <p>In allegato 4 i forest plot delle analisi fatte.</p>	Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	minor adverse events	frequenza 0.02 (95%CI 0.01 - 0.03); partecipanti n=3537	(22 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate	major adverse events	frequenza: 0.00 (95%CI 0.00 - 0.00); partecipanti n=3384	(21 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate	serious adverse events	frequenza 0.00 (95%CI 0.00 - 0.00); partecipanti n=3384	(21 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate	
Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)															
minor adverse events	frequenza 0.02 (95%CI 0.01 - 0.03); partecipanti n=3537	(22 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate															
major adverse events	frequenza: 0.00 (95%CI 0.00 - 0.00); partecipanti n=3384	(21 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate															
serious adverse events	frequenza 0.00 (95%CI 0.00 - 0.00); partecipanti n=3384	(21 non-randomised studies)	⊕⊕⊕○ Moderate															

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata MODERATA. L'evidenza deriva da studi osservazionali di prevalenza. È stata alzata di un livello per effetto grande.</p>	
<p>Valori C'è certezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato identificato che valutasse i valori e le preferenze rispetto alla endosonografia.</p>	<p>Il panel ritiene che i pazienti diano maggior valore alle informazioni che</p>

incertezza o variabilità • Nessuna importante incertezza o variabilità		derivano dai risultati dell'esa me rispetto ai possibili eventi avversi dell'esa me stesso.
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 	<p>Gli effetti desiderabili sono stati stimati Grandi. Gli effetti indesiderabili sono stati stimati Irrilevanti. Non c'è importante incertezza e variabilità dei valori e preferenze dei soggetti interessati.</p>	

Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 14 Febbraio 2024. Sono stati individuati 256 record (al netto delle duplicazioni). Sono stati recuperati e letti in full-text 7 articoli.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel sottolinea che l'utilizzo dell'endosonografia per la profilazione molecolare non comporta dei costi aggiuntivi in quanto il prelievo dei campioni viene effettuato nel corso dello stesso</p>

		esame effettuato per la stadiazione del mediastino.
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Nessuno studio incluso.	
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI

		AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 Febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 256 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato identificato e incluso.</p>	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto sull'equità ○ Probabilmente 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 Febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato identificato e incluso.</p>	<p>L'endoscopia viene effettuata</p>

migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		a in strutture pubbliche e che hanno la strumentazione necessaria.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 Febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Due studi sono stati inclusi (Jeyabalan 2018, Steinfors 2010).</p> <p>Entrambi gli studi valutano la soddisfazione dei pazienti che hanno ricevuto EBUS-TBNA per la stadiazione del mediastino con anestesia locale e sedazione cosciente attraverso un questionario somministrato dopo l'esame. La soddisfazione viene misurata come disponibilità a ripetere l'esame se necessario. Nello studio di Jeyabalan 2018 sono stati inclusi 82 pazienti consecutivi che hanno ricevuto EBUS-TBNA fra gennaio e novembre 2011 presso il North Bristol Lung Centre for EBUS-TBNA (UK). Settanta (85%) pazienti hanno risposto al questionario. L'87% dei rispondenti ha dichiarato che avrebbe sicuramente/probabilmente ripetuto l'esame se necessario. Lo studio di Steinfors 2010 include 41 pazienti consecutivi che avevano ricevuto EBUS-TBNA fra luglio e ottobre 2008 presso il Royal Melbourne Hospital, Australia. Il 98% dei rispondenti ha dichiarato che avrebbe sicuramente ripetuto l'esame se necessario, il 2% che lo avrebbe probabilmente ripetuto.</p>	

Studio di -Jeyabalan 2018: dosi di midazolam e fentanyl intravenosi sono state somministrate a discrezione dell'operatore per ottenere una leggera sedazione cosciente. Xylocaine topico (10%) è stato utilizzato per anestetizzare l'orofaringe prima dell'intubazione orale attraverso un protettore per la bocca. La lidocaina (4%) è stata applicata alle corde vocali, alla trachea e all'albero bronchiale.

Studio di Steinfort 2010:

Table 2. Doses and Combinations of Sedatives During EBUS-TBNA Under Conscious Intravenous Sedation

Medications Combination	Patients (n)	Dose (mean ± SD)
Midazolam/fentanyl	13	3.8 ± 1.4 mg/75 ± 28 µg
Midazolam/propofol	4	2.0 ± 1.3 mg/220 ± 205 mg
Fentanyl/propofol	2	62 ± 18 µg/240 ± 57 mg
Midazolam/fentanyl/propofol	22	3.0 ± 1.3 mg/75 ± 24 µg/130 ± 75 mg

EBUS-TBNA = endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

Uno studio è stato suggerito dai membri del panel (Oki et al., 2015).

Oki 2015 è uno studio randomizzato che confronta su 110 pazienti la tollerabilità e la soddisfazione di EBUS TBNA versus EUS FNA.

I pazienti hanno quantificato la tolleranza e gli operatori hanno registrato la qualità dell'esame utilizzando una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm.

Complessivamente, entrambe le tecniche risultano ben accette; non si sono riscontrate differenze significative tra le due tecniche.

I risultati sono presentati nella tabella.

Variables	EBUS-TBNA (n = 55)	EUS-FNA (n = 55)	P Value
Oxygen desaturations, with (without)	23 (32)	2 (53)	< .001
Patient reports			
Anxiety before procedure, VAS, mm	52.0 ± 27.3	55.2 ± 26.6	.50
Discomfort, VAS, mm	16.7 ± 24.2	10.0 ± 17.8	.40
Satisfaction, VAS, mm	85.2 ± 21.0	90.1 ± 16.0	.47
Cough, VAS, mm	12.4 ± 22.7	4.9 ± 12.6	.41
Vomiting, VAS, mm	4.9 ± 10.8	2.8 ± 7.0	.87
Pain, VAS, mm	7.4 ± 19.6	1.3 ± 3.8	.57
Dyspnea, VAS, mm	8.1 ± 19.4	1.8 ± 5.0	.27
Operator reports			
Satisfaction, VAS, mm	66.3 ± 23.5	80.6 ± 21.0	< .001
Cough, VAS, mm	45.4 ± 24.5	7.0 ± 11.5	< .001

Data are presented as mean ± SD unless indicated otherwise. VAS = visual analog scale. See Table 1 for expansion of other abbreviations.

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 novembre 2023 . La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato identificato e incluso.</p>	<p>Il panel ritiene che l'endoscopia sia una procedura che richiede</p>

		esperienza e training specifico.
--	--	----------------------------------

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderata	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderata	Grandi		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	È in favore del confronto	Probabilmente è in favore del confronto	Non è in favore né dell'intervento né del confronto	Probabilmente è in favore dell'intervento	È in favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi molto elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

GIUDIZI							
COSTO-EFFICACIA	È in favore del confronto	Probabilmente è in favore del confronto	Non è in favore né dell'intervento né del confronto	Probabilmente è in favore dell'intervento	È in favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ●
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel raccomanda di utilizzare l'endosonografia (endosonografia bronchiale -EBUS, endosonografia transesofagea attraverso l'uso del broncoscopio -EUS-B, endosonografia transesofagea - EUS) e agoaspirazione (EBUS-TBNA, EUS-FNA e EUS-b-FNA) per la profilazione molecolare in pazienti con NSCLC avanzato o localmente avanzato.

Giustificazioni

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Monitoraggio per la valutazione

Priorità per la ricerca

Recenti lavori propongono nuove tecniche EBUS guidate per il campionamento del tessuto mediastinico. Tali tecniche potrebbero in futuro migliorare l'accuratezza della diagnosi molecolare ecoendoscopica. Sono in corso di sperimentazione l'uso di diverse tecniche (slow-pool vs aspirazione) (Kaijita et al., 2023), aghi ecoendoscopici con diverse caratteristiche e dimensioni (Diep et al., 2023, Kramer et al., 2023) e la criobiopsia transbronchiale mediastinica (TBMC). L'utilizzo della tecnica slow-pool potrebbe essere vantaggioso (Diep et al., 2023), mentre un recente trial randomizzato e controllato non ha dimostrato alcuna superiorità degli aghi Acquire rispetto agli aghi convenzionali 22G nella caratterizzazione molecolare e PDL1 del tumore polmonare (Kramer et al., 2023). Una recente metanalisi ha invece riportato una superiorità della EBUS-TBMC rispetto alle metodiche tradizionali di EBUS-TBNA. Gli studi molecolari e la determinazione immunohistochimica di PD-L1 sono stati possibili in quasi tutti (97%) i campioni ottenuti tramite EBUS-TBMC, e solo nel 79% dei campioni ottenuti tramite EBUS-TBNA (Botana-Rial et al., 2023). Tuttavia, ad oggi mancano dati robusti e trial randomizzati e controllati disegnati per confrontare la sicurezza e l'efficacia della caratterizzazione molecolare e PDL1 del NSCLC con criobiopsia rispetto alle metodiche convenzionali. Pertanto, queste nuove metodiche restano al momento oggetto di attiva ricerca.

REFERENCES SUMMARY

- Botana-Rial M, Lojo-Rodríguez I, Leiro-Fernández V, Ramos-Hernández C, González-Montaos A, Pazos-Area L, Núñez-Delgado M, Fernández-Villar A. 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 Nov;218:107389. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107389. Epub 2023 Aug 12. PMID: 37579981.
- Diep R, MacDonald M, Cooper R, Grzegorzczak A, Rakocevic R, Chang CF, Uy A, Cowgill N, Nieva JJ. Biopsy Method and Needle Size on Success of Next-Generation Sequencing in NSCLC: A Brief Report. *JTO Clin Res Rep.* 2023 Mar 11;4(4):100497.
- Hoy, D., Brooks, P., Woolf, A., Blyth, F., March, L., Bain, C., Baker, P., Smith, E., Buchbinder, R.. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol*; Sep 2012.
- Jeyabalan A, Medford AR. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: patient satisfaction under light conscious sedation. *Respiration.* 2014;88(3):244-50.
- Kajita Y, Teranishi S, Sawazumi T, Watanabe H, Nagaoka S, Tanaka A, Suzukawa Y, Motobayashi Y, Hirose T, Maeda C, Seki K, Tashiro K, Kobayashi N, Yamamoto M, Kudo M, Inayama Y, Kaneko Comparison of the slow-pull and aspiration methods of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for next-generationsequencing-compatible tissue collection in non-small cell lung cancer.*T.Cancer Med.* 2023 Oct;12(19):19512-19522.
- Kramer T, Kuijvenhoven JC, von der Thüsen J, Cohen D, Szlubowski A, Gnass M, Ninaber MK, Hoppe B, Trisolini R, Sestakova Z, Votruba J, Korevaar DA, Bonta PI, Annema JT. 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 Nov;185:107362. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107362. Epub 2023 Sep 17. PMID: 37757575.
- Labarca G, Folch E, Jantz M, Mehta HJ, Majid A, Fernandez-Bussy S. 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 Oct;15(10):1205-1216. doi: 10.1513/AnnalsATS.201801-045OC.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, Colasacco C, Dacic S, Hirsch FR, Kerr K, Kwiatkowski DJ, Ladanyi M, Nowak JA, Sholl L, Temple-Smolkin R, Solomon B, Souter LH, Thunnissen E, Tsao MS, Ventura CB, Wynes MW, Yatabe Y. Updated Molecular

- Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Mar;142(3):321-346. doi: 10.5858/arpa.2017-0388-CP. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29355391.
- Oki M, Saka H, Ando M, Tsuboi R, Nakahata M, Oka S, Kogure Y, Kitagawa C. Transbronchial vs transesophageal needle aspiration using an ultrasound bronchoscope for the diagnosis of mediastinal lesions: a randomized study. *Chest.* 2015 May;147(5):1259-1266.
- Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Pilotto S, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Apr;148:102862.
- Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, Franchina T, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Feb;146:102858.
- Steinfort DP, Irving LB. Patient satisfaction during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration performed under conscious sedation. *Respir Care.* 2010 Jun;55(6):702-6.
- Vilmann P, Clementsen PF, 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 Respir J* 2015 Jul;46(1):40-60. doi: 10.1183/09031936.00064515.
- Zhao JJ, Chan HP, Soon YY, Huang Y, Soo RA, Kee ACL. A systematic review and meta-analysis of the adequacy of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration for next-generation sequencing in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2022 Apr;166:17-26. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.01.018.

Allegato 1. Prisma Flow chart PICO 1

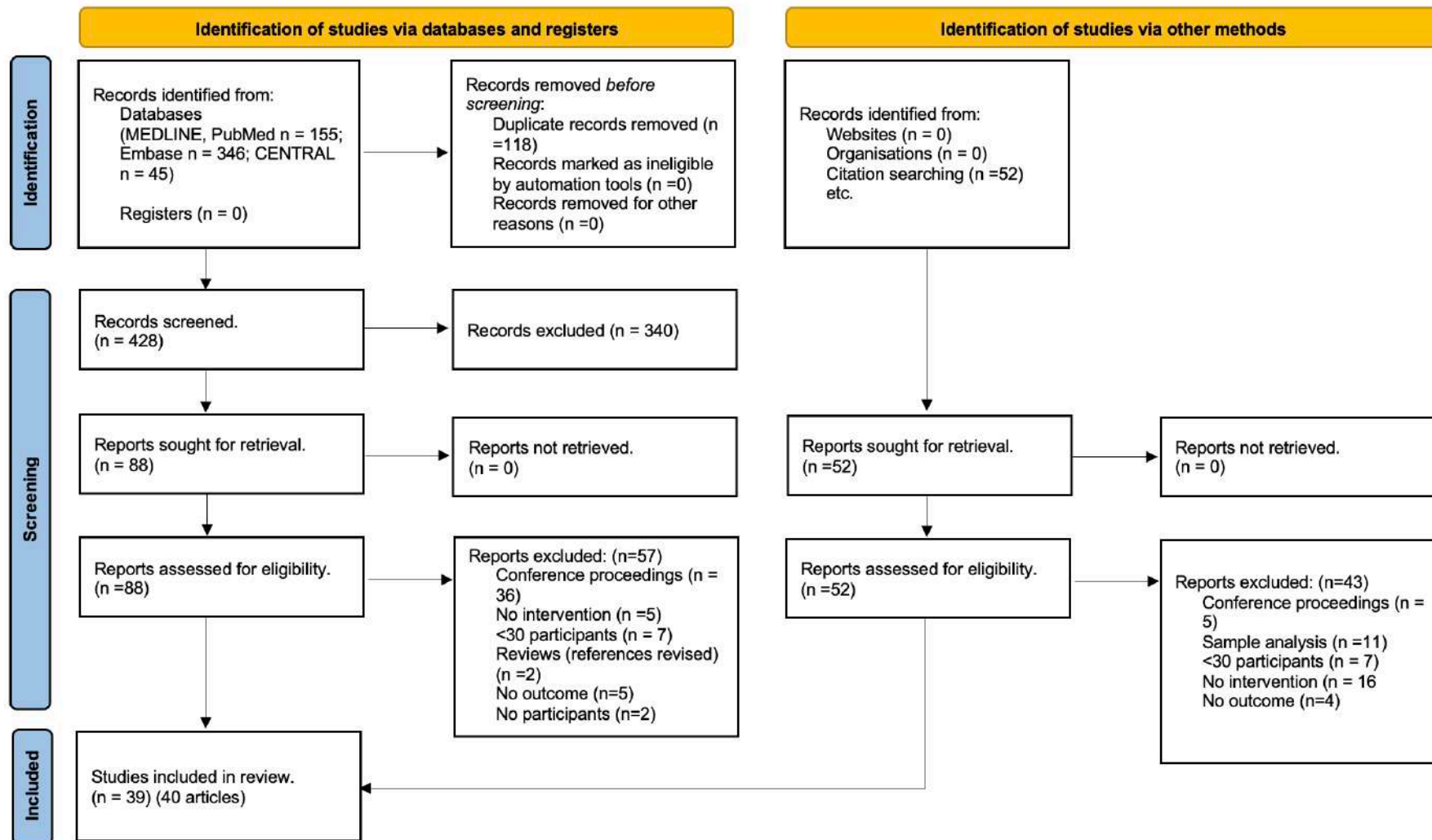


Tabella studi esclusi e ragioni di esclusione – PICO 1

Referenze		Ragione di esclusione
Ricerca nelle Banche dati		
1.	Adroja N, Rogers L, Bhamani A, Thakrar R, Bennett P, Janes SM, et al. THE UTILITY OF EBUS-TBNA IN TISSUE ACQUISITION FOR NEXT GENERATION SEQUENCING OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). 2022;77:A135.	Conference abstract
2.	Agulnik J, Kasymjanova G, Wang H, Sakr L, Small D, Cohen V, et al. EBUS-TBNA in Assessing PD-L1 Expression in NSCLC. 2018;13(10):S387.	Conference abstract
3.	Al Nasrallah N, Diab KJ. Outcome of pd-l1 testing in endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (ebus-tbna). 2018;197.	Conference abstract
4.	Al-Najjar H, Nadira N, Higgins C, Thiryayi S, Shelton D, Bailey S, et al. PD-L1 Testing On NSCLC Cytology Samples in a UK Teaching Hospital. 2018;13(10):S549-S50.	Conference abstract
5.	Arline C, Raez LE, Brice K, Dumais K, Block M. EP16.03-022 Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration Sampling Is Sufficient for Lung Cancer Molecular Profiling. 2022;17(9):S597-S8.	Conference abstract
6.	Arooj P, Zaki I, Fayed M, Rai H, Syred K, Hadden R, et al. A comparison of the biopsy techniques for tissue subtyping and molecular profiling in non-small -cell lung cancer: is tissue an issue? 2022;60.	Conference abstract
7.	Aulakh GA, Sharma JS, Tan PCT, Khan Niazi NMB, Lal AL. Audit of EBUS services in a district general hospital for confirmation of PD-L1 against national audit standards. 2023;178:S14.	Conference abstract
8.	Bellinger C, Bernstein M, Lee H, Wahidi MM, Mahajan A, Chen A, et al. Molecular profiling of dedicated lung cancer biopsy tissue sample collected at time of diagnostic bronchoscopy. 2022;40(16).	Conference abstract
9.	Bixby B, Irvani A, Ansari S, Reddy C. UTILITY OF ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND-GUIDED SAMPLING FOR PROGRAMMED DEATH: LIGAND-1 EXPRESSION AND NEXT-GENERATION SEQUENCING IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER. 2019;156(4):A926.	Conference abstract
10.	Brown M, Lavrencic K, Badiei A, Jersmann H, Fon A, Nguyen P. The acquire needle negates the need for rapid on-site examination (ROSE). 2022;27:34.	Conference abstract
11.	Casadio C, DiTonno C, Midolo V, Guarize J, Vokri K, Scrimieri G, et al. “squeezing the life out of a dime” i.e. Molecular tests on cytologic specimens from advanced non-small cell lung cancer patients. 2018;29:9-10.	Conference abstract
12.	Centanaro GV, Forcen E, Morales B, Alvarez-Sala JL, Calle M, Bernabe MJ. Important Benefits of EBUS-TBNA in Assessing PD-L1 Expression in NSCLC. 2020;56.	Conference abstract
13.	Darwiche K, Theegarten D, Schildhaus HU, Schuler M, Wiesweg M, Aigner C, et al. The impact of needle choice on molecular analysis of ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in NSCLC. 2020;56.	Conference abstract
14.	Doxtader E, Yachimiak T, Mukhopadhyay S, Almeida F, Cicienia J, Brainard J, et al. Rapid on-site evaluation (ROSE) of endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration (EBUS-TBNA) optimizes tissue for evaluation of PD-L1 expression on formalin-fixed non-small cell lung carcinoma. 2017;6(5):S45.	Conference abstract

15.	Faber E, Grosu H, Sabir S, Lucas FS, Stewart J, Luthra R, et al. Adequacy of EBUS-TBNA and CT-FNA specimens for biomarker testing to determine eligibility for immune checkpoint inhibitor and targeted therapy in lung carcinoma patients. 2019;32(3).	Conference abstract
16.	Ferguson TL, Thiboutot J, Pastis NJ, Gilbert CR, Fox ADAM, Tanner NT, et al. PILOT DATA ON THE ADEQUACY FOR NEXT GENERATION SEQUENCING IN EBUS-TBNA SPECIMEN VS LIQUID BIOPSIES IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). 2023;164(4):A4179-A80.	Conference abstract
17.	Fielding D, Dalley AJ, Singh M, Nandakumar L, Lakis V, Chittoory H, Fairbairn D, Ferguson K, Bashirzadeh F, Bint M, Pahoff C, Son JH, Hodgson A, Pearson JV, Waddell N, Lakhani SR, Hartel G, Nones K, Simpson PT. Whole Genome Sequencing in Advanced Lung Cancer can be Performed Using Diff-Quik Cytology Smears Derived from Endobronchial Ultrasound, Transbronchial Needle Aspiration (EBUS TBNA). Lung. 2023 Aug;201(4):407-413.	< 30 participants
18.	Fujimoto K, Matsumoto Y, Imabayashi T, Uchimura K, Furuse H, Tsuchida T. Suitability of respiratory endoscopy for sampling malignant thoracic tumors for comprehensive genomic profiling. Cancer Sci. 2023 Nov;114(11):4401-4412.	Only 70% lung cancer
19.	Gan Q, Caraway N, Chowdhuri SR, Mehrotra M, Stewart J, Valik E, et al. Adequacy of Ebus-Tbna specimens for mutational analysis in metastatic non-small cell lung carcinomas. 2018;29:73-4.	Conference abstract
20.	Gleeson M, O'Callaghan D. Adequacy of tissue sampling for molecular profiling in non-small cell lung cancer (NSCLC). 2019;188:S273-S4.	Conference abstract
21.	Gompelmann D, Sinn K, Brugger J, Bernitzky D, Mosleh B, Prosch H, Geleff S, Blessing A, Tiefenbacher A, Hoetzenecker K, Idzko M, Hoda MA. 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 May;149(5):1747-1754.	No outcome of interest
22.	Güerri IS, Clave S, Giner-Pichel M, Edurne A, Sánchez-Font A, Taus A, et al. Use of Cytological Sample for Assessment of Predictive Biomarkers in Advanced Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma. 2022;11(6):S47.	Conference abstract
23.	Hagmeyer L, Schafer S, Fassunke J, Pietzke-Calcagnile A, Treml M, Herkenrath S, et al. Molecular testing in central lung cancer-endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and circulating tumor DNA analysis compared to endobronchial forceps biopsy. 2019;54.	Conference abstract
24.	Haranguş A, Berindan-Neagoe I, Toma L, Şimon I, Pop O, Şimon M. EBUS in optimizing non-small cell lung cancer diagnosis and treatment. Med Pharm Rep. 2021 Apr;94(2):176-184.	NGS attempted in 22 patients
25.	Heymann JJ, Bulman WA, Swinarski D, Pagan CA, Crapanzano JP, Haghghi M, Fazlollahi L, Stoopler MB, Sonett JR, Sacher AG, Shu CA, Rizvi NA, Saqi A. PD-L1 expression in non-small cell lung carcinoma: Comparison among cytology, small biopsy, and surgical resection specimens. Cancer Cytopathol. 2017 Dec;125(12):896-907.	Analysis per sample. Only 25 cases from EBUS-FNA
26.	Hsu K, Tan E, Karunarathne S. Comparison of the 19-gauge and the 21/22-gauge aspiration needle in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (ebustbna) in diagnosing mediastinal lesions. 2018;23:61.	Conference abstract
27.	Illei P, Ribeiro E. Adequacy of Cytology Specimens for Lung Cancer Biomarker Testing: An Analysis of 764 Cases. 2022;66:128.	Conference abstract

28.	Karim NA, Ullah A, Pulliam S, Mostafa A, Aragaki A, Eubanks A, Mahajan A, Shehata M, Benzaquen S. Assessment of Tissue Adequacy by EBUS in Conjunction with PET Scan and Operator's Experience. Clin Pract. 2022 Nov 20;12(6):942-949.	Sample adequacy for molecular profiling not assessed
29.	Kim MH, Kim SH, Lee G, Mok J, Lee MK, Song JS, Eom JS. Next-generation sequencing using tissue specimen collected with a 1.1 mm-diameter cryoprobe in patients with lung cancer. Respiriology. 2024 Apr;29(4):333-339.	Transbronchial biopsy
30.	Kraft AO, Sayeed S, Powers C. Improving adequacy of endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration (EBUS-FNA) biopsy material for molecular studies: An institutional experience. 2018;98:154.	Conference abstract
31.	Kramer T, Kuijvenhoven JC, von der Thüsen J, Cohen D, Szlubowski A, Gnass M, Ninaber MK, Hoppe B, Trisolini R, Sestakova Z, Votruba J, Korevaar DA, Bonta PI, Annema JT. 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 Nov;185:107362.	Only 70% NSCLC
32.	Kunimasa K, Matsumoto S, Nishino K, Honma K, Maeda N, Kuhara H, Tamiya M, Inoue T, Kawamura T, Kimura T, Maniwa T, Okami J, Goto K, Kumagai T. Comparison of sampling methods for next generation sequencing for patients with lung cancer. Cancer Med. 2022 Jul;11(14):2744-2754.	Sample analysis (42 pts, 46 samples)
33.	Kunimasa K, Matsumoto S, Honma K, Tamiya M, Inoue T, Kawamura T, Tanada S, Miyazaki A, Kanzaki R, Maniwa T, Okami J, Matsumoto Y, Goto K, Nishino K. Utility of needle biopsy in centrally located lung cancer for genome analysis: a retrospective cohort study. BMC Pulm Med. 2023 Dec 1;23(1):484.	No outcome of interest
34.	Labarca G, Folch E, Jantz M, Mehta HJ, Majid A, Fernandez-Bussy S. 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 Oct;15(10):1205-1216.	Used only as a source of references
35.	Labiano T, Lozano M, Bronte M, Rodriguez Y, Dot Gomara T, Elizalde J, et al. Next Generation Sequencing (NGS) testing on Endobronchial Ultrasound - Guided Fine Needle Aspiration (EBUS-FNA) in Pap-Stained Smears: Results in Patients with Lung Adenocarcinoma. 2022;35:271.	Conference abstract
36.	Lavrencic K, Badiei A, Jersmann H, Nguyen P. First Asia Pacific results of Endobronchial Ultrasound Guided Needle Core Biopsy (EBUS-TBNB) using the Boston Scientific 22G Acquire™ needle. 2021;26:64.	Conference abstract
37.	MacRosty C, McFarlane V, Ghosh S, Belanger AR, Burks A, Delgado A, et al. Adequacy of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for commercially available next generation sequencing in non small cell lung cancer. 2019;199(9).	Conference abstract
38.	Magnini D, Fuso L, Varone F, D'Argento E, Martini M, Pecoriello A, Di Noia V, Arciuolo D, Fadda G, Rindi G, Richeldi L. Molecular Testing in EBUS-TBNA Specimens of Lung Adenocarcinoma: A Study of Concordance Between Cell Block Method and Liquid-Based Cytology in Appraising Sample Cellularity and EGFR Mutations. Mol Diagn Ther. 2018 Dec;22(6):723-728.	No data about overall sample adequacy
39.	Min X, Li M, Liu Q, Yang Y, Pei G, Wang S, et al. Next-generation sequencing for genetic analysis of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration samples in advanced lung cancer. 2020;38(15).	Conference abstract
40.	Miyasaka A, Teranishi S, Nagayama H, Segawa W, Sugimoto C, Hiro S, et al. A review of cases of gene panel testing using next-generation sequencers at our hospital. 2021;26:308-9.	Conference abstract
41.	Nakashima K, Umeda Y, Demura Y, Takeda T, Tada T, Sato M, Jikuya N, Kurokawa K, Sonoda T, Yamaguchi M, Mitsui M, Oi M, Chikazawa R, Waseda Y, Anzai M, Akai M, Ishizuka T. Safety and utility of Endoscopic Ultrasound with Bronchoscope-guided Fine Needle Aspiration (EUS-B-FNA) in suspected lung cancer patients	< 30 participants

	with poor respiratory or general conditions: a prospective three-center observational study. BMC Pulm Med. 2023 Jun 14;23(1):206.	
42.	Perrotta F, Adizie B, Maqsood U, Elshafi M, Jafri S, Woolhouse I, et al. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for PD-1 testing in patients with NSCLC. 2017;72:A60-A1.	Conference abstract
43.	Polanco D, Pinilla L, Gracia-Lavedan E, Gatus S, Zuñil M, Pardina M, Gómez S, Barbé F. 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 Oct;149(13):12459-12468.	Sample analysis
44.	Royo BU, Clemente CC, Sanz JLM, Costa EC, Mitja PS, Terzi MÁ, et al. Non-small-cell lung cancer molecular typification using Next-generation sequencing in cytological samples from EBUS-TBNA. 2021;58.	Conference abstract
45.	Saito A, Terai H, Kim TJ, Emoto K, Kawano R, Nakamura K, Hayashi H, Takaoka H, Ogata A, Kinoshita K, Ito F, Shigematsu L, Okada M, Fukushima T, Mitsuishi A, Shinozaki T, Ohgino K, Ikemura S, Yasuda H, Kawada I, Soejima K, Nishihara H, Fukunaga K. Clinical utility of the OncoPrint Dx Target Test multi-CDx system and the possibility of utilizing those original sequence data. Cancer Med. 2024 Feb;13(4):e7077.	< 30 participants
46.	Sakakibara R, Inamura K, Tambo Y, Ninomiya H, Kitazono S, Yanagitani N, Horiike A, Ohyanagi F, Matsuura Y, Nakao M, Mun M, Okumura S, Inase N, Nishio M, Motoi N, Ishikawa Y. EBUS-TBNA as a Promising Method for the Evaluation of Tumor PD-L1 Expression in Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2017 Sep;18(5):527-534.e1.	Adequacy of sample for PD-L1 not measured
47.	Sánchez Güerri I, Clave S, Giner-Pichel M, Eburne A, Sánchez-Font A, Taus A, et al. Use of Cytological Sample for Assessment of Predictive Biomarkers in Advanced Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma. 2022;66:55.	Conference abstract
48.	Smith A, Wang H, Zerbo A, Beaudoin S, Ofiara LM, Benedetti A, et al. PD-L1 testing of ebus-tbna samples acquired for the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer: Feasibility and results. 2018;197.	Conference abstract
49.	Somalaraju S, Naqvi S, Sood R, Dugan J, Lamb CR. Adequacy of endobronchial ultrasound (EBUS) for PD-L1 expression testing. 2019;199(9).	Conference abstract
50.	Sticht F, Malfertheiner MV, Wiest C, Schulz C, Fisser C, Mamilos A. Comparison of transbronchial biopsy techniques using needle and forceps biopsies in lung cancer for molecular diagnostics: a prospective, randomized crossover trial. Transl Cancer Res. 2024 May 31;13(5):2464-2474.	< 30 participants
51.	Takeyasu Y, Yoshida T, Matsumoto Y, Shinno Y, Masuda K, Uchimura K, et al. MO1-6 Characteristics of the tissue obtained in biopsy affecting the success rate of NGS testing in advanced NSCLC patients. 2022;33:S481.	Conference abstract
52.	Tone M, Inomata M, Awano N, Kuse N, Takada K, Minami J, Muto Y, Fujimoto K, Kumasaka T, Izumo T. Comparison of adequacy between transbronchial lung cryobiopsy samples and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples for next-generation sequencing analysis. Thorac Cancer. 2021 Jan;12(2):251-258.	Only 19 patients received EBIS-TBNA
53.	Wang G, Ionescu DN, Lee CH, Hiruki T, Myers R, Shaipanich T, Lam S, Melosky B, Zhou C. PD-L1 testing on the EBUS-FNA cytology specimens of non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2019 Oct;136:1-5.	Sample analysis
54.	Zhang C, Kim R, Andronov M, Ma K, Hutchinson C, Moon E, et al. SUCCESS OF NEXT GENERATION SEQUENCING IN NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER USING ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND GUIDED FINE NEEDLE ASPIRATION SAMPLES. 2021;160(4):A1618-A9.	Conference abstract
55.	Zhang C, Kim RY, McGrath CM, Andronov M, Haas AR, Ma KC, Lanfranco AR, Hutchinson CT, Morrisette JJD, DiBardino DM. The Performance of an Extended Next Generation Sequencing Panel Using Endobronchial	Sample analysis.

	Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Samples in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Pragmatic Study. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2023 Mar;24(2):e105-e112.	
56.	Zhao JJ, Chan HP, Soon YY, Huang Y, Soo RA, Kee ACL. A systematic review and meta-analysis of the adequacy of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration for next-generation sequencing in patients with non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2022 Apr;166:17-26.	Used only as a source of references
57.	Zuil Moreno M, Polanco D, Gracia-Lavedan E, Pinilla L, Gatus S, Barbé F. Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) performance for the determination of Programmed Death Ligand-1 (PDL-1) expression in non-small cell lung cancer (NSCLC). 2022;60.	Conference abstract
Referenze studi inclusi nelle revisioni sistematiche		
1.	Bellinger C., et al. Gene expression profiling of non-small cell lung cancer with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, <i>Chest</i> 150 (4) (2016) 702A, https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.797 .	< 30 participants
2.	Billah S, Stewart J, Staerkel G, Chen S, Gong Y, Guo M. EGFR and KRAS mutations in lung carcinoma: molecular testing by using cytology specimens. <i>Cancer Cytopathol</i> . 2011 Apr 25;119(2):111-7. doi: 10.1002/ncy.20151. Epub 2011 Mar 11. PMID: 21400670.	Sample analysis
3.	Bixby, B., et al. UTILITY OF ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND-GUIDED SAMPLING FOR PROGRAMMED DEATH: LIGAND-1 EXPRESSION AND NEXT-GENERATION SEQUENCING IN ADVANCED NON- SMALL CELL LUNG CANCER, <i>Chest</i> 156 (4) (2019) A926, https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.866 .	Conference abstract
4.	Boulanger S, Delattre C, Descarpentries C, Escande F, Bouchindhomme B, Copin MC, Dhalluin X, Scherpereel A, Ramon PP, Cortot A, Fournier C. Faisabilité de la recherche de mutations EGFR et KRAS sur des prélèvements obtenus par EBUS-PTBA [Feasibility of assessing EGFR mutation and others using samples obtained by EBUS transbronchial needle aspiration]. <i>Rev Mal Respir</i> . 2013 May;30(5):351-6. French.	EGFR only
5.	Casadio C., et al. Squeezing the life out of a dime” i.e. molecular tests on cytologic specimens from advanced non-small cell lung cancer patients (O9–1), <i>Cytopathology</i> (2018).	Conference abstract
6.	Esterbrook G, Anathhanam S, Plant PK. Adequacy of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration samples in the subtyping of non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2013 Apr;80(1):30-4.	EGFR only
7.	Fernandez-Bussy S, Biswas A, Labarca G, Jantz MA, Mehta HJ. Comparison of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration With Stylet Retracted Partially Versus Completely for Molecular Testing. <i>J Bronchology Interv Pulmonol</i> . 2019 Jul;26(3):222-224.	Sample analysis
8.	Fernandez-Bussy S, Labarca G, Pires Y, Caviedes I, Burotto M. Molecular Testing of EGFR, EGFR Resistance Mutation, ALK and ROS1 Achieved by EBUS-TBNA in Chile. <i>Arch Bronconeumol</i> . 2017 Mar;53(3):172-174. English, Spanish..	EGFR only
9.	Fernandez-Bussy S, Pires Y, Labarca G, Vial MR. PD-L1 Expression in a Non-Small Cell Lung Cancer Specimen Obtained by EBUS-TBNA. <i>Arch Bronconeumol (Engl Ed)</i> . 2018 May;54(5):290-292. English, Spanish.	< 30 participants
10.	Folch E, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Kocher ON, Boucher DH, Goldstein MA, Huberman MS, Kent MS, Gangadharan SP, Costa DB, Majid A. Adequacy of lymph node transbronchial needle aspirates using convex probe endobronchial ultrasound for multiple tumor genotyping techniques in non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2013 Nov;8(11):1438-1444.	Sample analysis

11.	Gan Q., et al. Adequacy of ebus-tbna specimens for mutational analysis in metastatic non-small cell lung carcinomas (P-61), <i>Cytopathology</i> (2018).	Conference abstract
12.	Garcia-Olivé I, Monsó E, Andreo F, Sanz-Santos J, Taron M, Molina-Vila MA, Llatjós M, Castellà E, Moran T, Bertran-Alamillo J, Mayo-de-Las-Casas C, Queralt C, Rosell R. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for identifying EGFR mutations. <i>Eur Respir J.</i> 2010 Feb;35(2):391-5.	EGFR only
13.	Guisier F, Salaün M, Lachkar S, Lamy A, Piton N, Obstoy B, Sabourin JC, Thiberville L. Molecular analysis of peripheral non-squamous non-small cell lung cancer sampled by radial EBUS. <i>Respirology.</i> 2016 May;21(4):718-26.	Radial EBUS
14.	Hantson I, Doods C, Verbeke E, Vandenberghe P, Vliegen L, Roskams T, Vander Borgh S, Nackaerts K, Wauters I, Vansteenkiste J. Performance of standard procedures in detection of EGFR mutations in daily practice in advanced NSCLC patients selected according to the ESMO guideline: a large Caucasian cohort study. <i>Transl Respir Med.</i> 2014 Dec;2(1):9.	EGFR only
15.	Hopkins E, Moffat D, Parkinson I, Robinson P, Jersmann H, Dougherty B, Birader MI, Francis K, Nguyen P. Cell block samples from endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration provide sufficient material for ancillary testing in lung cancer-a quaternary referral centre experience. <i>J Thorac Dis.</i> 2016 Sep;8(9):2544-2550.	EGFR only
16.	Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Hiraishi Y, Sato J, Nagayama K, Ushiku T, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T. Small lung tumor biopsy samples are feasible for high quality targeted next generation sequencing. <i>Cancer Sci.</i> 2019 Aug;110(8):2652-2657.	Per sample analysis
17.	Kang HJ, Hwangbo B, Lee JS, Kim MS, Lee JM, Lee GK. Comparison of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations between Metastatic Lymph Node Diagnosed by EBUS-TBNA and Primary Tumor in Non-Small Cell Lung Cancer. <i>PLoS One.</i> 2016 Sep 29;11(9):e0163652.	No data on sample adequacy
18.	Karampini E., et al., S105 Microdroplet digital PCR for the longitudinal monitoring of circulating tumour DNA biomarkers in unselected patients with advanced lung cancer, <i>Thorax</i> 70 (Suppl 3) (2015) A59, https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207770.111 .	< 30 participants
19.	Khan G. Antic, Molecular analysis of lung adenocarcinoma performed on cytology smears obtained during EBUS procedure, <i>J. Am. Soc. Cytopathol.</i> 6 2017 S42. 10.1016/j.jasc.2017.06.104.	< 30 participants
20.	Kirita K, Izumo T, Matsumoto Y, Hiraishi Y, Tsuchida T. Bronchoscopic Re-biopsy for Mutational Analysis of Non-small Cell Lung Cancer. <i>Lung.</i> 2016 Jun;194(3):371-8.	< 30 participants
21.	Kraft AO, et al. Improving Adequacy of Endobronchial Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration (EBUS-FNA) Biopsy Material for Molecular Studies: an Institutional Experience (425), in <i>Laboratory Investigation</i> 2018, Vancouver, BC, Canada, 2018.	Conference abstract
22.	Liu A, Qian L, Zhong Y, Lu X, Zhao Y. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration combining with immunohistochemistry and genotype in lung cancer: A single-center, 55 cases retrospective study. <i>Ann Med Surg (Lond).</i> 2017 Jul 25;23:1-7.	No data on sample adequacy
23.	MacRosty C., et al. Adequacy of Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration for Commercially Available Next Generation Sequencing in Non Small Cell Lung Cancer, A30. WHAT'S NEW IN INTERVENTIONAL PULMONARY AND PLEURAL DISEASE, American Thoracic Society International Conference Abstracts, pp.A1258-A1258: American Thoracic Society, 2019.	Conference abstract
24.	Min X., et al., Next-generation sequencing for genetic analysis of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration samples in advanced lung cancer, <i>J. Clin. Oncol.</i> 38(15 suppl) 2020 e15586- e15586	Per sample analysis

25.	Nakajima T, Yasufuku K, Nakagawara A, Kimura H, Yoshino I. Multigene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. <i>Chest</i> . 2011 Nov;140(5):1319-1324. doi: 10.1378/chest.10-3186. Epub 2011 Apr 28. PMID: 21527506.	EGFR only
26.	Nakajima T, Yasufuku K, Suzuki M, Hiroshima K, Kubo R, Mohammed S, Miyagi Y, Matsukuma S, Sekine Y, Fujisawa T. Assessment of epidermal growth factor receptor mutation by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. <i>Chest</i> . 2007 Aug;132(2):597-602.	EGFR only
27.	Navani N, Brown JM, Nankivell M, Woolhouse I, Harrison RN, Jeebun V, Munavvar M, Ng BJ, Rassl DM, Falzon M, Kocjan G, Rintoul RC, Nicholson AG, Janes SM. Suitability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for subtyping and genotyping of non-small cell lung cancer: a multicenter study of 774 patients. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2012 Jun 15;185(12):1316-22.	EGFR only
28.	Neat MJ, Foot NJ, Hicks A, Breen R, Wilkins B, McLean E, Santis G. ALK rearrangements in EBUS-derived transbronchial needle aspiration cytology in lung cancer. <i>Cytopathology</i> . 2013 Dec;24(6):356-64.	ALK only
29.	Reynolds JP, Tubbs RR, Minca EC, MacNamara S, Almeida FA, Ma PC, Pennell NA, Cicensia JC. EGFR mutational genotyping of liquid based cytology samples obtained via fine needle aspiration (FNA) at endobronchial ultrasound of non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Lung Cancer</i> . 2014 Nov;86(2):158-63.	EGFR only
30.	Rooper LM, Nikolskaia O, Carter J, Ning Y, Lin MT, Maleki Z. A single EBUS-TBNA procedure can support a large panel of immunohistochemical stains, specific diagnostic subtyping, and multiple gene analyses in the majority of non-small cell lung cancer cases. <i>Hum Pathol</i> . 2016 May;51:139-45.	Per sample analysis
31.	Rooper LM, Nikolskaia O, Carter J, Ning Y, Lin MT, Maleki Z. A single EBUS-TBNA procedure can support a large panel of immunohistochemical stains, specific diagnostic subtyping, and multiple gene analyses in the majority of non-small cell lung cancer cases. <i>Hum Pathol</i> . 2016 May;51:139-45.	Duplicate
32.	Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, Ikebe D, Kageyama H, Soda M, Takeuchi K, Itami M, Iizasa T, Yoshino I, Mano H, Kimura H. EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. <i>Clin Cancer Res</i> . 2010 Oct 15;16(20):4938-45.	ALK only
33.	Sakakibara R, Inamura K, Tambo Y, Ninomiya H, Kitazono S, Yanagitani N, Horiike A, Ohyanagi F, Matsuura Y, Nakao M, Mun M, Okumura S, Inase N, Nishio M, Motoi N, Ishikawa Y. EBUS-TBNA as a Promising Method for the Evaluation of Tumor PD-L1 Expression in Lung Cancer. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2017 Sep;18(5):527-534.e1.	No data on sample adequacy
34.	Sakamoto T, Kodani M, Takata M, Chikumi H, Nakamoto M, Nishii-Ito S, Ueda Y, Izumi H, Makino H, Touge H, Takeda K, Yamasaki A, Yanai M, Tanaka N, Igishi T, Shimizu E. A novel point-of-care system for high-speed real-time polymerase chain reaction testing for epidermal growth factor receptor mutations in bronchial lavage fluids after transbronchial biopsy in patients with non-small cell lung cancer. <i>Int J Oncol</i> . 2015 Apr;46(4):1473-80.	EGFR only
35.	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. <i>BMC Cancer</i> . 2012 Jan 21;12:34.	EGFR only
36.	Schmid-Bindert G, Wang Y, Jiang H, Sun H, Henzler T, Wang H, Pilz LR, Ren S, Zhou C. EBUS-TBNA provides highest RNA yield for multiple biomarker testing from routinely obtained small biopsies in non-small	No data on sample adequacy

	cell lung cancer patients - a comparative study of three different minimal invasive sampling methods. PLoS One. 2013 Oct 29;8(10):e77948.	
37.	Shetty P., Mogal, R., Barlow a., Maddox A. Endobronchial/endoscopic ultrasound examination and rapid on-site evaluation- experience in A UK centre, Eur. Respiratory J. 54(suppl 63) 2019 PA4779	< 30 participants
38.	Stoy S, Rosen L, Murgu S. The use of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology specimens for programmed death ligand 1 immunohistochemistry testing in non-small cell lung cancer. J Bronchology Interv Pulmonol 2017;24:181–183.	Per sample analysis
39.	Tsai TH, Yang CY, Ho CC, Liao WY, Jan IS, Chen KY, Wang JY, Ruan SY, Yu CJ, Yang JC, Yang PC, Shih JY. Multi-gene analyses from waste brushing specimens for patients with peripheral lung cancer receiving EBUS-assisted bronchoscopy. Lung Cancer. 2013 Dec;82(3):420-5.	Radial Ebus
40.	Turner SR, Buonocore D, Desmeules P, Rekhman N, Dogan S, Lin O, Arcila ME, Jones DR, Huang J. Feasibility of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration for massively parallel next-generation sequencing in thoracic cancer patients. Lung Cancer. 2018 May;119:85-90.	Per sample analysis
41.	Xie F, Zheng X, Mao X, Zhao R, Ye J, Zhang Y, Sun J. Next-Generation Sequencing for Genotyping of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Samples in Lung Cancer. Ann Thorac Surg. 2019 Jul;108(1):219-226.	Per sample analysis
42.	Yamane, K. et al. EP1.09-18 Comparison of Sample Types with Success Rates of Next-Generation Sequencing. Journal of Thoracic Oncology, 2029.14(10):S1005.	Per sample analysis
43.	Yarmus L, Akulian J, Gilbert C, Illei P, Shah P, Merlo C, Orens J, Feller-Kopman D. Cryoprobe transbronchial lung biopsy in patients after lung transplantation: a pilot safety study. Chest. 2013 Mar;143(3):621-626.	< 30 participants

Allegato 2. Referenze studi inclusi - PICO 1

1. Biswas, A., Leon, M. E., Drew, P., Fernandez-Bussy, S., Furtado, L. V., Jantz, M. A., Mehta, H. J.. Clinical performance of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for assessing programmed death ligand-1 expression in nonsmall cell lung cancer. Diagn Cytopathol; May 2018.
2. Casadio, C., Guarize, J., Donghi, S., Di Tonno, C., Fumagalli, C., Vacirca, D., Dell'Orto, P., De Marinis, F., Spaggiari, L., Viale, G., Barberis, M.. Molecular Testing for Targeted Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Suitability of Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration. Am J Clin Pathol; Oct 2015.
3. Centeno, C., Serra Mitja, P., Avila, M., Carcereny, E., Muñoz-Mármol, A. M., Moran, T., Castellà, E., Sanz-Santos, J., García Olivé, I., Ramirez Serrano, J. L., Rosell Gratacos, A., Andreo García, F.. Molecular analysis in cytological samples obtained by endobronchial or oesophageal ultrasound guided needle aspiration in non-small cell lung cancer. Pulmonology; Jan-Feb 2022.
4. Chen, M., Xu, Y., Zhao, J., Li, J., Liu, X., Zhong, W., Wang, M.. Feasibility and reliability of evaluate PD-L1 expression determination using small biopsy specimens in non-small cell lung cancer. Thorac Cancer; Sep 2021.
5. Doms, C., Vander Borgh, S., Yserbyt, J., Testelmans, D., Wauters, E., Nackaerts, K., Vansteenkiste, J., Verbeken, E., Weynand, B.. A Randomized Clinical Trial of Flex 19G Needles versus 22G Needles for Endobronchial Ultrasonography in Suspected Lung Cancer. Respiration; 2018.
6. Faber, E., Grosu, H., Sabir, S., San Lucas, F. A., Barkoh, B. A., Bassett, R. L., Luthra, R., Stewart, J., Roy-Chowdhuri, S.. 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. Journal of Clinical Pathology; 2022.
7. Fan, Y., Zhang, A. M., Wu, X. L., Huang, Z. S., Kontogianni, K., Sun, K., Fu, W. L., Wu, N., Kuebler, W. M., Herth, F. J. F.. Transbronchial needle aspiration combined with cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal diseases: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet respiratory medicine; 2023.

8. Fielding D, Lakis V, Dalley AJ, Chittoory H, Newell F, Koufariotis LT, Patch AM, Kazakoff S, Bashirzadeh F, Son JH, Ryan K, Steinfort D, Williamson JP, Bint M, Pahoff C, Nguyen PT, Twaddell S, Arnold D, Grainge C, Pattison A, Fairbairn D, Gune S, Christie J, Holmes O, Leonard C, Wood S, Pearson JV, Lakhani SR, Waddell N, Simpson PT, Nones K. Evaluation of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) Samples from Advanced Non-Small Cell Lung Cancer for Whole Genome, Whole Exome and Comprehensive Panel Sequencing. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 15;16(4):785.
9. Fielding, D., Dalley, A. J., Bashirzadeh, F., Singh, M., Nandakumar, L., McCart Reed, A. E., Black, D., Kazakoff, S., Pearson, J. V., Nones, K., Waddell, N., Lakhani, S. R., Simpson, P. T.. Diff-Quik Cytology Smears from Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration Lymph Node Specimens as a Source of DNA for Next-Generation Sequencing Instead of Cell Blocks. *Am J Respir Crit Care Med*; 2019.
10. 32. Fielding, D., Dalley, A. J.. Next-Generation Sequencing of Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration Specimens in Lung Cancer. Aug 1 2017.
11. Ghigna, M. R., Crutu, A., Florea, V., Feuillet-Soummer, S., Baldeyrou, P., Adam, J., Lacroix, L., Besse, B., Mercier, O., Fadel, E., Dorfmüller, P., Ayoubi, R. E., Montpréville, V. T.. Endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration for pulmonary carcinomas genotyping: Experience with 398 cases including rapid EGFR/KRAS analysis in 43 cases. *Journal of Thoracic Disease*; 2018.
12. Gürün Kaya, A., Çiledağ, A., Erol, S., Öz, M., Doğan Mülazımoğlu, D., Işık, Ö., Özakıncı, H., Çiftçi, F., Şen, E., Ceyhan, K., Kaya, A., Karnak, D., Çelik, G., İsmail, S.. Evaluation of lung cancer biomarkers profile for the decision of targeted therapy in EBUS-TBNA cytological samples. *Scott Med J*; Feb 2022.
13. Haragan A, Lee R. Rapid molecular profiling utilising minimal quantities of endobronchial ultrasound-guided aspirates for the detection of Epidermal Growth Factor Receptor, KRAS, ALK, ROS1, RET, NTRK and MET gene alterations from patients with non-small-cell lung carcinomas on the Biocartis Idylla™ platform. *Cytopathology*. 2024 Sep;35(5):648-653. doi: 10.1111/cyt.13406. Epub 2024 May 30. PMID: 38814131.
14. Hardy, J., Bhatt, N., Medford, A. R. L.. 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*; Apr 2022.
15. Hendry S, Mamotte L, Mesbah Ardakani N, Leslie C, Tesfai Y, Grieco-Iacopetta F, Izaac K, Singh S, Ardakani R, Thomas M, Giardina T, Robinson C, Frost F, Amanuel B. 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 Dec;55(7):917-921. doi: 10.1016/j.pathol.2023.08.002. Epub 2023 Sep 16. PMID: 37805343.
16. Himeji D, Shiiba R, Tanaka GI, Takano A, Kamiike R, Kushima N, Matsumoto S, Goto K, Maekawa K, Marutsuka K. Usefulness of endoscopic ultrasound with bronchoscope-guided fine-needle aspiration for next-generation sequencing in patients with non-small cell lung cancer: A comparison with other bronchoscopic techniques. *Respir Investig*. 2024 Sep;62(5):879-883. doi: 10.1016/j.resinv.2024.07.012. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39096541.
17. Jurado, J., Saqi, A., Maxfield, R., Newmark, A., Lavelle, M., Bacchetta, M., Gorenstein, L., Dovidio, F., Ginsburg, M. E., Sonett, J., Bulman, W.. The efficacy of EBUS-guided transbronchial needle aspiration for molecular testing in lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*; Oct 2013.
18. Kajita, Y., Teranishi, S., Sawazumi, T., Watanabe, H., Nagaoka, S., Tanaka, A., Suzukawa, Y., Motobayashi, Y., Hirose, T., Maeda, C., Seki, K., Tashiro, K., Kobayashi, N., Yamamoto, M., Kudo, M., Inayama, Y., Kaneko, T.. Comparison of the slow-pull and aspiration methods of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for next-generation sequencing-compatible tissue collection in non-small cell lung cancer. *Cancer Med*; Oct 2023.
19. Karadzovska-Kotevska, M., Brunnström, H., Kosieradzki, J., Ek, L., Estberg, C., Staaf, J., Barath, S., Planck, M.. Feasibility of EBUS-TBNA for histopathological and molecular diagnostics of NSCLC-A retrospective single-center experience. *PLoS One*; 2022.
20. Kramer, T., Kuijvenhoven, J. C., von der Thüsen, J., Cohen, D., Szlubowski, A., Gnass, M., Ninaber, M. K., Hoppe, B., Trisolini, R., Sestakova, Z., Votruba, J., Korevaar, D. A., Bonta, P. I., Annema, J. T.. Endobronchial ultrasound in diagnosing and staging of lung cancer by Acquire 22G TBNA versus regular 22G TBNA needles: A randomized clinical trial. *Lung Cancer*; Nov 2023.
21. Kuijvenhoven, J. C., Livi, V., Morandi, L., Cancellieri, A., Annema, J. T., Trisolini, R.. The expanding role of endobronchial ultrasound in patients with centrally located intrapulmonary tumors. *Lung Cancer*; Aug 2019.
22. Lee, J. M., Kim, J. S., Heymann, J. J., Pagan, C., Crapanzano, J. P., Fazlollahi, L., Haghighi, M., Stoopler, M. B., Sonett, J. R., Sacher, A. G., Shu, C. A., Rizvi, N. A., Bulman, W. A., Saqi, A.. Feasibility of PD-1 expression testing in non-small cell lung cancer from EBUS-TBNA samples. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 2017.
23. Livi, V., Ardizzoni, A., Cancellieri, A., Natali, F., Ferrari, M., Paioli, D., De Biase, D., Capizzi, E., Tallini, G., Fiorentino, M., Trisolini, R.. Adequacy of endosonography-derived samples from peribronchial or periesophageal intrapulmonary lesions for the molecular profiling of lung cancer. *Clin Respir J*; Sep 2019.

24. Martin-Deleon, R., Teixido, C., M^a Lucena, C., Martinez, D., Fontana, A., Reyes, R., García, M., Viñolas, N., Vollmer, I., Sanchez, M., Jares, P., Pérez, F. M., Vega, N., Marin, E., M^a Marrades, R., Agustí, C., Reguart, N.. Ebus-tbna cytological samples for comprehensive molecular testing in non-small cell lung cancer. *Cancers*; 2021.
25. Mimura C, Takamiya R, Fujimoto S, Fukui T, Yatani A, Yamada J, Takayasu M, Takata N, Sato H, Fukuda K, Furukawa K, Hazama D, Katsurada N, Yamamoto M, Matsumoto S, Goto K, Tachihara M. Utility of bronchoscopically obtained frozen cytology pellets for next-generation sequencing. *BMC Cancer*. 2024 Apr 17;24(1):489.
26. Mondoni, M., Gasparini, S., Varone, F., Trisolini, R., Mancino, L., Rossi, G., Carlucci, P., Bonifazi, M., Mei, F., Zuccatosta, L., Michieletto, L., Pitari, F., Sadari, L., Richeldi, L., Centanni, S., Sotgiu, G.. Accuracy and Predictors of Success of EUS-B-FNA in the Diagnosis of Pulmonary Malignant Lesions: A Prospective Multicenter Italian Study. *Respiration*; 2022.
27. Parente, P., Carbonelli, C., Biancofiore, G., Sukthi, A., Di Micco, C. M., Vairo, M., Fuso, P., Turchini, M., Graziano, P.. Handling and standardization of EBUS needle aspiration in NSCLC patients: The value of the cell block, a monoinstitutional experience. *Thoracic Cancer*; 2022.
28. Perrotta, F., Nankivell, M., Adizie, J. B., Maqsood, U., Elshafi, M., Jafri, S., Lerner, A. D., Woolhouse, I., Munavvar, M., Evison, M., Booton, R., Baldwin, D. R., Janes, S. M., Kerr, K. M., Bianco, A., Yarmus, L., Navani, N.. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for PD-L1 Testing in Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*; Sep 2020.
29. Santis, G., Angell, R., Nickless, G., Quinn, A., Herbert, A., Cane, P., Spicer, J., Breen, R., McLean, E., Tobal, K.. Screening for EGFR and KRAS mutations in endobronchial ultrasound derived transbronchial needle aspirates in non-small cell lung cancer using COLD-PCR. *PLoS One*; 2011.
30. Schuurbiens, O. C., Looijen-Salamon, M. G., Ligtenberg, M. J., van der Heijden, H. F.. A brief retrospective report on the feasibility of epidermal growth factor receptor and KRAS mutation analysis in transesophageal ultrasound- and endobronchial ultrasound-guided fine needle cytological aspirates. *J Thorac Oncol*; Oct 2010.
31. Sheehan KN, Khoury LM, Niehaus AG, Mariencheck WI, Gershner KA, Dotson TL, Bellinger CR. Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration and Next Generation Sequencing Yields. *Lung*. 2024 Jun;202(3):317-324.
32. Smith, A., Wang, H., Zerbo, A., Beaudoin, S., Ofiara, L., Fiset, P. O., Benedetti, A., Gonzalez, A. V.. 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*; Jan 2020.
33. Stigt, J. A., T Hart, N. A., Knol, A. J., Uil, S. M., Groen, H. J. M.. Pyrosequencing analysis of EGFR and KRAS mutations in EUS and EBUS-derived cytologic samples of adenocarcinomas of the lung. *Journal of Thoracic Oncology*; 2013.
34. Su, W., Tian, X. D., Liu, P., Zhou, D. J., Cao, F. L.. Accuracy of endoscopic ultrasound-guided needle aspiration specimens for molecular diagnosis of non-small-cell lung carcinoma. *World Journal of Clinical Cases*; 2020.
35. Tsaknis, G., Naeem, M., Rathinam, S., Caswell, A., Haycock, J., McKenna, J., Reddy, R. V.. Utilization of High-pressure Suction for EBUS-TBNA Sampling in Suspected Lung Cancer. *J Bronchology Interv Pulmonol*; Apr 1 2022.
36. Turner, S. R., Buonocore, D., Desmeules, P., Rekhman, N., Dogan, S., Lin, O., Arcila, M. E., Jones, D. R., Huang, J.. Feasibility of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration for massively parallel next-generation sequencing in thoracic cancer patients. *Lung Cancer*; May 2018.
37. Uchimura, K., Yanase, K., Imabayashi, T., Takeyasu, Y., Furuse, H., Tanaka, M., Matsumoto, Y., Sasada, S., Tsuchida, T.. The impact of core tissues on successful next-generation sequencing analysis of specimens obtained through endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Cancers*; 2021.
38. Vakil E, Dumoulin E, Stollery D, Gillson AM, MacEachern P, Dhaliwal I, Mitchell M, Li P, Schieman C, Romatowski N, Chee AC, Tyan CC, Fortin M, Hergott CA, Tremblay A. Molecular analysis of endobronchial ultrasound needle aspirates in patients with non-small cell lung cancer: Results from the SCOPE database. *Cytopathology*. 2024 May;35(3):378-382.
39. Xie, F., Zheng, X., Mao, X., Zhao, R., Ye, J., Zhang, Y., Sun, J.. Next-Generation Sequencing for Genotyping of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Samples in Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*; Jul 2019.
40. Zuccatosta, L., Mei, F., Sediari, M., Di Marco Berardino, A., Bonifazi, M., Barbisan, F., Goteri, G., Gasparini, S., Gonnelli, F.. Diagnostic Accuracy of Slow-Capillary Endobronchial Ultrasound Needle Aspiration in Determining PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Respir Med*; Jan 12 2023.

Tabella 1. Caratteristiche studi inclusi.

Study ID	study design	type of endosonography	n participants	mean age	NSLC type	Cell blocks/ Smear	No. of passes	Needle size	Use of ROSE	nodes sites	nodes size	molecular profiling	PD-L1 expression
Biswas 2018	retrospective chart review	EBUS-TBNA	50	69	squamous cell carcinoma: 24% adenocarcinoma: 54% not specified: 22%	cell blocks	median 6 (range 5-8)	22-gauge needle	yes	subcarinal lymph, upper right, paratracheal, lower right paratracheal, upper left paratracheal, lower left paratracheal, right hilar	10 mm to 50 mm.	NGS, ALK FISH	NO
Casadio 2015	prospective series	EBUS-TBNA	189	64	squamous cell carcinoma: 16.3% adenocarcinoma: 74.5% NOS: 4.4%	cell blocks	NR	NR	YES	NR	NR	EGFR, KRAS, ALK	NO
Centeno 2022	prospective series	EBUS-TBNA or EUS-B-FNA	90	65.2	Adenocarcinoma: 78.9% Squamous carcinoma:3.3% Carcinoma NOS:17.8%	cell blocks	mean 3(range 1-7)	22-gauge needle	yes	Mediastinal and/or hilar nodes	mean short-axis diameter : 3 ± 6.8 mm	EGFR, KRAS, BRAF, ALK, ROS1,E RBB2; MET	YES
Chen 2021	retrospective chart review	EBUS-TBNA	59	62	Adenocarcinoma: 44.1% Squamous carcinoma:52.5 % Others:3.4%	NR	NR	21-gauge needle	NR	mediastinal or hilar lymph nodes	NR	no	YES
Dooms 2018	RCT	EBUS-TBNA	69	65	Adenocarcinoma: 52% Squamous carcinoma:13% Carcinoma NOS:1.5% small cell carcinoma:24.6% other: 8.6%	cell blocks	4	21-gauge needle(n=36) 19-gauge needle (n=31)	no	Station 2-4 16 22 Station 7 15 6 Station 10-11	Median LN size, mm (IQR)a 18 (15-29)	NGS	NO
Faber 2022	retrospective chart review	EBUS-TBNA	150	67	NR	Cell blocks or Smear	median 8 (range 2-12)	22-gauge needle	yes	NR	median cm 1.7 (range	EGFR, BRAF, MET,	YES

											0.5-5.4 cm)	KRAS and ERBB2 as part of NGS	
Fan 2023	RCT	EBUS-TBNA +cryobiopsy EBUS-TBNA alone	EBUS-TBAN alone: 38 EBUS-TBNA + cryo: 38	56.8	NR	NR	4	NR	no	7,13R,12R,11R,10R,4R,2R,13L,11L,10L,4L,2L,3A,3P	2-1 cm (SD 0-8).	genomic testing	YES
Fielding 2017, 2019	prospective series	EBUS-FNA	67	67	Adenocarcinoma: 64% Squamous cell carcinoma: 15% small cell carcinoma: 16.4%	Cell blocks and Smear	3-5	21-G needles	yes	#7, #4, #10, and #11/12	20.4 (SD 5.9) mm.	NGS	NO
Fielding 2024	prospective series	EBUS-TBNA	220	67.17	Adenocarcinoma: 44.5% Non-small cell lung cancer: 28.6% Squamous cell carcinoma : 26.8%	cell blocks	Up to 5	NR	yes	2R,3,4R,4L,7,10,11R,11L,12	NR	ALK and ROS1	YES
Ghigna 2018	retrospective chart review	EBUS-FNA	596	63.8	Adenocarcinoma: 58.8% Squamous cell carcinoma: 13% Non-small cell carcinoma -NOS: 28%	Cell blocks or Smear	3	21-gauge needle	YES	Subcarinal and right lower paratracheal lymph nodes more frequently sampled. All other accessible stations (upper paratracheal, left lower paratracheal, hilar, interlobar or lobar) punctured if needed.	NR	EGFR, KRAS	NO

Gürün Kaya 2022	retrospective chart review	EBUS-TBNA	394	63.6	Adenocarcinoma: 59.9% Squamous cell carcinoma: 24.9% Non-small cell carcinoma -NOS: 15.0%	Cell blocks	at least 3	22-gauge needle	NR	7,4R,4L,2R,10R,10L,11R,11L	14.30 ± 3.0 mm	EGFR, ALK, ROS-1, BRAF	YES
Haragan 2024	observational, prospective study	EBUS-FNA	62	NR	Nsclc: 110%	NR	NR	NR	NR	nr	NR	EGFR, KRAS, ALK, ROS1, RET, NTRK and MET	NO
Hardy 2022	observational, prospective study	EBUS-TBNA	49	69	Squamous cell carcinoma: 28.2% Adenocarcinoma 62.6% NSCLC-NOS: 9.2%	Smear	2	19-gauge, 21-gauge or 22-gauge needles	NO	NR	1.99 cm SD 0.73 cm	NR	YES
Hendry 2023	retrospective chart review	EBUS-TBNA	329	NR	lung adenocarcinoma or NSCLC NOS	Smear	NR	NR	yes	NR	NR	EGFR, KRAS, ALK	YES
Himeji 2024	retrospective chart review	EUS-B-FNA, EBUS-TBNA	30	70	NSCLC 100%	Cell blocks	3	22-gauge needles	yes	NR	NR	NGS	NP
Kajita 2023	retrospective chart review	EBUS-TBNA with slow-pull method or with aspiration methods	41	72	Squamous cell carcinoma: 28.2% Adenocarcinoma 54.9% NSCLC-NOS: 16.9%	Cell blocks	3 (range 2-3)	21-gauge needle	NO	Subcarinal lymph nodes, Lower paratracheal lymph nodes, Interlobar and lobar lymph nodes, Hilar lymph nodes, Central pulmonary lesions	Maximum diameter on CT: median 29 mm (range 21-35) Short diameter CT, 18 mm (13-25)	NGS using Oncomine Dx Target Test Multi-CDx	NO
Karadzovska-Kotevska 2021	retrospective chart review	EBUS-TBNA	96	70.2	Squamous cell carcinoma: 25% Adenocarcinoma 58%	Cell blocks or Smear	3-5	22-gauge or sporadi	YES	The most frequently sampled position was station		massive parallel sequenci	YES.

					NSCLC-NOS: 14%			cally with 21- gauge		7, followed by 4R and 4L		ng (MPS),	
Kramer 2023	RCT	EBUS-TBNA EUS-B FNA	154 (TBNB =76, TBNA =78)	67.8	NSCLC: 70%	Cell blocks	5.5	22G Acquire TBNB needle 22G TBNA Expect needle	30.8 %	station 2-4, 7,10- 11	NR	molecul ar analyaia	YES
Kuijvenho ven 2019	retrospectiv e chart review	EBUS-TBNA	63	NR	NR	Cell blocks or Smear	NR	19 G, 21 G, 22 or 25 G needles	YES	centrally located lung tumour adjacent to the major airways without endobronchial abnormalities	NR	EGFR, K-RAS, ALK	YES
Jurado 2013	retrospectiv e chart review	EBUS-TBNA	56	71	most were adenocarcinoma	Cell blocks	2.5	21- gauge or 22- gauge needle	YES	Upper paratracheal, Lower paratracheal, Subcarinal, Hilar, Interlobar, Parenchymal lung mass	NR	EGFR, KRAS, ALK	NO
Lee 2016	retrospectiv e chart review	EBUS-TBNA	109	63.3	Squamous cell carcinoma: 26.6% Adenocarcinoma 69.8% NSCLC-NOS: 3.7%	smear	2	22- gauge needle	NO	NR	NR	EGFR, KRAS, ALK	NO
Livi 2019	retrospectiv e chart review	EBUS-TBNA or EUS-B-FNA	53	68.1	Squamous cell carcinoma: 3.8% Adenocarcinoma 92.4% NSCLC-NOS: 3.8%	Cell blocks and Smear	4	22- or 19- gauge needles	YES	bronchoscopically -invisible, centrally-located intrapulmonary lesion	Short axis: 30.6 mm long axis: 41.3 mm	EGFR, KRAS, ALK, ROS1,	YES
Martin- Deleon 2021	observational,	EBUS-TBNA	42	67.1	Squamous cell carcinoma: 23.8%	smears or	6 (1-13)	22- gauge needle	YES	Mediastinal Subcarinal,	mean 13.7 (range	NGS (DNA mutatio	YES

	prospective study				Adenocarcinoma 57.2% NSCLC-NOS: 9.5%	blocks as appropriate				Right lower paratracheal, Left lower paratracheal, Right higher paratracheal, Lobar Right interlobar, Left interlobar, Right hilar Left hilar 1 Peribronchial primary tumour mass	5.9–32.7)	ns), nCounter (RNA gene fusions and METDex14)	
Mimura 2024	retrospective chart review	EBUS-TBNA	31	72	Adenocarcinoma: 52% Squamous cell carcinoma: 22.6% NOS: 12% SCLC: 12%	smear	NR	22-gauge needles	NR	NR	32 mm	NGS	NO
Mondoni 2022	observational, prospective study	EUS-B TBNA	57	69	Squamous cell carcinoma: 28.4% Adenocarcinoma 70.2% NSCLC-NOS: 1.5%	nr	4.6 (SD 0.9)	19,21,22,25-gauge needle	YES IN 82.2%	pulmonary parenchymal lesions near to the oesophagus	Median (IQR) lesion size (long axis), mm 42.2 (IQR 32–59)	EGFR, KRAS, BRAF, ALK, ROS1	YES
Parente 2022	retrospective chart review	EBUS-TBNA	164	67	Squamous cell carcinoma: 9.7% Adenocarcinoma 89% NSCLC-NOS: 1.3%	Cell blocks	NR		NO	N1, N2, N10, N11, N4, N7; pulmonary lesions	NR	ALK, ROS1, molecular profiling	YES
Perrotta 2020	retrospective chart review	EBUS-TBNA	189	68	nr	Cell blocks	4	19, 21, 22 or 25-gauge needle	NO	NR	NR	NO	YES
Santis 2011	NR	EBUS-TBNA	132	65.5	Squamous cell carcinoma: 12.8% Adenocarcinoma 71.2%	NR	4.6	NR	NR	2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L	short axis diameter :	EGFR, KRAS	NO

					NSCLC-NOS: 13.6%						1.2+/20. 5 cm		
Schuurbiers 2010	retrospective chart review	EBUS-TBNA or EUS-FNA	35	64.8	adenocarcinoma 100%	Cell blocks	2.9	22-gauge needle	YES	NR	NR	EGFR, KRAS	NO
Sheehan 2024	retrospective chart review	EBUS	146	67	Adenocarcinoma, or NOS: 100%	Cell blocks	2	21g needle	NR	2R/2L,4L,4R, 10L/11L, 10R/11R, 7	NR	NGS	NO
Smith 2020	retrospective chart review	EBUS-TBNA	120	68.1	Squamous cell carcinoma: 14% Adenocarcinoma 78% NSCLC-NOS: 5.8%	Cell blocks and smears	4	22-gauge needle	YES IN 5%	Subcarina, Hilar, Paratracheal	NR	NO	YES
Stigt 2013	retrospective chart review	EBUS-TBNA or EUS-FNA	126	66	adenocarcinoma 100%	Cell blocks	3-4	22-gauge needle	NR	NR	NR	EGFR, KRAS	NO
Su 2020	retrospective chart review	EBUS-TBNA or EUS-FNA	83	59.1	Squamous cell carcinoma: 13.6% Adenocarcinoma 76.5% NSCLC-NOS: 6.2%	Cell blocks	2.7	22-gauge needle	NO	2R,4R, 4L,5,7,8,10R, 10L	NR	EGFR exons 18-21, KRAS exon 2, MET exon 14 and HER2 exon 20, ALK, ROS1	NO
Tsaknis 2022	retrospective chart review	EBUS-TBNA	High pressure suction (HPS) (n:52) Standard vacuum syringe (VSS) (n:40)	NR	Squamous cell carcinoma: 28% Adenocarcinoma 72%	Cell blocks	3.7	19-21-22-gauge needle	NO	NR	NR	results provided for single genes	YES
Turner 2018	retrospective chart review	EBUS-TBNA	115	NR	Squamous cell carcinoma: 13.9% Adenocarcinoma 68.7%	Cell blocks	3-5	21- or 22-gauge needle	YES	NR	NR	NGS - MSK-IMPACT assay.	NO

Uchimura 2021	retrospective chart review	EBUS-TBNA	156	70	NSCLC-NOS: 7% Squamous cell carcinoma: 13.5% Adenocarcinoma 64.7% NSCLC-NOS: 21.8%	smear	3-4	22or 25-gauge needle	YES	Upper paratracheal, lower paratracheal, subcarinal, hilar, interlobar and lobar	short axis: mm14.5 (5.2-66.8)	ODxTT multi-CDx system in 46 genes using DNA, 21 genes using RNA	NO
Vakil 2024	retrospective chart review	EBUS-TBNA	851	69.4	Adenocarcinoma: 62.6% squamous cell : 28.3%, unspecified/ Mixed:8.5%, large cell carcinoma: 0.6%	NR	NR	21-or 22-gauge	yes	2R,2L,3P,4R,4L,7,10L,10R,11L,11R,12R,lung lesion	Range: 12.4-33.5 mm	results provided for single genes	YES
Xie 2019	observational, prospective study	EBUS-TBNA	85	70.1	Adenocarcinoma 83.1% NSCLC-NOS: 16.9%	Cell blocks	5.2	22-gauge needle	NO	4R, 7, 4L, 11L 11Rs	Short-axis diameter 14.9 (8.5–32.6) Long-axis diameter 22.2 (12.1–48.3)	NGS assay with a 56-gene panel.	NO
Zuccatosta 2023	retrospective chart review	EBUS-TBNA	30	69.3	Squamous cell carcinoma: 90% Adenocarcinoma 10%	Cell blocks	NR	22-gauge needle	YES	Left hilar (10L), Left inferior paratracheal (4L), Left interlobar (11L), Right hilar (10R), Right inferior paratracheal (4R), Right interlobar (11R), Subcarinal (7)	2.4 cm	NO	YES

NR: Not reported.

Allegato 3. Valutazione della qualità metodologica degli studi - PICO 1

Risk of bias of included studies (Hoy et al., 2012)

study ID	study's target population representative of the national population in relation to relevant variables	sampling frame true or representative of the target population	some form of random selection used to select the sample *	likelihood of nonresponse bias minimal	data collected directly from the subjects*	acceptable case definition used in the study	study instrument that measured the parameter of interest valid and reliable	same mode of data collection used for all subjects	length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate	numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate	overall risk of study bias
Biswas 2018	low risk	high risk	high risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk	low risk	high risk
Casadio 2015	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Centeno 2022	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Chen 2021	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Faber 2022	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Fan 2023	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Fielding 2024	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Ghigna 2018	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Gürün Kaya 2022	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Haragan 2024	low risk	low risk	high risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Hardy 2022	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Hendry 2023	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk

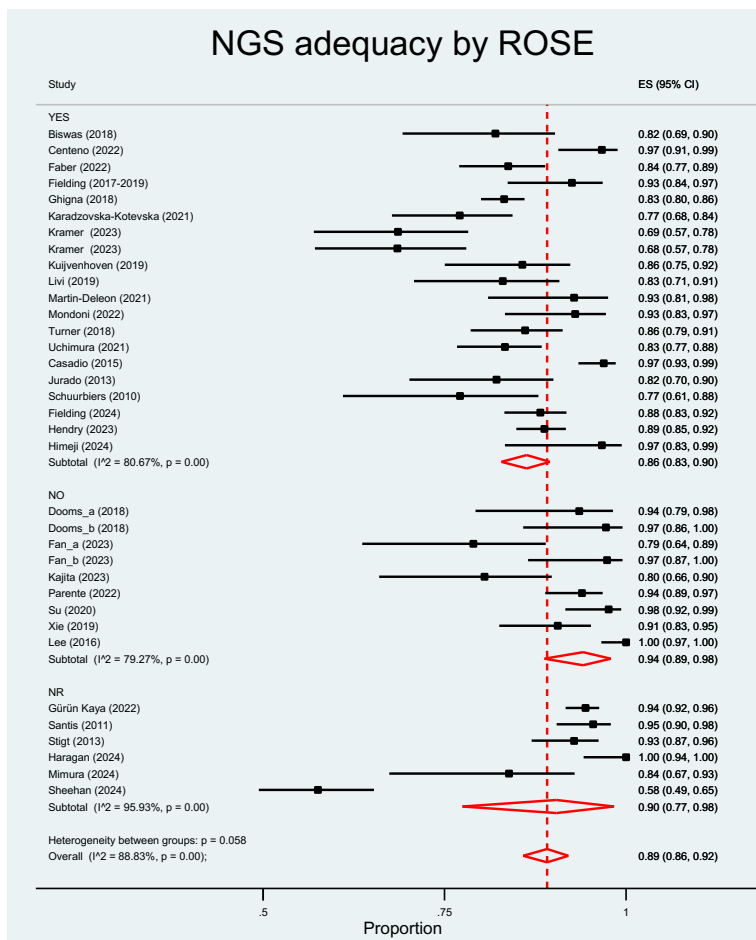
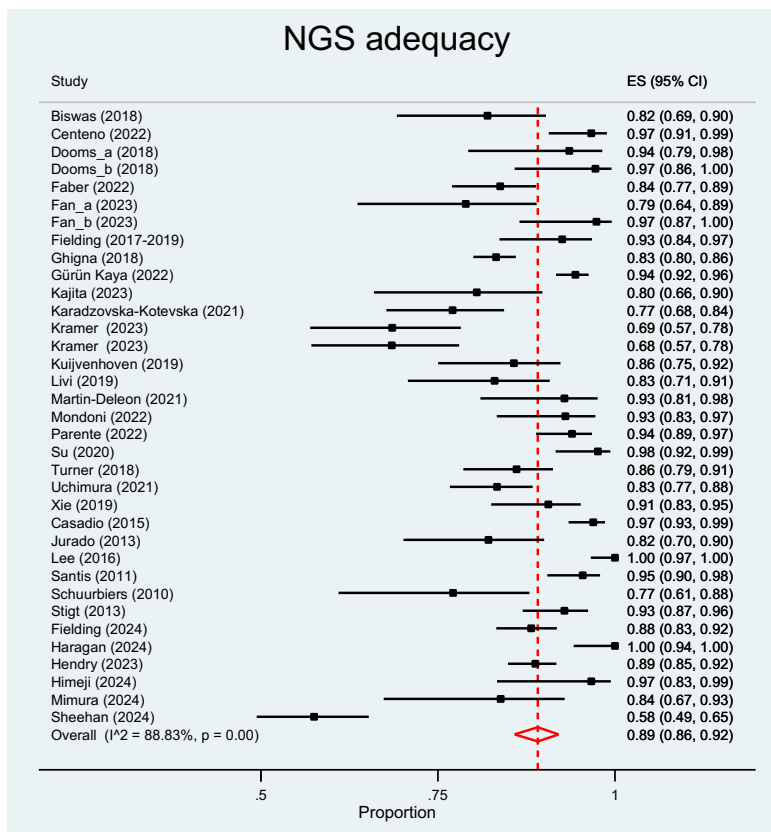
Himeji 2024	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Kajita 2023	low risk	low risk	low risk	high risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	moderate risk
Karadzovska-Kotevska 2021	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Kuijvenhoven 2019	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Jurado 2013	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Lee 2016	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Livi 2019	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Martin-Deleon 2021	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Mimura 2024	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Mondoni 2022	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Parente 2022	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Perrotta 2020	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Santis 2011	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Sheehan 2024	low risk	low risk	low risk	high risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	moderate risk
Schuurbijs 2010	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Smith 2020	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Stigt 2013	low risk	low risk	low risk	high risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	moderate risk
Su 2020	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Tsaknis 2022	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk

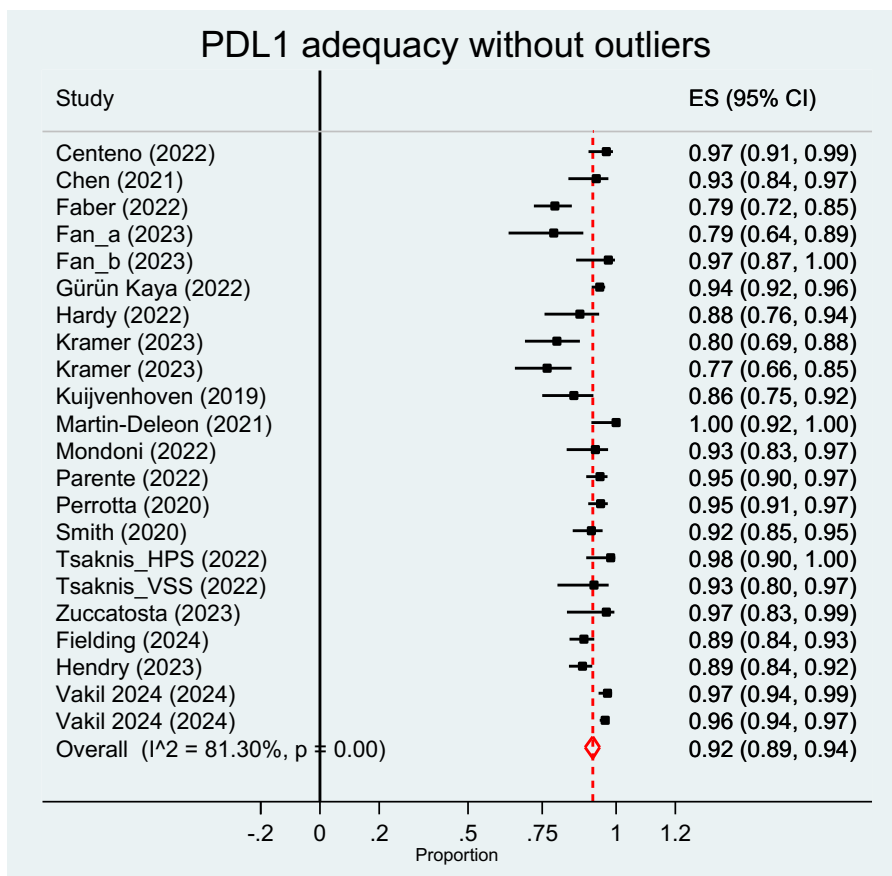
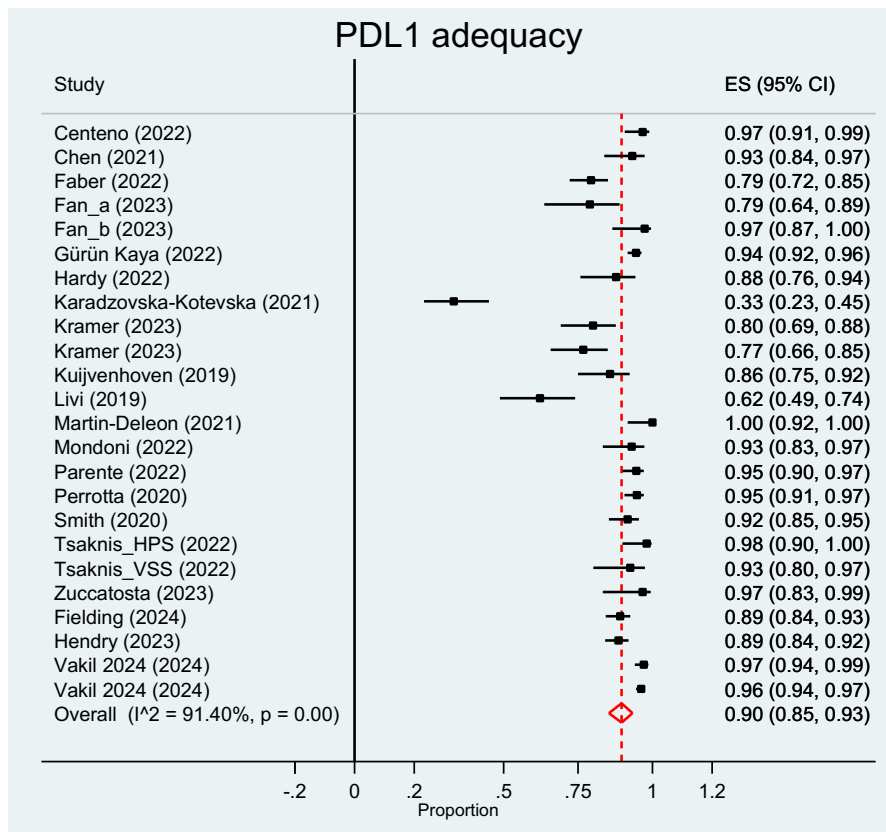
Turner 2018	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Uchimura 2021	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Vakil 2024	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Xie 2009	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk
Zuccatosta 2023	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk	low risk

*Low risk if all consecutive patients enrolled within the timeframe

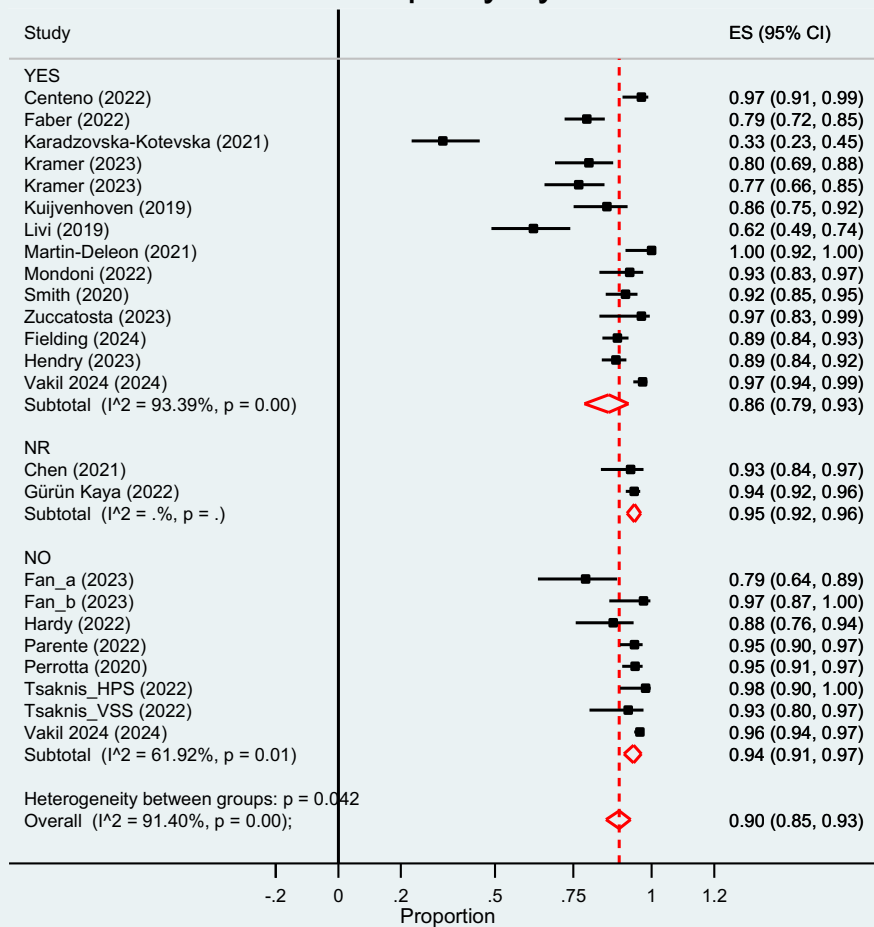
**low risk if data were collected prospectively or retrospective from the hospital register

Allegato 4. Forest plot – PICO 1

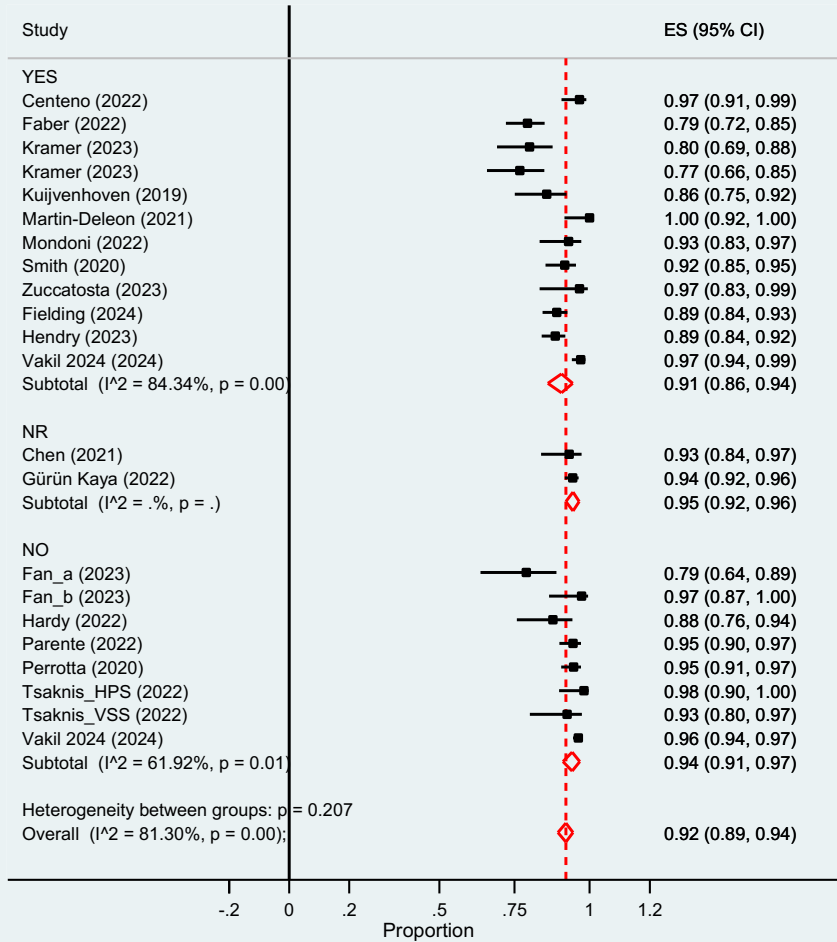




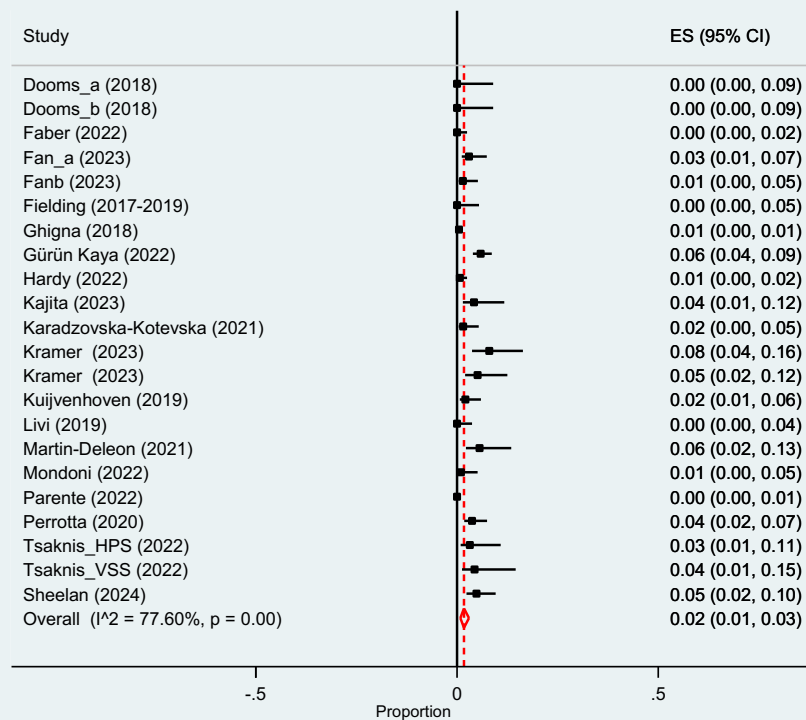
PDL1 adequacy by ROSE

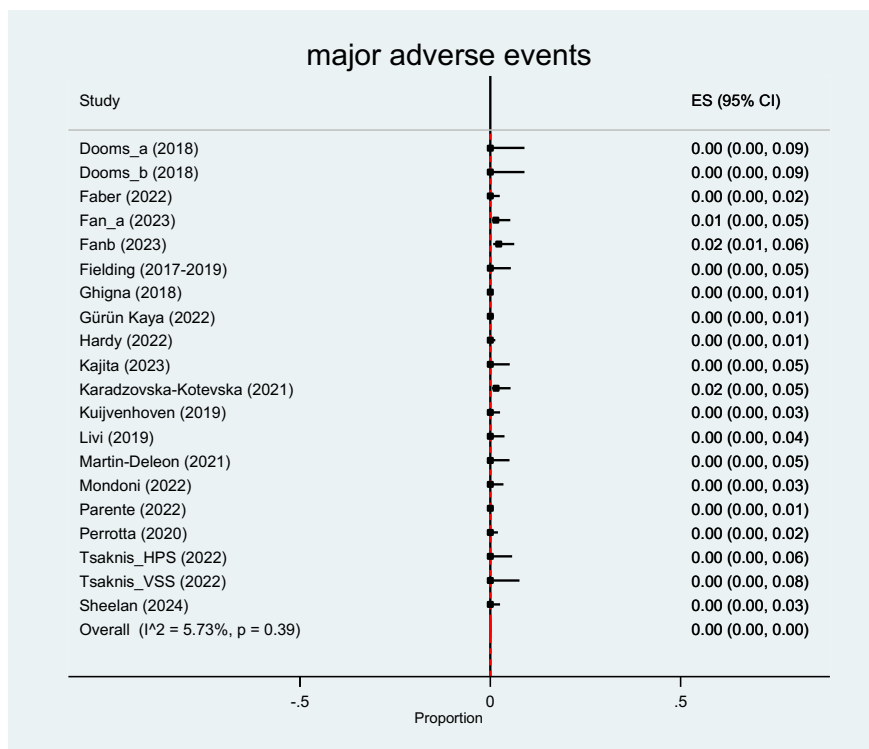
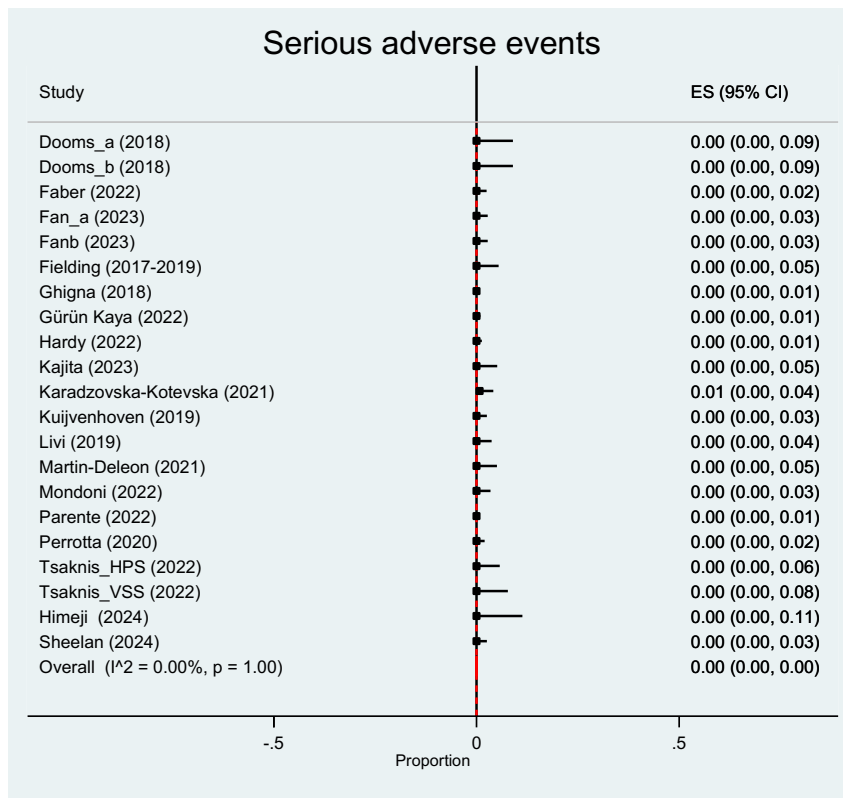


PDL1 adequacy without outliers by ROSE



adverse events





APPENDICE B

PICO 2

STRATEGIE DI RICERCA, PRISMA FLOW, ETD E ALLEGATI

STRATEGIE DI RICERCA PICO 2

MEDLINE (PubMed)

Data: 08/04/25

Totale records: 1048

(((((("carcinoma, non small cell lung/diagnosis"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung/genetics"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung/pathology"[MeSH Terms] OR "nsccl"[Title/Abstract] OR "non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "nonsmall cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "non-small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung cancer*"[Title/Abstract] OR "lung carcinoma*"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm*"[Title/Abstract] OR "lung tumor*"[Title/Abstract] OR "lung tumour*"[Title/Abstract])))

AND

(((((("Bronchoscopy/methods"[Mesh] OR ("Diagnostic bronchoscopy"[Title/Abstract]) OR ("Bronchoscopic imaging technique*"[Title/Abstract]) OR ("Bronchoscopy procedure*"[Title/Abstract]) OR ("bronchoscopic diagnostic technique*"[Title/Abstract]) OR (EBUS[Title/Abstract]) OR (EUS[Title/Abstract]) OR (((("Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration"[MeSH Terms] OR ("Endosonography"[MeSH Terms] OR "Endosonography"[Title/Abstract] OR "endosonographies"[Title/Abstract] OR "endobronchial ultrasound"[Title/Abstract] OR "endoscopic ultrasound"[Title/Abstract])))

AND

((sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR (predictive[Title/Abstract] AND value*[Title/Abstract]) OR predictive value of tests[MeSH Terms] OR accuracy*[Title/Abstract])

AND (humans[Filter])

CENTRAL search strategy

Totale di records: 186

Date Run: 08/04/2025

Comment:

- #31 (lung cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #32 (non-small cell*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #33 (non small cell*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #34 (nonsmall cell*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #35 (NSCLC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #36 MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees
- #37 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
- #38 #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37
- #39 MeSH descriptor: [Endosonography] explode all trees
- #40 MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques and Procedures] explode all trees 3
- #41 MeSH descriptor: [Bronchoscopy] this term only
- #43 ('Diagnostic bronchoscopy' OR 'Bronchoscopic imaging techniques' OR 'Bronchoscopic imaging techniques' OR 'Bronchoscopy procedure' OR 'Bronchoscopy procedures' OR 'bronchoscopic diagnostic technique' OR 'bronchoscopic diagnostic techniques' OR EBUS OR EUS OR 'Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration' OR Endosonography OR endosonographies OR 'endobronchial ultrasound' OR 'endoscopic ultrasound'):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #44 #39 or #41 or #43
- #50 (sensitiv* OR accuracy*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #51 ("predictive"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #52 (value):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #53 #51 AND #52

Linee Guida inter-societarie sulla stadiazione ecoendoscopica del mediastino nel NSCLC

- #54 MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees
- #55 MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees
- #56 #50 OR #53 OR #54 OR #55
- #57 MeSH descriptor: [Meta-Analysis] explode all trees
- #58 ("meta analysis"):pt (Word variations have been searched)
- #60 ("systematic review" OR "systematic literature review" OR "meta analysis" OR "meta-analysis" OR "meta analyses" OR "metaanalyses"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #61 #57 OR #58 OR #60
- #62 #38 OR #44 OR #56 OR #61
- #63 #38 AND #44 AND #56 AND #61
- #64 #38 AND #44 AND #56

ETD PICO 2

È opportuno preferire il campionamento sistematico rispetto a quello mirato mediante endosonografia per la stadiazione dei linfonodi mediastinici e ilari nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto con stadi clinici N1 o N2 alla TAC o alla PET/TAC (cN1-N2)?

POPOLAZIONE:	Pazienti NSCLC diagnosticato o sospetto con cN1 o cN2 alla TAC e/o alla PET
INTERVENTO:	Campionamento sistematico mediante EBUS-TBNA o EUS (B)-FNA (tutte le stazioni secondo l'approccio N3- N2-N1) Confronto: campionamento target (campionamento solo delle stazioni positive a TAC o PET)
SCOPO DEL TEST:	Stadiazione del NSCLC
RUOLO DEL TEST:	Add on
TRATTAMENTI COLLEGATI:	
ESITI PREVISTI:	Sensibilità e specificità nella diagnosi di coinvolgimento linfonodale; riduzione di toracotomie non necessari
SETTING:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale (SSN)
BACKGROUND:	
SOTTOGRUPPI:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	Nessun conflitto di interesse dichiarato. Assenti alla votazione della raccomandazione: Barbagallo, Bignami, Bortolotti.

VALUTAZIONE

Problema

Linee Guida inter-societarie sulla stadiazione ecoendoscopica del mediastino nel NSCLC

Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La stadiazione accurata del NSCLC è importante perché ne guida il trattamento e ne determina la prognosi. L'imaging con TAC e 18 FDG TAC PET ha limiti nel rilevare o escludere le metastasi linfonodali; pertanto, è indicata la conferma tissutale con EBUS/EUS in caso di linfonodi ingrossati alla TAC o FDG-avidità (Vilmann et al., 2015). In questi casi la pratica EBUS comune può prevedere la cosiddetta strategia hit-and-run, in cui viene campionato solo il (singolo) linfonodo sospettato sulla TAC e/o PET-CT (Kinsey et al., 2014; Miller et al., 2017). Sebbene rapido e diretto, questo approccio comporta il rischio di sotto-stadiazione, con ricadute prognostiche negative. I membri del panel ritengono di prioritaria importanza definire se nei pazienti cN1 o cN2 la stadiazione sistematica EBUS/EUS del mediastino con approccio N3->N2->N1 sia più accurata e quindi indicata rispetto all'approccio hit and run.</p>	
Test dell'accuratezza Quanto è accurato il test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto inaccurato ○ Inaccurato ● Accurato ○ Molto accurato ○ Varia ○ Non so 	<p>Criteri di inclusione nella revisione sono:</p> <p>P: pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (non-small-cell lung cancer, NSCLC) diagnosticato o sospetto e stadio clinico N1 o N2 alla TAC o alla 18F-FDG PET-TAC (cN1-cN2)</p> <p>CONDIZIONE TARGET: coinvolgimento mediastinico o ilare ipsilaterale o sottocarenale (linfonodi positivi a TAC/TAC-PET)</p> <p>I (index test): campionamento sistematico secondo l'approccio N3-N2-N1 mediante endosonografia (endosonografia bronchiale/broncoscopia -EBUS, endosonografia transesofagea attraverso l'uso del broncoscopio -EUS-B, endosonografia transesofagea - EUS) e agoaspirazione (TBNA o FNA)</p> <p>Confronto: campionamento target (dei linfonodi positivi a TAC/TAC-PET)</p> <p>R (standard di riferimento): esame istologico in seguito a intervento chirurgico o mediastinoscopia, chirurgia toracoscopica video assistita, follow up clinico</p>	

	<p>O (outcome): accuratezza (sensibilità, specificità) nella diagnosi di coinvolgimento linfonodale. Riduzione di toracotomie non necessarie.</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 8 aprile 2025 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua o disegno di studio. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 1188 records.</p> <p>Sono stati valutati 188 documenti in quanto potenzialmente rilevanti (Allegato 1: PRISMA Flow chart con la selezione degli studi; referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Sono stati inclusi 5 studi (Block 2010, Cronbag 2019, Sanz Santos 2018, Steinfort 2024, Sullivan 2023) con un totale di 675 partecipanti. In quattro studi la percentuale di pazienti con NSCLC è del 100%; nel quinto studio (Cronbag 2019) la percentuale è del 83%. Block 2010 effettua un campionamento sistematico secondo la sequenza N3-N2-N1 e ha l'obiettivo di verificare quante stazioni devono essere campionate per individuare in modo adeguato il coinvolgimento del mediastino. Steinfort 2024 valuta la percentuale di pazienti in cui la stadiazione endoscopica mediastinica sistematica ha identificato metastasi linfonodali PET-occulte. Cronbag 2019 e Sanz Santos 2018 confrontano l'accuratezza diagnostica del campionamento sistematico rispetto il campionamento mirato. Sullivan 2023 esprime i risultati in termini di numero e percentuale di metastasi linfonodali non diagnosticate (missed nodal metastases) calcolato sul numero di linfonodi campionati .</p> <p><i>Summary of findings:</i></p>	
--	---	--

Esiti	Impatto	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
<p>Accuratezza diagnostica: Campionamento di più di 3 stazioni verso 3 o meno stazioni</p>	<p>Block 2010: 93 pazienti con NSCLC. Detection rate of the 90 patients with mediastinal lymph nodes (N2 or N3) sampled, 25 had a positive biopsy. 60% of mediastinal disease was detected with the first station sampled, sampling of 4 stations was required to detect mediastinal disease in all 25 patients. Mediastinal sampling was negative in 65 patients; 67.7% of patients had at least 3 stations sampled. 47/65 patients went on to resection and 6 had mediastinal disease at surgery. 5/6 patients had 3 stations sampled at EBUS, and the other patient had 2 stations sampled.</p>	<p>(1 studio osservazionale)</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa^a</p>
<p>Accuratezza diagnostica: Campionamento sistematico verso focalizzato</p>	<p>Cronbag 2019: 229 pazienti con indicazione per stadiazione mediastinica. Targeted EBUS: sensitivity: 73% (95%CI 63-81) NPV: 81% (95%CI 74-87) Systematic EBUS: sensitivity: 77% (95%CI 67-88) NPV: 84% (95%CI 76-89)</p>	<p>(1 studio osservazionale)</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderata^b</p>
<p>Accuratezza diagnostica: Campionamento sistematico verso focalizzato</p>	<p>Sanz Santos 2018: 107 pazienti con NSCLC. Systematic: sensitivity: 94% Specificity: 100% NPV: 90%; PPV: 100% Comparison with targeted: Systematic staging provided additional important clinical information compared to targeted staging in 14 cases (13%), all of which were upstaged. The 3 cases staged as N3 by systematic EBUS-TBNA would have remained undetected. Of 18 patients with tumours staged as N2b by systematic EBUS-TBNA, 11 (61%) presented N2a involvement on PET/CT and therefore would have been staged as N2a in a targeted EBUS-TBNA procedure</p>	<p>(1 studio osservazionale)</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderata^c</p>

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="470 159 750 343">Metastasi linfonodali non identificate</td> <td data-bbox="750 159 1243 343">Sullivan 2023: 91 pazienti con NSCLC Systematic: EBUS: 2/256 (0.78%) linfonodi campionati Targeted EBUS: 6/256 (2.34%) in 4 pazienti Differenza assoluta: 1.56% (95%CI - 0.003% to 4.1%)</td> <td data-bbox="1243 159 1534 343">1 studio osservazionale cross over</td> <td data-bbox="1534 159 1747 343">⊕⊕⊕⊕ low</td> </tr> <tr> <td data-bbox="470 343 750 550">Metastasi linfonodali occulte alla PET identificate con campionamento sistematico</td> <td data-bbox="750 343 1243 550">Steinfeld 2024: 155 pazienti con NSCLC Systematic EBUS: 18/155 (12%) pazienti</td> <td data-bbox="1243 343 1534 550">1 studio prospettico a braccio singolo</td> <td data-bbox="1534 343 1747 550">⊕⊕○○ low cd</td> </tr> <tr> <td data-bbox="470 550 750 646">Cambiamento della gestione terapeutica</td> <td data-bbox="750 550 1243 646">Steinfeld 2024: 18/18 (100%) Sullivan 2023 : ¾ (75%)</td> <td data-bbox="1243 550 1534 646">2 studi osservazionali</td> <td data-bbox="1534 550 1747 646">⊕⊕⊕○ Moderata^c</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="470 646 1747 774"> <p>* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95%).</p> <p>CI: Confidence interval</p> <p>Spiegazioni</p> <p>a. Abbassato di due livelli per alto rischio di bias per reference standard, flow and timing.</p> <p>b. Abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: 83% pazienti non NSCLC.</p> <p>c. Abbassato di un livello per alto rischio di bias per selezione dei pazienti e flow and timing.</p> <p>d. Abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: pazienti con NSCLC avanzato o giudicato inoperabile</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="470 1013 1747 1061">In allegato 2 le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità.</td> </tr> </table>	Metastasi linfonodali non identificate	Sullivan 2023: 91 pazienti con NSCLC Systematic: EBUS: 2/256 (0.78%) linfonodi campionati Targeted EBUS: 6/256 (2.34%) in 4 pazienti Differenza assoluta: 1.56% (95%CI - 0.003% to 4.1%)	1 studio osservazionale cross over	⊕⊕⊕⊕ low	Metastasi linfonodali occulte alla PET identificate con campionamento sistematico	Steinfeld 2024: 155 pazienti con NSCLC Systematic EBUS: 18/155 (12%) pazienti	1 studio prospettico a braccio singolo	⊕⊕○○ low cd	Cambiamento della gestione terapeutica	Steinfeld 2024: 18/18 (100%) Sullivan 2023 : ¾ (75%)	2 studi osservazionali	⊕⊕⊕○ Moderata ^c	<p>* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95%).</p> <p>CI: Confidence interval</p> <p>Spiegazioni</p> <p>a. Abbassato di due livelli per alto rischio di bias per reference standard, flow and timing.</p> <p>b. Abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: 83% pazienti non NSCLC.</p> <p>c. Abbassato di un livello per alto rischio di bias per selezione dei pazienti e flow and timing.</p> <p>d. Abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: pazienti con NSCLC avanzato o giudicato inoperabile</p>				In allegato 2 le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità.				
Metastasi linfonodali non identificate	Sullivan 2023: 91 pazienti con NSCLC Systematic: EBUS: 2/256 (0.78%) linfonodi campionati Targeted EBUS: 6/256 (2.34%) in 4 pazienti Differenza assoluta: 1.56% (95%CI - 0.003% to 4.1%)	1 studio osservazionale cross over	⊕⊕⊕⊕ low																			
Metastasi linfonodali occulte alla PET identificate con campionamento sistematico	Steinfeld 2024: 155 pazienti con NSCLC Systematic EBUS: 18/155 (12%) pazienti	1 studio prospettico a braccio singolo	⊕⊕○○ low cd																			
Cambiamento della gestione terapeutica	Steinfeld 2024: 18/18 (100%) Sullivan 2023 : ¾ (75%)	2 studi osservazionali	⊕⊕⊕○ Moderata ^c																			
<p>* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95%).</p> <p>CI: Confidence interval</p> <p>Spiegazioni</p> <p>a. Abbassato di due livelli per alto rischio di bias per reference standard, flow and timing.</p> <p>b. Abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: 83% pazienti non NSCLC.</p> <p>c. Abbassato di un livello per alto rischio di bias per selezione dei pazienti e flow and timing.</p> <p>d. Abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: pazienti con NSCLC avanzato o giudicato inoperabile</p>																						
In allegato 2 le caratteristiche degli studi inclusi e la valutazione della qualità.																						
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati 	<u>Conseguenze di una diagnosi Vero positiva (VP):</u> In caso di prelievo ecoendoscopico vero positivo vengono confermate la diagnosi di neoplasia polmonare e l'infiltrazione metastatica dei linfonodi N2 e/o N3. Questo aspetto ha importanti implicazioni stadiative e dunque terapeutiche e prognostiche. La																					

<ul style="list-style-type: none"> ● Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>positività citologica dei linfonodi mediastinici N2 e/o N3 determina una variazione dello stadio di malattia e conseguentemente della terapia, che sarà chirurgica solo nei pazienti T1, T2 con N2, alcuni N2 selezionati monostazione ed M0, medica in tutti gli altri casi. Lo stadio di malattia è un determinante cruciale della prognosi quoad vitam del paziente (Asamura et al., 2015).</p> <p>L'obiettivo della stadiazione linfonodale sistematica è quello di incrementare l'accuratezza stadiativa perfezionando in tal modo la selezione dei pazienti per il trattamento più appropriato migliorandone la sopravvivenza. È stato di fatto dimostrato come la stadiazione sistematica mediante EBUS/EUS-B migliori la sopravvivenza nei pazienti affetti da NSCLC N2 rispetto ai pazienti non sottoposti a tale stadiazione (Bousema et al., 2023).</p> <p><u>Conseguenze di una diagnosi Vero negativa (VN):</u> Un prelievo ecoendoscopico vero negativo di pazienti con TC/18F-FDG PET-TAC positiva per coinvolgimento neoplastico linfonodale determina un downstaging cruciale di questi pazienti. Pazienti con linfonodi N2 e/o N3 negativi appartengono ad uno stadio inferiore di malattia che è associato ad una maggiore probabilità di intervento chirurgico curativo e di conseguenza ad una migliore prognosi (Asamura et al., 2015). Un prelievo ecoendoscopico vero negativo (senza cioè evidenza di cellularità maligna, tuttavia adeguato per presenza di tessuto linfonodale), non necessita di un'ulteriore verifica anatomopatologica. Questo consente una riduzione del numero di complicanze maggiori legate alla procedura mediastinoscopica, una netta diminuzione dei costi/ospedalizzazione ed un importante guadagno di tempo per un eventuale intervento chirurgico upfront con intento curativo (Bousema et al., 2023; Vilmann et al., 2015).</p> <p>Complessivamente, il panel ha giudicato gli effetti desiderabili grandi in quanto sia in caso di prelievo vero positivo che in caso di prelievo vero negativo l'upstaging o il downstaging permettono di ottimizzare le scelte terapeutiche migliorando la prognosi dei pazienti.</p>	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	<p><u>Conseguenze di una diagnosi Falso Negativa (FN):</u> Il prelievo ecoendoscopico falso negativo in pazienti con cN1-3 potrebbe erroneamente escludere il coinvolgimento metastatico cN2-3, con implicazioni cliniche negative in termini stadiativi, prognostici e terapeutici (Asamura et al., 2015). Il prelievo falso negativo ha come conseguenza il downstaging patologico e potrebbe determinare un inappropriato ed inutile trattamento chirurgico. Un falso negativo da un lato non consente di eseguire un trattamento neoadiuvante pre- o peri-chirurgico e dall'altro, nei casi di malattia localmente avanzata, non permette di eseguire un trattamento chemio-radio-immunoterapico. Tali strategie nei rispettivi settings, esercitano un maggiore controllo della malattia e determinano un miglioramento della prognosi (Annema et al., 2015; Silvestri et al., 2013; Vilmann et al., 2015; Bousema et al., 2023; Zhai et al., 2022; Franssen et al., 2023; Mounzios et al., 2022).</p> <p><u>Conseguenze di una diagnosi Falso Positiva (FP):</u> Il prelievo ecoendoscopico falso positivo in pazienti con cN1-3 è un evento estremamente raro e legato ad errori nell'esecuzione del prelievo come inquinamento dell'ago da un precedente prelievo positivo, errori nella processazione del campione e nella lettura citopatologica. Un prelievo FP potrebbe erroneamente confermare il coinvolgimento metastatico cN2-3 (linfonodi N2 e/o N3 TC o PET positivi), con implicazioni stadiative e prognostiche negative, nonché conseguenze terapeutiche estremamente gravi per il paziente. La falsa positività citologica dei linfonodi mediastinici N2 e/o N3 determinerebbe infatti un errato upgrading dello stadio di malattia, escludendo conseguentemente dal trattamento chirurgico pazienti potenzialmente candidabili e che avrebbero una miglior prognosi e qualità di vita (Asamura et al., 2015). Per la rarità dell'evento, i dati della letteratura risultano carenti.</p>	<p>Complessivamente, il panel ha giudicato gli effetti indesiderabili irrilevanti.</p>
<p>Qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica Qual è la qualità complessiva delle prove relative all'accuratezza diagnostica?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno 	<p>Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata bassa. La certezza è stata abbassata per rischio di bias e imprecisione della stima, in quanto sono stati reperiti solo 3 studi con 429 partecipanti.</p>	

studio incluso		
Qualità delle prove relative agli effetti del test Qual è la qualità complessiva delle prove relative a qualsiasi beneficio diretto critico o importante, effetto avverso o peso (burden) del test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Qualità delle prove relative agli effetti della gestione Qual è la qualità delle prove relative agli effetti della gestione derivante dai risultati del test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Qualità delle prove relative al legame tra risultati del test e la gestione che ne consegue Quanto certo è il legame tra i risultati del test e le decisioni sulla gestione?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 		
Qualità delle prove relative agli effetti Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	L'unica evidenza disponibile è quella che deriva dalla accuratezza del test.	Considerata l'assenza di prove per i precedenti criteri del framework EtD, il panel ha deciso di basare il giudizio sulla qualità complessiva delle prove relativa agli effetti del test sulla qualità delle prove relative alla accuratezza diagnostica.
Valori C'è certezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ● Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 Febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato identificato che valutasse i valori e le preferenze rispetto alla endosonografia.</p>	<p>Il panel ritiene che i pazienti diano maggior valore alle informazioni che derivano dai risultati dell'esame rispetto ai possibili eventi avversi dell'esame stesso.</p>
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 	<p>I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore del campionamento sistematico.</p>	
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ● Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 14 Febbraio 2024. Sono stati individuati 256 record (al netto delle duplicazioni). Sono stati recuperati e letti in full-text 7 articoli.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha giudicato che complessivamente l'intervento comporta un risparmio moderato, se si considera da una parte l'aumento del costo dell'anestesia, dei costi legati all'aumentata permanenza del paziente in sala</p>

		operatoria, l'aumento della probabilità di usare più aghi, il lavoro aggiuntivo del patologo, e dall'altra parte il risparmio legato all'evitamento della chirurgia inutile.
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Nessuno studio incluso.	
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 Febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 256 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato identificato e incluso.</p>	
<p>Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto sull'equità ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 Febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato identificato e incluso.</p>	<p>L'endosonografia viene effettuata in strutture pubbliche che hanno la strumentazione necessaria.</p>
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?</p>		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Si ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 Febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Due studi sono stati inclusi (Jeyabalan et al., 2018; Steinfors et al., 2010).</p> <p>Entrambi gli studi valutano la soddisfazione dei pazienti che hanno ricevuto EBUS-TBNA per la stadiazione del mediastino con anestesia locale e sedazione cosciente attraverso un questionario somministrato dopo l'esame. La soddisfazione viene misurata come disponibilità a ripetere l'esame se necessario. Nello studio di Jeyabalan 2018 sono stati inclusi 82 pazienti consecutivi che hanno ricevuto EBUS-TBNA fra gennaio e novembre 2011 presso il North Bristol Lung Centre for EBUS-TBNA (UK). Settanta (85%) pazienti hanno risposto al questionario. L'87% dei rispondenti ha dichiarato che avrebbe sicuramente/probabilmente ripetuto l'esame se necessario. Lo studio di Steinfors 2010 include 41 pazienti consecutivi che avevano ricevuto EBUS-TBNA fra luglio e ottobre 2008 presso il Royal Melbourne Hospital, Australia. Il 98% dei rispondenti ha dichiarato che avrebbe sicuramente ripetuto l'esame se necessario, il 2% che lo avrebbe probabilmente ripetuto.</p> <p>Studio di Jeyabalan 2018: dosi di midazolam e fentanyl intravenosi sono state somministrate a discrezione dell'operatore per ottenere una leggera sedazione cosciente. Xilocaina topica (10%) è stato utilizzato per anestetizzare l'orofaringe prima dell'intubazione orale attraverso un protettore per la bocca. La lidocaina (4%) è stata applicata alle corde vocali, alla trachea e all'albero bronchiale.</p> <p>Studio di Steinfors 2010:</p>	

Table 2. Doses and Combinations of Sedatives During EBUS-TBNA Under Conscious Intravenous Sedation

Medications Combination	Patients (n)	Dose (mean ± SD)
Midazolam/fentanyl	13	3.8 ± 1.4 mg/75 ± 28 µg
Midazolam/propofol	4	2.0 ± 1.3 mg/220 ± 205 mg
Fentanyl/propofol	2	62 ± 18 µg/240 ± 57 mg
Midazolam/fentanyl/propofol	22	3.0 ± 1.3 mg/75 ± 24 µg/130 ± 75 mg

EBUS-TBNA = endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

Uno studio è stato suggerito dai membri del panel (Oki et al., 2015).

Oki 2015 è uno studio randomizzato che confronta su 110 pazienti la tollerabilità e la soddisfazione di EBUS TBNA versus EUS FNA.

I pazienti hanno quantificato la tolleranza e gli operatori hanno registrato la qualità dell'esame utilizzando una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm.

Complessivamente, entrambe le tecniche risultano ben accette; non si sono riscontrate differenze significative tra le due tecniche.

I risultati sono presentati nella tabella.

Variables	EBUS-TBNA (n = 55)	EUS-FNA (n = 55)	P Value
Oxygen desaturations, with (without)	23 (32)	2 (53)	< .001
Patient reports			
Anxiety before procedure, VAS, mm	52.0 ± 27.3	55.2 ± 26.6	.50
Discomfort, VAS, mm	16.7 ± 24.2	10.0 ± 17.8	.40
Satisfaction, VAS, mm	85.2 ± 21.0	90.1 ± 16.0	.47
Cough, VAS, mm	12.4 ± 22.7	4.9 ± 12.6	.41
Vomiting, VAS, mm	4.9 ± 10.8	2.8 ± 7.0	.87
Pain, VAS, mm	7.4 ± 19.6	1.3 ± 3.8	.57
Dyspnea, VAS, mm	8.1 ± 19.4	1.8 ± 5.0	.27
Operator reports			
Satisfaction, VAS, mm	66.3 ± 23.5	80.6 ± 21.0	< .001
Cough, VAS, mm	45.4 ± 24.5	7.0 ± 11.5	< .001

Data are presented as mean ± SD unless indicated otherwise. VAS = visual analog scale. See Table 1 for expansion of other abbreviations.

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 Febbraio 2024 . La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato identificato e incluso.</p>	<p>Il panel ritiene che l'endosonografia sia una procedura che richiede esperienza e training specifico. Il panel ritiene che l'approccio sistematico aumenti la durata</p>

		dell'intervento di poco rispetto all'approccio target (15 minuti).
--	--	--

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
TEST DELL'ACCURATEZZA	Molto inaccurato	Inaccurato	Accurato	Molto accurato		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderata	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderata	Grandi		Varia	Non so
QUALITA' NELLE PROVE DELL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' NELLE PROVE DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' NELLE PROVE DELLA GESTIONE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' NELLE PROVE DEL LEGAME TRA I RISULTATI DEL TEST E DELLA GESTIONE CHE NE SEGUE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
QUALITÀ DEGLI EFFETTI	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	È in favore del confronto	Probabilmente è in favore del confronto	Non è in favore né dell'intervento né del confronto	Probabilmente è in favore dell'intervento	È in favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi molto elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COST EFFECTIVENESS	È in favore del confronto	Probabilmente è in favore del confronto	Non è in favore né dell'intervento né del confronto	Probabilmente è in favore dell'intervento	È in favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
---	--	--	--	--

○	○	○	●	○
---	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel suggerisce di utilizzare l'endosonografia per mezzo di EBUS-TBNA e/o EUS (b)-FNA con un approccio sistematico N3-N2-N1 per la stadiazione mediastinica di pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto con cN1 o cN2 a TAC e/o 18F-FDG PET-TAC/TAC.

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Nessuna.

Considerazioni per l'implementazione

Il panel, per avere maggiori informazioni sulle caratteristiche dei linfonodi da campionare, ha ritenuto necessario raccogliere dati di accuratezza delle singole stazioni e sulle caratteristiche dei linfonodi. Sono pertanto stati considerati anche gli studi che riportavano dati di accuratezza per le singole stazioni linfonodali. Da questi stessi studi sono state estratte le informazioni sulle caratteristiche dei linfonodi (dimensione minima (all'EBUS/EUS) ai criteri di inclusione, media di quelli effettivamente campionati nei risultati).

Si veda allegato 3 – PICO 2.

Complessivamente, tutte le stazioni mediastiniche campionabili hanno un profilo di accuratezza accettabile. Le stazioni 7, 4R e 4L hanno elevate sensibilità e specificità. Le stazioni (2R, 10L, 10R, 11L, 11R) hanno una buona sensibilità (da 0.62 a 0.94) e specificità (da 0.79 a 1). La stazione 5 ha sensibilità inferiore rispetto alle altre stazioni sia all'EBUS (rispettivamente 0.38 e 0.45).

Per quanto attiene la dimensione minima dei linfonodi da campionare, non sono stati reperiti dati nella letteratura scientifica internazionale relativamente alla prevalenza di metastasi mediastiniche occulte in linfonodi di piccole dimensioni (<5 mm). Sulla base dei dati disponibili negli studi reperite relativamente alle dimensioni minime dei linfonodi definite nei metodi e della dimensione media o mediana dei linfonodi effettivamente

campionati, il panel ritiene ragionevole il campionamento sistematico dei linfonodi visibili di dimensioni ≥ 5 mm. Sono necessari ulteriori studi che valutino la prevalenza delle metastasi linfonodali nei linfonodi di piccole dimensioni (<5 mm).

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

Le attuali evidenze a supporto della maggiore accuratezza dell'approccio sistematico versus mirato nella popolazione NSCLC con coinvolgimento mediastinico-ilare alla TC e/o PET sono scarse. Sono necessari studi randomizzati, controllati su coorti più ampie per aumentare la certezza delle evidenze. Inoltre, restano da determinare i cut-off in termini di dimensioni e caratteristiche linfonodali che guidino la scelta dei linfonodi da campionare. In questi ambiti sono necessari ulteriori studi.

REFERENCES SUMMARY

- 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.
- Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu YL, Zielinski M, Ball D, Rami-Porta R; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Dec;10(12):1675-84
- Block MI. Endobronchial ultrasound for lung cancer staging: how many stations should be sampled? *Ann Thorac Surg*. 2010 May;89(5):1582-7.
- Bousema JE, Dijkgraaf MGW, van der Heijden EHF, Verhagen AFTM, Annema JT, van den Broek FJC; MEDIASTrial study group. Endosonography With or Without Confirmatory Mediastinoscopy for Resectable Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 1;41(22):3805-3815
- Crombag LMM, Dooms C, Stigt JA, Tournoy KG, Schuurbiens OCJ, Ninaber MK, Buikhuisen WA, Hashemi SMS, Bonta PI, Korevaar DA, Annema JT. Systematic and combined endosonographic staging of lung cancer (SCORE study). *Eur Respir J*. 2019 Feb 7;53(2):1800800.
- Franssen AJPM, Degens JHRJ, Daemen JHT, Laven IEWG, Hulstewé KWE, Vissers YLJ, de Loos ER. Mediastinal staging by thoracic surgeons: are we close to a paradigm shift? *J Thorac Dis*. 2023 Jan 31;15(1):10-13.
- Jeyabalan A, Medford AR. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: patient satisfaction under light conscious sedation. *Respiration*. 2014;88(3):244-50.
- Kinsey CM, Arenberg DA. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 15;189(6):640-9.
- Miller RJ, Mudambi L, Vial MR, Hernandez M, Eapen GA. Evaluation of Appropriate Mediastinal Staging among Endobronchial Ultrasound Bronchoscopists. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jul;14(7):1162-1168.
- Mountzios G, Remon J, Hendriks LEL, García-Campelo R, Rolfo C, Van Schil P, Forde PM, Besse B, Subbiah V, Reck M, Soria JC, Peters S. Immune-checkpoint inhibition for resectable non-small-cell lung cancer - opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Oct;20(10):664-677
- Linee Guida inter-societarie sulla stadiazione ecoendoscopica del mediastino nel NSCLC

- Oki M, Saka H, Ando M, Tsuboi R, Nakahata M, Oka S, Kogure Y, Kitagawa C. Transbronchial vs transesophageal needle aspiration using an ultrasound bronchoscope for the diagnosis of mediastinal lesions: a randomized study. *Chest*. 2015 May;147(5):1259-1266.
- Sanz-Santos J, Serra P, Torky M, Andreo F, Centeno C, Mendiluce L, Martínez-Barenys C, López de Castro P, Ruiz-Manzano J. Systematic Compared With Targeted Staging With Endobronchial Ultrasound in Patients With Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018 Aug;106(2):398-403.
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 suppl):211-250.
- Steinfort DP, Irving LB. Patient satisfaction during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration performed under conscious sedation. *Respir Care*. 2010 Jun;55(6):702-6.
- Steinfort DP, Kothari G, Wallace N, Hardcastle N, Rangamuwa K, Dieleman EMT, Lee P, Li P, Simpson JA, Yo S, Bashirdazeh F, Nguyen P, Jennings BR, Fielding D, Crombag L, Irving LB, Yasufuku K, Annema JT, Ost DE, Siva S. 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 Jun;12(6):467-475.
- Sullivan KA, Farrokhyar F, Patel YS, Liberman M, Turner SR, Gonzalez AV, Nayak R, Yasufuku K, Hanna WC. Preoperative mediastinal staging in early-stage lung cancer: Targeted nodal sampling is not inferior to systematic nodal sampling. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2024 Aug;168(2):391-398.
- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, Herth FJ, Larghi A, Vazquez-Sequeiros E, Hassan C, Crombag L, Korevaar DA, Konge L, Annema JT. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J*. 2015 Jul;46(1):40-60
- Zhai WY, Zhao ZR, Chen S, Yu H, Lin YB, Wang YZ, Long H. Response of primary tumor and lymph node in non-small cell lung cancer after neoadjuvant immunotherapy: a pooled analysis. *J Immunother Cancer*. 2022 Sep;10(9):e005160.

Allegato 1. PRISMA Flow chart PICO 2

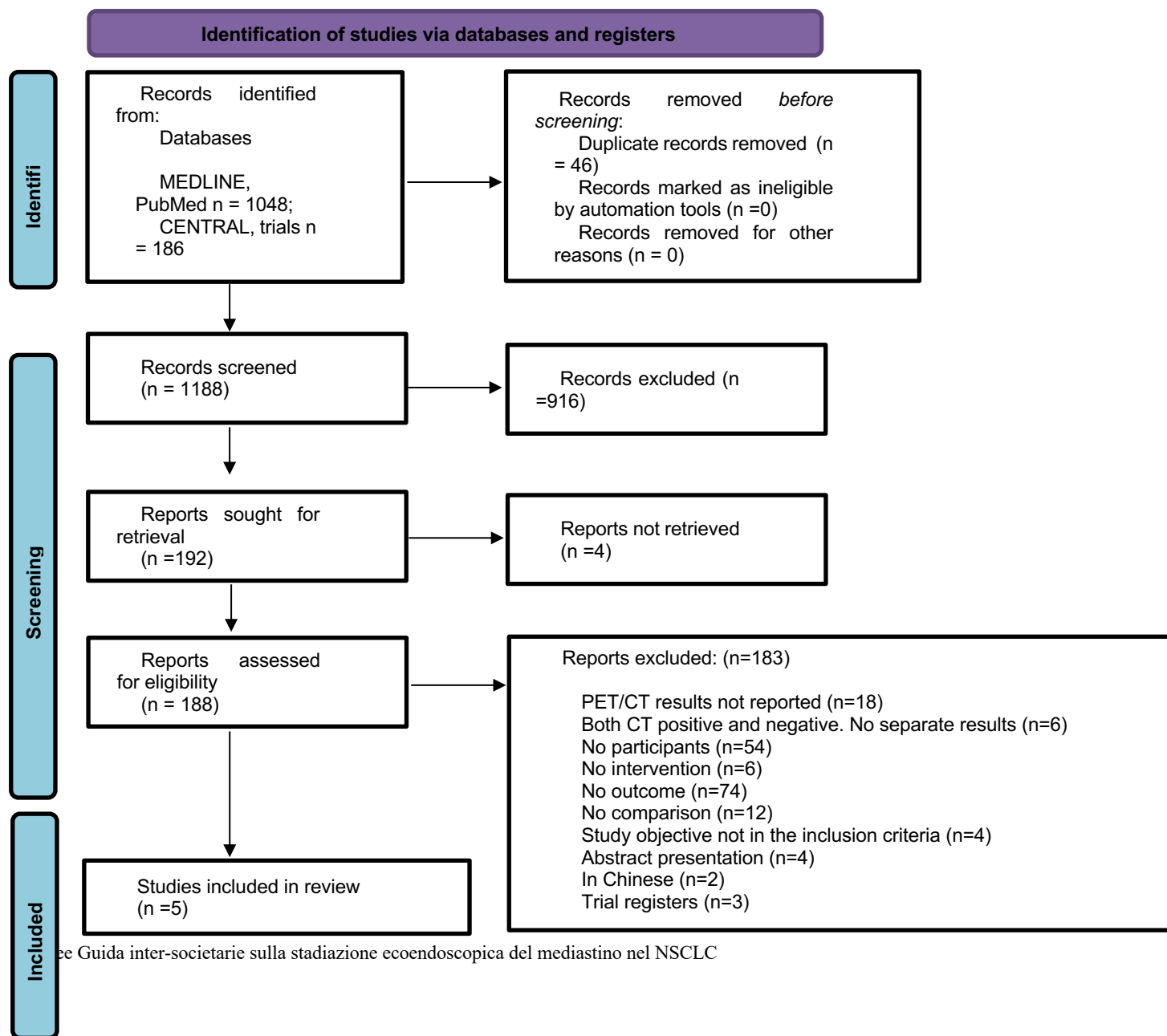


Tabella studi esclusi e ragione di esclusione -PICO 2

	Referenza	Ragione di esclusione
1.	Ainsworth AP, Mortensen MB, Durup J, Wamberg PA. Clinical impact of endoscopic ultrasonography at a county hospital. <i>Endoscopy</i> . 2002 Jun;34(6):447-50. doi: 10.1055/s-2002-31988. PMID: 12048625.	No participants, no test (no FNA)
2.	Al-Ibraheem A, Hirmas N, Fanti S, Paez D, Abuhijla F, Al-Rimawi D, Al-Rasheed U, Abdeljalil R, Hawari F, Alrabi K, Mansour A. Impact of ¹⁸ F-FDG PET/CT, CT and EBUS/TBNA on preoperative mediastinal nodal staging of NSCLC. <i>BMC Med Imaging</i> . 2021 Mar 17;21(1):49. doi: 10.1186/s12880-021-00580-w. PMID: 33731050; PMCID: PMC7967993.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
3.	Almeida FA, Salam S, Mehta AC, Yuhico L, Sarda Y, Choi H, Cicensia JC, Gildea T, Machuzak M, Mazzone P, Oliveira E, Sethi S, Wang XF, Reynolds JP. Sampling Utility of the Convex Probe Endobronchial Ultrasound Visible Intrapulmonary Lesion. <i>J Bronchology Interv Pulmonol</i> . 2018 Oct;25(4):290-299. doi: 10.1097/LBR.0000000000000509. PMID: 29901532.	No intervention: EBUS TBNA of primary intrapulmonary lesions.
4.	Andrade RS, Groth SS, Rueth NM, D'Cunha J, Pambuccian SE, Maddaus MA. Evaluation of mediastinal lymph nodes with endobronchial ultrasound: the thoracic surgeon's perspective. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2010 Mar;139(3):578-82; discussion 582-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.017. PMID: 20176204.	No participants: 34% NSCLC. PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations.
5.	Annema JT, Hoekstra OS, Smit EF, Veselić M, Versteegh MI, Rabe KF. Towards a minimally invasive staging strategy in NSCLC: analysis of PET positive mediastinal lesions by EUS-FNA. <i>Lung Cancer</i> . 2004 Apr;44(1):53-60. doi: 10.1016/j.lungcan.2003.10.013. PMID: 15013583.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
6.	Annema JT, Versteegh MI, Veselić M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. <i>J Clin Oncol</i> . 2005 Nov 20;23(33):8357-61. doi: 10.1200/JCO.2005.01.1965. Epub 2005 Oct 11. PMID: 16219935.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
7.	Annema JT, Veselić M, Rabe KF. EUS-guided FNA of centrally located lung tumours following a non-diagnostic bronchoscopy. <i>Lung Cancer</i> . 2005 Jun;48(3):357-61; discussion 363-4. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.11.017. Epub 2005 Jan 21. PMID: 15893004.	No intervention: EUS-FNA for diagnosis of primary intrapulmonary lesions

8.	Annema JT, Bohoslavsky R, Burgers S, Smits M, Taal B, Venmans B, Nabers H, van de Borne B, van Balkom R, Haitjema T, Welling A, Staaks G, Dekkers OM, van Tinteren H, Rabe KF. Implementation of endoscopic ultrasound for lung cancer staging. <i>Gastrointest Endosc.</i> 2010 Jan;71(1):64-70, 70.e1. doi: 10.1016/j.gie.2009.07.027. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19906368.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
9.	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. <i>JAMA.</i> 2010 Nov 24;304(20):2245-52. doi: 10.1001/jama.2010.1705. PMID: 21098770.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
10.	Bailey N, Krisnadi Z, Kaur R, Mulrennan S, Phillips M, Slavova-Azmanova N. A pragmatic application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a single institution experience. <i>BMC Pulm Med.</i> 2019 Aug 20;19(1):155. doi: 10.1186/s12890-019-0909-4. PMID: 31429741; PMCID: PMC6701134.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
11.	Bauwens O, Dusart M, Pierard P, Faber J, Prigogine T, Duysinx B, Nguyen B, Paesmans M, Sculier JP, Ninane V. Endobronchial ultrasound and value of PET for prediction of pathological results of mediastinal hot spots in lung cancer patients. <i>Lung Cancer.</i> 2008 Sep;61(3):356-61. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.01.005. Epub 2008 Mar 3. PMID: 18313791.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
12.	Berania I, Kazakov J, Khereba M, Goudie E, Ferraro P, Thiffault V, Liberman M. Endoscopic Mediastinal Staging in Lung Cancer Is Superior to "Gold Standard" Surgical Staging. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2016 Feb;101(2):547-50. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.070. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26545625.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
13.	Block MI. Transition from mediastinoscopy to endoscopic ultrasound for lung cancer staging. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2010 Mar;89(3):885-90. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.11.034. PMID: 20172149.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
14.	Bolton WD, Johnson R, Banks E, Hutcheson S, Wall W, Stephenson J. Utility and accuracy of endobronchial ultrasound as a diagnostic and staging tool for the evaluation of mediastinal adenopathy. <i>Surg Endosc.</i> 2013 Apr;27(4):1119-23. doi: 10.1007/s00464-012-2613-9. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23239294.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
15.	Bugalho A, Ferreira D, Eberhardt R, Dias SS, Videira PA, Herth FJ, Carreiro L. Diagnostic value of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for accessible lung cancer lesions after non-diagnostic conventional techniques: a prospective study. <i>BMC Cancer.</i> 2013 Mar 19;13:130. doi: 10.1186/1471-2407-13-130. PMID: 23510132; PMCID: PMC3620928.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

16.	Bugalho A, Ferreira D, Barata R, Rodrigues C, Dias SS, Medeiros F, Carreiro L. Punção aspirativa transbrônquica guiada por ecoendoscopia brônquica no diagnóstico e estadiamento de cancro do pulmão em 179 doentes [Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lung cancer diagnosis and staging in 179 patients]. Rev Port Pneumol. 2013 Sep-Oct;19(5):192-9. Portuguese. doi: 10.1016/j.rppneu.2012.10.006. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23850376.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
17.	Cabral D, Rodrigues C, Antunes M, Nawojowska A, Calado T, Torres C, Alvoeiro M, Mendes S, Félix F. LYMPH NODE UPSTAGING AFTER SURGERY IN PATIENTS WITH NEGATIVE MEDIASTINAL STAGING BY EBUS. Port J Card Thorac Vasc Surg. 2022 Jan 4;28(4):25-30. doi: 10.48729/pjctvs.220. PMID: 35334179.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
18.	Caddy G, Conron M, Wright G, Desmond P, Hart D, Chen RY. The accuracy of EUS-FNA in assessing mediastinal lymphadenopathy and staging patients with NSCLC. Eur Respir J. 2005 Mar;25(3):410-5. doi: 10.1183/09031936.05.00092104. PMID: 15738282.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
19.	Carbonari A, Rossini L, Marioni F, Camunha M, Saieg M, Bernardi F, Maluf F, Botter M, Dorgan V, Saad R. Value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in the diagnosis of lung and mediastinal lesions. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020 Sep;66(9):1210-1216. doi: 10.1590/1806-9282.66.9.1210. PMID: 33027447.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
20.	Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. Chest. 2006 Dec;130(6):1791-5. doi: 10.1378/chest.130.6.1791. PMID: 17166998.	No participants. Negative PET/CT.
21.	Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA, Frederick PA, Minnich DJ, Harbour KC, Dransfield MT. The true false negative rates of esophageal and endobronchial ultrasound in the staging of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2010 Aug;90(2):427-34. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.062. PMID: 20667324.	No comparison of interest
22.	Cetinkaya E, Seyhan EC, Ozgul A, Gencoglu A, Ozgul G, Cam E, Kamiloglu E. Efficacy of convex probe endobronchial ultrasound (CP-EBUS) assisted transbronchial needle aspiration for mediastinal staging in non-small cell lung cancer cases with mediastinal lymphadenopathy. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2011;17(3):236-42. doi: 10.5761/atcs.0a.10.01659. PMID: 21697783.	No comparison of interest
23.	Cetinkaya E, Ozgöl MA, Tutar N, Ozgöl G, Cam E, Bilaçeroğlu S. The diagnostic utility of real-time EBUS-TBNA for hilar and mediastinal lymph nodes in conventional TBNA negative patients. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2014;20(2):106-12. doi: 10.5761/atcs.0a.12.02072. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23411844.	No participants: less than 70 % with NSCLC

24.	Chrissian A, Misselhorn D, Chen A. Endobronchial-ultrasound guided miniforceps biopsy of mediastinal and hilar lesions. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2011 Jul;92(1):284-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.069. PMID: 21718857.	No participants: low likelihood of non-small cell lung carcinoma.
25.	Chrysikos S, Karampitsakos T, Zervas E, Anyfanti M, Papaioannou O, Tzouvelekis A, Hillas G, Dimakou K. Thoracic endosonography (EBUS/EUS-b) in the diagnosis of different intrathoracic diseases: A 4-year experience at a single-centre in Greece. <i>Int J Clin Pract.</i> 2021 Mar;75(3):e13684. doi: 10.1111/ijcp.13684. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32813909.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
26.	Chung HS, Yoon HI, Hwangbo B, Park EY, Choi CM, Park YS, Lee K, Ji W, Park S, Lee GK, Kim TS, Kim HY, Kim MS, Lee JM. Prediction Models for Mediastinal Metastasis and Its Detection by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Potentially Operable Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Study. <i>Chest.</i> 2023 Sep;164(3):770-784. doi: 10.1016/j.chest.2023.03.041. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37019355.	Study objective not in the inclusion criteria: to develop prediction models for mediastinal metastasis diagnosed by EBUS-TBNA
27.	Clements PF, Skov BG, Vilman P, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided biopsy performed under optimal conditions in patients with known or suspected lung cancer may render mediastinoscopy unnecessary. <i>J Bronchology Interv Pulmonol.</i> 2014 Jan;21(1):21-5. doi: 10.1097/LBR.000000000000028. PMID: 24419182.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
28.	Conte SC, Spagnol G, Biolo M, Confalonieri M. A retrospective study of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration versus conventional transbronchial needle aspiration in diagnosis/staging of hilar/mediastinal lymph node in lung cancer: Which role in clinical practice? <i>Monaldi Arch Chest Dis.</i> 2019 Apr 17;89(1). doi: 10.4081/monaldi.2019.1010. PMID: 30996353.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station. Divide by LN >2 e < di 2 cm.
29.	Cornwell LD, Bakaeen FG, Lan CK, Omer S, Preventza O, Pickrell B, Nguyen A, Casal RF. Endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration biopsy for preoperative nodal staging of lung cancer in a veteran population. <i>JAMA Surg.</i> 2013 Nov;148(11):1024-9. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3776. PMID: 24048268.	No comparison of interest
30.	Coutinho D, Oliveira A, Campaignha S, Neves S, Guerra M, Miranda J, Furtado A, Tente D, Sanches A, Almeida J, Moura E Sá J. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for nodal staging in non-small cell lung carcinoma. <i>Rev Port Pneumol (2006).</i> 2017 Mar-Apr;23(2):85-89. doi: 10.1016/j.rppnen.2016.12.006. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28196610.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
31.	Craanen ME, Comans EF, Paul MA, Smit EF. Endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration and 18FDG-positron emission tomography in the evaluation of patients with non-small cell lung cancer. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg.</i> 2007 Aug;6(4):433-6. doi: 10.1510/icvts.2006.150342. Epub 2007 Apr 6. PMID: 17669891.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

32.	De Dominicis F, Fourdrain A, Iquille J, Toublanc B, François G, Basille D, Monconduit J, Merlusca G, Jounieaux V, Andrejak C, Berna P. Résultats des ponctions ganglionnaires transbronchiques sous contrôle d'une échographie bronchique: importance de la prévalence [Results of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in lung cancer: importance of the lymph node involvement prevalence]. Rev Pneumol Clin. 2015 Aug;71(4):217-25. French. doi: 10.1016/j.pneumo.2014.11.007. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25727662.	No comparison of interest
33.	Delattre C, Fournier C, Bouchindhomme B, Renaud F, Escande F, Ramon P, Copin MC. Endoscopic ultrasound guided transbronchial fine needle aspiration: a French Department of Pathology's 4-year experience. J Clin Pathol. 2011 Dec;64(12):1117-22. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200382. Epub 2011 Sep 30. PMID: 21965831.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
34.	Dooms C, Tournoy KG, Schuurbiens O, Decaluwe H, De Ryck F, Verhagen A, Beelen R, van der Heijden E, De Leyn P. Endosonography for mediastinal nodal staging of clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicenter study. Chest. 2015 Jan;147(1):209-215. doi: 10.1378/chest.14-0534. PMID: 25211526.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
35.	Dyas AR, King RW, Ghanim AF, Cerfolio RJ. Clinical Misstagings and Risk Factors of Occult Nodal Disease in Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg. 2018 Nov;106(5):1492-1498. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.05.045. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29908981.	No intervention: Test not in the inclusion criteria Accuracy of CT and PET, not of EBUS.
36.	Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, Desmond R, Syed S, Ojha B. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. Ann Thorac Surg. 2005 Jan;79(1):263-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.089. PMID: 15620955.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
37.	Eloubeidi MA, Tamhane A. Prospective assessment of diagnostic utility and complications of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. Results from a newly developed academic endoscopic ultrasound program. Dig Dis. 2008;26(4):356-63. doi: 10.1159/000177022. Epub 2009 Jan 30. PMID: 19188728.	No participants: not NCSLC
38.	Erdogan-Durmus S. Diagnostic value of liquid-based cytology test in intrathoracic lymph nodes and lung lesions sampled by endobronchial ultrasonography-transbronchial needle aspiration. Diagn Cytopathol. 2021 Dec;49(12):1251-1256. doi: 10.1002/dc.24898. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34709736.	Study objective not in the inclusion criteria: to investigate the diagnostic value of LBC in intrathoracic lymph nodes and lung lesions sampled with EBUS-TBNA.
39.	Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. J Thorac Oncol. 2008 Jun;3(6):577-82. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181753b5e. PMID: 18520794.	No comparison of interest

40.	Ernst A, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of hilar lymph nodes for diagnosing and staging cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2009 Aug;4(8):947-50. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181add88d. PMID: 19590457.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
41.	Feller-Kopman D, Yung RC, Burroughs F, Li QK. Cytology of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a retrospective study with histology correlation. <i>Cancer.</i> 2009 Dec 25;117(6):482-90. doi: 10.1002/cncy.20049. PMID: 19834962.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
42.	Fernández-Esparrach G, Ginès A, Belda J, Pellisé M, Solé M, Marrades R, Sendino O, Colomo L, Mata A, Llach J, Bordas JM, Castells A. Transesophageal ultrasound-guided fine needle aspiration improves mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer and normal mediastinum on computed tomography. <i>Lung Cancer.</i> 2006 Oct;54(1):35-40. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.06.015. Epub 2006 Jul 28. PMID: 16876905.	No participants. Negative PET/CT.
43.	Fielding D, Windsor M. Endobronchial ultrasound convex-probe transbronchial needle aspiration as the first diagnostic test in patients with pulmonary masses and associated hilar or mediastinal nodes. <i>Intern Med J.</i> 2009 Jul;39(7):435-40. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01731.x. Epub 2008 Jun 28. PMID: 19371395.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
44.	Figueiredo VR, Cardoso PF, Jacomelli M, Demarzo SE, Palomino AL, Rodrigues AJ, Terra RM, Pego-Fernandes PM, Carvalho CR. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lung cancer staging: early experience in Brazil. <i>J Bras Pneumol.</i> 2015 Jan-Feb;41(1):23-30. doi: 10.1590/S1806-37132015000100004. PMID: 25750671; PMCID: PMC4350822.	No participants. Negative PET/CT.
45.	Fréchet B, Kazakov J, Thiffault V, Ferraro P, Liberman M. Diagnostic Accuracy of Mediastinal Lymph Node Staging Techniques in the Preoperative Assessment of Nonsmall Cell Lung Cancer Patients. <i>J Bronchology Interv Pulmonol.</i> 2018 Jan;25(1):17-24. doi: 10.1097/LBR.0000000000000425. PMID: 29261576.	No participants. Negative PET/CT.
46.	Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, Sriram PV, Meyer A, Hauber HP, Pforte A. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. <i>Chest.</i> 2000 Feb;117(2):339-45. doi: 10.1378/chest.117.2.339. PMID: 10669672.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
47.	Fritscher-Ravens A, Davidson BL, Hauber HP, Bohuslavizki KH, Bobrowski C, Lund C, Knöfel WT, Soehendra N, Brandt L, Pepe MS, Pforte A. Endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and computerized tomography for lung cancer. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2003 Dec 1;168(11):1293-7. doi: 10.1164/rccm.200301-050OC. Epub 2003 Aug 6. PMID: 12904322.	No participants. Negative PET/CT.
48.	Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, Bobrowski C, Lund C, Knöfel WT, Pforte A. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography,	No participants. Negative PET/CT.

	and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. <i>Chest</i> . 2003 Feb;123(2):442-51. doi: 10.1378/chest.123.2.442. PMID: 12576364.	
49.	Fuso L, Varone F, Smargiassi A, Magnini D, Colella S, Di Marco Berardino A, Marra R, Mulè A, Rindi G, Inchingolo R. Usefulness of Conventional Transbronchial Needle Aspiration for Sampling of Mediastinal Lymph Nodes in Lung Cancer. <i>J Bronchology Interv Pulmonol</i> . 2015 Oct;22(4):294-9. doi: 10.1097/LBR.000000000000202. PMID: 26351968.	No intervention: No test; conventional TBNA.
50.	Gao SJ, Kim AW, Puchalski JT, Bramley K, Detterbeck FC, Boffa DJ, Decker RH. Indications for invasive mediastinal staging in patients with early non-small cell lung cancer staged with PET-CT. <i>Lung Cancer</i> . 2017 Jul;109:36-41. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.018. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28577947.	No participants. Negative PET/CT.
51.	Garcia-Olivé I, Monsó E, Andreo F, Sanz J, Castellà E, Llatjós M, de Miguel E, Astudillo J. Sensitivity of linear endobronchial ultrasonography and guided transbronchial needle aspiration for the identification of nodal metastasis in lung cancer staging. <i>Ultrasound Med Biol</i> . 2009 Aug;35(8):1271-7. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.03.007. Epub 2009 Jun 21. PMID: 19540652.	No participants. Negative PET/CT.
52.	Garcia-Olivé I, Valverde Forcada EX, Andreo García F, Sanz-Santos J, Castellà E, Llatjós M, Astudillo J, Monsó E. La ultrasonografía endobronquial lineal como instrumento de diagnóstico inicial en el paciente con ocupación mediastínica [Linear endobronchial ultrasound as the initial diagnostic tool in patients with indications of mediastinal disease]. <i>Arch Bronconeumol</i> . 2009 Jun;45(6):266-70. Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2008.10.003. Epub 2009 Apr 18. PMID: 19376629.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LN stations. No data of sensibility and specificity per single station.
53.	Gilbert S, Wilson DO, Christie NA, Pennathur A, Luketich JD, Landreneau RJ, Close JM, Schuchert MJ. Endobronchial ultrasound as a diagnostic tool in patients with mediastinal lymphadenopathy. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2009 Sep;88(3):896-900; discussion 901-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.021. PMID: 19699917.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LN stations. No data of sensibility and specificity per single station.
54.	Gress FG, Savides TJ, Sandler A, Kesler K, Conces D, Cummings O, Mathur P, Ikenberry S, Bilderback S, Hawes R. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. <i>Ann Intern Med</i> . 1997 Oct 15;127(8 Pt 1):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-127-8_part_1-199710150-00004. PMID: 9341058.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LN stations. No data of sensibility and specificity per single station.
55.	Griffin JP, Zaman MK, Niell HB, Tolley EA, Cole FH Jr, Weiman DS. Diagnosis of lung cancer: a bronchoscopist's perspective. <i>J Bronchology Interv Pulmonol</i> . 2012 Jan;19(1):12-8. doi: 10.1097/LBR.0b013e3182425b5d. PMID: 23207257.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LN stations. No data of sensibility and specificity per single station.

56.	Gu Y, Jiang GN, Zhou X, Jianhg HB, Ren SX, Li AW, Zhang HP, Wang H. [Evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of hilar and mediastinal tumors]. <i>Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi</i> . 2013 Jan;36(1):22-6. Chinese. PMID: 23537538.	In Chinese.
57.	Guarize J, Casiraghi M, Donghi S, Diotti C, Vanoni N, Romano R, Casadio C, Brambilla D, Maisonneuve P, Petrella F, Spaggiari L. Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration in Thoracic Diseases: Much More than Mediastinal Staging. <i>Can Respir J</i> . 2018 Mar 4;2018:4269798. doi: 10.1155/2018/4269798. PMID: 29686741; PMCID: PMC5857308.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
58.	Guinde J, Bourdages-Pageau E, Collin-Castonguay MM, Laflamme L, Lévesque-Laplante A, Marcoux S, Roy P, Ugalde PA, Lacasse Y, Fortin M. A Prediction Model to Optimize Invasive Mediastinal Staging Procedures for Non-small Cell Lung Cancer in Patients With a Radiologically Normal Mediastinum: The Quebec Prediction Model. <i>Chest</i> . 2021 Dec;160(6):2283-2292. doi: 10.1016/j.chest.2021.05.062. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34119514.	No participants. Negative PET/CT.
59.	Gullón JA, Villanueva MA, Sánchez-Antuña AA, Rodríguez MR, Álvarez-Navascues F, Allende J, Martínez-Muñiz MA, García-García JM. Predictors of mediastinal staging and usefulness of pet in patients with stage IIIA (N2) or IIIB (N3) lung cancer. <i>Clin Respir J</i> . 2021 Jan;15(1):42-47. doi: 10.1111/crj.13267. Epub 2020 Sep 7. PMID: 33448698.	No participants. Negative PET/CT.
60.	Gurioli C, Ravaglia C, Romagnoli M, Casoni G, Tomassetti S, Nanni O, Poletti V. EBUS-TBNA in mediastinal/hilar lymphadenopathies and/or masses: an Italian case series. <i>Clin Respir J</i> . 2012 Jan;6(1):3-8. doi: 10.1111/j.1752-699X.2010.00232.x. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21801328.	No participants: less than 70 % with NSCLC
61.	Hakrush O, Adir Y, Schneer S, Abramovic A. Per-Esophageal Needle Aspiration of Parenchymal Lung Lesions and Mediastinal Lymph Nodes Using an Endobronchial Ultrasound Bronchoscope. <i>Isr Med Assoc J</i> . 2019 Nov;21(11):738-742. PMID: 31713362.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
62.	Hauer J, Szlubowski A, Żanowska K, Rudnicka-Sosin L, Trybalski Ł, Grochowski Z, Gil T, Włodarczyk J, Warmus J, Kocóń P, Smęder T, Kuźdzał J. Minimally invasive strategy for mediastinal staging of patients with lung cancer. <i>Pol Arch Med Wewn</i> . 2015;125(12):910-3. doi: 10.20452/pamw.3209. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26787633.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
63.	Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. <i>Thorax</i> . 2006 Sep;61(9):795-8. doi: 10.1136/thx.2005.047829. Epub 2006 May 31. PMID: 16738038; PMCID: PMC2117082.	No comparison of interest

64.	Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. <i>Eur Respir J.</i> 2006 Nov;28(5):910-4. doi: 10.1183/09031936.06.00124905. Epub 2006 Jun 28. PMID: 16807262.	No participants. Negative PET/CT.
65.	Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. <i>Chest.</i> 2008 Apr;133(4):887-91. doi: 10.1378/chest.07-2535. Epub 2008 Feb 8. PMID: 18263680.	No participants. Negative PET/CT.
66.	Herth FJ, 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. <i>Chest.</i> 2010 Oct;138(4):790-4. doi: 10.1378/chest.09-2149. Epub 2010 Feb 12. PMID: 20154073.	No comparison of interest
67.	Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Lee GK, Nam BH, Zo JI. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. <i>Chest.</i> 2009 May;135(5):1280-1287. doi: 10.1378/chest.08-2019. Epub 2008 Dec 31. PMID: 19118267.	No participants. Negative PET/CT.
68.	Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, Lim KY, Lee SH, Kim HY, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Nam BH, Zo JI. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. <i>Chest.</i> 2010 Oct;138(4):795-802. doi: 10.1378/chest.09-2100. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20348194.	No participants. Negative PET/CT.
69.	Hylton DA, Kidane B, Spicer J, Turner S, Churchill I, Sullivan K, Finley CJ, Shargall Y, Agzarian J, Seely AJE, Yasufuku K, Hanna WC; Canadian Association of Thoracic Surgery Research Group. Endobronchial Ultrasound Staging of Operable Non-small Cell Lung Cancer: Do Triple-Normal Lymph Nodes Require Routine Biopsy? <i>Chest.</i> 2021 Jun;159(6):2470-2476. doi: 10.1016/j.chest.2020.12.050. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33434503.	No participants. Negative PET/CT.
70.	Jernlås B, Nyberger H, Ek L, Öhman R, Jönsson P, Nozohoor S. Diagnostic yield and efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal lymphadenopathy. <i>Clin Respir J.</i> 2012 Apr;6(2):88-95. doi: 10.1111/j.1752-699X.2011.00251.x. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21651742.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
71.	Jhun BW, Park HY, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Han J, Um SW. Nodal stations and diagnostic performances of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer. <i>J Korean Med Sci.</i> 2012 Jan;27(1):46-51. doi: 10.3346/jkms.2012.27.1.46. Epub 2011 Dec 19. PMID: 22219613; PMCID: PMC3247774.	No comparison of interest

72.	Kalade AV, Eddie Lau WF, Conron M, Wright GM, Desmond PV, Hicks RJ, Chen R. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration when combined with positron emission tomography improves specificity and overall diagnostic accuracy in unexplained mediastinal lymphadenopathy and staging of non-small-cell lung cancer. <i>Intern Med J.</i> 2008 Nov;38(11):837-44. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01670.x. PMID: 19120534.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
73.	Kang HJ, Hwangbo B, Lee GK, Nam BH, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Zo JI, Lee HS, Han JY. EBUS-centred versus EUS-centred mediastinal staging in lung cancer: a randomised controlled trial. <i>Thorax.</i> 2014 Mar;69(3):261-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203881. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24172712.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
74.	Khalid U, Akram MJ, Butt FM, Ashraf MB, Khan F. Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration Of Mediastinal And Hilar Lymph Nodes- Five Years Of Experience At A Cancer Setting Hospital In Pakistan. <i>J Ayub Med Coll Abbottabad.</i> 2020 Jul-Sep;32(3):310-317. PMID: 32829542.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
75.	Kim BG, Cho JH, Shin SH, Lee K, Um SW, Kim H, Kim J, Shim YM, Jeong BH. Diagnostic Performance of Endosonography to Detect Mediastinal Lymph Node Metastasis in Patients with Radiological N1 Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Cancer Res Treat.</i> 2023 Jul;55(3):832-840. doi: 10.4143/crt.2022.1428. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36915249; PMCID: PMC10372604.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
76.	Kramer H, Sanders J, Post WJ, Groen HJ, Suurmeijer AJ. Analysis of cytological specimens from mediastinal lesions obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. <i>Cancer.</i> 2006 Aug 25;108(4):206-11. doi: 10.1002/cncr.21914. PMID: 16752408.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
77.	Kuo CH, Chen HC, Chung FT, Lo YL, Lee KY, Wang CW, Kuo WH, Yen TC, Kuo HP. Diagnostic value of EBUS-TBNA for lung cancer with non-enlarged lymph nodes: a study in a tuberculosis-endemic country. <i>PLoS One.</i> 2011 Feb 25;6(2):e16877. doi: 10.1371/journal.pone.0016877. PMID: 21364919; PMCID: PMC3045379.	No participants. Negative PET/CT.
78.	Laffay L, Gérinière L, Couraud S, Souquet PJ. Initiation de la technique d'écho-endoscopie bronchique au centre hospitalier Lyon-Sud : expérience des trois premières années [Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration initiation into the Lyon Sud hospital center: Experience of the first three years]. <i>Rev Pneumol Clin.</i> 2016 Feb;72(1):17-24. French. doi: 10.1016/j.pneumo.2015.03.006. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26305022.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
79.	Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P, Jacobsen GK, Pedersen JH, Faurschou P, Folke K. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. <i>Thorax.</i> 2002 Feb;57(2):98-103. doi: 10.1136/thorax.57.2.98. PMID: 11828036; PMCID: PMC1746251.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
80.	Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, Dirksen A, Clementsen P, Skov BG, Jacobsen GK. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer	Accuracy of mediastinoscopy and EUS-FNA; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station

	staging. Lung Cancer. 2005 Apr;48(1):85-92. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.10.002. Epub 2004 Dec 13. PMID: 15777974.	
81.	LeBlanc JK, Devereaux BM, Imperiale TF, Kesler K, DeWitt JM, Cummings O, Ciaccia D, Sherman S, Mathur P, Conces D, Brooks J, Chriswell M, Einhorn L, Collins E. Endoscopic ultrasound in non-small cell lung cancer and negative mediastinum on computed tomography. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Jan 15;171(2):177-82. doi: 10.1164/rccm.200405-581OC. Epub 2004 Oct 22. PMID: 15502117.	No participants. Negative PET/CT.
82.	Lee HS, Lee GK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Nam BH, Zo 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 Aug;134(2):368-374. doi: 10.1378/chest.07-2105. Epub 2008 Feb 8. PMID: 18263688.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
83.	Lee, JE, Hwangbo. Endobronchial ultrasound-guide transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. CHEST, 2009, 136 (4): 111S	Abstract presentation.
84.	Lee BE, Kletsman E, Rutledge JR, Korst RJ. Utility of endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph node biopsy in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Mar;143(3):585-90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.11.022. Epub 2011 Dec 10. PMID: 22154791.	Positive and negative at CT/PET. No separate data.
85.	Li XJ, Zhao J, Wang P, Wu Q, Li JY, Wang J, Li XH. [Comparative analysis of cytopathologic and histopathologic diagnosis in the transbronchial needle aspiration specimens]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2012 Jun;41(6):400-4. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.06.009. PMID: 22932409.	In Chinese.
86.	Lieberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. Chest. 2014 Aug;146(2):389-397. doi: 10.1378/chest.13-2349. PMID: 24603902.	No comparison of interest
87.	Lucena CM, Martin-Deleon R, Boada M, Marrades RM, Sánchez D, Sánchez M, Vollmer I, Martínez D, Fontana A, Reguart N, Molins L, Agustí C. Integral mediastinal staging in patients with NON-SMALL cell lung cancer and risk factors for occult N2 disease. Respir Med. 2023 Mar;208:107132. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107132. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36720323.	No participants. Negative PET/CT.
88.	Madan K, Mohan A, Ayub II, Jain D, Hadda V, Khilnani GC, Guleria R. Initial experience with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) from a tuberculosis endemic population. J Bronchology Interv Pulmonol. 2014 Jul;21(3):208-14. doi: 10.1097/LBR.0000000000000080. PMID: 24992128.	No participants: not NSCLC.

89.	Mangiavillano B, Spatola F, Facciorusso A, De Nucci G, Ligresti D, Henry Eusebi L, Lisotti A, Auriemma F, Lamonaca L, Paduano D, Crinò S, Scarlata S, Troncone E, Del Vecchio Blanco G, Manes G, Traina M, Bertani A, Ofosu A, Binda C, Fabbri C, Muscatiello N, Fusaroli P, Repici A, Carrara S. Transesophageal endoscopic ultrasound in the diagnosis of the lung masses: a multicenter experience with fine-needle aspiration and fine-needle biopsy needles. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2022 Jul 1;34(7):757-762. doi: 10.1097/MEG.0000000000002383. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35482928.	No participants: EUS of parenchymal mass (primary tumor) not of LNs.
90.	Medford AR, Agrawal S, Free CM, Bennett JA. A prospective study of conventional transbronchial needle aspiration: performance and cost utility. <i>Respiration.</i> 2010;79(6):482-9. doi: 10.1159/000277931. Epub 2010 Jan 21. PMID: 20110643.	No intervention: No test; conventional TBNA, not EBUS-EUS FNA.
91.	Mehta HJ, Tanner NT, Silvestri G, Simkovich SM, Shamblin C, Shaftman SR, Nietert PJ, Yang J. Outcome of patients with negative and unsatisfactory cytologic specimens obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes. <i>Cancer Cytopathol.</i> 2015 Feb;123(2):92-7. doi: 10.1002/cncy.21482. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25186645; PMCID: PMC4502962.	PET/CT results not reported. No data on TP at EBUS.
92.	Mondoni M, Carlucci P, Di Marco F, Rossi S, Santus P, D'Adda A, Sferrazza Papa GF, Bulfamante G, Centanni S. Rapid on-site evaluation improves needle aspiration sensitivity in the diagnosis of central lung cancers: a randomized trial. <i>Respiration.</i> 2013;86(1):52-8. doi: 10.1159/000346998. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23594935.	No participants: EUS of parenchymal mass (primary tumor) not of LNs.
93.	Mondoni M, Gasparini S, Varone F, Trisolini R, Mancino L, Rossi G, Carlucci P, Bonifazi M, Mei F, Zuccatosta L, Michieletto L, Pitari F, Saderi L, Richeldi L, Centanni S, Sotgiu G. Accuracy and Predictors of Success of EUS-B-FNA in the Diagnosis of Pulmonary Malignant Lesions: A Prospective Multicenter Italian Study. <i>Respiration.</i> 2022;101(8):775-783. doi: 10.1159/000524398. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35483329.	No participants: EUS of parenchymal mass (primary tumor) not of LNs.
94.	Nakajima T, Yasufuku K, Iyoda A, Yoshida S, Suzuki M, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y, Fujisawa T. The evaluation of lymph node metastasis by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: crucial for selection of surgical candidates with metastatic lung tumors. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2007 Dec;134(6):1485-90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.07.022. PMID: 18023670.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
95.	Nakajima T, Yasufuku K, Fujiwara T, Chiyo M, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, Yoshino I. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrapulmonary lesions. <i>J Thorac Oncol.</i> 2008 Sep;3(9):985-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31818396b9. PMID: 18758300.	No participants: EUS of parenchymal mass (primary tumor) not of LNs.
96.	Nakajima T, Yasufuku K, Nakajima M, Baba M, Yoshikawa K, Kamada T, Hiroshima K, Nakatani Y, Fujisawa T, Yoshino I. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in	Patients referred to CIRT Carbon ion radiotherapy were initially diagnosed and staged. Positive PET/CT; no sub-analysis for n

	patients with non-small cell lung cancer in non-operable patients pursuing radiotherapy as a primary treatment. <i>J Thorac Oncol.</i> 2010 May;5(5):606-11. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d35627. PMID: 20354458.	of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
97.	Nambirajan A, Longchar M, Madan K, Mallick SR, Kakkar A, Mathur S, Jain D. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology in patients with known or suspected extra-pulmonary malignancies: A cytopathology-based study. <i>Cytopathology.</i> 2019 Jan;30(1):82-90. doi: 10.1111/cyt.12656. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30444548.	No participants: patients with extra-pulmonary malignancies.
98.	Naur TMH, Konge L, Clementsen PF. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Staging of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer without Mediastinal Involvement at Positron Emission Tomography-Computed Tomography. <i>Respiration.</i> 2017;94(3):279-284. doi: 10.1159/000477625. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28683462.	No participants. Negative PET/CT.
99.	Navani N, Brown JM, Nankivell M, Woolhouse I, Harrison RN, Jeebun V, Munavvar M, Ng BJ, Rassl DM, Falzon M, Kocjan G, Rintoul RC, Nicholson AG, Janes SM. Suitability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for subtyping and genotyping of non-small cell lung cancer: a multicenter study of 774 patients. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2012 Jun 15;185(12):1316-22. doi: 10.1164/rccm.201202-0294OC. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22505743; PMCID: PMC3378660.	PET/CT results not reported.
100.	Navani N, Lawrence DR, Kolvekar S, Hayward M, McAsey D, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Shaw P, Morris S, Omar RZ, Janes SM; REMEDY Trial Investigators. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2012 Aug 1;186(3):255-60. doi: 10.1164/rccm.201203-0393OC. Epub 2012 May 31. PMID: 22652031; PMCID: PMC3423452.	No participants: patients with isolated mediastinal lymphadenopathy of unknown origin.
101.	Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, Stephens RJ, Parmar MK, Spiro SG, Morris S, Janes SM; Lung-BOOST trial investigators. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2015 Apr;3(4):282-9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00029-6. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25660225; PMCID: PMC4648022.	No participants, no outcomes Both N0 and N1-3 included. No DTA.
102.	Nguyen TQ, Kalade A, Prasad S, Desmond P, Wright G, Hart D, Conron M, Chen RY. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of mediastinal lesions. <i>ANZ J Surg.</i> 2011 Jan;81(1-2):75-8. doi: 10.1111/j.1445-2197.2010.05266.x. PMID: 21299803.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

103.	Nosotti M, Tosi D, Palleschi A, Ferrero S, Rosso L. Transbronchial needle aspiration under direct endobronchial ultrasound guidance of PET-positive isolated mediastinal adenopathy in patients with previous malignancy. <i>Surg Endosc.</i> 2009 Jun;23(6):1356-9. doi: 10.1007/s00464-008-0180-x. Epub 2008 Oct 23. PMID: 18946704.	No participants: patients with previous malignancy, possible mediastinal involvement to computed tomography (CT) and PET, and absence of any lung nodules.
104.	Ohnishi R, Yasuda I, Kato T, Tanaka T, Kaneko Y, Suzuki T, Yasuda S, Sano K, Doi S, Nakashima M, Hara T, Tsurumi H, Murakami N, Moriwaki H. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer. <i>Endoscopy.</i> 2011 Dec;43(12):1082-9. doi: 10.1055/s-0030-1256766. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21971924.	Per N1-3 no data on n LN station. No data of sensibility and specificity per single station.
105.	Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A, Kunikane H, Aono H, Yamagata T, Kase M. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. <i>Chest.</i> 2002 May;121(5):1498-506. doi: 10.1378/chest.121.5.1498. PMID: 12006435.	Positive and negative at CT included (N0 e N1-3). No data of sensibility and specificity per single station.
106.	Oki M, Saka H, Ando M, Kitagawa C, Kogure Y, Seki Y. 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? <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2014 Oct;148(4):1169-77. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.023. Epub 2014 May 15. PMID: 24930616.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
107.	Ømark Petersen H, Eckardt J, Hakami A, Olsen KE, Jørgensen OD. The value of mediastinal staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with lung cancer. <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2009 Sep;36(3):465-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.03.052. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19502074.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
108.	Ong P, Grosu H, Eapen GA, Rodriguez M, Lazarus D, Ost D, Jimenez CA, Morice R, Bandi V, Tamara L, Cornwell L, Green L, Zhu A, Casal RF. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for systematic nodal staging of lung cancer in patients with N0 disease by computed tomography and integrated positron emission tomography-computed tomography. <i>Ann Am Thorac Soc.</i> 2015 Mar;12(3):415-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201409-429OC. PMID: 25584815.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
109.	Ortakoylu MG, Iliaz S, Bahadir A, Aslan A, Iliaz R, Ozgul MA, Urer HN. Diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in various lung diseases. <i>J Bras Pneumol.</i> 2015 Sep-Oct;41(5):410-4. doi: 10.1590/S1806-37132015000004493. PMID: 26578131; PMCID: PMC4635086.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
110.	Ozturk A, Gullu YT. Excellence in non-small cell lung cancer staging by endobronchial-TBNA: Comparison with PET-CT and surgery. <i>Minim Invasive Ther Allied Technol.</i> 2019 Aug;28(4):213-219. doi: 10.1080/13645706.2018.1513944. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30261784.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

111.	Peric R, Schuurbijs OCJ, Veselić M, Rabe KF, van der Heijden HFM, Annema JT. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the mediastinal staging of extrathoracic tumors: a new perspective. <i>Ann Oncol.</i> 2010 Jul;21(7):1468-1471. doi: 10.1093/annonc/mdp578. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20028722.	No participants: patients with extra thoracic malignancy and suspected LN metastases.
112.	Potepan P, Meroni E, Spagnoli I, Milella M, Danesini GM, Laffranchi A, Civelli E, Alloisio M, Mariani L, Spinelli P, Guzzon A. Non-small-cell lung cancer: detection of mediastinal lymph node metastases by endoscopic ultrasound and CT. <i>Eur Radiol.</i> 1996;6(1):19-24. doi: 10.1007/BF00619947. PMID: 8797945.	No participants: patients with NSCLC and standard chest X-ray excluding mediastinal N 2 and N 3 involvement.
113.	Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, Wallace WA, Walker WS, Penman ID. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. <i>Eur Respir J.</i> 2005 Mar;25(3):416-21. doi: 10.1183/09031936.05.00095404. PMID: 15738283.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
114.	Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, Carroll NR, Buttery RC, van Kralingen K, van Meerbeeck JP, Rabe KF, Annema JT. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes-an international multi-centre experience. <i>J Thorac Oncol.</i> 2009 Jan;4(1):44-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181914357. PMID: 19096305.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
115.	Rintoul RC, Tournoy KG, Dooms C, et al. S35 A randomised controlled trial comparing combined EBUS/EUS followed by surgical staging versus surgical staging alone in non-small cell lung cancer: the ASTER study. <i>Thorax</i> 2010;65:A18.	Abstract presentation.
116.	Rodríguez F, Seijo LM, Sánchez PA, Zulueta JJ. Modified technique for obtaining mediastinal samples with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: results from a prospective observational study. <i>Arch Bronconeumol.</i> 2013 Apr;49(4):135-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2012.10.006. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23265621.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
117.	Sanz-Santos J, Andreo F, Castellà E, Llatjós M, de Castro PL, Astudillo J, García-Luján R, Serra P, Monsó E. Representativeness of nodal sampling with endobronchial ultrasonography in non-small-cell lung cancer staging. <i>Ultrasound Med Biol.</i> 2012 Jan;38(1):62-8. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.10.006. PMID: 22137179.	No participants.
118.	Sawhney MS, Kratzke RA, Lederle FA, Holmstrom AM, Nelson DB, Kelly RF. Endoscopic ultrasound and positron emission tomography for lung cancer staging. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2006 Jul;4(7):846-51. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.012. Epub 2006 May 6. PMID: 16682256.	No data of sensibility and specificity per single station.
119.	Sawhney MS, Kratzke RA, Lederle FA, Holmstrom AM, Nelson DB, Kelly RF. EUS-guided FNA for the diagnosis of advanced lung cancer. <i>Gastrointest Endosc.</i> 2006 Jun;63(7):959-65. doi: 10.1016/j.gie.2005.11.061. PMID: 16733110.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.

120.	Serra P, Centeno C, Sanz-Santos J, Torky M, Baeza S, Mendiluce L, Martínez-Barenys C, López de Castro P, Abad J, Rosell A, Andreo F. Is it necessary to sample the contralateral nodal stations by EBUS-TBNA in patients with lung cancer and clinical N0 / N1 on PET-CT? <i>Lung Cancer</i> . 2020 Apr;142:9-12. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.01.014. Epub 2020 Jan 13. PMID: 32062200.	No participants. Negative PET/CT.
121.	Shah, UC, Shah, AC, Shah, CM. Cryo Transbronchial Lung Biopsy Vs Forceps Biopsy - Diagnostic Yield and Safety in Interstitial Lung Diseases and Lung Malignancies. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2019;199:A1400.	Congress abstract
122.	Sharples LD, Jackson C, Wheaton E, Griffith G, Annema JT, Dooms C, Tournoy KG, Deschepper E, Hughes V, Magee L, Buxton M, Rintoul RC. 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. <i>Health Technol Assess</i> . 2012;16(18):1-75, iii-iv. doi: 10.3310/hta16180. PMID: 22472180.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
123.	Shin SH, Jeong BH, Jhun BW, Yoo H, Lee K, Kim H, Kwon OJ, Han J, Kim J, Lee KS, Um SW. The utility of endosonography for mediastinal staging of non-small cell lung cancer in patients with radiological N0 disease. <i>Lung Cancer</i> . 2020 Jan;139:151-156. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.11.021. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31805443.	No participants. Negative PET/CT.
124.	Shingyoji M, Nakajima T, Yoshino M, Yoshida Y, Ashinuma H, Itakura M, Tatsumi K, Iizasa T. Endobronchial ultrasonography for positron emission tomography and computed tomography-negative lymph node staging in non-small cell lung cancer. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2014 Nov;98(5):1762-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.078. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25149044.	No participants. Negative PET/CT.
125.	Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS, Hawes RH, Coppage L, Sanders-Cliette A, Reed CE. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. <i>Ann Thorac Surg</i> . 1996 May;61(5):1441-5; discussion 1445-6. doi: 10.1016/0003-4975(95)00052-6. PMID: 8633956.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
126.	Singh P, Camazine B, Jadhav Y, Gupta R, Mukhopadhyay P, Khan A, Reddy R, Zheng Q, Smith DD, Khode R, Bhatt B, Bhat S, Yaqub Y, Shah RS, Sharma A, Sikka P, Erickson RA. Endoscopic ultrasound as a first test for diagnosis and staging of lung cancer: a prospective study. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2007 Feb 15;175(4):345-54. doi: 10.1164/rccm.200606-851OC. Epub 2006 Oct 26. PMID: 17068326.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
127.	Skovgaard Christiansen I, Kuijvenhoven JC, Bodtger U, Naur TMH, Ahmad K, Singh Sidhu J, Nessar R, Salih GN, Høegholm A, Annema JT, Clementsen PF. Endoscopic Ultrasound with Bronchoscope-Guided Fine Needle Aspiration for the Diagnosis of Paraesophageally Located Lung Lesions. <i>Respiration</i> . 2019;97(4):277-283. doi: 10.1159/000492578. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30253411; PMCID: PMC6518855.	No participants: EUS B to diagnose primary lung tumors paraesophageally located

128.	Sökücü SN, Cetinkaya E, Altin S, Karasulu L, Seyhan EC, Turna A. Value of endobronchial ultrasound in staging non-small cell lung cancer. <i>Tuberk Toraks</i> . 2009;57(4):407-12. PMID: 20037856.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
129.	Songür N, Songür Y, Bircan S, Kapucuoğlu N. Comparison of 19- and 22-gauge needles in EUS-guided fine needle aspiration in patients with mediastinal masses and lymph nodes. <i>Turk J Gastroenterol</i> . 2011 Oct;22(5):472-8. doi: 10.4318/tjg.2011.0322. PMID: 22234753.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
130.	Srinivasan R, Bhutani MS, Thosani N, Săftoiu A, Rice DC, Ionciță AM, Eapen GA, Gupta P, Jaganmohan S, Artifon EL, Zwischenberger JB. Clinical impact of EUS-FNA of mediastinal lymph nodes in patients with known or suspected lung cancer or mediastinal lymph nodes of unknown etiology. <i>J Gastrointest Liver Dis</i> . 2012 Jun;21(2):145-52. PMID: 22720302.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
131.	Steinfors DP, Hew MJ, Irving LB. Bronchoscopic evaluation of the mediastinum using endobronchial ultrasound: a description of the first 216 cases carried out at an Australian tertiary hospital. <i>Intern Med J</i> . 2011 Dec;41(12):815-24. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02142.x. Epub 2009 Dec 4. PMID: 20002848.	No data of sensibility and specificity per single station.
132.	Steinfors DP, Siva S, Leong TL, Rose M, Herath D, Antippa P, Ball DL, Irving LB. 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. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2016 Feb;95(8):e2488. doi: 10.1097/MD.0000000000002488. PMID: 26937894; PMCID: PMC4778990.	Diagnostic accuracy EBUS-TBNA vs PET. both positive and negative at PET included
133.	Steinhauser Motta JP, Kempa AT, Pinto Cardoso A, Paschoal ME, Raggio Luiz R, Lapa E Silva JR, Stanzel F. Endobronchial ultrasound in real life: primary diagnosis and mediastinal staging of lung cancer in patients submitted to thoracic surgery. <i>BMC Pulm Med</i> . 2016 Jul 19;16(1):101. doi: 10.1186/s12890-016-0264-7. PMID: 27435209; PMCID: PMC4952060.	PET/CT results not reported. Included pts who received R^EBUS for any indication.
134.	Steunenbergh BE, Beddows TPA, De Groot HGW, Ayez N, Van Der Leest C, Aerts JGJV, Veen EJ. Preoperative mediastinal staging in patients with cT1-3NxM0 non-small cell lung cancer. <i>Thorac Cancer</i> . 2020 Dec;11(12):3456-3462. doi: 10.1111/1759-7714.13673. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026177; PMCID: PMC7705925.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
135.	Stoll LM, Yung RC, Clark DP, Li QK. Cytology of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration versus conventional transbronchial needle aspiration. <i>Cancer Cytopathol</i> . 2010 Oct 25;118(5):278-86. doi: 10.1002/cncy.20103. PMID: 20740503.	PET/CT results not reported. Ebus-TBNA vs TBNA.

136.	Sun J, Zhang J, Zhao H, Shen J, Gu A, Han B. Role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchogenic carcinoma: Experience of a single institution in China. <i>Thorac Cancer</i> . 2010 May;1(1):28-34. doi: 10.1111/j.1759-7714.2010.00010.x. PMID: 27755785.	No comparison of interest
137.	Sun W, Song K, Zervos M, Pass H, Cangiarella J, Bizakis C, Crawford B, Wang BY. The diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided needle biopsy in lung cancer and mediastinal adenopathy. <i>Diagn Cytopathol</i> . 2010 May;38(5):337-42. doi: 10.1002/dc.21195. PMID: 19890836.	No separate results for LNs positive at CT-PET.
138.	Sun JY, Zhao H, Zhang J, Wang XD, Han BH. First 30 endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirations: a single institution's early experience. <i>Chin Med J (Engl)</i> . 2011 Jun;124(12):1818-23. PMID: 21740839.	No separate results for LNs positive at CT-PET. No data of sensibility and specificity per single station.
139.	Szlubowski A, Kuzdzał J, Kołodziej M, Soja J, Pankowski J, Obrochta A, Kopiński P, Zieliński M. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in the non-small cell lung cancer staging. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> . 2009 Feb;35(2):332-5; discussion 335-6. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.09.022. Epub 2008 Oct 25. PMID: 18952453.	No participants: both normal and enlarged LNs included. No separate data provided.
140.	Szlubowski A, Zieliński M, Soja J, Annema JT, Sośnicki W, Jakubiak M, Pankowski J, Cmiel 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. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> . 2010 May;37(5):1175-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.11.015. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20022761.	No participants. Negative PET/CT.
141.	Szlubowski A, Soja J, Kocon P, Talar P, Czajkowski W, Rudnicka-Sosin L, Cmiel A, Kuzdzał J. A comparison of the combined ultrasound of the mediastinum by use of a single ultrasound bronchoscope versus ultrasound bronchoscope plus ultrasound gastroscope in lung cancer staging: a prospective trial. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg</i> . 2012 Sep;15(3):442-6; discussion 446. doi: 10.1093/icvts/ivs161. Epub 2012 May 23. PMID: 22623626; PMCID: PMC3422922.	No participants: both normal and enlarged LNs included. No separate data provided.
142.	Talebian M, von Bartheld MB, Braun J, Versteegh MI, Dekkers OM, Rabe KF, Annema JT. EUS-FNA in the preoperative staging of non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2010 Jul;69(1):60-5. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.08.016. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19758723.	Subgroup of patients without nodal enlargement at CT.
143.	Tanaka F, Hasegawa S, Kondo N, Miyahara R, Date H, Atagi S, Kawahara M, Yamanaka T, Manabe T, Wada H. A Multicenter Feasibility Study of EBUS-TBNA for Potentially Operable Non-Small Cell Lung Cancer: The JMTO LC07-02 Study (UMIN000001280). <i>Oncol Res Treat</i> . 2016;39(10):629-633. doi: 10.1159/000447989. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27710975.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.

144.	Singh P, Camazine B, Jadhav Y, Gupta R, Mukhopadhyay P, Khan A, Reddy R, Zheng Q, Smith DD, Khode R, Bhatt B, Bhat S, Yaqub Y, Shah RS, Sharma A, Sikka P, Erickson RA. Endoscopic ultrasound as a first test for diagnosis and staging of lung cancer: a prospective study. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2007 Feb 15;175(4):345-54. doi: 10.1164/rccm.200606-851OC. Epub 2006 Oct 26. PMID: 17068326.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
145.	Taverner J, Cheang MY, Antippa P, See K, Irving LB, Steinfort DP. Negative EBUS-TBNA Predicts Very Low Prevalence of Mediastinal Disease in Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. <i>J Bronchology Interv Pulmonol.</i> 2016 Apr;23(2):177-80. doi: 10.1097/LBR.0000000000000234. PMID: 26905440.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
146.	Tian Q, Chen LA, Wang HS, Zhu BH, Tian L, Yang Z, An Y. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of undiagnosed mediastinal lymphadenopathy. <i>Chin Med J (Engl).</i> 2010 Aug;123(16):2211-4. PMID: 20819667.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
147.	Tournoy KG, Praet MM, Van Maele G, Van Meerbeeck JP. Esophageal endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration with an on-site cytopathologist: high accuracy for the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. <i>Chest.</i> 2005 Oct;128(4):3004-9. doi: 10.1378/chest.128.4.3004. PMID: 16236979.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
148.	Tournoy KG, De Ryck F, Vanwalleghem LR, Vermassen F, Praet M, Aerts JG, Van Maele G, van Meerbeeck JP. Endoscopic ultrasound reduces surgical mediastinal staging in lung cancer: a randomized trial. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2008 Mar 1;177(5):531-5. doi: 10.1164/rccm.200708-1241OC. Epub 2007 Oct 25. PMID: 17962631.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
149.	Tournoy KG, Ryck FD, Vanwalleghem L, Praet M, Vermassen F, Maele GV, van Meerbeeck JP. The yield of endoscopic ultrasound in lung cancer staging: does lymph node size matter? <i>J Thorac Oncol.</i> 2008 Mar;3(3):245-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181653cbb. PMID: 18317066.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
150.	Tournoy KG, Rintoul RC, van Meerbeeck JP, Carroll NR, Praet M, BATTERY RC, van Kralingen KW, Rabe KF, Annema JT. EBUS-TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy. <i>Lung Cancer.</i> 2009 Jan;63(1):45-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.04.004. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18514365.	Study objective not in the inclusion criteria. Diagnosis of primary tumor.
151.	Tscheikuna J, Disayabutr S. Impact of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration on clinical practice guideline. <i>J Med Assoc Thai.</i> 2012 Feb;95 Suppl 2:S92-7. PMID: 22574536.	Congress presentation
152.	Tutar N, Yurci A, Güneş I, Gülmez İ, Gürsoy Ş, Önal Ö, Canöz Ö. The role of endobronchial and endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. <i>Tuberk Toraks.</i> 2018 Jun;66(2):85-92. English. doi: 10.5578/tt.66866. PMID: 30246650.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.

153.	Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, Choi YS, Shim YM, Ahn MJ, Park K, Ahn YC, Choi JY, Lee KS, Suh GY, Chung MP, Kwon OJ, Kim J, Kim H. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2015 Feb;10(2):331-7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000388. PMID: 25611227.	No comparison of interest
154.	UMIN000001280. A feasibility study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in evaluation of mediastinal nodal metastasis of lung cancer	Trial registration. The publication of this trial has been already assessed for eligibility.
155.	UMIN000001725. Mediastinal lymph node staging in lung cancer: a prospective comparison of CT/FDG-PET and EUS-FNA/EBUS-TBNA	Trial registration. The publication of this trial has been already assessed for eligibility.
156.	UMIN000002882. Phase II study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) and transesophageal bronchoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (TEBUS-FNA) using an EBUS bronchoscope in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer	Trial registration. The publication of this trial has been already assessed for eligibility.
157.	Vial MR, O'Connell OJ, Grosu HB, Hernandez M, Noor L, Casal RF, Stewart J, Sarkiss M, Jimenez CA, Rice D, Mehran R, Ost DE, Eapen GA. Diagnostic performance of endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph node sampling in early stage non-small cell lung cancer: A prospective study. <i>Respirology.</i> 2018 Jan;23(1):76-81. doi: 10.1111/resp.13162. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28857362; PMCID: PMC5711568.	No participants. Clinical N0/N1 at CT, PET-CT.
158.	Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. 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. <i>Endoscopy.</i> 2005 Sep;37(9):833-9. doi: 10.1055/s-2005-870276. PMID: 16116534.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
159.	Vincent BD, El-Bayoumi E, Hoffman B, Doelken P, DeRosimo J, Reed C, Silvestri GA. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial lymph node aspiration. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2008 Jan;85(1):224-30. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.07.023. PMID: 18154815.	No data of sensibility and specificity per single station.
160.	Visser MPJ, van Grimbergen I, Hölters J, Barendregt WB, Vermeer LC, Vreuls W, Janssen J. Performance insights of endobronchial ultrasonography (EBUS) and mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging in lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2021 Jun;156:122-128. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.04.003. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33931293.	No data of sensibility and specificity per single station.
161.	Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, Hawes RH, Hoffman BJ, Durkalski V, Hennesey WS, Reed CE. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2001 Dec;72(6):1861-7. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03205-2. PMID: 11789761.	Both CT positive and negative. No separate results.

162.	Wallace MB, Ravenel J, Block MI, Fraig M, Silvestri G, Wildi S, Schmulewitz N, Varadarajulu S, Roberts S, Hoffman BJ, Hawes RH, Reed CE. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2004 May;77(5):1763-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.10.009. PMID: 15111182.	No participants. Negative PET/CT.
163.	Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, Johnson MM, Al-Haddad MA, Gross SA, Pungpapong S, Hardee JN, Odell JA. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. <i>JAMA.</i> 2008 Feb 6;299(5):540-6. doi: 10.1001/jama.299.5.540. PMID: 18252884.	No data of sensibility and specificity per single station.
164.	Warren WA, Hagaman JT. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Mediastinal Staging in a Community Medical Center. <i>Ann Am Thorac Soc.</i> 2016 Oct;13(10):1802-1807. doi: 10.1513/AnnalsATS.201603-216BC. PMID: 27409724.	No participants. CT/PET results not reported.
165.	Whitson BA, Groth SS, Odell DD, Briones EP, Maddaus MA, D'Cunha J, Andrade RS. True negative predictive value of endobronchial ultrasound in lung cancer: are we being conservative enough? <i>Ann Thorac Surg.</i> 2013 May;95(5):1689-94. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.09.057. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23245446.	No participants. CT/PET results not reported.
166.	Wi S, Kim BG, Shin SH, Jhun BW, Yoo H, Jeong BH, Lee K, Kim H, Kwon OJ, Han J, Kim J, Um SW. Clinical utility of EBUS-TBNA of hilar, interlobar, and lobar lymph nodes in patients with primary lung cancer. <i>Thorac Cancer.</i> 2022 Sep;13(17):2507-2514. doi: 10.1111/1759-7714.14587. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35859356; PMCID: PMC9436691.	No comparison of interest
167.	Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. <i>Radiology.</i> 2001 Apr;219(1):252-7. doi: 10.1148/radiology.219.1.r01ap44252. PMID: 11274566.	No participants: less than 70 % with NSCLC
168.	Wimaleswaran H, Farmer MW, Irving LB, Jennings BR, Steinfors DP. Pulmonologist-performed transoesophageal sampling for lung cancer staging using an endobronchial ultrasound video-bronchoscope: an Australian experience. <i>Intern Med J.</i> 2017 Feb;47(2):205-210. doi: 10.1111/imj.13330. PMID: 27860078.	CT positive poi EUS-B-FNA ; no subgroups. No data of sensibility and specificity per single station.
169.	Witte B, Neumeister W, Huertgen M. Does endoesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration replace mediastinoscopy in mediastinal staging of thoracic malignancies? <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2008 Jun;33(6):1124-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.03.014. Epub 2008 Apr 21. PMID: 18430581.	PET/CT results not reported. No data of sensibility and specificity per single station.
170.	Wong MK, Ho JC, Loong F, Lam DC, Wong WM, Tam TC, Han L, Ip MS. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in lung cancer: the first experience in Hong Kong. <i>Hong Kong Med J.</i> 2013 Feb;19(1):20-6. PMID: 23378350.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.

171.	Yanev N, Mekov E, Kostadinov D. Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration for the Diagnosis of Paratracheal and Peribronchial Central Parenchymal Lesions. <i>Folia Med (Plovdiv)</i> . 2020 Dec 31;62(4):690-694. doi: 10.3897/folmed.62.e51230. PMID: 33415912.	No participants. Diagnosis of primary tumor.
172.	Yasuda I, Kato T, Asano F, Okubo K, Omar S, Kako N, Yasuda S, Sano K, Soehendra N, Moriwaki H. Mediastinal lymph node staging in potentially resectable non-small cell lung cancer: a prospective comparison of CT and EUS/EUS-FNA. <i>Respiration</i> . 2009;78(4):423-31. doi: 10.1159/000235544. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19672051.	Both CT positive and negative. No separate results.
173.	Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Fujisawa T. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2005 Dec;50(3):347-54. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.07.013. Epub 2005 Sep 19. PMID: 16171897.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
174.	Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, Fujisawa T. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. <i>Chest</i> . 2006 Sep;130(3):710-8. doi: 10.1378/chest.130.3.710. PMID: 16963667.	Both CT positive and negative. No separate results.
175.	Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, da Cunha Santos G, Geddie W, Boerner S, Le LW, Keshavjee S. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2011 Dec;142(6):1393-400.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.037. Epub 2011 Oct 2. PMID: 21963329.	Both CT positive and negative. No separate results.
176.	Yasufuku K, Nakajima T, Waddell T, Keshavjee S, Yoshino I. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for differentiating N0 versus N1 lung cancer. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2013 Nov;96(5):1756-60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.090. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23953728.	Both PET/CT positive and negative no subgroups. No data of sensibility and specificity per single station.
177.	Ye T, Hu H, Luo X, Chen H. The role of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for qualitative diagnosis of mediastinal and hilar lymphadenopathy: a prospective analysis. <i>BMC Cancer</i> . 2011 Mar 21;11:100. doi: 10.1186/1471-2407-11-100. PMID: 21418631; PMCID: PMC3076261.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
178.	Yu DH, Shafiq M, Batra H, Johnson M, Griscom B, Chamberlin J, Lofaro LR, Huang J, Bulman WA, Kennedy GC, Yarmus LB, Lee HJ, Feller-Kopman D. Comparing modalities for risk assessment in patients with pulmonary lesions and nondiagnostic bronchoscopy for suspected lung cancer. <i>BMC Pulm Med</i> . 2022 Nov 24;22(1):442. doi: 10.1186/s12890-022-02181-x. PMID: 36434574; PMCID: PMC9700899.	No intervention: Bronchoscopy.
179.	Žemaitis M, Musteikienė G, Miliuskas S, Pranys D, Sakalauskas R. Diagnostic Yield of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Cytological Smears and Cell Blocks: A Single-Institution	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.

	Experience. <i>Medicina (Kaunas)</i> . 2018 Apr 18;54(2):19. doi: 10.3390/medicina54020019. PMID: 30344250; PMCID: PMC6037240.	
180.	Zeppa P, Barra E, Napolitano V, Cozzolino I, Troncone G, Picardi M, De Renzo A, Mainenti PP, Vetrani A, Palombini L. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in lymph nodal and mediastinal lesions: a multicenter experience. <i>Diagn Cytopathol</i> . 2011 Oct;39(10):723-9. doi: 10.1002/dc.21450. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20960473.	No participants: less than 70 % with NSCLC
181.	Zhao H, Wang J, Zhou ZL, Li Y, Bu L, Yang F, Sui XZ, Chen KZ, Li X, Liu J, Li JF, Jiang GC. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal lesions. <i>Chin Med J (Engl)</i> . 2011 Dec;124(23):3988-92. PMID: 22340329.	No participants: patients with isolated mediastinal lesions without lung abnormalities.
182.	Zhu J, Zhang HP, Ni J, Gu Y, Wu CY, Song J, Ji XB, Lu HW, Wei P, Zhou CC, Xu JF. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing mediastinal lymphadenectasis: a cohort study from a single center. <i>Clin Respir J</i> . 2017 Mar;11(2):159-167. doi: 10.1111/crj.12317. Epub 2015 May 28. PMID: 25918974.	No participants: less than 70 % with NSCLC
183.	Zielinski M, Szlubowski A, Kołodziej M, Orzechowski S, Laczynska E, Pankowski J, Jakubiak M, Obrochta A. Comparison of endobronchial ultrasound and/or endoesophageal ultrasound with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy for staging and restaging of non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2013 May;8(5):630-6. doi: 10.1097/JTO.0b013e318287c0ce. PMID: 23584295.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.

Allegato 2. Tabella caratteristiche degli studi inclusi – PICO 2

Study ID	study design	type of endosonography	n participants	mean age	NSCLC type	examinations performed before endosonography	reference standard	nodes stations	outcome measures
Block 2010 Ann Thorac Surg	retrospective chart review.	EBUS-FNA	93 patients with known or suspected lung cancer.	NR	NSCLC 100%	CT, PET, PET-CT	none	Systematic sampling. Biopsies were taken first from contralateral (N3) mediastinal lymph nodes, followed by ipsilateral (N2) and then hilar (N1) lymph nodes	Detection rate Of the 90 patients with mediastinal lymph nodes (N2 or N3) sampled, 25 had a positive biopsy. 60% of mediastinal disease was detected with the first station sampled, sampling of 4 stations was required to detect mediastinal disease in all 25 patients. Mediastinal sampling was negative in 65 patients; 67.7% of patients had at least 3 stations sampled. 47/65 patients went on to resection and 6 had mediastinal

Linee Guida inter-societarie sulla stadiazione ecoendoscopica del mediastino nel NSCLC

									disease at surgery. 5/6 patients had 3 stations sampled at EBUS, and the other patient had 2 stations sampled.
Crombag 2019	prospective multicentre study	EBUS + EUS-B systematic mediastinal staging of LNs measuring ≥ 8 mm regardless of their PET/CT features) targeted approach where only FDG-avid nodes on PET/CT would be sampled and or short axis ≥ 8 mm	229 patients with an indication for mediastinal tissue verification (CT positive, FDG-avid mediastinal or hilar nodes, centrally located lung tumour, or primary tumour and lymph nodes that were not FDG avid)	67	Adenocarcinoma: 34% Squamous: 38% NSCLC-NOS: 9% other NSCLC : 1% neuroendocrine tumors: 8% suspected lung cancer: 3% benign lesion: 6%	PET-CT	surgical verification or clinical and radiological follow-up after negative endosonography	systematic: at least 4L,4R, 7,10R, 10L, 11R, 11L	targeted EBUS: sensitivity: 73% (95%CI 63-81) NPV: 81% (95%CI 74-87) Systematic EBUS: sensitivity: 77% (95%CI 67-88) NPV: 84% (95%CI 76-89)
Sanz-Santos 2018	retrospective chart review	EBUS-TBNA Systematic EBUS-TBNA: all mediastinal and hilar lymph nodes, including nodal sampling of suspected nodes (based on PET, CT and/or EBUS) and	107 patients with known or suspected NSCLC	66	squamous cells carcinoma: 43.9% adenocarcinoma: 33.7% Large cell carcinoma: 0.9% other NSCLC: 21.5%	PET-CT	surgical resection, mediastinoscopy	The benefits of systematic EBUS-TBNA staging compared to targeted EBUS-TBNA staging (a hypothetical scenario where only	Systematic: sensitivity: 94% Specificity: 100% NPV: 90% PPV: 100% Comparison with targeted: Systematic staging provided




		routine sampling of station 4R, 4L and 7 (if short axis .8 mm) vs Targeted EBUS-TBNA: suspected mediastinal and/or hilar lymph nodes based on PET-CT findings (FDG avid or short axis. 10 mm).						FDG-avid nodes would be sampled) were estimated by measuring: 1) The number of patients with N3 disease unnoticed on PET/CT and diagnosed by systematic EBUSTBNA staging; and 2) The number of patients with N2 disease in non-FDG-avid stations diagnosed by systematic EBUS-TBNA staging	additional important clinical information compared to targeted staging in 14 cases (13%), all of which were upstaged. The 3 cases staged as N3 by systematic EBUS-TBNA would have remained undetected. Of 18 patients with tumours staged as N2b by systematic EBUS-TBNA, 11 (61%) presented N2a involvement on PET/CT and therefore would have been staged as N2a in a targeted EBUS-TBNA procedure
Steinfeld 2024	prospective, international, multicentre, single-arm, international study	EBUS-TBNA visual examination of mediastinal lymph node stations 2R, 2L, 4R, 4L, and 7	155 participants with locally advanced or unresectable NSCLC . disease, based	68.4	Adenocarcinoma: 54% Large cell carcinoma: 4% Squamous cell carcinoma:35% NSCLC not otherwise specified: 7%	PET-CT	Surgical lymph node staging	2R, 2L, 4R, 4L, and 7 required in all cases; any visible lymph node 6 mm or 18 larger in these stations was sampled,	EBUS and PET discordant findings: 57 (37% [95% CI 29–44]) participants. PET-occult lymph node

		required in all cases; any visible lymph node 6 mm or 18 larger in these stations was sampled, commencing at the highest echelon mediastinal lymph node visualised (ie, N3) and proceeding more proximally	on CT and PET findings, 4 patients with cN0, 12 with cN1, 112 with cN2, 27 with cN3					commencing at the highest echelon mediastinal lymph node visualised (ie, N3) and proceeding more proximally	metastases: 18 (12% [95% CI 7–17]) participants. Change in therapeutic management: 18 (100%)
Sullivan 2023	prospective, controlled, noninferiority crossover trial comparing the incidence of MNM in TS versus SS	EBUS-TBNA	91 patients with suspected or confirmed NSCLC (based on CT/PET) with tumor diameter >2 cm or central tumor of any diameter; and cN0-cN1 as indicated by CT -PET scans.	71 (SD 9) years	Adenocarcinoma: 43.8% Squamous: 34.3% SCLC: 6.8% Large cell: 4.1% Adenosquamous: 5.5% Other: 5.5%	PET-CT	Pathological results	Targeted sampling (TS); Nodal stations 4R, 4L, and 7 were assessed and assigned a CLNS. Triple-normal LNs (short-axis diameter<10 mm and standardized uptake value<2.5 and CLNS ≤1 were not biopsied, whereas all other LNs were biopsied.	Missed Nodal Metastasis TS: 6/256 (2.34%) lymph nodes sampled in 4 patients SS:2/256 (0.78%) lymph nodes sampled Absolute difference: 1.56% (95%CI -0.003% to 4.1%) Change in management: 3/4 (75%)

								<p>Systematic sampling (SS): nodal stations 4R, 4L, and 7 were all systematically biopsied, in addition to any other LNs that were indicated for biopsy based on imaging.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Valutazione della qualità

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Block 2010 Ann Thorac Surg	+	+	-	-	+	+	+
Crombag 2019	+	+	+	?	-	+	+
Sanz-Santos 2018	-	+	+	-	+	+	+
Steinfeld 2024	+	+	+	-	-	+	+
Sullivan 2023	?	+	+	+	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	---

Allegato 3 – PICO 2

Dai 186 documenti potenzialmente rilevanti sono stati inoltre considerati gli studi che riportavano i valori di sensibilità, specificità e detection rate (numero di veri positivi o numero di risultati corretti sul totale dei campioni) per singola stazione linfonodale e in cui i pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto erano almeno il 70% (si veda Flow diagram e tabella Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).

In totale sono stati inclusi 12 studi con un totale di 2293 partecipanti (Cerfolio 2010; Cetinkaya 2011; Cornwell 2013; De Dominicis 2015; Ernst 2008; Herth 2006; Herth 2010; Jhun 2012; Liberman 2014; Sun 2010; Um 2015; Wi 2022) (si veda tabella Caratteristiche degli studi inclusi).

Due studi (Herth 2006, Sun 2010) avevano una percentuale di pazienti senza NSCLC del 26% e 18%, rispettivamente. Quattro studi (Cerfolio 2010, Cornwell 2013, Ernst 2008, Wi2002) avevano una percentuale di pazienti senza NSCLC fino al 15%. L'età media dei pazienti era compresa fra 57.6 e i 65.8 anni. Tre studi non riportavano il dato.

Le stazioni per cui sono disponibili i dati di sensibilità e specificità sono: 2R, 2L, 4R, 4L, 5, 7, 10R, 10L, 11R, 11L, 11Ri, 11Rs, 12R, 12L

Le stazioni per le quali sono disponibili i dati di diagnostic yield (% di risultati corretti) sono: 2R,2L, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L.

Le stazioni per le quali sono disponibili i dati di diagnostic yield (% di risultati positivi) sono: 2R,4R, 4L, 5, 7, 8, 10R, 10L, 11R, 11L.

Sono state inoltre estratte da questi studi informazioni relative alla dimensione minima dei linfonodi campionati come definiti nelle sezioni metodi e la dimensione media o mediana dei linfonodi effettivamente campionati. Solo quattro studi definiscono i criteri adottati per la scelta dei linfonodi da campionare: asse più corto di almeno 5 mm in uno studio, fra 5 e 10 mm in un altro studio, tutti i linfonodi visualizzati in un terzo studio, e solo quelli identificati alla CT come linfonodi ingranditi (≥ 10 mm) nel quarto studio; la dimensione media dei linfonodi effettivamente campionati è riportata in 6 studi e varia da 7.9 a 17 mm; la dimensione mediana è riportata in 3 studi e varia da 9 a 11 mm, come da tabella sottostante.

Referenze studi inclusi

- Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest*. 2006 Dec;130(6):1791-5. doi: 10.1378/chest.130.6.1791. PMID: 17166998.
- Cetinkaya E, Seyhan EC, Ozgul A, Gencoglu A, Ozgul G, Cam E, Kamiloglu E. Efficacy of convex probe endobronchial ultrasound (CP-EBUS) assisted transbronchial needle aspiration for mediastinal staging in non-small cell lung cancer cases with mediastinal lymphadenopathy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17(3):236-42. doi: 10.5761/atcs.oa.10.01659. PMID: 21697783.
- Cornwell LD, Bakaeen FG, Lan CK, Omer S, Preventza O, Pickrell B, Nguyen A, Casal RF. Endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration biopsy for preoperative nodal staging of lung cancer in a veteran population. *JAMA Surg*. 2013 Nov;148(11):1024-9. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3776. PMID: 24048268.
- De Dominicis F, Fourdrain A, Iquille J, Toublanc B, François G, Basille D, Monconduit J, Merlusca G, Jounieaux V, Andrejak C, Berna P. Résultats des ponctions ganglionnaires transbronchiques sous contrôle d'une écho-endoscopie bronchique: importance de la prévalence [Results of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in lung cancer: importance of the lymph node involvement prevalence]. *Rev Pneumol Clin*. 2015 Aug;71(4):217-25. French. doi: 10.1016/j.pneumo.2014.11.007. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25727662.
- Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol*. 2008 Jun;3(6):577-82. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181753b5e. PMID: 18520794.
- Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilman P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J*. 2006 Nov;28(5):910-4. doi: 10.1183/09031936.06.00124905. Epub 2006 Jun 28. PMID: 16807262.
- Herth FJ, 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 Oct;138(4):790-4. doi: 10.1378/chest.09-2149. Epub 2010 Feb 12. PMID: 20154073.

Jhun BW, Park HY, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Han J, Um SW. Nodal stations and diagnostic performances of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci.* 2012 Jan;27(1):46-51. doi: 10.3346/jkms.2012.27.1.46. Epub 2011 Dec 19. PMID: 22219613; PMCID: PMC3247774.

Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Chest.* 2014 Aug;146(2):389-397. doi: 10.1378/chest.13-2349. PMID: 24603902.

Sun J, Zhang J, Zhao H, Shen J, Gu A, Han B. Role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchogenic carcinoma: Experience of a single institution in China. *Thorac Cancer.* 2010 May;1(1):28-34. doi: 10.1111/j.1759-7714.2010.00010.x. PMID: 27755785.

Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, Choi YS, Shim YM, Ahn MJ, Park K, Ahn YC, Choi JY, Lee KS, Suh GY, Chung MP, Kwon OJ, Kim J, Kim H. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Feb;10(2):331-7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000388. PMID: 25611227.

Wi S, Kim BG, Shin SH, Jhun BW, Yoo H, Jeong BH, Lee K, Kim H, Kwon OJ, Han J, Kim J, Um SW. Clinical utility of EBUS-TBNA of hilar, interlobar, and lobar lymph nodes in patients with primary lung cancer. *Thorac Cancer.* 2022 Sep;13(17):2507-2514. doi: 10.1111/1759-7714.14587. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35859356; PMCID: PMC9436691.

Caratteristiche dei linfonodi campionati con endosonografia (EBUS-TBNA/EUS-FNA) in pazienti con cN1-N2

Study	type of endosonography	ROSE yes/no	minimum size of LFs at inclusion criteria (short axis)	mean (DS) LNs size of LNs sample (short axis)	median (range) LNs size of LNs sample (short axis)
Cerfolio 2010	EBUS-TBNA, EUS-FNA	NR	NR	NR	NR
Cetinkaya 2011	EBUS TBNA	No	NR	15 ± 7.2 mm	
Cornwell 2013	EBUS-TBNA	yes	5 mm	8.7 ± 3.8 mm	

De Dominicis 2015	EBUS-TBNA	NR	NR	NR	NR
Ernst 2008	EBUS-TBNA	no	Only pathologically enlarged lymph nodes identified on CT scans (≥ 10 mm) were biopsied)	15 ± 2.6 mm	
Herth 2008	EBUS-TBNA	no	5-10 mm	7.9 ± 0.7 mm	range 5 - 10 mm
Herth 2010	EUS-FNA EBUS-TBNA, combined EUS+EBUS	no	NR	17 ± 4.2 mm	range 8-22 mm
Jhun 2012	EBUS-TBNA	no	NR		11 mm range 4-51 mm
Lieberman 2014	EBUS-TBNA, EUS FNA combined EBUS-EUS received by all patients	NR	NR	EBUS: 9 ± 4.6 mm EUS: 8.3 ± 4 mm	
Sun 2010	EBUS-TBNA	no	NR	NR	NR
Um 2015	EBUS-TBNA	no	NR		9 mm
Wi 2022	EBUS-TBNA	no	any visualized		11.4 mm range 8-14 mm

NR: Not reported

Dovrebbe la stazione 2L essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting:

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità del singolo studio:0.01 (95% CI: 0.01 a 0.71)|Specificità del singolo studio:1.00 (95% CI: 0.66 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove di evidenza(GRADE)
	Prevalenza30% Tipicamente visto in	Prevalenza70% Tipicamente visto in	Prevalenza95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	0 (0 a 21)	1 (1 a 50)	1 (1 a 68)	12 (1)	⊕○○○ Molto bassa ^a
Falsi negativi	30 (9 a 30)	69 (20 a 69)	95 (28 a 95)		
Veri negativi	70 (46 a 70)	30 (20 a 30)	4 (3 a 4)	12 (1)	⊕○○○ Molto bassa ^a
Falsi positivi	0 (0 a 24)	0 (0 a 10)	0 (0 a 1)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di 3 livelli per imprecisione: CI dei valori assoluti estremamente ampi.

Dovrebbe la stazione 2R essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting:

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità aggregata:0.60 (95% CI: 0.48 a 0.85) |Specificità aggregata:0.99 (95% CI: 0.93 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove di evidenza(GRADE)
	Prevalenza30% Tipicamente visto in	Prevalenza70% Tipicamente visto in	Prevalenza95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	21 (14 a 26)	48 (34 a 60)	66 (46 a 81)	90 (3)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}
Falsi negativi	9 (4 a 16)	22 (10 a 36)	30 (15 a 50)		
Veri negativi	69 (65 a 70)	30 (28 a 30)	4 (4 a 4)	90 (3)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi positivi	1 (0 a 5)	0 (0 a 2)	0 (0 a 0)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias: uno studio ad alto rischio per selezione dei pazienti, e per flow and timing, 1 studio a rischio non chiaro per selezione dei pazienti, 2 studi a rischio non chiaro per flow and timing

b. Abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2= 73.4%

c. Ampi CI dei valori assoluti

Dovrebbe la stazione 4L essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto ?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto.

Setting:

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità aggregata:0.74 (95% CI: 0.61 a 0.84)|Specificità aggregata:1.00 (95% CI: 0.97 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove di evidenza(GRADE)
	Prevalenza30% Tipicamente visto in	Prevalenza70% Tipicamente visto in	Prevalenza95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	22 (18 a 25)	52 (43 a 59)	71 (58 a 80)	197 (4)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
Falsi negativi	8 (5 a 12)	18 (11 a 27)	25 (16 a 38)		
Veri negativi	70 (68 a 70)	30 (29 a 30)	4 (4 a 4)	197 (4)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi positivi	0 (0 a 2)	0 (0 a 1)	0 (0 a 0)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias: 1 studio ad alto rischio per selezione dei pazienti, 2 studi ad alto rischio per flow and timing, 1 a rischio non chiaro per selezione dei pazienti, 2 a rischio non chiaro per flow and timing

b. Ampi CI degli effetti assoluti

Dovrebbe la stazione 4R essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto ?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto.

Setting:

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità aggregata:0.83 (95% CI: 0.75 a 0.89)|Specificità aggregata:0.99 (95% CI: 0.96 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove di evidenza(GRADE)
	Prevalenza30% Tipicamente visto in	Prevalenza70% Tipicamente visto in	Prevalenza95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	25 (22 a 27)	58 (52 a 62)	79 (72 a 85)	291 (4)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
Falsi negativi	5 (3 a 8)	12 (8 a 18)	17 (11 a 24)		
Veri negativi	69 (67 a 70)	30 (29 a 30)	4 (4 a 4)	291 (4)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi positivi	1 (0 a 3)	0 (0 a 1)	0 (0 a 0)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias: 1 studio ad alto rischio per selezione dei pazienti, 2 studi ad alto rischio per flow and timing, 1 a rischio non chiaro per selezione dei pazienti, 2 a rischio non chiaro per flow and timing

b. Ampi CI degli effetti assoluti

Dovrebbe la stazione 5 - EBUS essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto ?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting:

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità del singolo studio:0.38 (95% CI: 0.09 a 0.76)|Specificità del singolo studio:1.00 (95% CI: 0.85 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove di evidenza(GRADE)
	Prevalenza30% Tipicamente visto in	Prevalenza70% Tipicamente visto in	Prevalenza95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	11 (3 a 23)	27 (6 a 53)	36 (9 a 73)	31 (1)	⊕○○○ Molto bassa*
Falsi negativi	19 (7 a 27)	43 (17 a 64)	60 (23 a 87)		
Veri negativi	70 (60 a 70)	30 (26 a 30)	4 (4 a 4)	31 (1)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Falsi positivi	0 (0 a 10)	0 (0 a 4)	0 (0 a 0)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. abbassato di 3 livelli per imprecisione: CI delle stime assolute estremamente ampi

Dovrebbe la stazione 5 - EUS essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto ?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting:

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità del singolo studio:0.45 (95% CI: 0.17 a 0.77)|Specificità del singolo studio:1.00 (95% CI: 0.88 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove di evidenza(GRADE)
	Prevalenza30% Tipicamente visto in	Prevalenza70% Tipicamente visto in	Prevalenza95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	14 (5 a 23)	32 (12 a 54)	43 (16 a 74)	40 (1)	⊕⊕○○ Bassa*
Falsi negativi	16 (7 a 25)	38 (16 a 58)	53 (22 a 80)		
Veri negativi	70 (62 a 70)	30 (26 a 30)	4 (4 a 4)	40 (1)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Falsi positivi	0 (0 a 8)	0 (0 a 4)	0 (0 a 0)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di 2 livelli per imprecisione|CI delle stime assolute molto ampi

Dovrebbe la stazione 7 essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità aggregata:0.85 (95% CI: 0.78 a 0.90)|Specificità aggregata:0.99 (95% CI: 0.96 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certezza delle prove di evidenza (GRADE)
	Prevalenza30% Tipicamente visto in	Prevalenza70% Tipicamente visto in	Prevalenza95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	26 (23 a 27)	60 (55 a 63)	81 (75 a 86)	317 (4)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi negativi	4 (3 a 7)	10 (7 a 15)	15 (10 a 21)		
Veri negativi	69 (67 a 70)	30 (29 a 30)	4 (4 a 4)	317 (4)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi positivi	1 (0 a 3)	0 (0 a 1)	0 (0 a 0)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias: 1 studio ad alto rischio per selezione dei pazienti, 2 studi ad alto rischio per flow and timing, 1 a rischio non chiaro per selezione dei pazienti, 2 a rischio non chiaro per flow and timing

Dovrebbe la stazione 10L essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto ?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità aggregata:0.93 (95% CI: 0.73 a 0.99)|Specificità aggregata:0.95 (95% CI: 0.62 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certezza delle prove di evidenza(GRADE)
	Prevalenza30% Tipicamente visto in	Prevalenza70% Tipicamente visto in	Prevalenza95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	28 (22 a 30)	65 (51 a 69)	89 (70 a 95)	30 (3)	⊕⊕○○ Bassa ^{a, b}
Falsi negativi	2 (0 a 6)	5 (1 a 19)	7 (1 a 26)		
Veri negativi	66 (43 a 70)	29 (19 a 30)	4 (3 a 4)	30 (3)	⊕⊕○○ Bassa ^{a, b}
Falsi positivi	4 (0 a 27)	1 (0 a 11)	0 (0 a 1)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias: 2 studi ad alto rischio per selezione dei pazienti e per flow and timing, 1 studio a rischio non chiaro per selezione dei pazienti e flow and timing

b. Abbassato di un livello per imprecisione: CI delle stime assolute ampi

Dovrebbe la stazione 10R essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting:

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità aggregata: 0.90 (95% CI: 0.72 a 0.98) | Specificità aggregata: 0.97 (95% CI: 0.74 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certezza delle prove di evidenza (GRADE)
	Prevalenza 30% Tipicamente visto in	Prevalenza 70% Tipicamente visto in	Prevalenza 95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	27 (22 a 29)	63 (50 a 69)	86 (69 a 94)	40 (3)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
Falsi negativi	3 (1 a 6)	7 (1 a 20)	10 (2 a 27)		
Veri negativi	68 (52 a 70)	29 (22 a 30)	4 (3 a 4)	40 (3)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
Falsi positivi	2 (0 a 18)	1 (0 a 8)	0 (0 a 1)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias: 2 studi ad alto rischio per selezione dei pazienti e per flow and timing, 1 studio a rischio non chiaro per selezione dei pazienti e flow and timing

b. Abbassato di un livello per imprecisione: CI delle stime assolute ampi

Dovrebbe la stazione 11L essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting:

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità aggregata: 0.94 (95% CI: 0.90 a 0.97) | Specificità aggregata: 1.00 (95% CI: 0.97 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certezza delle prove di evidenza (GRADE)
	Prevalenza 30% Tipicamente visto in	Prevalenza 70% Tipicamente visto in	Prevalenza 95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	28 (27 a 29)	66 (63 a 68)	90 (86 a 93)	356 (3)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
Falsi negativi	2 (1 a 3)	4 (2 a 7)	6 (3 a 10)		
Veri negativi	70 (68 a 70)	30 (29 a 30)	4 (4 a 4)	356 (3)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi positivi	0 (0 a 2)	0 (0 a 1)	0 (0 a 0)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias: 2 studi ad alto rischio per selezione dei pazienti e per flow and timing, 1 studio a rischio non chiaro per selezione dei pazienti e flow and timing

b. Abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2 77,7%

Dovrebbe la stazione 11R essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto ?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting:

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità aggregata: 0.62 (95% CI: 0.57 a 0.66) | Specificità aggregata: 0.79 (95% CI: 0.66 a 0.88)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove di evidenza (GRADE)
	Prevalenza 30% Tipicamente visto in	Prevalenza 70% Tipicamente visto in	Prevalenza 95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	19 (17 a 20)	43 (40 a 46)	59 (54 a 63)	581 (4)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
Falsi negativi	11 (10 a 13)	27 (24 a 30)	37 (33 a 42)		
Veri negativi	55 (46 a 62)	24 (20 a 26)	3 (3 a 4)	581 (4)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c,d}
Falsi positivi	15 (8 a 24)	6 (4 a 10)	1 (0 a 1)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias: 2 studi ad alto rischio per selezione dei pazienti e per flow and timing, 1 studio a rischio non chiaro per selezione dei pazienti e flow and timing

b. Abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: 12.79.3%

c. Abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: 12.95.3%

d. Abbassato di un livello per imprecisione: CI delle stime assolute ampi

Dovrebbe la stazione 11Ri essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto ?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting:

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità del singolo studio: 1.00 (95% CI: 0.97 a 1.00) | Specificità del singolo studio: 0.94 (95% CI: 0.86 a 0.98)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove di evidenza (GRADE)
	Prevalenza 30% Tipicamente visto in	Prevalenza 70% Tipicamente visto in	Prevalenza 95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	30 (29 a 30)	70 (68 a 70)	96 (93 a 96)	195 (1)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi negativi	0 (0 a 1)	0 (0 a 2)	0 (0 a 3)		
Veri negativi	66 (60 a 69)	28 (26 a 29)	4 (4 a 4)	195 (1)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi positivi	4 (1 a 10)	2 (1 a 4)	0 (0 a 0)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias: alto rischio di selezione dei pazienti e flow and timing

Dovrebbe la stazione 11Rs essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto ?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting:

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità del singolo studio: 1.00 (95% CI: 0.98 a 1.00)|Specificità del singolo studio: 0.94 (95% CI: 0.88 a 0.97)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certezza delle prove di evidenza(GRADE)
	Prevalenza30% Tipicamente visto in	Prevalenza70% Tipicamente visto in	Prevalenza95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	30 (29 a 30)	70 (69 a 70)	96 (94 a 96)	322 (1)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi negativi	0 (0 a 1)	0 (0 a 1)	0 (0 a 2)		
Veri negativi	66 (62 a 68)	28 (26 a 29)	4 (4 a 4)	322 (1)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi positivi	4 (2 a 8)	2 (1 a 4)	0 (0 a 0)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias: alto rischio di selezione dei pazienti e flow and timing

Dovrebbe la stazione 12L essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto ?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting:

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità del singolo studio: 1.00 (95% CI: 0.69 a 1.00)|Specificità del singolo studio: - (95% CI: - a -)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certezza delle prove di evidenza(GRADE)
	Prevalenza30% Tipicamente visto in	Prevalenza70% Tipicamente visto in	Prevalenza95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	30 (21 a 30)	70 (48 a 70)	96 (66 a 96)	10 (1)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Falsi negativi	0 (0 a 9)	0 (0 a 22)	0 (0 a 30)		
Veri negativi	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	10 (1)	-
Falsi positivi	70 (70 a 70)	30 (30 a 30)	4 (4 a 4)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias: alto rischio di selezione dei pazienti e flow and timing

b. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: CI molto ampi

Dovrebbe la stazione 12R essere utilizzato per diagnosticare metastasi linfonodali in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto ?

Paziente o popolazione: pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto

Setting

New test: [test di confronto] |Cut-off value:

Sensibilità aggregata: 1.00 (95% CI: 0.59 a 1.00) | Specificità aggregata: -- (95% CI: -- a --)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove di evidenza (GRADE)
	Prevalenza 30% Tipicamente visto in	Prevalenza 70% Tipicamente visto in	Prevalenza 95.6% Tipicamente visto in		
Veri positivi	30 (18 a 30)	70 (41 a 70)	96 (56 a 96)	7 (1)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Falsi negativi	0 (0 a 12)	0 (0 a 29)	0 (0 a 40)		
Veri negativi	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	7 (1)	— ^b
Falsi positivi	70 (70 a 70)	30 (30 a 30)	4 (4 a 4)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per rischio di bias: alto rischio di selezione dei pazienti e flow and timing

b. Abbassato di 2 livelli per imprecisione: CI delle stime assolute molto ampi

Esiti	Impatto	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Diagnostic yield- % correct 2R EBUS	% diagnosi corrette: 96% (CI 96% 87-100); partecipanti: 68	(3 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Diagnostic yield % positive 2R EBUS	% diagnosi positive: 25% (95%CI 0.5-49); partecipanti: 129	(5 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}
Diagnostic yield- % correct 2L EBUS	% diagnosi corrette: 94% (95%CI 85-99); partecipanti: 60	(3 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^b
Diagnostic yield- % correct 4R EBUS	% diagnosi corrette: 92% (95%CI 86-97); partecipanti: 133	(3 studi osservazionali)	⊕⊕⊕○ Moderata
Diagnostic yield % positive 4R EBUS	% diagnosi positive: 40% (95%CI 15-68); partecipanti: 431	(6 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{d,e}
Diagnostic yield- % correct 4L EBUS	% diagnosi corrette: 93% (95%CI 82-99); partecipanti: 118	(3 studi osservazionali)	⊕⊕⊕○ Moderata
Diagnostic yield % positive 4L EBUS	% diagnosi corrette: 31% (95%CI 11-57); partecipanti: 291	(6 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{e,f}
Diagnostic yield % positive 5 EUS	% diagnosi positive: 16% (95%CI 10-23); partecipanti: 128	(2 studi osservazionali)	⊕⊕○○ Bassa

Esiti	Impatto	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
Diagnostic yield % positive 5 EBUS	% diagnosi positive: 10% (95%CI 0.2-26); partecipanti: 31	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^g
Diagnostic yield- % correct 7 EBUS	% diagnosi corrette: 97% (95%CI 94-99); partecipanti: 202	(3 studi osservazionali)	⊕⊕⊕○ Moderata
Diagnostic yield % positive 7 EBUS	% diagnosi positive: 39% (95%CI 16-69); partecipanti: 503	(6 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{e,h}
Diagnostic yield %correct 7 EUS	% diagnosi corrette: 100% (95%CI 90-100); partecipanti: 34	(1 studio osservazionale)	⊕⊕⊕○ Moderata
Diagnostic yield % positive 7 EUS	% diagnosi positive: 17% (95%CI 10-27); partecipanti: 82	(1 studio osservazionale)	⊕⊕○○ Bassa
Diagnostic yield % positive 8 EUS	% diagnosi positive: 17% (95%CI 0.8-31); partecipanti: 46	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ⁱ
Diagnostic yield- % correct 10R EBUS	% diagnosi corrette: 95% (95%CI 87-100); partecipanti: 51	(2 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^b
Diagnostic yield % positive 10 R EBUS	% diagnosi positive: 41% (95%CI 0.7-79); partecipanti: 53	(4 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{e,j,k}
Diagnostic yield- % correct 10L EBUS	% diagnosi corrette: 97% (95%CI 90-100); partecipanti: 56	(2 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^b
Diagnostic yield % positive 10 L EBUS	% diagnosi positive: 51% (95%CI 11-90); partecipanti: 37	(4 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{e,j,l}
Diagnostic yield- % correct 11L EBUS	% diagnosi corrette: 85% (95%CI 68-95); partecipanti: 33	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^{b,m}
Diagnostic yield % positive 11 L EBUS	% diagnosi positive: 20% (95%CI 0.0-56); partecipanti: 63	(3 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{c,n}
Diagnostic yield- % correct 11R EBUS	% diagnosi corrette: 90% (95%CI 76-97); partecipanti: 40	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^b
Diagnostic yield % positive 11 R EBUS	% diagnosi positive: 42% (95%CI 20-64); partecipanti: 585	(5 studi osservazionali)	⊕○○○ Molto bassa ^{e,j,o}
Diagnostic yield % positive 11 Ri EBUS	% diagnosi positive: 64% (95%CI 57-71); partecipanti: 195	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^p
Diagnostic yield % positive 11 Rs EBUS	% diagnosi positive: 56% (95%CI 51-62); partecipanti: 322	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ Molto bassa ^p

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).
CI: Confidence interval

Esiti				Impatto				Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)						
La	valutazione	delle	qualità	delle	prove	secondo	il	GRADE	Working	Group					
Qualità	Alta:	Siamo	molto	fiduciosi	che	l'effetto	reale	vicino	a	quello	del'effetto	stimato			
Qualità	Moderata:	Siamo	moderatamente	fiduciosi	nella stima	effetto: l'effetto	reale può	essere vicino	all'effetto	stimato, ma	esiste la possibilità	che sia	sostanzialmente	diverso	
Qualità	Bassa:	la	nostra	fiducia	nella	stima	effetto è	limitata:	l'effetto	reale può	essere	sostanzialmente	diverso	dall'effetto	stimato
Qualità	Molto Bassa:	Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.													

Spiegazioni

- a. Abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2: 78.2%
- b. Abbassato di un livello per mancanza di generalizzabilità: lo studio che pesa di più ha solo il 73% dei pazizzabilità
- c. Abbassato di un livello per imprecisione: CI ampi
- d. Abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità I2: 96.99%
- e. Abbassato di un livello per imprecisione. CI ampi
- f. Abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2: 94.05%
- g. Abbassato di un livello per imprecisione: 31 partecipanti, CI ampi
- h. Abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2: 97.69%
- i. Abbassato di un livello per imprecisione: 46 partecipanti, CI ampi
- j. Abbassato di un livello per rischio di bias: 2 studi (peso 45%) ad alto rischio di selezione dei pazienti e flow and timing
- k. Abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2: 73.32%
- l. Abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2: 74.88%
- m. Abbassato di un livello per imprecisione: 33 partecipanti. 95%CI ampi
- n. Abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2: 80.3%
- o. Abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2: 94.37%
- p. Abbassato di un livello per rischio di bias: studio ad alto rischio per selezione dei pazienti e flow and timing

Tabella Caratteristiche studi inclusi

	Study ID	study design	type of endosonography	n participants	mean age	NSCLC type	examinations performed before endosonography	reference standard	nodes stations	outcome measures
1.	Cerfolio 2010	retrospective chart review.	EBUS-TBNA, EUS-FNA	patients with NSCLC n:72 received EBUS n: 79 received EUS	65.8	Adenocarcinoma: 31% Squamous: 46% NSCLC-NOS: 13% other: 10.1%	CT, PET-CT	histology at FNA for positives mediastinoscopy or surgery for negatives	EBUS: 2R,4R,4L,5,7 EUS: 4L,4R,5,7,8,9	useful data only for station n 5
2.	Cetinkaya 2011	prospective study	EBUS TBNA	52 with NSCLC	59.9	Adenocarcinoma: 52.5% Squamous: 27.5% other: 20%	Thoracic CT, PET-CT, Pulmonary Function Tests, Brain MRI	histology at FNA for positives invasive procedures for negatives	2R,4R,2L,4L,7,	diagnostic yield n of positive/total sample
3.	Cornwell 2013	retrospective chart review	EBUS-TBNA	62 patients with lung cancer considered for surgical resection	60	Adenocarcinoma: 46.8% Squamous: 45.2% other: 8.1%	PET-CT	lobectomy, with complete mediastinal and hilar lymph node dissection, for N0 and N1	2R,4R,2L,4L,7,10R, 10L, 11R ,11L,	NPV of EBUS-TBNA nodal biopsies for diagnosing N1 and N2 disease.
4.	De Dominicis 2015	retrospective chart review	EBUS-TBNA	92 patients with proven NSCLC 52: "staging group": to assess N2 and potentially operable 40: "histologic assessment" only group: inoperable patients	NR	NSCLC 100%	NR	final histological diagnosis (not reported how achieved)	4R, 4L,7, 10,11	sensitivity and specificity for each station
5.	Ernst 2008	prospective study	EBUS-TBNA	66 patients with suspected NSCLC	NR	NSCLC: 86.4% SCLC: 0.15% benign lesion:11% lymphoma: 0.15%	PET, CT	surgical resection for all patients but the five cases (1 lymphoma and 3 benign lesions)	2R, 2L, 4R, 4L,7,	diagnostic yield Diagnostic yields incorporated both true positive and true negative results.

6.	Herth 2006	prospective study	EBUS-TBNA	502 patients with enlarged lymph nodes of unknown origin and lung cancer staging,	NR	squamous cells carcinoma: 29.5% adenocarcinoma : 31% Large cell carcinoma: 11.1% NSCLC-NOS: 2% SCLC: 24.5% Benign: 1.8%	RX, CT	surgery, follow up and EBUS TBNA results	2R, 2L, 3, 4R, 4L,7,10R, 10L. 11R, 11L	diagnostic yield Diagnostic yields incorporated both true positive and true negative results
7.	Herth 2010	prospective study	EUS-FNA EBUS-TBNA, combined EUS+EBUS	139 patients with NSCLC	57.6	NSCLC 100%	CT, PET	open thoracotomy, thoracoscopy, or clinical follow-up over 6 to 12 months	2R, 2L, 3, 4R, 4L,7,10R, 10L	results reported separately for EBUS-TBNA, EUS-FNA diagnostic yield: n of correct diagnosis reported (VP+VN)
8.	Jhun 2012	retrospective chart review	EBUS-TBNA	151 patients with NSCLC	65	squamous cells carcinoma: 47% adenocarcinoma : 43% Large cell carcinoma: 4% NSCLC-NOS: 6%	CT, PET-CT	mediastinoscopy or lymph node dissection for negatives	1R, 2R, 3P, 4R,4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L	sensitivity and specificity for each station
9.	Liberman 2014	prospective study	EBUS-TBNA, EUS FNA combined EBUS-EUS received by all patients	166 patients with NSCLC	64	squamous cells carcinoma: 27.2% adenocarcinoma: 49.1% Large cell carcinoma: 5.3% other NSCLC: 6.1% carcinoid: 3.5% small cell carcinoma: 0.9 benign: 6.1%	CT, PET	surgical mediastinal staging	2R, 2L, 4R, 4L, 7, 8 R, 8L, 9R, 9L, 10R, 10L, 11R, 11L, 12R, 12 L	diagnostic yield for EBUS TBNA, EUS FNA Diagnostic yield: proportion of positives
10.	Sun 2010	retrospective chart review	EBUS-TBNA	60 patients with lung cancer	60	squamous cells carcinoma: 26.7% adenocarcinoma: 35% small cell carcinoma: 18.3% other NSCLC: 21.5%	CT	thoracotomy, thoracoscopy, mediastinoscopy, clinical follow up	2R, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L, 12R, 12 L	Diagnostic yield: proportion of positives

11.	Um 2015	prospective study	EBUS-TBNA	127 patients with NSCLC	62	squamous cells carcinoma: 54.3% adenocarcinoma : 39.9%	CT, PET-CT	mediastinoscopy, mediastinal lymph node dissection	2R,2L,4R,4L,7	sensitivity and specificity for each station
12.	Wi 2022	retrospective chart review	EBUS-TBNA	797 patients with confirmed or suspected lung cancer and N1 or N3 disease was unclear	65	squamous cells carcinoma: 25.5% adenocarcinoma: 61.6% NSCLC-others: 3.5% SCLC: 8.4% NSCLC+SCLC:1%	CT, PET-CT	surgical confirmation, clinical follow up > 6 months	10R,10L,11Ri, 11 Rs, 11L, 12R, 12L	sensitivity and specificity for each station

Flow diagram

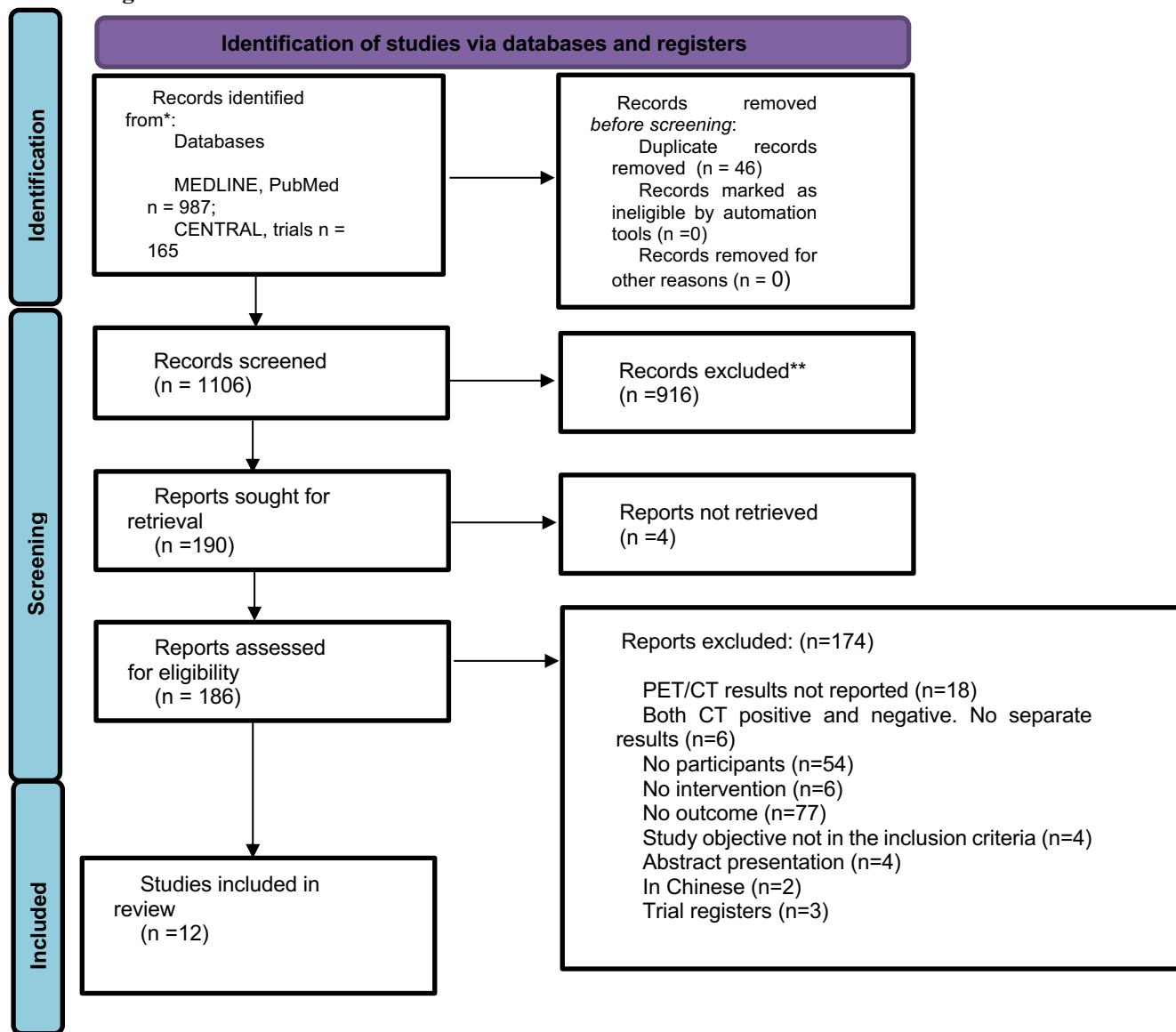


Tabella studi esclusi e ragione di esclusione

Referenza*		Ragione di esclusione
1.	Ainsworth 2022	No participants, no test (no FNA)
2.	Al-Ibraheem 2021	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
3.	Almeida 2018	No intervention: EBUS TBNA of primary intrapulmonary lesions.
4.	Andrade 2010	No participants: 34% NSCLC. PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations.
5.	Annema 2004	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
6.	Annema 2005	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
7.	Annema 2005 Lung cancer	No intervention: EUS-FNA for diagnosis of primary intrapulmonary lesions
8.	Annema 2010 Gastr End	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
9.	Annema 2010 JAMA	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
10.	Baley 2019	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
11.	Bauwens 2008	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
12.	Berania 2015	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
13.	Block 2010	Positive PET/CT; No sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
14.	Block MI. Endobronchial ultrasound for lung cancer staging: how many stations should be sampled? Ann Thorac Surg. 2010 May;89(5):1582-7.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
15.	Bolton 2013	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
16.	Bugalho 2013	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
17.	Bugalho 2013 b	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
18.	Cabral 2022	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
19.	Caddi 2005	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

20.	Carbonari 2020	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
21.	Cerfolio 2006	No participants. Negative PET/CT.
22.	Cetinkaya 2014	No participants: less than 70 % with NSCLC
23.	Chrissian 2011	No participants: low likelihood of non-small cell lung carcinoma.
24.	Chrysikos 2020	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
25.	Chung 2023	Study objective not in the inclusion criteria: to develop prediction models for mediastinal metastasis diagnosed by EBUS-TBNA
26.	Clements 2014	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
27.	Conte 2019	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station. Divide by LN >2 e < di 2 cm.
28.	Coutinhov 2017	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
29.	Craanen 2007	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
30.	Crombag LMM, Dooms C, Stigt JA, Tournoy KG, Schuurbiens OCJ, Ninaber MK, Buikhuisen WA, Hashemi SMS, Bonta PI, Korevaar DA, Annema JT. Systematic and combined endosonographic staging of lung cancer (SCORE study). Eur Respir J. 2019 Feb 7;53(2):1800800.	No sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
31.	Delattre 2011	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
32.	Dooms 2015	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
33.	Dyas 2018	No intervention: Test not in the inclusion criteria Accuracy of CT and PET, not of EBUS.
34.	Eloubeidi 2005	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
35.	Eloubeidi 2008	No participants: not NCSLC
36.	Erdogan-Durmus 2021	Study objective not in the inclusion criteria: to investigate the diagnostic value of LBC in intrathoracic lymph nodes and lung lesions sampled with EBUS-TBNA.
37.	Ernst 2009	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
38.	Feller-Kopman 2009	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
39.	Fernandez-Esparrach 2006	No participants. Negative PET/CT.

40.	Fielding 2009	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
41.	Figueiredo 2015	No participants. Negative PET/CT.
42.	Frechet 2018	No participants. Negative PET/CT.
43.	Fritscher-Ravens 2000	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
44.	Fritscher-Ravens 2003	No participants. Negative PET/CT.
45.	Fritscher-Ravens 2003 Chest	No participants. Negative PET/CT.
46.	Fuso 2015	No intervention: No test; conventional TBNA.
47.	Gao 2017	No participants. Negative PET/CT.
48.	GARCIA-OLIVE´ 2009	No participants. Negative PET/CT.
49.	GARCIA-OLIVE´ 2009 Arch Bronc	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
50.	Gilbert 2009	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
51.	Gress 1997	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
52.	Griffin 2012	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
53.	Gu 2013	In Chinese.
54.	Guarize 2018	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
55.	Guinde 2021	No participants. Negative PET/CT.
56.	Gullon 2020	No participants. Negative PET/CT.
57.	Gurioli 2012	No participants: less than 70 % with NSCLC
58.	Hakrush 2019	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
59.	Hauer 2015	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
60.	Herth 2006 Eur Resp J	No participants. Negative PET/CT.
61.	Herth 2008	No participants. Negative PET/CT.
62.	Hwangbo 2009	No participants. Negative PET/CT.
63.	Hwangbo 2010	No participants. Negative PET/CT.
64.	Hylton	No participants. Negative PET/CT.
65.	Jernlås 2012	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
66.	Kalade 2008	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
67.	Kang 2014	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

68.	Khalid 2020	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
69.	Kim 2023	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
70.	Kramer 2006	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
71.	Kuo 2011	No participants. Negative PET/CT.
72.	Laffay 2015	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
73.	Larsen 2002	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
74.	Larsen 2005	Accuracy of mediastinoscopy and EUS-FNA; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station
75.	LeBlanc 2005	No participants. Negative PET/CT.
76.	Lee 2008	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
77.	Lee 2009	Abstract presentation.
78.	Lee 2012	Positive and negative at CT/PET. No separate data.
79.	Li 2012	In Chinese.
80.	Lucena 2023	No participants. Negative PET/CT.
81.	Madan 2014	No participants: not NSCLC.
82.	Mangjivillanoa 2022	No participants: EUS of parenchymal mass (primary tumor) not of LNs.
83.	Medford 2010	No intervention: No test; conventional TBNA, not EBUS-EUS FNA.
84.	Mehtha 2015	PET/CT results not reported. No data on TP at EBUS.
85.	Mondoni 2013	No participants: EUS of parenchymal mass (primary tumor) not of LNs.
86.	Mondoni 2022	No participants: EUS of parenchymal mass (primary tumor) not of LNs.
87.	Nakajima 2007	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
88.	Nakajima 2008	No participants: EUS of parenchymal mass (primary tumor) not of LNs.
89.	Nakajima 2010	Patients referred to CIRT Carbon ion radiotherapy were initially diagnosed and staged. Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
90.	Nambirajan 2018	No participants: patients with extra-pulmonary malignancies.
91.	Naur 2017	No participants. Negative PET/CT.
92.	Navani 2012	PET/CT results not reported.
93.	Navani 2012b (Am J Respir Crit Care Med)	No participants: patients with isolated mediastinal lymphadenopathy of unknown origin.
94.	Navani 2015	No participants, no outcomes Both N0 and N1-3 included. No DTA.
95.	Nguyen 2011	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

96.	Nosotti 2009	No participants: patients with previous malignancy, possible mediastinal involvement to computed tomography (CT) and PET, and absence of any lung nodules.
97.	Ohnishi 2011	Per N1-3 no data on n LN station. No data of sensibility and specificity per single station.
98.	Okamoto 2010	Positive and negative at CT included (N0 e N1-3). No data of sensibility and specificity per single station.
99.	Oki 2014	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
100.	Omark Peterson 2009	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
101.	Ong 2015	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
102.	Ortakoylu 2015	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
103.	Ozturk 2018	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
104.	Penc 2010	No participants: patients with extra thoracic malignancy and suspected LN metastases.
105.	Potepan 1996	No participants: patients with NSCLc and standard chest X-ray excluding mediastinal N 2 and N 3 involvement.
106.	Rintoul 2005	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
107.	Rintoul 2009	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
108.	Rintoul 2010	Abstract presentation.
109.	Rodriguez 2013	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
110.	Sanz-Santos J, Serra P, Torky M, Andreo F, Centeno C, Mendiluce L, Martínez-Barenys C, López de Castro P, Ruiz-Manzano J. Systematic Compared With Targeted Staging With Endobronchial Ultrasound in Patients With Lung Cancer. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2018 Aug;106(2):398-403.	No sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
111.	Sanz-Santos 2012	No participants.
112.	SAWHNEY 2006	No data of sensibility and specificity per single station.
113.	SAWHNEY 2006 Gastrointestinal	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
114.	Serra 2020	No participants. Negative PET/CT.
115.	Shah 2019	Abstract presentation.
116.	Sharples 2012	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
117.	Shin 2019	No participants. Negative PET/CT.
118.	Shingyoji 2014	No participants. Negative PET/CT.
119.	Silvestri 1996	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
120.	Singh 2007	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
121.	Sivatapan 2017	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.

122.	Skovgaard 2018	No participants: EUS B to diagnose primary lung tumors paraesophageally located
123.	SÖKÜCÜ 2009	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
124.	SONGÜR 2011	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
125.	Srinivasan 2012	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
126.	Steinfert 2011	No data of sensibility and specificity per single station.
127.	Steinfert 2016	Diagnostic accuracy EBUS-TBNA vs PET. both positive and negative at PET included
128.	Steinhauser 2016	PET/CT results not reported. Included pts who received R^EBUS for any indication.
129.	Steunenber 2020	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
130.	Stoll 2010	PET/CT results not reported. Ebus-TBNA vs TBNA.
131.	Sun 2010 diagnostic	No separate results for LNs positive at CT-PET.
132.	Sun 2011	No separate results for LNs positive at CT-PET. No data of sensibility and specificity per single station.
133.	Szlabowski 2009	No participants: both normal and enlarged LNs included. No separate data provided.
134.	Szlabowski 2010	No participants. Negative PET/CT.
135.	Szlabowski 2012	No participants: both normal and enlarged LNs included. No separate data provided.
136.	Talebian 2010	Subgroup of patients without nodal enlargement at CT.
137.	Tanaka 2016	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
138.	Taverner 2016	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
139.	Tian 2010	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
140.	Tournoy 2005	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
141.	Tournoy 2008	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
142.	Tournoy 2008 JTO	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
143.	Tournoy 2009	Study objective not in the inclusion criteria. Diagnosis of primary tumor.
144.	Tscheikuna 2012	Abstract presentation.
145.	Tutar 2018	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
146.	UMIN000001280. A feasibility study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in evaluation of mediastinal nodal metastasis of lung cancer	Trial registration. The publication of this trial has been already assessed for eligibility.
147.	UMIN000001725. Mediastinal lymph node staging in lung cancer: a prospective comparison of CT/FDG-PET and EUS-FNA/EBUS-TBNA	Trial registration. The publication of this trial has been already assessed for eligibility.

148.	UMIN00002882. Phase II study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) and transesophageal bronchoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (TEBUS-FNA) using an EBUS bronchoscope in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer	Trial registration. The publication of this trial has been already assessed for eligibility.
149.	Vial 2018	No participants. Clinical N0/N1 at CT, PET-CT.
150.	Vilmann 2005	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
151.	Vincent 2008	No data of sensibility and specificity per single station.
152.	Visser 2021	No data of sensibility and specificity per single station.
153.	Wallace 2001	Both CT positive and negative. No separate results.
154.	Wallace 2004	No participants. Negative PET/CT.
155.	Wallace 2008	No data of sensibility and specificity per single station.
156.	Warren 2016	No participants. CT/PET results not reported.
157.	Whitson 2013	No participants. CT/PET results not reported.
158.	Wiersema 2001	No participants: less than 70 % with NSCLC
159.	Wimaleswaran 2017	CT positive poi EUS-B-FNA ; no subgroups. No data of sensibility and specificity per single station.
160.	Witte 2008	PET/CT results not reported. No data of sensibility and specificity per single station.
161.	Wong 2013	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
162.	Yanev 2020	No participants. Diagnosis of primary tumor.
163.	Yasuda 2009	Both CT positive and negative. No separate results.
164.	Yasufuku 2005	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
165.	Yasufuku 2006	Both CT positive and negative. No separate results.
166.	Yasufuku 2011	Both CT positive and negative. No separate results.
167.	Yasufuku 2013	Both PET/CT positive and negative no subgroups. No data of sensibility and specificity per single station.
168.	Ye 2011	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
169.	Yu 2022	No intervention. Bronchoscopy.
170.	Zemaitis 2018	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
171.	Zeppa 2011	No participants: less than 70 % with NSCLC
172.	Zhao 2011	No participants: patients with isolated mediastinal lesions without lung abnormalities.
173.	Zhu 2015	No participants: less than 70 % with NSCLC
174.	Zielinski 2013	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.

*Le referenze in formato “Primo autore e anno” si trovano per esteso in “Tabella studi esclusi e ragione di esclusione – PICO 2” a pagina 71.

APPENDICE C

PICO 3

STRATEGIE DI RICERCA, PRISMA FLOW, ETD E ALLEGATI

STRATEGIE DI RICERCA PICO 3

MEDLINE (PubMed)

Data: 08/04/25

Totale records: 1048

```
(((((("carcinoma, non small cell lung/diagnosis"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung/genetics"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung/pathology"[MeSH Terms] OR "nsclc"[Title/Abstract] OR "non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "nonsmall cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "non-small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung cancer*" [Title/Abstract] OR "lung carcinoma*" [Title/Abstract] OR "lung neoplasm*" [Title/Abstract] OR "lung tumor*" [Title/Abstract] OR "lung tumour*" [Title/Abstract]))) AND ((((((("Bronchoscopy/methods"[Mesh]) OR ("Diagnostic bronchoscopy"[Title/Abstract])) OR ("Bronchoscopic imaging technique*" [Title/Abstract])) OR ("Bronchoscopy procedure*" [Title/Abstract])) OR ("bronchoscopic diagnostic technique*" [Title/Abstract])) OR (EBUS[Title/Abstract])) OR (EUS[Title/Abstract])) OR (((("Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration"[MeSH Terms] OR ("Endosonography"[MeSH Terms] OR "Endosonography"[Title/Abstract] OR "endosonographies"[Title/Abstract] OR "endobronchial ultrasound"[Title/Abstract] OR "endoscopic ultrasound"[Title/Abstract]))) AND ((sensitivity*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR (predictive[Title/Abstract] AND value*[Title/Abstract]) OR predictive value of tests[MeSH Terms] OR accuracy*[Title/Abstract])) AND (humans[Filter])
```

CENTRAL search strategy

Totale di records: 186

Date Run: 08/04/2025

Comment:

- #31 (lung cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #32 (non-small cell*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #33 (non small cell*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #34 (nonsmall cell*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #35 (NSCLC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #36 MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees
- #37 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
- #38 #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37
- #39 MeSH descriptor: [Endosonography] explode all trees
- #40 MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques and Procedures] explode all trees 3
- #41 MeSH descriptor: [Bronchoscopy] this term only
- #43 ('Diagnostic bronchoscopy' OR 'Bronchoscopic imaging techniques' OR 'Bronchoscopic imaging techniques' OR 'Bronchoscopy procedure' OR 'Bronchoscopy procedures' OR 'bronchoscopic diagnostic technique' OR 'bronchoscopic diagnostic techniques' OR EBUS OR EUS OR 'Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration' OR Endosonography OR endosonographies OR 'endobronchial ultrasound' OR 'endoscopic ultrasound'):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #44 #39 or #41 or #43
- #50 (sensitivity* OR accuracy*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #51 ("predictive"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#52 (value):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#53 #51 AND #52
#54 MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees
#55 MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees
#56 #50 OR #53 OR #54 OR #55
#57 MeSH descriptor: [Meta-Analysis] explode all trees
#58 ("meta analysis"):pt (Word variations have been searched)
#60 ("systematic review" OR "systematic literature review" OR "meta analysis" OR "meta-analysis" OR "meta analyses" OR "metaanalyses"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#61 #57 OR #58 OR #60
#62 #38 OR #44 OR #56 OR #61
#63 #38 AND #44 AND #56 AND #61
#64 #38 AND #44 AND #56

ETD PICO 3

DOMANDA

L'ENDOSONOGRAFIA PER LA STADIAZIONE LINFONODALE ILARE E MEDIASTINICA È RACCOMANDATA NEI PAZIENTI CON NSCLC DIAGNOSTICATO O SOSPETTO SENZA COINVOLGIMENTO MEDIASTINICO E ILARE ALLA TAC E/O ALLA PET-TAC (CN0)

POPOLAZIONE:	Pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (non-small-cell lung cancer, NSCLC) diagnosticato o sospetto e stadio clinico N0 alla TAC o alla 18F-FDG PET-TAC (cN0)
INTERVENTO:	Campionamento sistematico secondo l'approccio N3-N2-N1 mediante endosonografia (endosonografia bronchiale/broncoscopia -EBUS, endosonografia transesofagea attraverso l'uso del broncoscopio -EUS-B, endosonografia transesofagea - EUS) e agoaspirazione (EBUS-TBNA, EUS-FNA o EUS-b-FNA). Confronto con (reference standard) esame istologico in seguito a intervento chirurgico o mediastinoscopia, chirurgia toracoscopica video assistita, follow up clinico.
SCOPO DEL TEST:	Stadiazione del NSCLC in stadio clinico CN0
RUOLO DEL TEST:	Add on
TRATTAMENTI COLLEGATI:	
ESITI PREVISTI:	Sensibilità e specificità nella diagnosi di coinvolgimento linfonodale; riduzione di toracotomie non necessari
SETTING:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale (SSN)
BACKGROUND:	
SOTTOGRUPPI:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	Nessun conflitto di interesse dichiarato Assenti alla votazione della raccomandazione: Corbetta, Sverzellati e Trisolini

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La stadiazione accurata del NSCLC fornisce preziose informazioni prognostiche e guida il trattamento medico o chirurgico (Vilman et al., 2015). In assenza di metastasi a distanza ed anche in assenza di apparente coinvolgimento mediastinico alla TAC e/o PET (cN0), il rischio di metastasi mediastiniche occulte si stima possa arrivare approssimativamente fino al 20% (Chung et al., 2023), quindi anche in questo scenario un'accurata stadiazione mediastinica ecoendoscopica riveste un importante ruolo prognostico e terapeutico (Vilman et al., 2015). La mancata stadiazione ecoendoscopica del mediastino comporta quindi un rischio di sottostadiazione, esponendo i pazienti (falsi negativi alla TAC e/o PET) a possibili interventi non appropriati, o a mancate terapie neoadiuvanti ove indicato prima dell'eventuale intervento, con ricadute prognostiche negative. La prevalenza delle metastasi mediastiniche occulte in questa popolazione cN0 varia da meno dell'1% a circa il 20%. Per evitare EBUS/EUS futili, già in precedenti linee guida si è cercato di identificare i pazienti a maggior rischio in cui l'EBUS/EUS siano indicati. Tuttavia, la paucità di dati ha reso difficile identificare in maniera univoca tale sottogruppo di pazienti e le precedenti linee guida hanno dato indicazioni non sempre univoche (per maggiori dettagli si rimanda alla sezione "effetti desiderabili, considerazioni aggiuntive" di questa PICO 3) (Vilman et al., 2015; NICE 2023). Pertanto, i membri del panel ritengono di prioritaria importanza fare chiarezza circa l'indicazione alla stadiazione ecoendoscopica del mediastino nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto e TAC e/o PET negative a livello linfonodale mediastinico-ilare (cN0).</p>	
Test dell'accuratezza Quanto è accurato il test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto inaccurato ○ Inaccurato ● Accurato ○ Molto accurato 	<p>I criteri di inclusione nella revisione sono:</p> <p>P (partecipanti): pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (non-small-cell lung cancer, NSCLC) diagnosticato o sospetto e stadio clinico N0 alla TAC o alla 18F-FDG PET-TAC (cN0)</p> <p>T (condizione target): coinvolgimento mediastinico o ilare (ipsilaterale o controlaterale)</p> <p>I (intervento): campionamento sistematico secondo l'approccio N3-N2-N1 mediante endosonografia (endosonografia bronchiale/broncoscopia -EBUS, endosonografia transesofagea attraverso l'uso del</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varia ○ Non so 	<p>broncoscopio -EUS-B, endosonografia transesofagea - EUS) e agoaspirazione (EBUS-TBNA, EUS-FNA o EUS-b-FNA)</p> <p>R (reference standard): esame istologico in seguito a intervento chirurgico o mediastinoscopia, chirurgia toracoscopica video assistita, follow up clinico</p> <p>O (esiti): accuratezza (sensibilità, specificità) nella diagnosi di coinvolgimento linfonodale. Riduzione di toracotomie non necessarie.</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 8 aprile 2025 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua o disegno di studio. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 1188 records.</p> <p>Sono stati valutati 192 documenti in quanto potenzialmente rilevanti (Allegato 1: Flow chart con la selezione degli studi; Allegato 2: referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Sono stati infine inclusi 12 studi (Fernandez-Esparrach 2006, Gambus 2025, Herth 2006 Eur Resp J, Herth 2008, LeBlanc 2005, Ong 2015, Sawhmey 2006, Serra Mitjà 2024, Shin 2019, Shingyoji 2014, Vial 2018, Yasufuku 2013) (con un totale di 1688 partecipanti. L'età media varia da 52.9 a 69 anni. La percentuale di tumori primitivi centrali è stata riportata solo in 5 studi e varia dal 26.4% al 100%. La percentuale di tumori primitivi con dimensione > di 3 cm non è riportata da nessuno studio. Due studi riportano la dimensione media di T ed è 3.5 e di 2.13 cm rispettivamente; due studi riportano la dimensione mediana che varia da 2.9 a 3.9 cm. Tre studi includono pazienti negativi alla TC e la PET non era stata effettuata. Tutti i rimanenti includono solo pazienti negativi sia alla TC che alla PET. Tre studi valutano accuratezza di EUS-FNA. Uno studio effettua EBUS -TBNA nel 93.5% dei pazienti e EBUS ed EUS combinate nel 6.5% dei pazienti. Uno studio effettua EBUS ed EUS combinate nel 100% dei pazienti. Tutti i rimanenti valutano accuratezza di EBUS-TBNA. Sei studi sono prospettici. I rimanenti sono analisi retrospettive di database (In allegato 3 la tabella con le caratteristiche degli studi e la valutazione della qualità).</p> <p>Sono state inoltre estratte da questi studi informazioni relative alla dimensione minima dei linfonodi campionati come definiti nelle sezioni metodi e la dimensione media o mediana dei linfonodi effettivamente campionati. Il criterio adottato per la scelta dei linfonodi da campionare è l'asse più corto di almeno 5mm in tutti gli studi tranne uno, che invece prevede di campionare tutti i linfonodi visualizzati. La dimensione media dei linfonodi effettivamente campionati è riportata in 5 studi e varia da 6 a 21 mm; la dimensione mediana è riportata in 1 studio ed è di 7.2 mm.</p> <p>Tabella 1. Caratteristiche dei linfonodi campionati mediante endosonografia con EBUS-TBNA /EUS-FNA in pazienti cN0.</p>	
---	---	--

±

Study	Type of endosonography	ROSE yes/no	Minimum size of LFs at inclusion criteria (short axis)	Mean (DS) LNs size of LNs sample (short axis)	Median (range) LNs size of LNs sample (short axis)
Gambus 2025	Combined EBUS	NR	Lymph nodes greater than 5mm on the short axis	NR	NR
Fernandez-Esparrach 2006	EUS-FNA	yes	any LN visualized	6.8±6mm	
Herth 2006 Eur Resp J	EBUS-TBNA	No	5–10 mm	8.1 ± 0.7 mm	range 4–10 mm
Herth 2008	EBUS-TBNA	No	5 - 10 mm	7.9 ± 0.7 mm	range, 5 to 10 mm
LeBlanc 2005	EUS-FNA	NR	FNA performed on sonographically suspicious lymph nodes. Accepted echo characteristics for suspicious lymph nodes include > 5 mm in short axis dimension, round, hypochoic, and well demarcated.	10 ± 17 mm in patients who had EUS-FNA 7.8 ± 12.2 mm in 15 patients who did not have FNA	range 0.5 to 2.7 cm in patients who had EUS-FNA
Ong 2015	EBUS-TBNA	yes	≥5 mm LN < 5 mm were only sampled when they had ultrasonographic features suspicious for malignancy (round shape, well-defined borders, heterogeneous echogenicity, central necrosis)		7.2 mm (range 1.0–26.1 mm)
Sawhmey 2006	EUS-FNA	yes	All lymph nodes, with the exception of subcarinal nodes, considered for sampling. Subcarinal nodes sampled if they met at least one of the following criteria: size greater than 5 mm in diameter, distinct margins, round/oval shape, or hypochoic echotexture	NR	NR
Serra Mitjà 2023	EBUS-TBNA	yes	≥5 mm	21.3 mm (±6.0)	
Shin 2020	EBUS-TBNA EUS-FNA	no	≥5 mm	NR	NR
Shingyoji 2014	EBUS-TBNA	NR	≥5 mm	NR	NR
Vial 2018	EBUS-TBNA	yes	≥5 mm and/or a combination of sharp margins, heterogeneity, central necrosis sign, absence of a central hilar structure and rounded shape	N3: 6-9 mm N2 paratracheal: 6 mm N2 subcarinal: 8.1 mm N1: 7.3 mm	N3: range 4.6–13.4 mm N2 paratracheal: range 2.9–9.7 mm N2 subcarinal: range 3.1–17.1 mm

NR: non riportato

Per la stima della probabilità pre-test sono stati considerati i valori riportati in Chung et al. 2023.

Sensibilità: 0.47 (95%CI 0.40-0.54)

Specificità: 1.00 (95%CI 1.00-1.00)

Risultato del test	Numero di risultati per 1000 pazienti testati (IC 95%)			N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Prevalenza 0%	Prevalenza 0%	Prevalenza 0%		
True positives	0 (0 to 0)	3 (3 to 4)	8 (7 to 9)	1688 (12)	⊕○ ○ Very low^{a,b}
False negatives	0 (0 to 0)	5 (4 to 5)	12 (11 to 13)		
True negatives	99 (99 to 100)	91 (91 to 92)	79 (79 to 80)	1688 (12)	⊕⊕⊕ ○ Moderate^a
False positives	1 (0 to 1)	1 (0 to 1)	1 (0 to 1)		

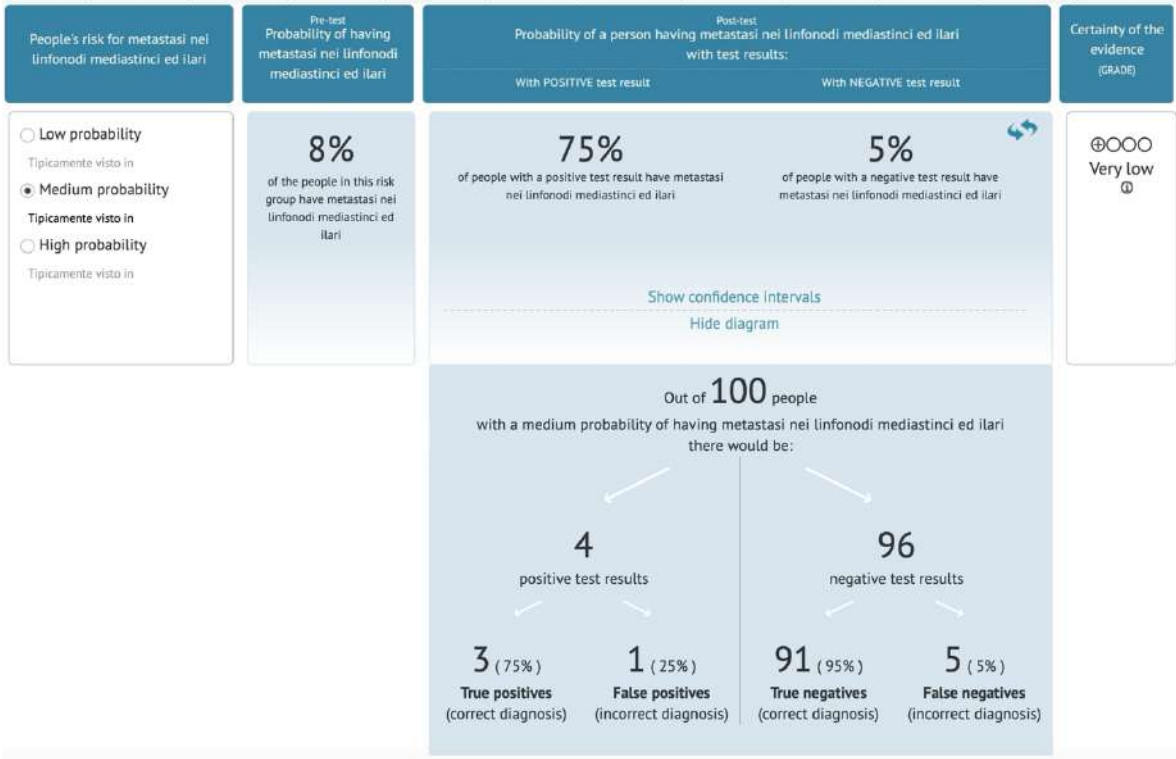
CI: confidence interval

Explanations

a. abbassato di un livello per rischio di bias: 3 studi ad alto rischio, tutti gli altri a rischio di bias non chiaro per flow and timing.

b. abbassato di 2 livelli per eterogeneità: I2= 81.6%. stime puntuali degli studi variano da 0.14 a 1.00, CI non sovrapposti fra numerosi studi

Le due probabilità pretest (8% e 20%), anche se sono state stimate sulla base di numerosi parametri, possono essere considerate come delle stime indirette/proxi della prevalenza della probabilità pretest dei linfonodi mediastinici (8% nei tumori periferici, 20% nei tumori centrali).





Effetti desiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderata ● Large 	<p>L'approccio suggerito dai panelists per i casi di NSCLC sospetto o accertato con cN0 a TC e/o PET-CT si basa sia sull'accuratezza del test che sulla stima del rischio di metastasi occulte. Gli effetti desiderabili in questa popolazione (cN0) sono fortemente dipendenti dalla prevalenza delle OMM, che risulta essere variabile in funzione di dimensioni e/o sede del T. Stratificare correttamente i pazienti è importante per evitare endosonografie futili in pazienti a basso rischio. La presente revisione sistematica della letteratura ha</p>	<p>Ampliando la ricerca oltre i lavori selezionati nella revisione sistematica, la</p>

<p>○ Varia ○ Non so</p>	<p>identificato 10 studi su EBUS/EUS nei pazienti con NSCLC accertato o sospetto e cN0 a TC e/o TC-PET. Di questi solo 4 riportano dati stratificati per dimensioni e/o sede del T. Nei quattro studi considerati la prevalenza di OMM varia dal 13% al 22%. Solo lo studio di Shingyogji et al riporta la prevalenza di MMO N2 nel sottogruppo con T periferico <3cm (stadio clinico IA), che risulta essere 5/41 casi, 12.2%.</p> <p><u>Conseguenze di una diagnosi Vero positiva (VP):</u> In caso di prelievo ecoendoscopico vero positivo viene confermata (nei casi di NSCLC noto) o fatta (nei casi di NSCLC sospetto) la diagnosi di neoplasia polmonare e l'infiltrazione metastatica dei linfonodi mediastinici e/o ilari. Questo aspetto ha implicazioni stadiative e dunque terapeutiche e prognostiche. In assenza di metastasi a distanza (M0), la positività citologica dei linfonodi mediastinici N2 e/o N3, e per gli N2 la presenza di coinvolgimento monostazione o pluristazione, determina una variazione dello stadio di malattia ed anche la scelta della terapia chirurgica o medica (Asamura et al., 2015; Passiglia et al., 2020). Lo stadio di malattia è un determinante cruciale della prognosi quoad vitam del paziente (Passiglia et al., 2020).</p> <p>L'obiettivo della stadiazione linfonodale sistematica è quello di incrementare l'accuratezza stadiativa, ovviando alla limitata accuratezza della TC e PET nell'individuazione delle metastasi mediastiniche occulte, e perfezionando in tal modo la selezione dei pazienti per il trattamento più appropriato migliorandone la sopravvivenza. È stato di fatto dimostrato come la stadiazione sistematica mediante EBUS/EUS-B migliori la sopravvivenza nei pazienti affetti da NSCLC N2 rispetto ai pazienti non sottoposti a tale stadiazione (Vilmann et al., 2015; Bousema et al., 2023).</p> <p><u>Conseguenze di una diagnosi Vero negativa (VN):</u> Un prelievo ecoendoscopico vero negativo di pazienti con TC/18F-FDG PET-TAC negativa per coinvolgimento neoplastico conferma la correttezza della stadiazione TAC e/o PET. Pazienti con linfonodi N2 e/o N3 negativi appartengono ad uno stadio inferiore di malattia che è associato ad una maggiore probabilità di intervento chirurgico curativo e di conseguenza ad una migliore prognosi (Asamura et al., 2015; LG AIOM). Un prelievo ecoendoscopico vero negativo (senza cioè evidenza di cellularità maligna, tuttavia adeguato per presenza di tessuto linfonodale), non necessita di un'ulteriore verifica anatomopatologica.</p> <p>Impatto sul management</p> <p>Per valutare l'impatto sul management sono stati considerati i dati riportati in 10 degli studi inclusi (974 partecipanti) per la valutazione dell'accuratezza riguardanti il numero di interventi chirurgici evitati o la modifica della stadiazione in seguito a valutazione con endosonografia.</p>	<p>prevalenza delle metastasi mediastiniche occulte (OMM) nella popolazione in oggetto (cN0) varia dallo 0,4% al 20%. Non c'è accordo su come debba essere definito il basso rischio, la maggior parte dei lavori e degli esperti fanno riferimento ad un cut-off arbitrario del 10%. Attualmente non vi è un sistema di score né di machine learning standardizzato, adeguatamente validato ed universalmente accettato. Le precedenti linee guida raccomandano la stadiazione ecoendoscopica nei cN0, ma solo in sottogruppi selezionati sulla base delle caratteristiche del</p>
-----------------------------	--	---

Study	Type f Endosonograhya	Impact on management
Fernandez-Esparrach 2006	EUS-FNA	stage changed from N0 to N2: 5/47 (11%) Peri bronchial or hilar LN involvement (pN1) could not be detected by EUS since this technique is not able to visualize the peri bronchial and hilar areas
Herth 2006 Eur Resp J	EBUS-TBNA	stage changed from N0 to N3: 3/100 (3%) from N0 to N2: 13/100 (13%) from N0 to N1: 3/100 (3%)
Herth 2008	EBUS-TBNA	stage changed from N0 to N3: 1/97 (1%) from N0 to N2: 5 /97 (5%), from N0 to N1: 2/97 (2%)
Le Blanc 2005	EUS-FNA	EUS-FNA results altered management in 18 of 72 (25%) NSCLC patients (Benign left adrenal lesion:8 Benign left liver lesion: 1 Positive contralateral mediastinal LNs: 5 Positive celiac LN: 2 T4 esophageal cancer: 1 Esophageal cancer: 1
Ong 2015	EBUS-TBNA	stage changed from N0 to N3: 1/220 (0.45%) from N0 to N2: 6 /220 (2.7%) from N0 to N1: 11/220 (5%)
Sawhney 2006	EUS-FNA	unnecessary thoracotomy avoided in 6 of 27 patients both TC and PET negatives (22%)
Shin 2020	EBUS-TBNA in 93.5%. combined EBIS-TBNA + EUS - FNA in 6.5%	stage changed from N0 to N2: 9 /168 (5.4%)
Shingyoji 2014	EBUS-TBNA	stage changed from N0 to N2: 7 /113 (6.2%)
Vial 2018	EBUS-TBNA	stage changed from N0 to N3: 0/61 (0%) from N0 to N2: 2 /61 (3.3%) from N0 to N1: 2/61 (3.3%)
Yasufuku 2013	EBUS-TBNA	stage changed from N0 to N3: 0/94 (0%) from N0 to N2: 6 /94 (6.4%) from N0 to N1: 1/94 (1.1%)

T (dimensione >3cm, sede centrale, FDG-PET uptake negativo) e con indicazioni non perfettamente concordi. Dall'analisi degli studi selezionati con la ricerca sistematica, non sono emersi dati sufficientemente forti a supporto di tale indicazione. E' stata quindi ampliata la revisione della letteratura tenendo conto sia dei lavori citati dalle precedenti linee guida, sia di studi più recenti per meglio specificare i sottogruppi a maggior rischio di OMM in cui la stadiazione ecoendoscopica sia indicata.

Sono state prese in considerazione le linee guida: ACCP (Chest

		<p>2013); ERS/ESTS/ESGE (ERJ 2015); NICE 2023; NCCN V2 2024. Le LG NICE non riportano alcuna raccomandazione in merito alla stadiazione ecoendoscopica del mediastino cN0. Tutte le altre LG raccomandano la stadiazione ecoendoscopica nei casi di cN0 quando sia presente almeno uno dei seguenti criteri: T > 3cm; T centrale. La definizione di T centrale non è univoca: 1/3 centrale per le LG ACCP 2013 e ERS 2015; 2/3 centrali per le linee guida NCCN. Solo le linee guida ERS 2015 raccomandano la stadiazione ecoendoscopica</p>
--	--	---

		<p>per i T FDG-PET negativi. I livelli di evidenza di tali raccomandazioni sono bassi o molto bassi. Le LG ERS 2015 riprendono ed ampliano le precedenti raccomandazioni ACCP (Silvestri 2013). Utilizzando la metodologia SIGN, attribuiscono un livello di evidenza C (basso) per il T>3cm e FDG PET negativi e un livello D (molto basso) per la sede centrale. Le raccomandazioni si basano su studi di accuratezza di TAC e PET (confronto con chirurgia) e non su studi sull'ecoendoscopia. Tali studi documentano la bassa prevalenza di OMM in casi con TC e PET negativa (cN0)</p>
--	--	--

		<p>(prevalenza del 3%-9% se T<3cm e, se periferico, prevalenza del 4%). L'unico trial di confronto tra EBUS e chirurgia citato dalle precedenti linee guida (ASTER trial Annema JAMA 2010) analizza insieme T-centrale e N1, riportando un vantaggio di EBUS rispetto alla sola chirurgia.</p> <p>Ampliando la ricerca bibliografica agli studi volti ad identificare i fattori di rischio per MMO sono stati considerati due lavori aggiuntivi (O'Connel et al, AJRCCM 2016, Chung et al, Thor Oncol 2023)</p> <p>Le variabili associate ad un aumento del rischio di OMM</p>
--	--	---

		<p>erano: l'età <60anni (OR 3.5), l'istotipo (ADK OR 3.8), la sede centrale (OR 1.3), e la dimensione >3cm (OR 2.1). Nei pazienti con cN0 e T1 periferico, anche in presenza degli altri due fattori di rischio (età <60aa e ADK), il rischio stimato di avere OMM è intorno al 6%.</p>
<p>Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderata ○ Large ○ Varia ○ Non so 	<p><u>Conseguenze di una diagnosi Falso Negativa (FN):</u> Il prelievo ecoendoscopico falso negativo in pazienti con cN1-3 potrebbe erroneamente escludere il coinvolgimento metastatico cN2-3, con implicazioni cliniche negative in termini stadiativi, prognostici e terapeutici (Asamura et al., 2015; Zhai et al., 2022). Il prelievo falso negativo ha come conseguenza il downstaging patologico e potrebbe determinare un inappropriato ed inutile trattamento chirurgico (Annema et al., 2010; Bousema et al., 2023). Un falso negativo da un lato non consente di eseguire un trattamento neoadiuvante pre- o peri-chirurgico e dall'altro, nei casi di malattia localmente avanzata, non permette di eseguire un trattamento chemio-radio-immunoterapico. Tali strategie nei rispettivi settings, esercitano un maggiore controllo della malattia e determinano un miglioramento della prognosi (Mountzios G et al. 2023; Spigel et al., 2022).</p> <p><u>Conseguenze di una diagnosi Falso Positiva (FP):</u> Il prelievo ecoendoscopico falso positivo è un evento estremamente raro e legato ad errori nell'esecuzione del prelievo, nella processazione del campione e nella</p>	

	<p>lettura citopatologica. Un prelievo FP potrebbe erroneamente confermare il coinvolgimento metastatico cN2-3 (linfonodi TC o 18F-FDG PET-TAC negativi), con implicazioni stadiative e prognostiche negative, nonché conseguenze terapeutiche estremamente gravi per il paziente. La falsa positività citologica dei linfonodi mediastinici N2 e/o N3 determinerebbe infatti un errato upgrading dello stadio di malattia, escludendo conseguentemente dal trattamento chirurgico pazienti potenzialmente candidabili e che avrebbero una miglior prognosi e qualità di vita (Passiglia et al., 2019). Sulla base dell'analisi dei dati presenti in letteratura abbiamo stimato che nei pazienti senza coinvolgimento mediastinico ilare alla TAC e/o PET (cN0) tale evento sia estremamente improbabile con una prevalenza stimata dei falsi positivi dello 0%.</p>	
<p>Qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica Qual è la qualità complessiva delle prove relative all'accuratezza diagnostica?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Complessivamente, la certezza delle prove è stata giudicata molto bassa per rischio di bias e eterogeneità dei risultati relativi alla sensibilità negli studi primari.</p>	
<p>Qualità delle prove relative agli effetti del test Qual è la qualità complessiva delle prove relative a qualsiasi beneficio diretto critico o importante, effetto avverso o peso (burden) del test?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata 		

<ul style="list-style-type: none"> ○ Alta ● Nessuno studio incluso 		
Qualità delle prove relative agli effetti della gestione Qual è la qualità delle prove relative agli effetti della gestione derivante dai risultati del test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 		
Qualità delle prove relative al legame tra risultati del test e la gestione che ne consegue Quanto certo è il legame tra i risultati del test e le decisioni sulla gestione?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	La certezza delle prove relative all'impatto dei risultati del test sulle decisioni di management è stata giudicata moderata (abbassata di un livello per rischio di bias).	
Qualità delle prove relative agli effetti		

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Complessivamente la certezza complessiva è stata giudicata molto bassa in quanto guidata dalla certezza delle prove giudicata più bassa.</p>	
Valori C'è certezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important e incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 novembre 2023. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato identificato che valutasse i valori e le preferenze rispetto alla endosonografia.</p>	<p>Il panel ritiene che i pazienti diano maggior valore alle informazioni che derivano dai risultati dell'esame rispetto ai possibili eventi avversi dell'esame stesso.</p>

incertezza o variabilità		
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?"		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 23 novembre 2023. Sono stati individuati 256 record (al netto delle duplicazioni). Sono stati recuperati in full-text 7 articoli.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Costo del servizio anestesiologicalo (materiali e personale), uso della sala endoscopica/operatoria, costo dell'esame istopatologico.</p> <p>Risparmi legati all'evitamento della chirurgia inutile.</p>
<p>Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 		
<p>Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ● Varia ○ Nessuno studio incluso 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 23 novembre 2023. Sono stati individuati 256 record (al netto delle duplicazioni). Uno studio è stato incluso (Czaecka-Kujawa et al., 2017)</p> <p>Lo studio di Czaecka-Kujawa del 2017 aveva come obiettivo quello di valutare la costo-efficacia di diversi approcci per la valutazione dei linfonodi mediastinici in pazienti con sospetto NSCLC, malattia N0 clinico e tumore periferico T1 secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Canadese utilizzando come orizzonte temporale la durata di vita. Nessuno sconto è stato applicato. Willingness to pay: CAD \$80,000 per QALY.</p> <p>È stato quindi sviluppato un modello di costo-utilità che considerava le seguenti assunzioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tutti i pazienti erano potenziali candidati alla chirurgia e avrebbero tollerato una lobectomia - La tecnica di stadiazione 100% specifica - Tutte le metastasi nodulari dovevano essere microscopiche - Tutte le resezioni dovevano essere R0 - Tutte le resezioni chirurgiche dovevano essere effettuate con VATS (video-assisted thoracoscopic surgery) e solo lobectomie e bilobectomie erano incluse <p>Le utilities del modello sono state costruite utilizzando lo strumento: Classification and Measurement System of Functional Health e dai dati di accuratezza diagnostica provenienti dalla letteratura, mentre i costi, relativi al 2015 e aggiustati per l'inflazione utilizzando il consumer price index derivante dalla Banca di Canada, includevano i costi delle procedure effettuate al Toronto General Hospital dal 2005 al 2014 effettuate in stanza endoscopica in sedazione cosciente per EBUS_TBNA, resezione chirurgica tramite lobectomia VATS, mediastinoscopia come unica procedura.</p> <p>Tabella con relative voci di costi</p>	<p>Lo studio individuato è solo sul T1 periferico.</p> <p>Non ci sono dati di costo-efficacia sul tumore centrale.</p> <p>Il panel decide di esprimere un giudizio di "varia" in quanto la costo-efficacia dipende dalla probabilità pretest di avere una metastasi N2</p>

TABLE 3. Intervention costs

Procedure	Average cost*	Reference
EBUS in the endoscopy	1468	UHN
Mediastinoscopy	6633	UHN
Mediastinoscopy death	9702	³¹ /UHN
VATS	11,215†	UHN
VATS death	14,284	¹⁵ /UHN
Thoracotomy	15,467	³¹ /UHN
Thoracotomy death	18,536	³¹ /UHN
EBUS-TBNA in the OR	8319	³¹ /UHN
EBUS in the OR death	11,388	³¹ /UHN
Chemotherapy (neoadjuvant)	4200	¹⁵
Chemotherapy (adjuvant)	3539	¹⁵
Radiation	4429	¹⁵
Chemotherapy/radiation death	5537	¹⁵

EBUS, Endobronchial ultrasound; *UHN*, University Health Network; *VATS*, video-assisted thoracic surgery; *TBNA*, transbronchial needle aspiration; *OR*, operating room. *All costs have been adjusted to 2015 Canadian dollars (CAD) using the consumer price index (Bank of Canada). †Includes the cost related to VATS complications (excluding operative death).

I risultati di costo efficacia per le diverse strategie sono riportati nella tabella e grafico sottostanti.

TABLE 6. Cost-effectiveness results, base-case analysis

Strategy	Cost*	Incremental cost ^{*,†}	Effectiveness (QALY)	Incremental effectiveness (QALY)	ICER
No invasive staging strategy	11,863	0	5.802	0	
EBUS-TBNA	13,727	1864	5.873	0.071	26,254
Mediastinoscopy	18,143	4415	5.864	Dominated	Dominated
EBUS-TBNA followed by mediastinoscopy	19,587	5860	5.877	0.004	1,426,000
EBUS-TBNA in the OR	20,551	963	5.873	Dominated	Dominated
EBUS-TBNA in the OR followed by mediastinoscopy	26,440	6853	5.877	Dominated	Dominated

QALY, Quality-adjusted life years; ICER, incremental cost-effectiveness ratio (in Canadian dollars/QALY); OR, operating room; EBUS-TBNA, endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. *Costs reported in Canadian dollars. †Increments are calculated in comparison to the next best nondominated strategy.

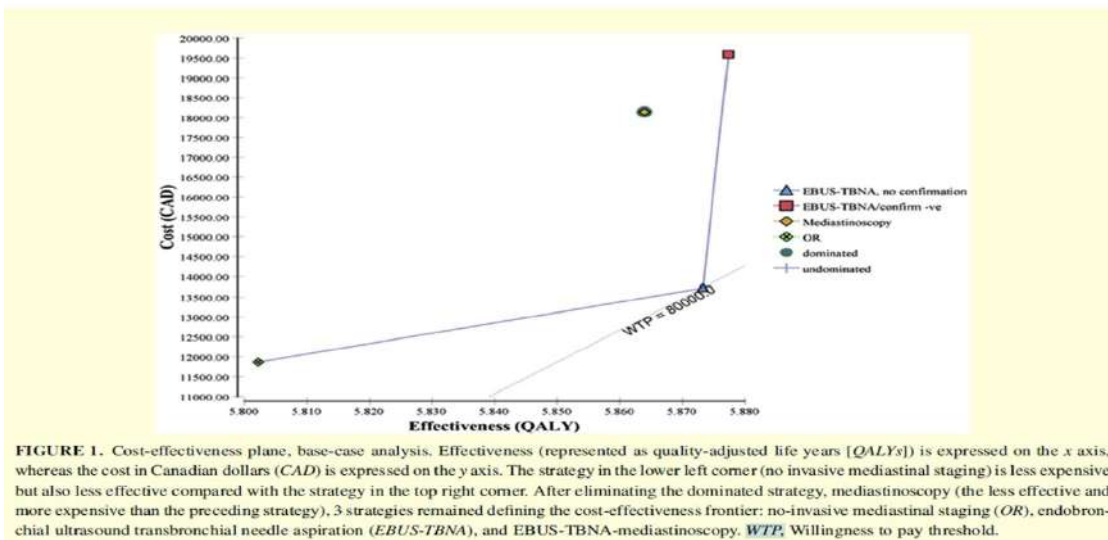


FIGURE 1. Cost-effectiveness plane, base-case analysis. Effectiveness (represented as quality-adjusted life years [QALYs]) is expressed on the x axis, whereas the cost in Canadian dollars (CAD) is expressed on the y axis. The strategy in the lower left corner (no invasive mediastinal staging) is less expensive but also less effective compared with the strategy in the top right corner. After eliminating the dominated strategy, mediastinoscopy (the less effective and more expensive than the preceding strategy), 3 strategies remained defining the cost-effectiveness frontier: no-invasive mediastinal staging (OR), endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA), and EBUS-TBNA-mediastinoscopy. WTP, Willingness to pay threshold.

Nello scenario base, in pazienti con stadio clinico di malattia N0 e bassa prevalenza (9%) di metastasi dei linfonodi mediastinici, la stadiazione con EBUS-TBNA risulta costo-efficace (ICER 26.254 \$CAD)

	<p>se effettuata in sedazione cosciente rispetto a una strategia non invasiva (altrimenti se effettuata in anestesia generale risulta una opzione dominata). La mediastinoscopia da sola è sempre dominata mentre EBUS_TBNA seguita da mediastinoscopia non risulta essere costo-efficace.</p> <p>Nelle analisi di sensitività si evidenzia che:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La stadiazione non invasiva è una strategia economicamente vantaggiosa fino a una prevalenza di MLNM del 2,5%. • Tra una prevalenza del 2,5% e del 57% di MLNM, EBUS-TBNA da sola si è dimostrata la strategia più economicamente vantaggiosa. • Una volta che la prevalenza di MLNM supera il 57%, la stadiazione con EBUS-TBNA seguita da mediastinoscopia diventa la strategia economicamente più vantaggiosa. 	
<p>Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p>○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto sull'equità ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so</p>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 novembre 2023. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato identificato e incluso.</p>	<p>L'endosonografi a viene effettuata in strutture pubbliche che hanno la strumentazione necessaria.</p>
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?</p>		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 Febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Due studi sono stati inclusi (Jeyabalan et al., 2018; Steinfors et al., 2010).</p> <p>Entrambi gli studi valutano la soddisfazione dei pazienti che hanno ricevuto EBUS-TBNA per la stadiazione del mediastino con anestesia locale e sedazione cosciente attraverso un questionario somministrato dopo l'esame. La soddisfazione viene misurata come disponibilità a ripetere l'esame se necessario. Nello studio di Jeyabalan 2018 sono stati inclusi 82 pazienti consecutivi che hanno ricevuto EBUS-TBNA fra gennaio e novembre 2011 presso il North Bristol Lung Centre for EBUS-TBNA (UK). Settanta (85%) pazienti hanno risposto al questionario. L'87% dei rispondenti ha dichiarato che avrebbe sicuramente/probabilmente ripetuto l'esame se necessario. Lo studio di Steinfors 2010 include 41 pazienti consecutivi che avevano ricevuto EBUS-TBNA fra luglio e ottobre 2008 presso il Royal Melbourne Hospital, Australia. Il 98% dei rispondenti ha dichiarato che avrebbe sicuramente ripetuto l'esame se necessario, il 2% che lo avrebbe probabilmente ripetuto.</p> <p>Studio di Jeyabalan 2018: dosi di midazolam e fentanyl intravenosi sono state somministrate a discrezione dell'operatore per ottenere una leggera sedazione cosciente. Xylocaine topico (10%) è stato utilizzato per anestetizzare l'orofaringe prima dell'intubazione orale attraverso un protettore per la bocca. La lidocaina (4%) è stata applicata alle corde vocali, alla trachea e all'albero bronchiale.</p> <p>Studio di Steinfors 2010:</p>	

Table 2. Doses and Combinations of Sedatives During EBUS-TBNA Under Conscious Intravenous Sedation

Medications Combination	Patients (n)	Dose (mean ± SD)
Midazolam/fentanyl	13	3.8 ± 1.4 mg/75 ± 28 µg
Midazolam/propofol	4	2.0 ± 1.3 mg/220 ± 205 mg
Fentanyl/propofol	2	62 ± 18 µg/240 ± 57 mg
Midazolam/fentanyl/propofol	22	3.0 ± 1.3 mg/75 ± 24 µg/130 ± 75 mg

EBUS-TBNA = endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

Uno studio è stato suggerito dai membri del panel (Oki et al 2015).

Oki 2015 è uno studio randomizzato che confronta su 110 pazienti la tollerabilità e la soddisfazione di EBUS TBNA versus EUS FNA.

I pazienti hanno quantificato la tolleranza e gli operatori hanno registrato la qualità dell'esame utilizzando una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm.

Complessivamente, entrambe le tecniche risultano ben accette; non si sono riscontrate differenze significative tra le due tecniche.

I risultati sono presentati nella tabella.

Variables	EBUS-TBNA (n = 55)	EUS-FNA (n = 55)	P Value
Oxygen desaturations, with (without)	23 (32)	2 (53)	< .001
Patient reports			
Anxiety before procedure, VAS, mm	52.0 ± 27.3	55.2 ± 26.6	.50
Discomfort, VAS, mm	16.7 ± 24.2	10.0 ± 17.8	.40
Satisfaction, VAS, mm	85.2 ± 21.0	90.1 ± 16.0	.47
Cough, VAS, mm	12.4 ± 22.7	4.9 ± 12.6	.41
Vomiting, VAS, mm	4.9 ± 10.8	2.8 ± 7.0	.87
Pain, VAS, mm	7.4 ± 19.6	1.3 ± 3.8	.57
Dyspnea, VAS, mm	8.1 ± 19.4	1.8 ± 5.0	.27
Operator reports			
Satisfaction, VAS, mm	66.3 ± 23.5	80.6 ± 21.0	< .001
Cough, VAS, mm	45.4 ± 24.5	7.0 ± 11.5	< .001

Data are presented as mean ± SD unless indicated otherwise. VAS = visual analog scale. See Table 1 for expansion of other abbreviations.

Fattibilità
 È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 Febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 449 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato identificato e incluso.</p>	<p>Il panel ritiene che l'endosonografia sia una procedura che richiede esperienza e training specifico.</p>

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
TEST DELL'ACCURATEZZA	Molto inaccurato	Inaccurato	Accurato	Molto accurato		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderata	Grandi		Varia	Non so
UNEFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderata	Grandi		Varia	Non so
QUALITA' NELLE PROVE DELL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' NELLE PROVE DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' NELLE PROVE DELLA GESTIONE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' NELLE PROVE DEL LEGAME TRA I RISULTATI DEL TEST E DELLA GESTIONE CHE NE SEGUE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' DEGLI EFFETTI	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante	Probabilmente nessuna importante	Nessuna importante			

	GIUDIZI						
		incertezza o variabilità	incertezza o variabilità	incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	È in favore del confronto	Probabilmente è in favore del confronto	Non è in favore né dell'intervento né del confronto	Probabilmente è in favore dell'intervento	È in favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi molto elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COST EFFECTIVENESS	È in favore del confronto	Probabilmente è in favore del confronto	Non è in favore né dell'intervento né del confronto	Probabilmente è in favore dell'intervento	È in favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ●	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel suggerisce di utilizzare l'endosonografia per mezzo di EBUS-TBNA e/o EUS (b)-FNA per la stadiazione mediastinica in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto con cN0 a TAC e/o 18F-FDG PET-TAC ed aumentato rischio di metastasi mediastiniche occulte N2-N3.

Giustificazione

Considerazioni per sottogruppi

Definire i criteri di selezione della popolazione con aumentato rischio di MMO N2-N3 nel sottogruppo cN0 è difficile. Non ci sono dati a supporto di questo approccio tra gli studi selezionati per l'elaborazione del presente documento. Tuttavia, estendendo l'analisi della letteratura e includendo anche le evidenze citate dalle precedenti linee guida internazionali abbiamo identificato alcuni importanti elementi da considerare. I fattori che incrementano il rischio di MMO nei pazienti cN0 sono l'età <60anni, l'istotipo non squamoso, la sede centrale e le dimensioni del T>3cm. Il rischio di MMO nel cN0 periferico <3cm è inferiore al 10%, tranne in un unico studio in cui è stato riportato essere del 12.5%. Considerando accettabile un rischio di MMO N2-N3 inferiore al 10%, i membri del panel ritengono che la stadiazione EBUS/EUS sia opzionale nei casi cN0 con T periferico <3cm.

Considerazioni per l'implementazione

I membri del panel hanno ritenuto di dover raccogliere e valutare maggiori informazioni sulle caratteristiche dei linfonodi da campionare in merito all'accuratezza diagnostica delle singole stazioni ed alla dimensione dei linfonodi.

Facendo riferimento a quanto già riportato nella sezione "Considerazioni per l'implementazione" della PICO 2 e nell'Allegato 3, i membri del panel ritengono che tutte le stazioni mediastiniche campionabili abbiano un profilo di accuratezza accettabile; quindi, qualunque stazione mediastinica visibile può essere campionata. La scelta delle stazioni da campionare dipende dalle caratteristiche del singolo caso e l'approccio corretto è quello di partire dalla stazione N3, poi N2, poi N1. L'approccio stadiativo limitato alle sole stazioni 7, 4R e 4L non pare giustificabile; tuttavia, ulteriori studi sarebbero utili per confrontare l'efficacia ed i costi dei diversi approcci.

Per quanto attiene la dimensione minima dei linfonodi da campionare, non sono stati reperiti studi nella letteratura scientifica internazionale mirati a valutare la prevalenza di metastasi mediastiniche occulte in linfonodi di piccole dimensioni (<5 mm). 10 studi tra quelli selezionati per la presente raccomandazione definiscono le dimensioni minime dei linfonodi nei metodi e solo 5 studi riportano la dimensione media o mediana dei linfonodi effettivamente campionati, come riassunto in "Tabella 1. Caratteristiche dei linfonodi campionati mediante endosonografia con EBUS-TBNA /EUS-FNA in pazienti cN0".

Alla luce dei dati il panel ritiene ragionevole il campionamento sistematico dei linfonodi visibili di dimensioni ≥ 5 mm. Sono necessari ulteriori studi che valutino la prevalenza delle metastasi linfonodali nei linfonodi di piccole dimensioni (<5mm) nei pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto e TAC e/o PET negative (cN0).

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

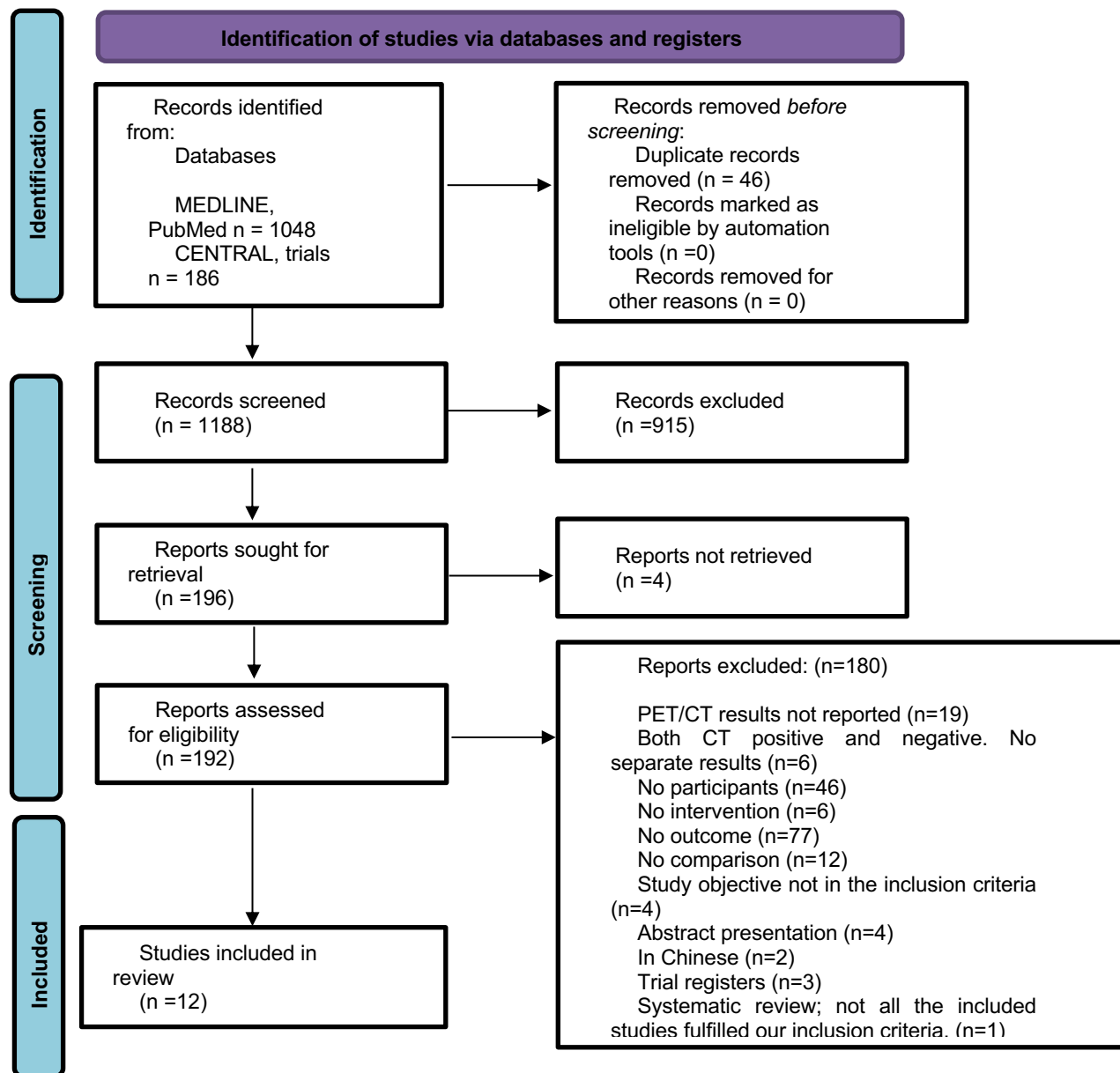
Le attuali evidenze a supporto dell'approccio EBUS/EUS sistematico nei pazienti con NSCLC e assenza di coinvolgimento mediastinico-ilare (cN0) sono molto basse. La tematica ha una grande rilevanza clinica in quanto questo uno scenario è frequente nella pratica clinica, ed in costante aumento grazie anche all'incremento delle diagnosi precoci ottenute con i trial di screening del tumore polmonare. Sono quindi necessari ulteriori studi randomizzati e controllati che consentano di identificare con maggiore chiarezza i sottogruppi ad elevato rischio di metastasi mediastiniche occulte nella popolazione cN0. Inoltre, ulteriori studi dovrebbero chiarire i cutoff dimensionali e morfologici ecoendoscopici dei linfonodi mediastinici ed ilari allo scopo di definire quando l'agoaspirato sia necessario e quando possa essere evitato.

REFERENCES SUMMARY

- 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.
- Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu YL, Zielinski M, Ball D, Rami-Porta R; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Dec;10(12):1675-84
- Bousema JE, Dijkgraaf MGW, van der Heijden EHF, Verhagen AFTM, Annema JT, van den Broek FJC; MEDIAStrial study group. Endosonography With or Without Confirmatory Mediastinoscopy for Resectable Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 1;41(22):3805-3815
- Chung HS, Yoon HI, Hwangbo B, Park EY, Choi CM, Park YS, Lee K, Ji W, Park S, Lee GK, Kim TS, Kim HY, Kim MS, Lee JM. Prediction Models for Mediastinal Metastasis and Its Detection by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Potentially Operable Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *Chest*. 2023 Sep;164(3):770-784.
- Czarnecka-Kujawa, K., Rochau, U., Siebert, U., Atenafu, E., Darling, G., Waddell, T. K., Pierre, A., De Perrot, M., Cypel, M., Keshavjee, S., Yasufuku, K.. Cost-effectiveness of mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*; Jun 2017.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Dowell J, Gettinger S, Gubens MA, Hegde A, Hennon M, Lackner RP, Lanuti M, Leal TA, Lin J, Loo BW Jr, Lovly CM, Martins RG, Massarelli E, Morgensztern D, Ng T, Otterson GA, Patel SP, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Singh AP, Stevenson J, Tam A, Yanagawa J, Yang SC, Gregory KM, Hughes M. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Mar 2;19(3):254-266.
- Fernández-Esparrach, G., Ginès, A., Belda, J., Pellisé, M., Solé, M., Marrades, R., Sendino, O., Colomo, L., Mata, A., Llach, J., Bordas, J. M., Castells, A.. Transesophageal ultrasound-guided fine needle aspiration improves mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer and normal mediastinum on computed tomography. *Lung Cancer*; Oct 2006.
- Gambuś K, Kuźdżał B, Moszczyński K, Popovchenko S, Szlubowski A, Rudnicka L, Żanowska K, Trybalski Ł, Galas A, Kocoń P. Diagnostic validity of combined transbronchial and transoesophageal ultrasound in positron emission tomography node-negative lung cancer. *Clin Radiol*. 2025 Apr;83:106843.
- Herth, F. J., Eberhardt, R., Krasnik, M., Ernst, A.. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest*; Apr 2008.
- Herth, F. J., Ernst, A., Eberhardt, R., Vilmann, P., Dienemann, H., Krasnik, M.. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J*; Nov 2006.
- Jeyabalan, A., Medford, A. R.. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: patient satisfaction under light conscious sedation. *Respiration*; 2014.
- LeBlanc, J. K., Devereaux, B. M., Imperiale, T. F., Kesler, K., DeWitt, J. M., Cummings, O., Ciaccia, D., Sherman, S., Mathur, P., Conces, D., Brooks, J., Chriswell, M., Einhorn, L., Collins, E.. Endoscopic ultrasound in non-small cell lung cancer and negative mediastinum on computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*; Jan 15 2005.
- Mountzios G, Remon J, Hendriks LEL, García-Campelo R, Rolfo C, Van Schil P, Forde PM, Besse B, Subbiah V, Reck M, Soria JC, Peters S. Immune-checkpoint inhibition for resectable non-small-cell lung cancer - opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Oct;20(10):664-677

- National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Lung cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2023.; 2023.
- Oki, M., Saka, H., Ando, M., Tsuboi, R., Nakahata, M., Oka, S., Kogure, Y., Kitagawa, C.. Transbronchial vs transesophageal needle aspiration using an ultrasound bronchoscope for the diagnosis of mediastinal lesions: a randomized study. *Chest*; May 2015.
- Ong, P., Grosu, H., Eapen, G. A., Rodriguez, M., Lazarus, D., Ost, D., Jimenez, C. A., Morice, R., Bandi, V., Tamara, L., Comwell, L., Green, L., Zhu, A., Casal, R. F.. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for systematic nodal staging of lung cancer in patients with N0 disease by computed tomography and integrated positron emission tomography-computed tomography. *Ann Am Thorac Soc*; Mar 2015.
- Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Pilotto S, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines..*Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Apr;148:102862.
- Sawhney, M. S., Kratzke, R. A., Lederle, F. A., Holmstrom, A. M., Nelson, D. B., Kelly, R. F.. Endoscopic ultrasound and positron emission tomography for lung cancer staging. *Clin Gastroenterol Hepatol*; Jul 2006.
- Serra Mitjà P, García-Cabo B, Garcia-Olivé I, Radua J, Rami-Porta R, Esteban L, Barreiro B, Call S, Centeno C, Andreo F, Obiols C, Ochoa JM, Martínez-Palau M, Reig N, Serra M, Sanz-Santos J. EBUS-TBNA for mediastinal staging of centrally located T1N0M0 non-small cell lung cancer clinically staged with PET/CT. *Respirology*. 2024 Feb;29(2):158-165. doi: 10.1111/resp.14613. Epub 2023 Oct 27. PMID: 37885329.
- Shin, S. H., Jeong, B. H., Jhun, B. W., Yoo, H., Lee, K., Kim, H., Kwon, O. J., Han, J., Kim, J., Lee, K. S., Um, S. W.. The utility of endosonography for mediastinal staging of non-small cell lung cancer in patients with radiological N0 disease. *Lung Cancer*; Jan 2020.
- Shingyoji, M., Nakajima, T., Yoshino, M., Yoshida, Y., Ashinuma, H., Itakura, M., Tatsumi, K., Iizasa, T.. Endobronchial ultrasonography for positron emission tomography and computed tomography-negative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*; Nov 2014.
- Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Garassino MC, Hui R, Quantin X, Rimmer A, Wu YL, Özgüroğlu M, Lee KH, Kato T, de Wit M, Kurata T, Reck M, Cho BC, Senan S, Naidoo J, Mann H, Newton M, Thiyagarajah P, Antonia SJ. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1301-1311.
- Steinfort, D. P., Irving, L. B.. Patient satisfaction during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration performed under conscious sedation. *Respir Care*; Jun 2010.
- Vial, M. R., O'Connell, O. J., Grosu, H. B., Hernandez, M., Noor, L., Casal, R. F., Stewart, J., Sarkiss, M., Jimenez, C. A., Rice, D., Mehran, R., Ost, D. E., Eapen, G. A.. Diagnostic performance of endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph node sampling in early stage non-small cell lung cancer: A prospective study. *Respirology*; Jan 2018.
- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, Herth FJ, Larghi A, Vazquez-Sequeiros E, Hassan C, Crombag L, Korevaar DA, Konge L, Annema JT. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J*. 2015 Jul;46(1):40-60
- Yasufuku, K., Nakajima, T., Waddell, T., Keshavjee, S., Yoshino, I.. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for differentiating N0 versus N1 lung cancer. *Ann Thorac Surg*; Nov 2013.
- Zhai WY, Zhao ZR, Chen S, Yu H, Lin YB, Wang YZ, Long H. Response of primary tumor and lymph node in non-small cell lung cancer after neoadjuvant immunotherapy: a pooled analysis. *J Immunother Cancer*. 2022 Sep;10(9):e005160.

Allegato 1. PRISMA Flow chart – PICO 3



Allegato 2. Tabella studi esclusi e motivo di esclusione – PICO 3

	Referenza	Motivo di esclusione
1.	Ainsworth AP, Mortensen MB, Durup J, Wamberg PA. Clinical impact of endoscopic ultrasonography at a county hospital. <i>Endoscopy</i> . 2002 Jun;34(6):447-50. doi: 10.1055/s-2002-31988. PMID: 12048625.	No participants, no test (no FNA)
2.	Al-Ibraheem A, Hirmas N, Fanti S, Paez D, Abuhijla F, Al-Rimawi D, Al-Rasheed U, Abdeljalil R, Hawari F, Alrabi K, Mansour A. Impact of ¹⁸ F-FDG PET/CT, CT and EBUS/TBNA on preoperative mediastinal nodal staging of NSCLC. <i>BMC Med Imaging</i> . 2021 Mar 17;21(1):49. doi: 10.1186/s12880-021-00580-w. PMID: 33731050; PMCID: PMC7967993.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
3.	Almeida FA, Salam S, Mehta AC, Yuhico L, Sarda Y, Choi H, Cicienia JC, Gildea T, Machuzak M, Mazzone P, Oliveira E, Sethi S, Wang XF, Reynolds JP. Sampling Utility of the Convex Probe Endobronchial Ultrasound Visible Intrapulmonary Lesion. <i>J Bronchology Interv Pulmonol</i> . 2018 Oct;25(4):290-299. doi: 10.1097/LBR.0000000000000509. PMID: 29901532.	No intervention: EBUS TBNA of primary intrapulmonary lesions.
4.	Andrade RS, Groth SS, Rueth NM, D'Cunha J, Pambuccian SE, Maddaus MA. Evaluation of mediastinal lymph nodes with endobronchial ultrasound: the thoracic surgeon's perspective. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2010 Mar;139(3):578-82; discussion 582-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.017. PMID: 20176204.	No participants: 34% NSCLC. PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations.
5.	Annema JT, Hoekstra OS, Smit EF, Veselić M, Versteegh MI, Rabe KF. Towards a minimally invasive staging strategy in NSCLC: analysis of PET positive mediastinal lesions by EUS-FNA. <i>Lung Cancer</i> . 2004 Apr;44(1):53-60. doi: 10.1016/j.lungcan.2003.10.013. PMID: 15013583.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
6.	Annema JT, Versteegh MI, Veselić M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. <i>J Clin Oncol</i> . 2005 Nov 20;23(33):8357-61. doi: 10.1200/JCO.2005.01.1965. Epub 2005 Oct 11. PMID: 16219935.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
7.	Annema JT, Veselić M, Rabe KF. EUS-guided FNA of centrally located lung tumours following a non-diagnostic bronchoscopy. <i>Lung Cancer</i> . 2005 Jun;48(3):357-61; discussion 363-4. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.11.017. Epub 2005 Jan 21. PMID: 15893004.	No intervention: EUS-FNA for diagnosis of primary intrapulmonary lesions
8.	Annema JT, Bohoslavsky R, Burgers S, Smits M, Taal B, Venmans B, Nabers H, van de Borne B, van Balkom R, Haitjema T, Welling A, Staaks G, Dekkers OM, van Tinteren H, Rabe KF. Implementation of endoscopic ultrasound for lung cancer staging. <i>Gastrointest Endosc</i> . 2010 Jan;71(1):64-70. doi: 10.1016/j.gie.2009.07.027. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19906368.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
9.	Annema JT, van Meerbeek JP, Rintoul RC, Doooms 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	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

	mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. <i>JAMA</i> . 2010 Nov 24;304(20):2245-52. doi: 10.1001/jama.2010.1705. PMID: 21098770.	
10.	Bailey N, Krisnadi Z, Kaur R, Mulrennan S, Phillips M, Slavova-Azmanova N. A pragmatic application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a single institution experience. <i>BMC Pulm Med</i> . 2019 Aug 20;19(1):155. doi: 10.1186/s12890-019-0909-4. PMID: 31429741; PMCID: PMC6701134.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
11.	Bauwens O, Dusart M, Pierard P, Faber J, Prigogine T, Duysinx B, Nguyen B, Paesmans M, Sculier JP, Ninane V. Endobronchial ultrasound and value of PET for prediction of pathological results of mediastinal hot spots in lung cancer patients. <i>Lung Cancer</i> . 2008 Sep;61(3):356-61. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.01.005. Epub 2008 Mar 3. PMID: 18313791.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
12.	Berania I, Kazakov J, Khereba M, Goudie E, Ferraro P, Thiffault V, Liberman M. Endoscopic Mediastinal Staging in Lung Cancer Is Superior to "Gold Standard" Surgical Staging. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2016 Feb;101(2):547-50. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.070. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26545625.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
13.	Block MI. Endobronchial ultrasound for lung cancer staging: how many stations should be sampled? <i>Ann Thorac Surg</i> . 2010 May;89(5):1582-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.043. PMID: 20417782.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
14.	Block MI. Transition from mediastinoscopy to endoscopic ultrasound for lung cancer staging. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2010 Mar;89(3):885-90. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.11.034. PMID: 20172149.	Positive PET/CT; No sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
15.	Bolton WD, Johnson R, Banks E, Hutcheson S, Wall W, Stephenson J. Utility and accuracy of endobronchial ultrasound as a diagnostic and staging tool for the evaluation of mediastinal adenopathy. <i>Surg Endosc</i> . 2013 Apr;27(4):1119-23. doi: 10.1007/s00464-012-2613-9. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23239294.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
16.	Braga S, Costa R, Magalhães A, Fernandes G. EBUS-TBNA in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: comparison with pathological staging. <i>J Bras Pneumol</i> . 2024 Aug 19;50(3):e20230353. doi: 10.36416/1806-3756/e20230353. PMID: 39166587; PMCID: PMC11449611.	No participants (CN1)
17.	Bugalho A, Ferreira D, Eberhardt R, Dias SS, Videira PA, Herth FJ, Carreiro L. Diagnostic value of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for accessible lung cancer lesions after non-diagnostic conventional techniques: a prospective study. <i>BMC Cancer</i> . 2013 Mar 19;13:130. doi: 10.1186/1471-2407-13-130. PMID: 23510132; PMCID: PMC3620928.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
18.	Bugalho A, Ferreira D, Barata R, Rodrigues C, Dias SS, Medeiros F, Carreiro L. Punção aspirativa transbrônquica guiada por ecoendoscopia brônquica no diagnóstico e estadiamento de cancro do pulmão em 179 doentes [Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lung cancer diagnosis and staging in 179 patients]. <i>Rev Port Pneumol</i> . 2013 Sep-Oct;19(5):192-9. Portuguese. doi: 10.1016/j.rppneu.2012.10.006. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23850376.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

19.	Cabral D, Rodrigues C, Antunes M, Nawojowska A, Calado T, Torres C, Alvoeiro M, Mendes S, Félix F. LYMPH NODE UPSTAGING AFTER SURGERY IN PATIENTS WITH NEGATIVE MEDIASTINAL STAGING BY EBUS. <i>Port J Card Thorac Vasc Surg.</i> 2022 Jan 4;28(4):25-30. doi: 10.48729/pjctvs.220. PMID: 35334179.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
20.	Caddy G, Conron M, Wright G, Desmond P, Hart D, Chen RY. The accuracy of EUS-FNA in assessing mediastinal lymphadenopathy and staging patients with NSCLC. <i>Eur Respir J.</i> 2005 Mar;25(3):410-5. doi: 10.1183/09031936.05.00092104. PMID: 15738282.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
21.	Carbonari A, Rossini L, Marioni F, Camunha M, Saieg M, Bernardi F, Maluf F, Botter M, Dorgan V, Saad R. Value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in the diagnosis of lung and mediastinal lesions. <i>Rev Assoc Med Bras (1992).</i> 2020 Sep;66(9):1210-1216. doi: 10.1590/1806-9282.66.9.1210. PMID: 33027447.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
22.	Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. <i>Chest.</i> 2006 Dec;130(6):1791-5. doi: 10.1378/chest.130.6.1791. PMID: 17166998.	No separate data for cN0.
23.	Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA, Frederick PA, Minnich DJ, Harbour KC, Dransfield MT. The true false negative rates of esophageal and endobronchial ultrasound in the staging of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2010 Aug;90(2):427-34. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.062. PMID: 20667324.	No comparison of interest
24.	Cetinkaya E, Seyhan EC, Ozgul A, Gencoglu A, Ozgul G, Cam E, Kamiloglu E. Efficacy of convex probe endobronchial ultrasound (CP-EBUS) assisted transbronchial needle aspiration for mediastinal staging in non-small cell lung cancer cases with mediastinal lymphadenopathy. <i>Ann Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2011;17(3):236-42. doi: 10.5761/atcs.0a.10.01659. PMID: 21697783.	No comparison of interest
25.	Cetinkaya E, Ozgöl MA, Tutar N, Ozgöl G, Cam E, Bilaçeroğlu S. The diagnostic utility of real-time EBUS-TBNA for hilar and mediastinal lymph nodes in conventional TBNA negative patients. <i>Ann Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2014;20(2):106-12. doi: 10.5761/atcs.0a.12.02072. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23411844.	No participants: less than 70 % with NSCLC
26.	Chrissian A, Misselhorn D, Chen A. Endobronchial-ultrasound guided miniforceps biopsy of mediastinal and hilar lesions. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2011 Jul;92(1):284-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.069. PMID: 21718857.	No participants: low likelihood of non-small cell lung carcinoma.
27.	Chrysikos S, Karampitsakos T, Zervas E, Anyfanti M, Papaioannou O, Tzouveleakis A, Hillas G, Dimakou K. Thoracic endosonography (EBUS/EUS-b) in the diagnosis of different intrathoracic diseases: A 4-year experience at a single-centre in Greece. <i>Int J Clin Pract.</i> 2021 Mar;75(3):e13684. doi: 10.1111/ijcp.13684. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32813909.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
28.	Chung HS, Yoon HI, Hwangbo B, Park EY, Choi CM, Park YS, Lee K, Ji W, Park S, Lee GK, Kim TS, Kim HY, Kim MS, Lee JM. Prediction Models for Mediastinal Metastasis and Its Detection by Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Potentially Operable Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Study. <i>Chest.</i> 2023 Sep;164(3):770-784. doi: 10.1016/j.chest.2023.03.041. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37019355.	Study objective not in the inclusion criteria: to develop prediction models for mediastinal metastasis diagnosed by EBUS-TBNA

29.	Chung K, Bentel J, Laycock A. Accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of non-small cell lung cancer. <i>Diagn Cytopathol.</i> 2024 May;52(5):254-263. doi: 10.1002/dc.25282. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38348554.	PET/CT results not reported
30.	Clements PF, Skov BG, Vilman P, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided biopsy performed under optimal conditions in patients with known or suspected lung cancer may render mediastinoscopy unnecessary. <i>J Bronchology Interv Pulmonol.</i> 2014 Jan;21(1):21-5. doi: 10.1097/LBR.000000000000028. PMID: 24419182.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
31.	Conte SC, Spagnol G, Biolo M, Confalonieri M. A retrospective study of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration versus conventional transbronchial needle aspiration in diagnosis/staging of hilar/mediastinal lymph node in lung cancer: Which role in clinical practice? <i>Monaldi Arch Chest Dis.</i> 2019 Apr 17;89(1). doi: 10.4081/monaldi.2019.1010. PMID: 30996353.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station. Divide by LN >2 e < di 2 cm.
32.	Cornwell LD, Bakaeen FG, Lan CK, Omer S, Preventza O, Pickrell B, Nguyen A, Casal RF. Endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration biopsy for preoperative nodal staging of lung cancer in a veteran population. <i>JAMA Surg.</i> 2013 Nov;148(11):1024-9. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3776. PMID: 24048268.	No comparison of interest
33.	Coutinho D, Oliveira A, Campainha S, Neves S, Guerra M, Miranda J, Furtado A, Tente D, Sanches A, Almeida J, Moura E Sá J. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for nodal staging in non-small cell lung carcinoma. <i>Rev Port Pneumol (2006).</i> 2017 Mar-Apr;23(2):85-89. doi: 10.1016/j.rppnen.2016.12.006. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28196610.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
34.	Craanen ME, Comans EF, Paul MA, Smit EF. Endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration and 18FDG-positron emission tomography in the evaluation of patients with non-small cell lung cancer. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg.</i> 2007 Aug;6(4):433-6. doi: 10.1510/icvts.2006.150342. Epub 2007 Apr 6. PMID: 17669891.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
35.	Crombag LMM, Dooms C, Stigt JA, Tournoy KG, Schuurbijs OCJ, Ninaber MK, Buikhuisen WA, Hashemi SMS, Bonta PI, Korevaar DA, Annema JT. Systematic and combined endosonographic staging of lung cancer (SCORE study). <i>Eur Respir J.</i> 2019 Feb 7;53(2):1800800.	No sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
36.	De Dominicis F, Fourdrain A, Iquille J, Toubanc B, François G, Basille D, Monconduit J, Merlusca G, Jounieaux V, Andrejak C, Berna P. Résultats des ponctions ganglionnaires transbronchiques sous contrôle d'une écho-endoscopie bronchique: importance de la prévalence [Results of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in lung cancer: importance of the lymph node involvement prevalence]. <i>Rev Pneumol Clin.</i> 2015 Aug;71(4):217-25. French. doi: 10.1016/j.pneumo.2014.11.007. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25727662.	No comparison of interest
37.	Delattre C, Fournier C, Bouchindhomme B, Renaud F, Escande F, Ramon P, Copin MC. Endoscopic ultrasound guided transbronchial fine needle aspiration: a French Department of Pathology's 4-year experience. <i>J Clin Pathol.</i> 2011 Dec;64(12):1117-22. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200382. Epub 2011 Sep 30. PMID: 21965831.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

38.	Dooms C, Tournoy KG, Schuurbijs O, Decaluwe H, De Ryck F, Verhagen A, Beelen R, van der Heijden E, De Leyn P. Endosonography for mediastinal nodal staging of clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicenter study. <i>Chest</i> . 2015 Jan;147(1):209-215. doi: 10.1378/chest.14-0534. PMID: 25211526.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
39.	Dyas AR, King RW, Ghanim AF, Cerfolio RJ. Clinical Misstagings and Risk Factors of Occult Nodal Disease in Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2018 Nov;106(5):1492-1498. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.05.045. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29908981.	No intervention: Test not in the inclusion criteria Accuracy of CT and PET, not of EBUS.
40.	El-Osta H, Jani P, Mansour A, Rascoe P, Jafri S. Endobronchial Ultrasound for Nodal Staging of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer with Radiologically Normal Mediastinum. A Meta-Analysis. <i>Ann Am Thorac Soc</i> . 2018 Jul;15(7):864-874. doi: 10.1513/AnnalsATS.201711-863OC. PMID: 29684288.	Systematic review: we checked the included studies, not all the included studies fulfilled our inclusion criteria.
41.	Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, Desmond R, Syed S, Ojha B. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2005 Jan;79(1):263-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.089. PMID: 15620955.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
42.	Eloubeidi MA, Tamhane A. Prospective assessment of diagnostic utility and complications of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. Results from a newly developed academic endoscopic ultrasound program. <i>Dig Dis</i> . 2008;26(4):356-63. doi: 10.1159/000177022. Epub 2009 Jan 30. PMID: 19188728.	No participants: not NCSLC
43.	Erdogan-Durmus S. Diagnostic value of liquid-based cytology test in intrathoracic lymph nodes and lung lesions sampled by endobronchial ultrasonography-transbronchial needle aspiration. <i>Diagn Cytopathol</i> . 2021 Dec;49(12):1251-1256. doi: 10.1002/dc.24898. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34709736.	Study objective not in the inclusion criteria: to investigate the diagnostic value of LBC in intrathoracic lymph nodes and lung lesions sampled with EBUS-TBNA.
44.	Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. <i>J Thorac Oncol</i> . 2008 Jun;3(6):577-82. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181753b5e. PMID: 18520794.	No comparison of interest
45.	Ernst A, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of hilar lymph nodes for diagnosing and staging cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2009 Aug;4(8):947-50. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181add88d. PMID: 19590457.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
46.	Feller-Kopman D, Yung RC, Burroughs F, Li QK. Cytology of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a retrospective study with histology correlation. <i>Cancer</i> . 2009 Dec 25;117(6):482-90. doi: 10.1002/cncy.20049. PMID: 19834962.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
47.	Fielding D, Windsor M. Endobronchial ultrasound convex-probe transbronchial needle aspiration as the first diagnostic test in patients with pulmonary masses and associated hilar or mediastinal nodes. <i>Intern Med J</i> . 2009 Jul;39(7):435-40. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01731.x. Epub 2008 Jun 28. PMID: 19371395.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

48.	Figueiredo VR, Cardoso PF, Jacomelli M, Demarzo SE, Palomino AL, Rodrigues AJ, Terra RM, Pego-Fernandes PM, Carvalho CR. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lung cancer staging: early experience in Brazil. <i>J Bras Pneumol.</i> 2015 Jan-Feb;41(1):23-30. doi: 10.1590/S1806-37132015000100004. PMID: 25750671; PMCID: PMC4350822.	No participants (no information about clinical stage a CT o PET/CT)
49.	Fréchet B, Kazakov J, Thiffault V, Ferraro P, Liberman M. Diagnostic Accuracy of Mediastinal Lymph Node Staging Techniques in the Preoperative Assessment of Nonsmall Cell Lung Cancer Patients. <i>J Bronchology Interv Pulmonol.</i> 2018 Jan;25(1):17-24. doi: 10.1097/LBR.0000000000000425. PMID: 29261576.	No participants (CN1)
50.	Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, Sriram PV, Meyer A, Hauber HP, Pforte A. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. <i>Chest.</i> 2000 Feb;117(2):339-45. doi: 10.1378/chest.117.2.339. PMID: 10669672.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
51.	Fritscher-Ravens A, Davidson BL, Hauber HP, Bohuslavizki KH, Bobrowski C, Lund C, Knöfel WT, Soehendra N, Brandt L, Pepe MS, Pforte A. Endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and computerized tomography for lung cancer. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2003 Dec 1;168(11):1293-7. doi: 10.1164/rccm.200301-050OC. Epub 2003 Aug 6. PMID: 12904322.	No participants (CN1)
52.	Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, Bobrowski C, Lund C, Knöfel WT, Pforte A. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. <i>Chest.</i> 2003 Feb;123(2):442-51. doi: 10.1378/chest.123.2.442. PMID: 12576364.	No participants (CN1)
53.	Fuso L, Varone F, Smargiassi A, Magnini D, Colella S, Di Marco Berardino A, Marra R, Mulè A, Rindi G, Inchigolo R. Usefulness of Conventional Transbronchial Needle Aspiration for Sampling of Mediastinal Lymph Nodes in Lung Cancer. <i>J Bronchology Interv Pulmonol.</i> 2015 Oct;22(4):294-9. doi: 10.1097/LBR.0000000000000202. PMID: 26351968.	No intervention: No test; conventional TBNA.
54.	Gao SJ, Kim AW, Puchalski JT, Bramley K, Dettlerbeck FC, Boffa DJ, Decker RH. Indications for invasive mediastinal staging in patients with early non-small cell lung cancer staged with PET-CT. <i>Lung Cancer.</i> 2017 Jul;109:36-41. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.018. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28577947.	No participants (not data cN0)
55.	Garcia-Olivé I, Monsó E, Andreo F, Sanz J, Castellà E, Llatjós M, de Miguel E, Astudillo J. Sensitivity of linear endobronchial ultrasonography and guided transbronchial needle aspiration for the identification of nodal metastasis in lung cancer staging. <i>Ultrasound Med Biol.</i> 2009 Aug;35(8):1271-7. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.03.007. Epub 2009 Jun 21. PMID: 19540652.	No participants (70% CT positive)
56.	Garcia-Olivé I, Valverde Forcada EX, Andreo García F, Sanz-Santos J, Castellà E, Llatjós M, Astudillo J, Monsó E. La ultrasonografía endobronquial lineal como instrumento de diagnóstico inicial en el paciente con ocupación mediastínica [Linear endobronchial ultrasound as the initial diagnostic tool in patients with indications of mediastinal disease]. <i>Arch</i>	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

	Bronconeumol. 2009 Jun;45(6):266-70. Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2008.10.003. Epub 2009 Apr 18. PMID: 19376629.	
57.	Gilbert S, Wilson DO, Christie NA, Pennathur A, Luketich JD, Landreneau RJ, Close JM, Schuchert MJ. Endobronchial ultrasound as a diagnostic tool in patients with mediastinal lymphadenopathy. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2009 Sep;88(3):896-900; discussion 901-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.021. PMID: 19699917.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
58.	Gress FG, Savides TJ, Sandler A, Kesler K, Conces D, Cummings O, Mathur P, Ikenberry S, Bilderback S, Hawes R. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Oct 15;127(8 Pt 1):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-127-8 part 1-199710150-00004. PMID: 9341058.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
59.	Griffin JP, Zaman MK, Niell HB, Tolley EA, Cole FH Jr, Weiman DS. Diagnosis of lung cancer: a bronchoscopist's perspective. <i>J Bronchology Interv Pulmonol.</i> 2012 Jan;19(1):12-8. doi: 10.1097/LBR.0b013e3182425b5d. PMID: 23207257.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
60.	Gu Y, Jiang GN, Zhou X, Jianhg HB, Ren SX, Li AW, Zhang HP, Wang H. [Evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of hilar and mediastinal tumors]. <i>Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.</i> 2013 Jan;36(1):22-6. Chinese. PMID: 23537538.	In Chinese.
61.	Guarize J, Casiraghi M, Donghi S, Diotti C, Vanoni N, Romano R, Casadio C, Brambilla D, Maisonneuve P, Petrella F, Spaggiari L. Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration in Thoracic Diseases: Much More than Mediastinal Staging. <i>Can Respir J.</i> 2018 Mar 4;2018:4269798. doi: 10.1155/2018/4269798. PMID: 29686741; PMCID: PMC5857308.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
62.	Guinde J, Bourdages-Pageau E, Collin-Castonguay MM, Laflamme L, Lévesque-Laplante A, Marcoux S, Roy P, Ugalde PA, Lacasse Y, Fortin M. A Prediction Model to Optimize Invasive Mediastinal Staging Procedures for Non-small Cell Lung Cancer in Patients With a Radiologically Normal Mediastinum: The Quebec Prediction Model. <i>Chest.</i> 2021 Dec;160(6):2283-2292. doi: 10.1016/j.chest.2021.05.062. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34119514.	No outcome of interest (not accuracy of EBUS/EUS)
63.	Gullón JA, Villanueva MA, Sánchez-Antuña AA, Rodríguez MR, Álvarez-Navascues F, Allende J, Martínez-Muñiz MA, García-García JM. Predictors of mediastinal staging and usefulness of pet in patients with stage IIIA (N2) or IIIB (N3) lung cancer. <i>Clin Respir J.</i> 2021 Jan;15(1):42-47. doi: 10.1111/crj.13267. Epub 2020 Sep 7. PMID: 33448698.	No participants (N0 and N1)
64.	Gurioli C, Ravaglia C, Romagnoli M, Casoni G, Tomassetti S, Nanni O, Poletti V. EBUS-TBNA in mediastinal/hilar lymphadenopathies and/or masses: an Italian case series. <i>Clin Respir J.</i> 2012 Jan;6(1):3-8. doi: 10.1111/j.1752-699X.2010.00232.x. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21801328.	No participants: less than 70 % with NSCLC
65.	Hakrush O, Adir Y, Schneer S, Abramovic A. Per-Esophageal Needle Aspiration of Parenchymal Lung Lesions and Mediastinal Lymph Nodes Using an Endobronchial Ultrasound Bronchoscope. <i>Isr Med Assoc J.</i> 2019 Nov;21(11):738-742. PMID: 31713362.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

66.	Hauer J, Szlubowski A, Żanowska K, Rudnicka-Sosin L, Trybalski Ł, Grochowski Z, Gil T, Włodarczyk J, Warmus J, Kocoń P, Smęder T, Kuźdzał J. Minimally invasive strategy for mediastinal staging of patients with lung cancer. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2015;125(12):910-3. doi: 10.20452/pamw.3209. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26787633.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
67.	Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. <i>Thorax.</i> 2006 Sep;61(9):795-8. doi: 10.1136/thx.2005.047829. Epub 2006 May 31. PMID: 16738038; PMCID: PMC2117082.	No comparison of interest
68.	Herth FJ, 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. <i>Chest.</i> 2010 Oct;138(4):790-4. doi: 10.1378/chest.09-2149. Epub 2010 Feb 12. PMID: 20154073.	No comparison of interest
69.	Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Lee GK, Nam BH, Zo JI. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. <i>Chest.</i> 2009 May;135(5):1280-1287. doi: 10.1378/chest.08-2019. Epub 2008 Dec 31. PMID: 19118267.	No participants (N0 and N1)
70.	Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, Lim KY, Lee SH, Kim HY, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Nam BH, Zo JI. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. <i>Chest.</i> 2010 Oct;138(4):795-802. doi: 10.1378/chest.09-2100. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20348194.	No participants. Positive PET/CT.
71.	Hylton DA, Kidane B, Spicer J, Turner S, Churchill I, Sullivan K, Finley CJ, Shargall Y, Agzarian J, Seely AJE, Yasufuku K, Hanna WC; Canadian Association of Thoracic Surgery Research Group. Endobronchial Ultrasound Staging of Operable Non-small Cell Lung Cancer: Do Triple-Normal Lymph Nodes Require Routine Biopsy? <i>Chest.</i> 2021 Jun;159(6):2470-2476. doi: 10.1016/j.chest.2020.12.050. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33434503.	No outcome of interest (analysis per LNs not per patients)
72.	Jernlås B, Nyberger H, Ek L, Öhman R, Jönsson P, Nozohoor S. Diagnostic yield and efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal lymphadenopathy. <i>Clin Respir J.</i> 2012 Apr;6(2):88-95. doi: 10.1111/j.1752-699X.2011.00251.x. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21651742.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
73.	Jhun BW, Park HY, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Han J, Um SW. Nodal stations and diagnostic performances of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer. <i>J Korean Med Sci.</i> 2012 Jan;27(1):46-51. doi: 10.3346/jkms.2012.27.1.46. Epub 2011 Dec 19. PMID: 22219613; PMCID: PMC3247774.	No comparison of interest
74.	Kalade AV, Eddie Lau WF, Conron M, Wright GM, Desmond PV, Hicks RJ, Chen R. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration when combined with positron emission tomography improves specificity and overall diagnostic accuracy in unexplained mediastinal lymphadenopathy and staging of non-small-cell lung cancer. <i>Intern Med J.</i> 2008 Nov;38(11):837-44. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01670.x. PMID: 19120534.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

75.	Kang HJ, Hwangbo B, Lee GK, Nam BH, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Zo JI, Lee HS, Han JY. EBUS-centred versus EUS-centred mediastinal staging in lung cancer: a randomised controlled trial. <i>Thorax</i> . 2014 Mar;69(3):261-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203881. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24172712.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
76.	Khalid U, Akram MJ, Butt FM, Ashraf MB, Khan F. Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration Of Mediastinal And Hilar Lymph Nodes- Five Years Of Experience At A Cancer Setting Hospital In Pakistan. <i>J Ayub Med Coll Abbottabad</i> . 2020 Jul-Sep;32(3):310-317. PMID: 32829542.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
77.	Kim BG, Cho JH, Shin SH, Lee K, Um SW, Kim H, Kim J, Shim YM, Jeong BH. Diagnostic Performance of Endosonography to Detect Mediastinal Lymph Node Metastasis in Patients with Radiological N1 Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Cancer Res Treat</i> . 2023 Jul;55(3):832-840. doi: 10.4143/crt.2022.1428. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36915249; PMCID: PMC10372604.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
78.	Kramer H, Sanders J, Post WJ, Groen HJ, Suurmeijer AJ. Analysis of cytological specimens from mediastinal lesions obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. <i>Cancer</i> . 2006 Aug 25;108(4):206-11. doi: 10.1002/cncr.21914. PMID: 16752408.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
79.	Kuo CH, Chen HC, Chung FT, Lo YL, Lee KY, Wang CW, Kuo WH, Yen TC, Kuo HP. Diagnostic value of EBUS-TBNA for lung cancer with non-enlarged lymph nodes: a study in a tuberculosis-endemic country. <i>PLoS One</i> . 2011 Feb 25;6(2):e16877. doi: 10.1371/journal.pone.0016877. PMID: 21364919; PMCID: PMC3045379.	No outcome of interest (analysis per LNs not per patients)
80.	Laffay L, Gérinière L, Couraud S, Souquet PJ. Initiation de la technique d'écho-endoscopie bronchique au centre hospitalier Lyon-Sud: expérience des trois premières années [Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration initiation into the Lyon Sud hospital center: Experience of the first three years]. <i>Rev Pneumol Clin</i> . 2016 Feb;72(1):17-24. French. doi: 10.1016/j.pneumo.2015.03.006. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26305022.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
81.	Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P, Jacobsen GK, Pedersen JH, Faurschou P, Folke K. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. <i>Thorax</i> . 2002 Feb;57(2):98-103. doi: 10.1136/thorax.57.2.98. PMID: 11828036; PMCID: PMC1746251.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
82.	Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, Dirksen A, Clementsen P, Skov BG, Jacobsen GK. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. <i>Lung Cancer</i> . 2005 Apr;48(1):85-92. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.10.002. Epub 2004 Dec 13. PMID: 15777974.	Accuracy of mediastinoscopy and EUS-FNA; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station
83.	Lee HS, Lee GK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Nam BH, Zo 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? <i>Chest</i> . 2008 Aug;134(2):368-374. doi: 10.1378/chest.07-2105. Epub 2008 Feb 8. PMID: 18263688.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
84.	Lee, JE, Hwangbo. Endobronchial ultrasound-guide transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. <i>CHEST</i> , 2009, 136 (4): 111S	Abstract presentation.
85.	Lee BE, Kletsman E, Rutledge JR, Korst RJ. Utility of endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph node biopsy in patients with non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Cardiovasc</i>	Positive and negative at CT/PET. No separate data.

	Surg. 2012 Mar;143(3):585-90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.11.022. Epub 2011 Dec 10. PMID: 22154791.	
86.	Li XJ, Zhao J, Wang P, Wu Q, Li JY, Wang J, Li XH. [Comparative analysis of cytopathologic and histopathologic diagnosis in the transbronchial needle aspiration specimens]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2012 Jun;41(6):400-4. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.06.009. PMID: 22932409.	In Chinese.
87.	Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. Chest. 2014 Aug;146(2):389-397. doi: 10.1378/chest.13-2349. PMID: 24603902.	No comparison of interest
88.	Lucena CM, Martin-Deleon R, Boada M, Marrades RM, Sánchez D, Sánchez M, Vollmer I, Martínez D, Fontana A, Reguart N, Molins L, Agustí C. Integral mediastinal staging in patients with NON-SMALL cell lung cancer and risk factors for occult N2 disease. Respir Med. 2023 Mar;208:107132. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107132. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36720323.	No participants (24% cN1)
89.	Madan K, Mohan A, Ayub II, Jain D, Hadda V, Khilnani GC, Guleria R. Initial experience with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) from a tuberculosis endemic population. J Bronchology Interv Pulmonol. 2014 Jul;21(3):208-14. doi: 10.1097/LBR.000000000000080. PMID: 24992128.	No participants: not NSCLC.
90.	Mangiavillano B, Spatola F, Facciorusso A, De Nucci G, Ligresti D, Henry Eusebi L, Lisotti A, Auriemma F, Lamonaca L, Paduano D, Crinò S, Scarlata S, Troncone E, Del Vecchio Blanco G, Manes G, Traina M, Bertani A, Ofosu A, Binda C, Fabbri C, Muscatiello N, Fusaroli P, Repici A, Carrara S. 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 Jul 1;34(7):757-762. doi: 10.1097/MEG.0000000000002383. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35482928.	No participants: EUS of parenchymal mass (primary tumor) not of LNs.
91.	Mastromarino MG, Guerrini E, Rabazzi G, Bacchin D, Picchi A, Fanucchi O, Aprile V, Korasidis S, Ali G, Ribechini A, Lucchi M, Ambrogi MC. Endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: effectiveness and accuracy in non-small cell lung cancer staging. Updates Surg. 2024 Sep;76(5):1909-1918. doi: 10.1007/s13304-024-01777-8. Epub 2024 Mar 11. PMID: 38466540.	No participants (CN1-4)
92.	Medford AR, Agrawal S, Free CM, Bennett JA. A prospective study of conventional transbronchial needle aspiration: performance and cost utility. Respiration. 2010;79(6):482-9. doi: 10.1159/000277931. Epub 2010 Jan 21. PMID: 20110643.	No intervention: No test; conventional TBNA, not EBUS-EUS FNA.
93.	Mehta HJ, Tanner NT, Silvestri G, Simkovich SM, Shamblin C, Shaftman SR, Nietert PJ, Yang J. Outcome of patients with negative and unsatisfactory cytologic specimens obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes. Cancer Cytopathol. 2015 Feb;123(2):92-7. doi: 10.1002/cncy.21482. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25186645; PMCID: PMC4502962.	PET/CT results not reported. No data on TP at EBUS.
94.	Mondoni M, Carlucci P, Di Marco F, Rossi S, Santus P, D'Adda A, Sferrazza Papa GF, Bulfamante G, Centanni S. Rapid on-site evaluation improves needle aspiration sensitivity in	No participants: EUS of parenchymal mass (primary tumor) not of LNs.

	the diagnosis of central lung cancers: a randomized trial. <i>Respiration</i> . 2013;86(1):52-8. doi: 10.1159/000346998. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23594935.	
95.	Mondoni M, Gasparini S, Varone F, Trisolini R, Mancino L, Rossi G, Carlucci P, Bonifazi M, Mei F, Zuccatosta L, Michieletto L, Pitari F, Saderi L, Richeldi L, Centanni S, Sotgiu G. Accuracy and Predictors of Success of EUS-B-FNA in the Diagnosis of Pulmonary Malignant Lesions: A Prospective Multicenter Italian Study. <i>Respiration</i> . 2022;101(8):775-783. doi: 10.1159/000524398. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35483329.	No participants: EUS of parenchymal mass (primary tumor) not of LNs.
96.	Nakajima T, Yasufuku K, Iyoda A, Yoshida S, Suzuki M, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y, Fujisawa T. The evaluation of lymph node metastasis by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: crucial for selection of surgical candidates with metastatic lung tumors. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2007 Dec;134(6):1485-90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.07.022. PMID: 18023670.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
97.	Nakajima T, Yasufuku K, Fujiwara T, Chiyo M, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, Yoshino I. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrapulmonary lesions. <i>J Thorac Oncol</i> . 2008 Sep;3(9):985-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31818396b9. PMID: 18758300.	No participants: EUS of parenchymal mass (primary tumor) not of LNs.
98.	Nakajima T, Yasufuku K, Nakajima M, Baba M, Yoshikawa K, Kamada T, Hiroshima K, Nakatani Y, Fujisawa T, Yoshino I. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with non-small cell lung cancer in non-operable patients pursuing radiotherapy as a primary treatment. <i>J Thorac Oncol</i> . 2010 May;5(5):606-11. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d35627. PMID: 20354458.	Patients referred to CIRT Carbon ion radiotherapy were initially diagnosed and staged. Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
99.	Nambirajan A, Longchar M, Madan K, Mallick SR, Kakkar A, Mathur S, Jain D. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology in patients with known or suspected extra-pulmonary malignancies: A cytopathology-based study. <i>Cytopathology</i> . 2019 Jan;30(1):82-90. doi: 10.1111/cyt.12656. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30444548.	No participants: patients with extra-pulmonary malignancies.
100.	Naur TMH, Konge L, Clementsen PF. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Staging of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer without Mediastinal Involvement at Positron Emission Tomography-Computed Tomography. <i>Respiration</i> . 2017;94(3):279-284. doi: 10.1159/000477625. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28683462.	No participants (N0 and N1)
101.	Navani N, Brown JM, Nankivell M, Woolhouse I, Harrison RN, Jeebun V, Munavvar M, Ng BJ, Rassl DM, Falzon M, Kocjan G, Rintoul RC, Nicholson AG, Janes SM. Suitability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for subtyping and genotyping of non-small cell lung cancer: a multicenter study of 774 patients. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2012 Jun 15;185(12):1316-22. doi: 10.1164/rccm.201202-0294OC. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22505743; PMCID: PMC3378660.	PET/CT results not reported.
102.	Navani N, Lawrence DR, Kolvekar S, Hayward M, McAsey D, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Shaw P, Morris S, Omar RZ, Janes SM; REMEDY Trial Investigators. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial. <i>Am J Respir Crit</i>	No participants: patients with isolated mediastinal lymphadenopathy of unknown origin.

	Care Med. 2012 Aug 1;186(3):255-60. doi: 10.1164/rccm.201203-0393OC. Epub 2012 May 31. PMID: 22652031; PMCID: PMC3423452.	
103.	Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, Stephens RJ, Parmar MK, Spiro SG, Morris S, Janes SM; Lung-BOOST trial investigators. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2015 Apr;3(4):282-9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00029-6. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25660225; PMCID: PMC4648022.	No participants, no outcomes Both N0 and N1-3 included. No DTA.
104.	Nguyen TQ, Kalade A, Prasad S, Desmond P, Wright G, Hart D, Conron M, Chen RY. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of mediastinal lesions. <i>ANZ J Surg.</i> 2011 Jan;81(1-2):75-8. doi: 10.1111/j.1445-2197.2010.05266.x. PMID: 21299803.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
105.	Nosotti M, Tosi D, Palleschi A, Ferrero S, Rosso L. Transbronchial needle aspiration under direct endobronchial ultrasound guidance of PET-positive isolated mediastinal adenopathy in patients with previous malignancy. <i>Surg Endosc.</i> 2009 Jun;23(6):1356-9. doi: 10.1007/s00464-008-0180-x. Epub 2008 Oct 23. PMID: 18946704.	No participants: patients with previous malignancy, possible mediastinal involvement to computed tomography (CT) and PET, and absence of any lung nodules.
106.	Ohnishi R, Yasuda I, Kato T, Tanaka T, Kaneko Y, Suzuki T, Yasuda S, Sano K, Doi S, Nakashima M, Hara T, Tsurumi H, Murakami N, Moriwaki H. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer. <i>Endoscopy.</i> 2011 Dec;43(12):1082-9. doi: 10.1055/s-0030-1256766. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21971924.	No participants (58% N0; accuracy data reported separately; N0/N1 vs N2/N3)
107.	Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A, Kunikane H, Aono H, Yamagata T, Kase M. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. <i>Chest.</i> 2002 May;121(5):1498-506. doi: 10.1378/chest.121.5.1498. PMID: 12006435.	Positive and negative at CT included (N0 e N1-3). No data of sensibility and specificity per single station.
108.	Oki M, Saka H, Ando M, Kitagawa C, Kogure Y, Seki Y. 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? <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2014 Oct;148(4):1169-77. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.023. Epub 2014 May 15. PMID: 24930616.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
109.	Ømark Petersen H, Eckardt J, Hakami A, Olsen KE, Jørgensen OD. The value of mediastinal staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with lung cancer. <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2009 Sep;36(3):465-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.03.052. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19502074.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
110.	Ortakoylu MG, Iliaz S, Bahadir A, Aslan A, Iliaz R, Ozgul MA, Urer HN. Diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in various lung diseases. <i>J Bras Pneumol.</i> 2015 Sep-Oct;41(5):410-4. doi: 10.1590/S1806-37132015000004493. PMID: 26578131; PMCID: PMC4635086.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
111.	Ozturk A, Gullu YT. Excellence in non-small cell lung cancer staging by endobronchial-TBNA: Comparison with PET-CT and surgery. <i>Minim Invasive Ther Allied Technol.</i> 2019 Aug;28(4):213-219. doi: 10.1080/13645706.2018.1513944. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30261784.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.

112.	Peric R, Schuurbijs OCJ, Veselić M, Rabe KF, van der Heijden HFM, Annema JT. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the mediastinal staging of extrathoracic tumors: a new perspective. <i>Ann Oncol.</i> 2010 Jul;21(7):1468-1471. doi: 10.1093/annonc/mdp578. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20028722.	No participants: patients with extra thoracic malignancy and suspected LN metastases.
113.	Potepan P, Meroni E, Spagnoli I, Milella M, Danesini GM, Laffranchi A, Civelli E, Alloisio M, Mariani L, Spinelli P, Guzzon A. Non-small-cell lung cancer: detection of mediastinal lymph node metastases by endoscopic ultrasound and CT. <i>Eur Radiol.</i> 1996;6(1):19-24. doi: 10.1007/BF00619947. PMID: 8797945.	No participants: patients with NSCLc and standard chest X-ray excluding mediastinal N 2 and N 3 involvement.
114.	Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, Wallace WA, Walker WS, Penman ID. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. <i>Eur Respir J.</i> 2005 Mar;25(3):416-21. doi: 10.1183/09031936.05.00095404. PMID: 15738283.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
115.	Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, Carroll NR, BATTERY RC, van Kralingen K, van Meerbeeck JP, Rabe KF, Annema JT. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intrathoracic lymph nodes-an international multi-centre experience. <i>J Thorac Oncol.</i> 2009 Jan;4(1):44-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181914357. PMID: 19096305.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
116.	Rintoul RC, Tournoy KG, Dooms C, et al. S35 A randomised controlled trial comparing combined EBUS/EUS followed by surgical staging versus surgical staging alone in non-small cell lung cancer: the ASTER study. <i>Thorax</i> 2010;65:A18.	Abstract presentation.
117.	Rodríguez F, Seijo LM, Sánchez PA, Zulueta JJ. Modified technique for obtaining mediastinal samples with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: results from a prospective observational study. <i>Arch Bronconeumol.</i> 2013 Apr;49(4):135-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2012.10.006. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23265621.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
118.	Sanz-Santos J, Serra P, Torky M, Andreo F, Centeno C, Mendiluce L, Martínez-Barenys C, López de Castro P, Ruiz-Manzano J. Systematic Compared With Targeted Staging With Endobronchial Ultrasound in Patients With Lung Cancer. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2018 Aug;106(2):398-403.	No sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
119.	Sanz-Santos J, Andreo F, Castellà E, Llatjós M, de Castro PL, Astudillo J, García-Luján R, Serra P, Monsó E. Representativeness of nodal sampling with endobronchial ultrasonography in non-small-cell lung cancer staging. <i>Ultrasound Med Biol.</i> 2012 Jan;38(1):62-8. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.10.006. PMID: 22137179.	No participants.
120.	Sawhney MS, Kratzke RA, Lederle FA, Holmstrom AM, Nelson DB, Kelly RF. EUS-guided FNA for the diagnosis of advanced lung cancer. <i>Gastrointest Endosc.</i> 2006 Jun;63(7):959-65. doi: 10.1016/j.gie.2005.11.061. PMID: 16733110.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
121.	Serra P, Centeno C, Sanz-Santos J, Torky M, Baeza S, Mendiluce L, Martínez-Barenys C, López de Castro P, Abad J, Rosell A, Andreo F. Is it necessary to sample the contralateral nodal stations by EBUS-TBNA in patients with lung cancer and clinical N0 / N1 on PET-CT? <i>Lung Cancer.</i> 2020 Apr;142:9-12. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.01.014. Epub 2020 Jan 13. PMID: 32062200.	No participants (N0 andN1: N0 in 119 (68,3%) patients; N1 in 55 (31,7%) patients)

122.	Shah, UC, Shah, AC, Shah, CM. Cryo Transbronchial Lung Biopsy Vs Forceps Biopsy - Diagnostic Yield and Safety in Interstitial Lung Diseases and Lung Malignancies. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2019;199:A1400.	Abstract presentation.
123.	Sharples LD, Jackson C, Wheaton E, Griffith G, Annema JT, Dooms C, Tournoy KG, Deschepper E, Hughes V, Magee L, Buxton M, Rintoul RC. 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. <i>Health Technol Assess.</i> 2012;16(18):1-75, iii-iv. doi: 10.3310/hta16180. PMID: 22472180.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
124.	Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS, Hawes RH, Coppage L, Sanders-Cliette A, Reed CE. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. <i>Ann Thorac Surg.</i> 1996 May;61(5):1441-5; discussion 1445-6. doi: 10.1016/0003-4975(95)00052-6. PMID: 8633956.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
125.	Singh P, Camazine B, Jadhav Y, Gupta R, Mukhopadhyay P, Khan A, Reddy R, Zheng Q, Smith DD, Khode R, Bhatt B, Bhat S, Yaqub Y, Shah RS, Sharma A, Sikka P, Erickson RA. Endoscopic ultrasound as a first test for diagnosis and staging of lung cancer: a prospective study. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2007 Feb 15;175(4):345-54. doi: 10.1164/rccm.200606-851OC. Epub 2006 Oct 26. PMID: 17068326.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
126.	Sivapalan P, Naur TMH, Colella S, Richter Larsen K, Konge L, Frost Clementsen P. Impact of EBUS-TBNA on PET-CT Imaging of Mediastinal Nodes. <i>J Bronchology Interv Pulmonol.</i> 2017 Jul;24(3):188-192. doi: 10.1097/LBR.0000000000000373. PMID: 28696964.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
127.	Skovgaard Christiansen I, Kuijvenhoven JC, Bodtger U, Naur TMH, Ahmad K, Singh Sidhu J, Nessar R, Salih GN, Høegholm A, Annema JT, Clementsen PF. Endoscopic Ultrasound with Bronchoscope-Guided Fine Needle Aspiration for the Diagnosis of Paraesophageally Located Lung Lesions. <i>Respiration.</i> 2019;97(4):277-283. doi: 10.1159/000492578. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30253411; PMCID: PMC6518855.	No participants: EUS B to diagnose primary lung tumors paraesophageally located
128.	Sökücü SN, Cetinkaya E, Altın S, Karasulu L, Seyhan EC, Turna A. Value of endobronchial ultrasound in staging non-small cell lung cancer. <i>Tuberk Toraks.</i> 2009;57(4):407-12. PMID: 20037856.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
129.	Songür N, Songür Y, Bircan S, Kapucuoğlu N. Comparison of 19- and 22-gauge needles in EUS-guided fine needle aspiration in patients with mediastinal masses and lymph nodes. <i>Turk J Gastroenterol.</i> 2011 Oct;22(5):472-8. doi: 10.4318/tjg.2011.0322. PMID: 22234753.	PET/CT results not reported; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
130.	Srinivasan R, Bhutani MS, Thosani N, Săftoiu A, Rice DC, Ionciã AM, Eapen GA, Gupta P, Jaganmohan S, Artifon EL, Zwischenberger JB. Clinical impact of EUS-FNA of mediastinal lymph nodes in patients with known or suspected lung cancer or mediastinal lymph nodes of unknown etiology. <i>J Gastrointestin Liver Dis.</i> 2012 Jun;21(2):145-52. PMID: 22720302.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
131.	Steinfort DP, Hew MJ, Irving LB. Bronchoscopic evaluation of the mediastinum using endobronchial ultrasound: a description of the first 216 cases carried out at an Australian tertiary hospital. <i>Intern Med J.</i> 2011 Dec;41(12):815-24. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02142.x. Epub 2009 Dec 4. PMID: 20002848.	No data of sensibility and specificity per single station.

132.	Steinfort DP, Siva S, Leong TL, Rose M, Herath D, Antippa P, Ball DL, Irving LB. 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. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2016 Feb;95(8):e2488. doi: 10.1097/MD.0000000000002488. PMID: 26937894; PMCID: PMC4778990.	Diagnostic accuracy EBUS-TBNA vs PET. both positive and negative at PET included
133.	Steinhauser Motta JP, Kempa AT, Pinto Cardoso A, Paschoal ME, Raggio Luiz R, Lapa E Silva JR, Stanzel F. Endobronchial ultrasound in real life: primary diagnosis and mediastinal staging of lung cancer in patients submitted to thoracic surgery. <i>BMC Pulm Med</i> . 2016 Jul 19;16(1):101. doi: 10.1186/s12890-016-0264-7. PMID: 27435209; PMCID: PMC4952060.	PET/CT results not reported. Included pts who received R^EBUS for any indication.
134.	Steunenber BE, Beddows TPA, De Groot HGW, Ayez N, Van Der Leest C, Aerts JGJV, Veen EJ. Preoperative mediastinal staging in patients with cT1-3NxM0 non-small cell lung cancer. <i>Thorac Cancer</i> . 2020 Dec;11(12):3456-3462. doi: 10.1111/1759-7714.13673. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026177; PMCID: PMC7705925.	Positive PET/CT; no sub-analysis for n of LNs stations. No data of sensibility and specificity per single station.
135.	Stoll LM, Yung RC, Clark DP, Li QK. Cytology of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration versus conventional transbronchial needle aspiration. <i>Cancer Cytopathol</i> . 2010 Oct 25;118(5):278-86. doi: 10.1002/cncy.20103. PMID: 20740503.	PET/CT results not reported. Ebus-TBNA vs TBNA.
136.	Sun J, Zhang J, Zhao H, Shen J, Gu A, Han B. Role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchogenic carcinoma: Experience of a single institution in China. <i>Thorac Cancer</i> . 2010 May;1(1):28-34. doi: 10.1111/j.1759-7714.2010.00010.x. PMID: 27755785.	No comparison of interest
137.	Sun W, Song K, Zervos M, Pass H, Cangiarella J, Bizekis C, Crawford B, Wang BY. The diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided needle biopsy in lung cancer and mediastinal adenopathy. <i>Diagn Cytopathol</i> . 2010 May;38(5):337-42. doi: 10.1002/dc.21195. PMID: 19890836.	No separate results for LNs positive at CT-PET.
138.	Sun JY, Zhao H, Zhang J, Wang XD, Han BH. First 30 endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirations: a single institution's early experience. <i>Chin Med J (Engl)</i> . 2011 Jun;124(12):1818-23. PMID: 21740839.	No separate results for LNs positive at CT-PET. No data of sensibility and specificity per single station.
139.	Szłubowski A, Kuzdzał J, Kołodziej M, Soja J, Pankowski J, Obrochta A, Kopiński P, Zieliński M. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in the non-small cell lung cancer staging. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> . 2009 Feb;35(2):332-5; discussion 335-6. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.09.022. Epub 2008 Oct 25. PMID: 18952453.	No participants: both normal and enlarged LNs included. No separate data provided.
140.	Szłubowski A, Zieliński M, Soja J, Annema JT, Sośnicki W, Jakubiak M, Pankowski J, Cmiel 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. <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> . 2010 May;37(5):1175-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.11.015. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20022761.	No participants (CN1)
141.	Szłubowski A, Soja J, Kocon P, Talar P, Czajkowski W, Rudnicka-Sosin L, Cmiel A, Kuzdzał J. A comparison of the combined ultrasound of the mediastinum by use of a single ultrasound bronchoscope versus ultrasound bronchoscope plus ultrasound gastroscope in lung cancer staging: a prospective trial. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg</i> . 2012 Sep;15(3):442-6;	No participants: both normal and enlarged LNs included. No separate data provided.

	discussion 446. doi: 10.1093/icvts/ivs161. Epub 2012 May 23. PMID: 22623626; PMCID: PMC3422922.	
142.	Talebian M, von Bartheld MB, Braun J, Versteegh MI, Dekkers OM, Rabe KF, Annema JT. EUS-FNA in the preoperative staging of non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2010 Jul;69(1):60-5. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.08.016. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19758723.	No participants. No subgroup for N0 clinical stage (TC) 67.7% CT positive
143.	Tanaka F, Hasegawa S, Kondo N, Miyahara R, Date H, Atagi S, Kawahara M, Yamanaka T, Manabe T, Wada H. A Multicenter Feasibility Study of EBUS-TBNA for Potentially Operable Non-Small Cell Lung Cancer: The JMTO LC07-02 Study (UMIN000001280). <i>Oncol Res Treat</i> . 2016;39(10):629-633. doi: 10.1159/000447989. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27710975.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
144.	Taverner J, Cheang MY, Antippa P, See K, Irving LB, Steinfort DP. Negative EBUS-TBNA Predicts Very Low Prevalence of Mediastinal Disease in Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. <i>J Bronchology Interv Pulmonol</i> . 2016 Apr;23(2):177-80. doi: 10.1097/LBR.0000000000000234. PMID: 26905440.	No participants (CN1)
145.	Tian Q, Chen LA, Wang HS, Zhu BH, Tian L, Yang Z, An Y. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of undiagnosed mediastinal lymphadenopathy. <i>Chin Med J (Engl)</i> . 2010 Aug;123(16):2211-4. PMID: 20819667.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
146.	Tournoy KG, Praet MM, Van Maele G, Van Meerbeeck JP. Esophageal endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration with an on-site cytopathologist: high accuracy for the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. <i>Chest</i> . 2005 Oct;128(4):3004-9. doi: 10.1378/chest.128.4.3004. PMID: 16236979.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
147.	Tournoy KG, De Ryck F, Vanwalleghem LR, Vermassen F, Praet M, Aerts JG, Van Maele G, van Meerbeeck JP. Endoscopic ultrasound reduces surgical mediastinal staging in lung cancer: a randomized trial. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2008 Mar 1;177(5):531-5. doi: 10.1164/rccm.200708-1241OC. Epub 2007 Oct 25. PMID: 17962631.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
148.	Tournoy KG, Ryck FD, Vanwalleghem L, Praet M, Vermassen F, Maele GV, van Meerbeeck JP. The yield of endoscopic ultrasound in lung cancer staging: does lymph node size matter? <i>J Thorac Oncol</i> . 2008 Mar;3(3):245-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181653cbb. PMID: 18317066.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
149.	Tournoy KG, Rintoul RC, van Meerbeeck JP, Carroll NR, Praet M, Buttery RC, van Kralingen KW, Rabe KF, Annema JT. EBUS-TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy. <i>Lung Cancer</i> . 2009 Jan;63(1):45-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.04.004. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18514365.	Study objective not in the inclusion criteria. Diagnosis of primary tumor.
150.	Tscheikuna J, Disayabutr S. Impact of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration on clinical practice guideline. <i>J Med Assoc Thai</i> . 2012 Feb;95 Suppl 2:S92-7. PMID: 22574536.	Abstract presentation.
151.	Tutar N, Yurci A, Güneş I, Gülmez İ, Gürsoy Ş, Önal Ö, Canöz Ö. The role of endobronchial and endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. <i>Tuberk Toraks</i> . 2018 Jun;66(2):85-92. English. doi: 10.5578/tt.66866. PMID: 30246650.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
152.	Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, Choi YS, Shim YM, Ahn MJ, Park K, Ahn YC, Choi JY, Lee KS, Suh GY, Chung MP, Kwon OJ, Kim J, Kim H. Endobronchial	No comparison of interest

	ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2015 Feb;10(2):331-7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000388. PMID: 25611227.	
153.	UMIN000001280. A feasibility study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in evaluation of mediastinal nodal metastasis of lung cancer	Trial registration. The publication of this trial has been already assessed for eligibility.
154.	UMIN000001725. Mediastinal lymph node staging in lung cancer: a prospective comparison of CT/FDG-PET and EUS-FNA/EBUS-TBNA	Trial registration. The publication of this trial has been already assessed for eligibility.
155.	UMIN000002882. Phase II study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) and transesophageal bronchoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (TEBUS-FNA) using an EBUS bronchoscope in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer	Trial registration. The publication of this trial has been already assessed for eligibility.
156.	Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. 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. <i>Endoscopy.</i> 2005 Sep;37(9):833-9. doi: 10.1055/s-2005-870276. PMID: 16116534.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
157.	Vincent BD, El-Bayoumi E, Hoffman B, Doelken P, DeRosimo J, Reed C, Silvestri GA. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial lymph node aspiration. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2008 Jan;85(1):224-30. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.07.023. PMID: 18154815.	No data of sensibility and specificity per single station.
158.	Visser MPJ, van Grimbergen I, Hölter J, Barendregt WB, Vermeer LC, Vreuls W, Janssen J. Performance insights of endobronchial ultrasonography (EBUS) and mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging in lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2021 Jun;156:122-128. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.04.003. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33931293.	No data of sensibility and specificity per single station.
159.	Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, Hawes RH, Hoffman BJ, Durkalski V, Hennesey WS, Reed CE. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2001 Dec;72(6):1861-7. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03205-2. PMID: 11789761.	Both CT positive and negative. No separate results.
160.	Wallace MB, Ravenel J, Block MI, Fraig M, Silvestri G, Wildi S, Schmulewitz N, Varadarajulu S, Roberts S, Hoffman BJ, Hawes RH, Reed CE. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2004 May;77(5):1763-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.10.009. PMID: 15111182.	No participants (CN1)
161.	Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, Johnson MM, Al-Haddad MA, Gross SA, Pungpapong S, Hardee JN, Odell JA. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. <i>JAMA.</i> 2008 Feb 6;299(5):540-6. doi: 10.1001/jama.299.5.540. PMID: 18252884.	No data of sensibility and specificity per single station.
162.	Warren WA, Hagaman JT. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Mediastinal Staging in a Community Medical Center. <i>Ann Am Thorac Soc.</i> 2016 Oct;13(10):1802-1807. doi: 10.1513/AnnalsATS.201603-216BC. PMID: 27409724.	No participants. CT/PET results not reported.
163.	Whitson BA, Groth SS, Odell DD, Briones EP, Maddaus MA, D'Cunha J, Andrade RS. True negative predictive value of endobronchial ultrasound in lung cancer: are we being conservative	No participants. CT/PET results not reported.

	enough? <i>Ann Thorac Surg.</i> 2013 May;95(5):1689-94. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.09.057. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23245446.	
164.	Wi S, Kim BG, Shin SH, Jhun BW, Yoo H, Jeong BH, Lee K, Kim H, Kwon OJ, Han J, Kim J, Um SW. Clinical utility of EBUS-TBNA of hilar, interlobar, and lobar lymph nodes in patients with primary lung cancer. <i>Thorac Cancer.</i> 2022 Sep;13(17):2507-2514. doi: 10.1111/1759-7714.14587. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35859356; PMCID: PMC9436691.	No comparison of interest
165.	Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. <i>Radiology.</i> 2001 Apr;219(1):252-7. doi: 10.1148/radiology.219.1.r01ap44252. PMID: 11274566.	No participants: less than 70 % with NSCLC
166.	Wimaleswaran H, Farmer MW, Irving LB, Jennings BR, Steinfort DP. Pulmonologist-performed transoesophageal sampling for lung cancer staging using an endobronchial ultrasound video-bronchoscope: an Australian experience. <i>Intern Med J.</i> 2017 Feb;47(2):205-210. doi: 10.1111/imj.13330. PMID: 27860078.	CT positive poi EUS-B-FNA ; no subgroups. No data of sensibility and specificity per single station.
167.	Witte B, Neumeister W, Huertgen M. Does endoesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration replace mediastinoscopy in mediastinal staging of thoracic malignancies? <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2008 Jun;33(6):1124-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.03.014. Epub 2008 Apr 21. PMID: 18430581.	PET/CT results not reported. No data of sensibility and specificity per single station.
168.	Wong MK, Ho JC, Loong F, Lam DC, Wong WM, Tam TC, Han L, Ip MS. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in lung cancer: the first experience in Hong Kong. <i>Hong Kong Med J.</i> 2013 Feb;19(1):20-6. PMID: 23378350.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
169.	Yanev N, Mekov E, Kostadinov D. Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration for the Diagnosis of Paratracheal and Peribronchial Central Parenchymal Lesions. <i>Folia Med (Plovdiv).</i> 2020 Dec 31;62(4):690-694. doi: 10.3897/folmed.62.e51230. PMID: 33415912.	No participants. Diagnosis of primary tumor.
170.	Yasuda I, Kato T, Asano F, Okubo K, Omar S, Kako N, Yasuda S, Sano K, Soehendra N, Moriwaki H. Mediastinal lymph node staging in potentially resectable non-small cell lung cancer: a prospective comparison of CT and EUS/EUS-FNA. <i>Respiration.</i> 2009;78(4):423-31. doi: 10.1159/000235544. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19672051.	Both CT positive and negative. No separate results.
171.	Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Fujisawa T. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2005 Dec;50(3):347-54. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.07.013. Epub 2005 Sep 19. PMID: 16171897.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
172.	Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, Fujisawa T. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. <i>Chest.</i> 2006 Sep;130(3):710-8. doi: 10.1378/chest.130.3.710. PMID: 16963667.	Both CT positive and negative. No separate results.
173.	Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, da Cunha Santos G, Geddie W, Boerner S, Le LW, Keshavjee S. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for	Both CT positive and negative. No separate results.

	mediastinal lymph node staging of lung cancer. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2011 Dec;142(6):1393-400.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.037. Epub 2011 Oct 2. PMID: 21963329.	
174.	Ye T, Hu H, Luo X, Chen H. The role of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for qualitative diagnosis of mediastinal and hilar lymphadenopathy: a prospective analysis. <i>BMC Cancer.</i> 2011 Mar 21;11:100. doi: 10.1186/1471-2407-11-100. PMID: 21418631; PMCID: PMC3076261.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
175.	Yu DH, Shafiq M, Batra H, Johnson M, Griscom B, Chamberlin J, Lofaro LR, Huang J, Bulman WA, Kennedy GC, Yarmus LB, Lee HJ, Feller-Kopman D. Comparing modalities for risk assessment in patients with pulmonary lesions and nondiagnostic bronchoscopy for suspected lung cancer. <i>BMC Pulm Med.</i> 2022 Nov 24;22(1):442. doi: 10.1186/s12890-022-02181-x. PMID: 36434574; PMCID: PMC9700899.	No intervention. Bronchoscopy.
176.	Žemaitis M, Musteikienė G, Miliauskas S, Pranys D, Sakalauskas R. Diagnostic Yield of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Cytological Smears and Cell Blocks: A Single-Institution Experience. <i>Medicina (Kaunas).</i> 2018 Apr 18;54(2):19. doi: 10.3390/medicina54020019. PMID: 30344250; PMCID: PMC6037240.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.
177.	Zeppa P, Barra E, Napolitano V, Cozzolino I, Troncione G, Picardi M, De Renzo A, Mainenti PP, Vetrani A, Palombini L. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in lymph nodal and mediastinal lesions: a multicenter experience. <i>Diagn Cytopathol.</i> 2011 Oct;39(10):723-9. doi: 10.1002/dc.21450. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20960473.	No participants: less than 70 % with NSCLC
178.	Zhao H, Wang J, Zhou ZL, Li Y, Bu L, Yang F, Sui XZ, Chen KZ, Li X, Liu J, Li JF, Jiang GC. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal lesions. <i>Chin Med J (Engl).</i> 2011 Dec;124(23):3988-92. PMID: 22340329.	No participants: patients with isolated mediastinal lesions without lung abnormalities.
179.	Zhu J, Zhang HP, Ni J, Gu Y, Wu CY, Song J, Ji XB, Lu HW, Wei P, Zhou CC, Xu JF. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing mediastinal lymphadenectasis: a cohort study from a single center. <i>Clin Respir J.</i> 2017 Mar;11(2):159-167. doi: 10.1111/crj.12317. Epub 2015 May 28. PMID: 25918974.	No participants: less than 70 % with NSCLC
180.	Zielinski M, Szlubowski A, Kołodziej M, Orzechowski S, Laczynska E, Pankowski J, Jakubiak M, Obrochta A. Comparison of endobronchial ultrasound and/or endoesophageal ultrasound with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy for staging and restaging of non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2013 May;8(5):630-6. doi: 10.1097/JTO.0b013e318287c0ce. PMID: 23584295.	Positive PET/CT. No data of sensibility and specificity per single station.

Allegato 3. Caratteristiche degli studi inclusi – PICO 3

Study ID	study design	type of endosonography	n participants	mean age	NSCLC type	examinations performed before endosonography	reference standard	outcome measures
Fernandez-Esparrach 2006	prospective study	EUS-FNA	47 patients with known or suspected lung cancer, without distant metastases and mediastinal LNs suspicious of malignancy on CT and possibility of surgical resection on the basis of the general conditions of the patient	67	NSCLC 100% Adenocarcinoma: 47% Squamous: 47% NSCLC-NOS: 6% T </> 3 cm: NR T central: NR PET +/-: not performed	CT No patient underwent PET due to unavailability of the technique in our hospital	pathological exam of surgical specimen in most patients. Cytology has been considered as gold standard in two patients	sensitivity specificity Impact on management: stage changed from N0 to N2: 5/47 (11%). Peribronchial or hilar LN involvement (pN1) could not be detected by EUS since this technique is not able to visualize the peribronchial and hilar areas

Gambus 2025	retrospective chart review	combined EBUS TBNA / EUS-B-FNA	596 patients with NSCLC without pathological [18F]fluorodeoxyglucose (18-FDG) uptake in the mediastinum	65	NSCLC 100% Adenocarcinoma: 33.7% Squamous: 45% large cell carcinoma: 3% NSCLC-NOS: 18.2% T </> 3 cm: NR T central: NR PET +/-: 100% negative	CT, PET	pathological exam of surgical specimen in all patients	sensitivity, specificity, PPV, and NPV of CUS in diagnosing mediastinal lymph node metastases in PET-negative patients
Herth 2006 Eur Resp J	prospective study	EBUS-TBNA	100 NSCLC patients with CT scans showing no enlarged lymph nodes (no node >1 cm)	58.9	A known diagnosis of NSCLC : n: 87; highly suspicious for the disease (positive sputum cytology, increased tumour markers, CT criteria and tobacco abuse): n:13 T </> 3 cm: NR T central: NR PET +/-: not performed	CT A limitation of the current study was the lack of routine PET scanning	mediastinoscopy (15%) or thoracotomy (85%) with mediastinal lymph node resection	sensitivity specificity Impact on management: stage changed from N0 to N3: 3/100 (3%). from N0 to N2: 13/100 (13%). from N0 to N1: 3/100 (3%)

Herth 2008	prospective study	EBUS TBNA	97 patients with NSCLC with CT scans showing no enlarged lymph nodes (no node > 1 cm) and a negative PET	52.9	Adenocarcinoma: 60.8% Squamous: 29.9% adenosquamous: 9.3% T </> 3 cm: NR T central: NR PET +/-: 100% negatives	CT, PET	mediastinoscopy (11%) or thoracotomy (89%)	sensitivity specificity Impact on management: stage changed from N0 to N3: 1/97 (1%) from N0 to N2: 5/97 (5%), from N0 to N1: 2/97 (2%)
LeBlanc 2005	prospective study	EUS-FNA	72 patients with NSCLC with absence of mediastinal lymphadenopathy on CT and operative candidates	61	NR T </> 3 cm: NR T central: NR PET +/-: NR	CT not all patients underwent PET	Surgical pathology after thoracotomy and EUS-FNA cytology results. 86% patients underwent surgery, and 13% did not. Cytology and clinical follow-up were both used as reference standards in patients that did not undergo surgery.	EUS imaging of hilar lymph nodes (N1) was not achieved because of air interference from the hilum. Sensitivity and specificity for detecting N2 disease Impact on management: EUS-FNA results altered management in 18 of 72 (25%) NSCLC patients (Benign left adrenal lesion:8

								Benign left liver lesion: 1 Positive contralateral mediastinal LNs: 5 Positive celiac LN: 2 T4 esophageal cancer: 1 Esophageal cancer: 1
Ong 2015	retrospective chart review	EBUS-TBNA	220 patients with NSCLC and radiographic N0 disease both by CT and PET	67.5	squamous cells carcinoma: 39.1% adenocarcinoma: 53.2% NSCLC-NOS: 7.7% T </> 3 cm: median size : 2.9 (range 0.9–10.1) T central: 26.4% PET +/-: 100%negatives	PET, CT	surgery, Radiographic follow-up for patients who did not undergo surgery	sensitivity and specificity Impact on management: stage changed from N0 to N3: 1/220 (0.45%) from N0 to N2: 6 /220 (2.7%), from N0 to N1: 11/220 (5%)

Sawhney 2006	prospective study	EUS-FNA	27 Patients with suspected or pathologically confirmed NSCLC and no evidence of mediastinal metastasis at CT and PET	65	NR T </> 3 cm: NR T central: NR PET +/-: 100%negatives	CT, PET	cytological results by EUSA-FNA; node biopsy at surgery or core biopsy via CT. follow-up CTat least 1 year after the initial scan	sensitivity and specificity Impact on management: unnecessary thoracotomy avoided in 6 of 27 patients both TC and PET negatives (22%)
Serra Mitjà 2024	retrospective chart review	EBUS-TBNA	118 patients with with pure-solid, centrally located cT1N0M0 NSCLC staged with PET/CT	68	squamous cells carcinoma: 24.6% adenocarcinoma: 64.5% large calls: 1.7% NSCLC-NOS: 5.9% T </> 3 cm: mean size: 2.13 cm T central: 100% PET +/-: 100%negatives	PET/CT	Surgical resection, mediastinoscopy or VAMLA	sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), positive predictive value (PPV) and overall accuracy of EBUS-TBNA to detect N2 disease

Shin 2020	retrospective chart review	157 (93.5%) underwent EBUS-TBNA only and 11 (6.5%) underwent combined EBUSTBNA/EUS-B-FNA	168 patients with radiological N0 non-small cell lung cancer (NSCLC) when the primary tumors are >3 cm in diameter or centrally located. The radiological N0 stage 18F defined by node diameter as evident on CT images and FDG uptake using integrated PET-CT	66	squamous cells carcinoma: 40.4% adenocarcinoma: 53% NSCLC-NOS: 6% T </> 3 cm: median size: 3.9 cm T central: 41% PET +/-: 100%negatives	CT, PET-CT	EUBUS TBNA results or lymph node dissection	sensitivity and specificity for detecting N2/N3 disease Impact on management: stage changed from N0 to N2: 9 /168 (5.4%),
Shingyoji 2014	retrospective chart review	EBUS-TBNA	113 NSCLC patients with both CT-negative and PET/CT-negative lymph nodes (cN0)	69	squamous cells carcinoma: 19.5% adenocarcinoma: 68.1% LCNEC : 3.5% Adenosquamous carcinoma: 2.7% Others: 6.2% T </> 3 cm: NR T central: 36.3% PET +/-: 100%negatives	CT, PET/CT	least lobectomy, with mediastinal and hilar lymph node dissection	sensitivity and specificity for detecting N2 disease Impact on management: stage changed from N0 to N2: 7 /113 (6.2%),

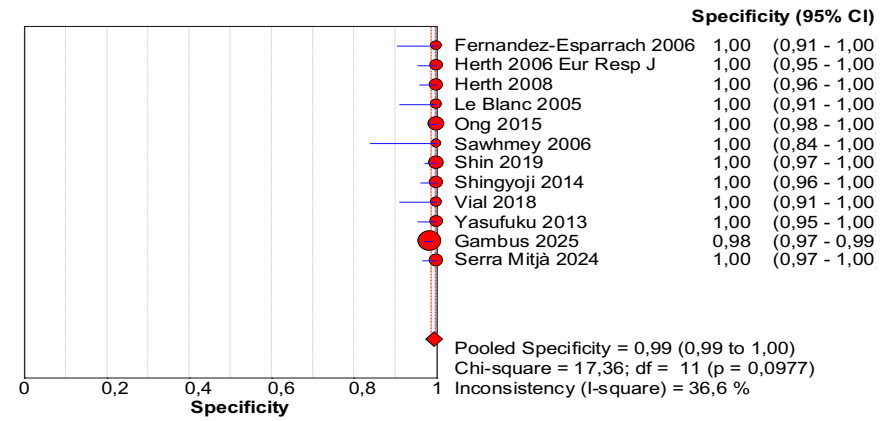
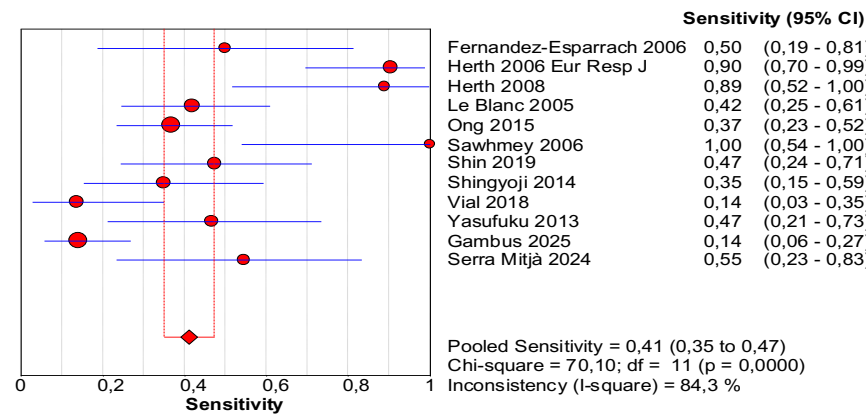
Vial 2018	prospective study	EBUS-TBNA	61 patients with proven or suspected NSCLC N0 at CT and PET/CT	66	Adenocarcinoma: 68.0% Squamous cell carcinoma 24% Other 6.8% T </> 3 cm: mean: 3.5 cm T central: 29% PET +/-: 100%negatives	CT, PET CT	surgical stage or EBUS-TBNA stage if EBUS demonstrated N2/N3 disease.	sensitivity, specificity Impact on management: stage changed from N0 to N3: 0/61 (0%) from N0 to N2: 2 /61 (3.3%), from N0 to N1: 2/61 (3.3%)
Yasufuku 2013	retrospective chart review	EBUS-TBNA	94 patients with confirmed or suspected NSCLC with cN0 based on non-invasive staging modalities (CT, PET)	68	NR T </> 3 cm: NR T central: NR PET +/-: 100%negatives	CT, PET-CT	resection with lymph node dissection, clinical follow up of at least 6 months	sensitivity and specificity Impact on management: stage changed from N0 to N3: 0/94 (0%) from N0 to N2: 6 /94 (6.4%), from N0 to N1: 1/94 (1.1%)

Valutazione della qualità degli studi inclusi (Rischio di bias)

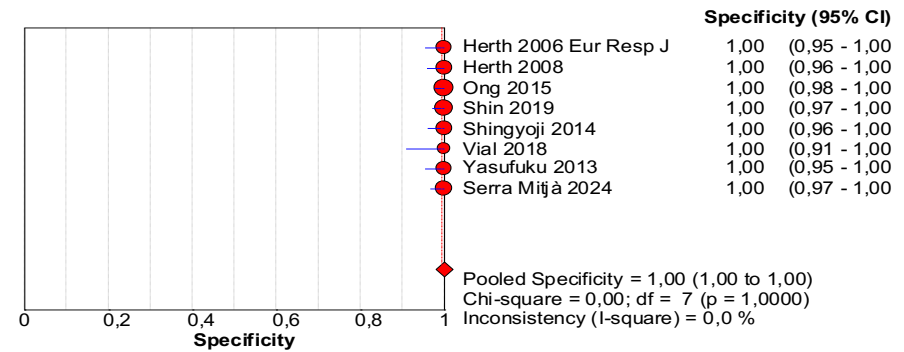
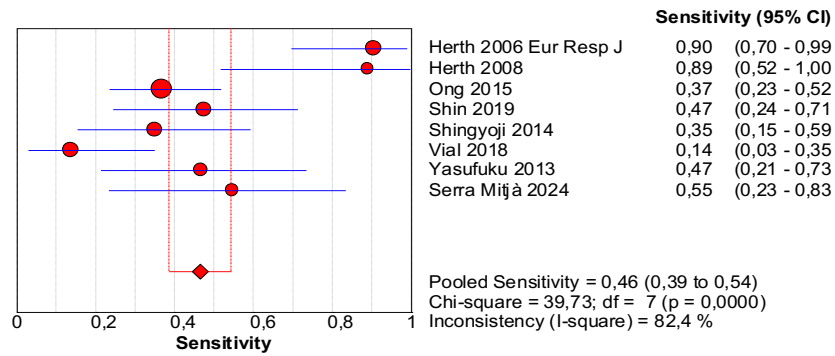
	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Fernandez-Esparrach 2006	?	+	+	?	+	+	+
Gambus 2025	+	+	+	+	+	+	+
Herth 2006 Eur Resp J	+	+	+	?	+	+	+
Herth 2008	+	+	+	?	+	+	+
LeBlanc 2005	?	+	+	-	+	+	+
Ong 2015	+	+	+	?	+	+	+
Sawhmey 2006	+	+	+	-	+	+	+
Serra Mitjà 2024	?	+	-	+	+	+	+
Shin 2019	?	+	+	-	+	+	+
Shingyoji 2014	?	+	+	?	+	+	+
Vial 2018	+	+	+	?	+	+	+
Yasufuku 2013	?	+	+	?	+	+	+

ALLEGATO 4. Forest plot – PICO 3

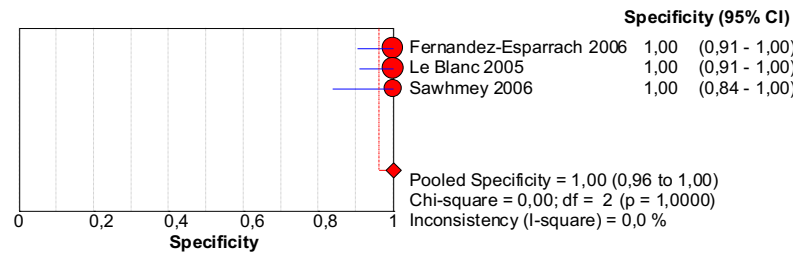
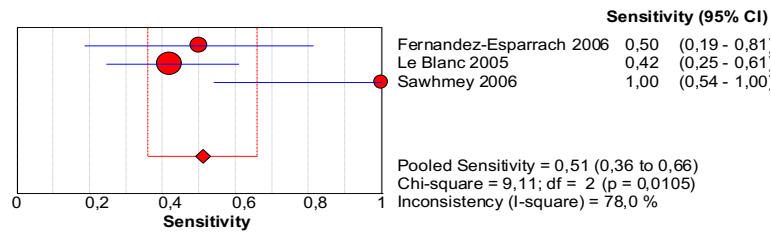
ANALISI OVERALL EBUS-TBNA/EUS-FNA



ANALISI SOTTOGRUPPO EBUS-TBNA



ANALISI SOTTOGRUPPO EUS-FNA



APPENDICE D

PICO 4

STRATEGIE DI RICERCA, PRISMA FLOW, ETD E ALLEGATI

STRATEGIE DI RICERCA PICO 4

PUBMED

14/02/2024

Totale di records: 622 records

((EUS[Title/Abstract]) OR (((("Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration"[MeSH Terms] OR "Endosonography"[MeSH Terms] OR "Endosonography"[Title/Abstract] OR "endosonographies"[Title/Abstract] OR "endoscopic ultrasound"[Title/Abstract] OR "Endoscopic UltraSonography" [Title/Abstract]))))))

AND

((((((("carcinoma, non small cell lung/diagnosis"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung/genetics"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung/pathology"[MeSH Terms] OR "nsccl"[Title/Abstract] OR "non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "nonsmall cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "non-small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung cancer*"[Title/Abstract] OR "lung carcinoma*"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm*"[Title/Abstract] OR "lung tumor*"[Title/Abstract] OR "lung tumour*"[Title/Abstract]))))))

AND

((sensitivity[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR (predictive[Title/Abstract] AND value*[Title/Abstract]) OR predictive value of tests[MeSH Terms] OR accuracy*[Title/Abstract]))

Filters: Humans

CENTRAL search strategy

14/02/2024

Totale di records: 622 records

#31(lung cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#32(non-small cell*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#33(non small cell*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#34(nonsmall cell*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#35(NSCLC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#36MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees

#37MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees

#38#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37

#39MeSH descriptor: [Endosonography] explode all trees

#50(sensitivity* OR accuracy*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#51("predictive"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#52(value):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#53#51 AND #52

#54MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees

#55MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees

#56#50 OR #53 OR #54 OR #55

#90(EUS OR 'Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration' OR Endosonography OR endosonographies OR 'endoscopic ultrasound' OR 'Endoscopic UltraSonography'):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#91#39 or #90

#92#38 AND #91 AND #56

Reviews:3

Trials:77

EMBASE

14/02/2024

Totale records: 331

('lung cancer'/exp OR 'lung cancer' OR 'non - small cell lung cancer':ti,ab,kw,lnk OR 'nonsmall cell lung cancer':tn,lnk,ab,ti OR 'non-small cell lung cancer':tn,lnk,ab,ti OR 'lung carcinoma'/exp OR 'lung carcinoma' OR 'lung neoplasm':tn,lnk,ab,ti OR 'nscle':tn,lnk,ab,ti)

AND ('endoscopic ultrasonography'/exp OR 'endoscopic ultrasonography' OR 'endosonography'/exp OR 'endosonography' OR 'endoscopic ultrasound'/exp OR 'endoscopic ultrasound' OR 'endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration'/exp OR 'endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration' OR eus:ti,ab)

AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [review]/lim OR [preprint]/lim)

ETD PICO 4

DOMANDA

L'ENDOSONOGRAFIA COME TECNICA DI CAMPIONAMENTO DELLA GHIANDOLA SURRENALE SINISTRA È RACCOMANDATA QUANDO SI SOSPETTA UN COINVOLGIMENTO DELLA GHIANDOLA SURRENALE ALLA TAC E/O ALLA PET/TAC?

POPOLAZIONE:	Pazienti con tumore del polmone NSCLC diagnosticato o sospetto con risultati positivi alla TAC e/o PET per coinvolgimento della ghiandola surrenale sinistra
INTERVENTO:	Endosonografia transesofagea (EUS, EUS-B) e agoaspirazione (FNA)
SCOPO DEL TEST:	Stadiazione M
RUOLO DEL TEST:	Add on
TRATTAMENTI COLLEGATI:	
ESITI PREVISTI:	Sensibilità, specificità nella diagnosi di coinvolgimento metastatico della ghiandola surrenale sinistra; riduzione di toracotomie non necessarie per pazienti con risultati positivi alla TAC/PET
SETTING:	
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario Nazionale (SSN)
BACKGROUND:	
SOTTOGRUPPI:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	Nessun conflitto di interesse dichiarato. Assente alla votazione della raccomandazione: Conforti, Sverzellati

VALUTAZIONE

Problema
Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La maggior parte dei pazienti con neoplasia polmonare giunge alla diagnosi in uno stadio avanzato di malattia e la localizzazione surrenalica è tra le sedi più frequenti di metastasi a distanza (Siegel et al., 2022). L'eventuale presenza di metastasi surrenaliche peggiora la prognosi del paziente, rende fondamentale la profilazione completa della malattia (Hendriks et al., 2023) e condiziona sostanzialmente l'approccio terapeutico (Ettinger et al., 2022). Il mancato riconoscimento di una metastasi surrenalica può esporre il paziente ad un trattamento inappropriato per stadio di malattia. Lo studio non invasivo delle sospette metastasi surrenaliche si avvale della TC con MDC, della ecografia e della risonanza magnetica e della 18F-FDG TAC-PET, ma con un'accuratezza subottimale (Vilmann et al., 2015). Le sospette localizzazioni surrenaliche di neoplasia possono essere campionate per via ecoendoscopica dalle vie digestive, mediante approccio trans-parietale TC o eco-guidato (metodica con una elevata sensibilità ma con un numero superiore di eventi avversi) (Ierardi et al., 2018) e, solo in casi molto selezionati, per via chirurgica. Durante la procedura ecoendoscopica (EBUS + EUS-b) stadiativa delle linfadenopatie mediastiniche è possibile diagnosticare e campionare eventuali lesioni metastatiche del surrene sinistro, senza dover sottoporre il paziente ad un eventuale esame mirato successivo (Crombag et al., 2019). Le precedenti linee guida europee pubblicate nel 2015 raccomandavano l'approccio con EUS per la ghiandola surrenalica sinistra, ma con un basso livello di evidenza (metodologia SIGN, raccomandazione di grado C), e ritenevano l'approccio con EUS-b ancora sperimentale (raccomandazione di grado D) (Vilmann et al., 2015). I panelisti ritengono che l'implementazione di tale tecnica sul territorio nazionale italiano sia ancora subottimale e che la revisione delle più recenti evidenze scientifiche allo scopo di fornire raccomandazioni aggiornate rispetto alle precedenti linee guida rappresenti una priorità.</p>	
Test dell'accuratezza Quanto è accurato il test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto inaccurato ○ Inaccurato ● Accurato ○ Molto accurato ○ Varia ○ Non so 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <ul style="list-style-type: none"> · P (partecipanti): pazienti con tumore del polmone NSCLC diagnosticato o sospetto con risultati positivi alla TAC e/o PET per coinvolgimento della ghiandola surrenale sinistra · I (index test): endosonografia transesofagea (EUS, EUS-B) e agoaspirazione (FNA) · Condizione target: coinvolgimento metastatico della ghiandola surrenale sinistra · Reference standard: biopsia TAC guidata, chirurgia, follow up clinico con valutazione TAC /PET. · O (outcome): accuratezza (sensibilità, specificità PPV, NPV); riduzione di toracotomie non necessarie per pazienti con risultati positive per M. <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 14 febbraio 2024 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua o disegno di studio. In prima battuta sono state considerate le revisioni sistematiche. La inclusione degli studi primari è stata limitata agli studi pubblicati successivamente alla data della ricerca bibliografica delle revisioni sistematiche più recenti individuate o non inclusi nelle revisioni. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 851 records. Ventisei studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti. 15 studi rispondevano ai criteri di inclusione per partecipanti e intervento. Di questi una è una SR recente (Moretti et al., 2023). Otto studi erano inclusi nella revisione di Moretti 2023 (Christiansen et al., 2020, Crombag et al., 2017, Darwiche et al., 2020, Kramer et al., 2006, Martin-Cardona et al., 2019, Orzechowski et al., 2022a, Schuurbiens et al., 2011, Uemura et al., 2013); due erano doppie pubblicazioni che si riferivano alla stessa coorte di pazienti di studi già inclusi in Moretti (Kramer et al., 2004, Orzechowski et al., 2022), tre studi non riportano i dati per calcolare sensibilità e specificità (Sawhney et al., 2006, Wimalaswaran et al., 2017, Witte et al., 2008). Sono stati infine inclusi due studi: la revisione di Moretti 2023 e lo studio di Singh 2007 (allegato 1 – PRISMA flow chart e tabella studi esclusi).</p> <p>La revisione sistematica di Moretti ha l’obiettivo di valutare le prestazioni di EUS-FNA e EUS-B-FNA per la diagnosi di metastasi surrenali del tumore del polmone. Effettua una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2023. Include studi nei quali almeno il 50 % dei pazienti avevano tumore del polmone diagnosticato o sospetto e nei quali la ghiandola surrenale sinistra veniva ispezionata. La revisione include 19 studi con un totale di 1712 partecipanti, di cui 11 su EUS, sei su EUS-B, e due su entrambe. La maggior parte degli studi (68,4%) ha incluso solo pazienti con (sospetto) cancro ai polmoni, mentre i restanti sei studi hanno incluso anche pazienti con altre indicazioni. In 14 degli studi inclusi, tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC, PET-CT o entrambe prima di essere sottoposti a endoscopia, mentre questa informazione non è stata riportata per tre studi. L’età media o mediana dei pazienti variava da 63 a 76 anni. La valutazione citologica rapida in loco (ROSE) o la valutazione citologica in loco (OSA) sono state eseguite in sette degli</p>	
---	---	--

	<p>studi inclusi, non sono state eseguite in sei studi e sei studi non hanno riportato questa informazione. Singh 2007 include 113 pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto sottoposti a EUS-FNA per la individuazione di metastasi mediastiniche ed extra toraciche. Nello studio è stata eseguita la valutazione citologica rapida in loco (ROSE).</p> <p>Il rischio di bias della revisione sistematica, valutato con lo strumento ROBIS (Whiting 2016), è risultato basso (allegato 2 -ROBIS Moretti 2023). Il rischio bias degli studi primari è risultato elevato nel "dominio selezione dei pazienti per 11 studi (55%), nel "dominio del test indice" per 0 studi, nel "dominio reference standard " per 14 studi (70%) e nel "dominio flusso e tempistica" per 16 studi (80%) (allegato 3 rischio di bias studi primari).</p> <p>La revisione di Moretti 2023 valuta i seguenti esiti: capacità di EUS o EUS B di visualizzare la ghiandola surrenale sinistra, la capacità di campionare la ghiandola nei casi in questa è stata visualizzata, la capacità di EUS-FNA e EUS B FNA di ottenere un campione adeguato, il detection rate di metastasi nel surrene e il rischio di metastasi occulte nei soggetti con EUS-FNA o EUS b FNA negativi.</p> <p>Inoltre, dagli studi inclusi in Moretti che riportavano i dati necessari e da Singh 2007, è stata calcolata la sensibilità e la specificità. L'analisi è stata effettuata separatamente per EUS FNA e EUS B FNA, utilizzando sia l'approccio del worst case scenario (considerando i casi con prelievo inadeguato e i casi senza dati di follow up come falsi negativi) sia con l'approccio del best case scenario (considerando i casi con prelievo inadeguato e i casi senza dati di follow up come veri negativi).</p>	
--	---	--

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
N = 797 participants			
Ability to visualize left adrenal gland	<ul style="list-style-type: none"> Adequate: 94% (95 %CI 82–98) EUS (99% (95 %CI 90–100) 4 studies, 256 participants); EUS-B (84% (95 %CI 70–92) 5 studies, 541 participants) (p = 0.025) 	(9 studi osservazionali)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
N = 1266 participants			
Ability to sample left adrenal gland	<ul style="list-style-type: none"> Adequate: 100% (95 %CI 99–100) EUS (100 (95 %CI 98–100) 13 studies, 742 participants); EUS-B (100 (95 %CI 99–100) 7 studies, 524 participants) (p = 0.86). 	(18 studi osservazionali)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
N = 1266 participants			
Ability to obtain adequate material	<ul style="list-style-type: none"> Adequate: 96% (95 %CI 93–98) EUS (96% (95 %CI 94–97) 13 studies, 742 participants); EUS-B (96% (95 %CI 89–09) 7 studies, 524 participants) (p = 0.80). 	(18 studi osservazionali)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
N = 1266 participants			
Malignancy detection rate	<ul style="list-style-type: none"> Malignancy detection rate: 42% (95 %CI 34–49) EUS (0.46 (95 %CI 0.38–0.54) 13 studies, 742 participants); EUS-B (0.35 (95 %CI 0.23–0.49) 7 studies, 524 participants) (p = 0.18) 	(18 studi osservazionali)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
N = 235 participants			
Remaining risk of malignancy	<ul style="list-style-type: none"> Remaining risk of malignancy: 7% (95 %CI 4–12) EUS (7% (95 %CI 3–16) 6 studies, 81 participants); EUS-B (7% (95 %CI 3–15) 4 studies, 154 participants) (p = 0.85). 	(8 studi osservazionali)	⊕⊕○○○ Bassa ^a

^a Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %). CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Downgraded 1 level for inconsistency: I2= 93%

Worst case scenario EUS, EUS-B

Sensibilità: 0.62 (95% CI: 0.57 a 0.67) Specificità: 1.00 (95% CI: 0.98 a 1.00)

Risultato del test	Numero di risultati per 1000 pazienti testati (IC 95%)			N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Prevalenza 2%	Prevalenza 20%	Prevalenza 36%		
Veri positivi pazienti con il coinvolgimento metastatico della ghiandola surrenale	1 (1 a 1)	12 (11 a 13)	22 (21 a 24)	598 (9)	⊕⊕ ○○ Bassa ^a , b
Falsi negativi pazienti erroneamente classificati come non affetti da il coinvolgimento metastati	1 (1 a 1)	8 (7 a 9)	14 (12 a 15)		

co della ghiandola surrenale					
Veri negativi pazienti senza il coinvolgimento metastatico della ghiandola surrenale	98 (96 a 98)	80 (78 a 80)	64 (63 a 64)	598 (9)	⊕⊕ ⊕○ Moderata ^b
Falsi positivi pazienti classificati erroneamente come aventi il coinvolgimento metastatico della ghiandola surrenale	0 (0 a 2)	0 (0 a 2)	0 (0 a 1)		
<p>a. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità (I2= 94.35)</p> <p>b. abbassato di un livello per rischio di bias: la maggior parte degli studi è ad alto rischio di bias per selezione dei pazienti e per flusso e tempistica del follow up</p>					

Best case scenario: EUS e EUS-B

Sensibilità aggregata:0.95 (95% CI: 0.91 a 0.98)|Specificità aggregata:1.00 (95% CI: 0.99 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove evidenza(GRADE)
	Prevalenza2% Tipicamente visto in	Prevalenza20% Tipicamente visto in	Prevalenza36% Tipicamente visto in		
Veri positivi	2 (2 a 2)	19 (18 a 20)	34 (33 a 35)	598 (9)	⊕⊕⊕○ Moderata
Falsi negativi	0 (0 a 0)	1 (0 a 2)	2 (1 a 3)		
Veri negativi	98 (97 a 98)	80 (79 a 80)	64 (63 a 64)	598 (9)	⊕⊕⊕○ Moderata
Falsi positivi	0 (0 a 1)	0 (0 a 1)	0 (0 a 1)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per rischio di bias: la maggior parte degli studi è ad alto rischio di bias per selezione dei pazienti e per flusso e tempistica del follow up

Worst case scenario : EUS

Sensibilità aggregata:0.64 (95% CI: 0.57 a 0.71)|Specificità aggregata:1.00 (95% CI: 0.98 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove evidenza(GRADE)
	Prevalenza2% Tipicamente visto in	Prevalenza20% Tipicamente visto in	Prevalenza36% Tipicamente visto in		
Veri positivi	1 (1 a 1)	13 (11 a 14)	23 (21 a 26)	386 (7)	⊕⊕○○ Bassa ^a
Falsi negativi	1 (1 a 1)	7 (6 a 9)	13 (10 a 15)		
Veri negativi	98 (96 a 98)	80 (78 a 80)	64 (63 a 64)	386 (0)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi positivi	0 (0 a 2)	0 (0 a 2)	0 (0 a 1)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per rischio di bias: la metà degli studi è ad alto rischio di bias per selezione dei pazienti e per flusso e tempistica del follow up

b. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità (I2=94.8%)

Best case scenario: EUS

Sensibilità aggregata:0.96 (95% CI: 0.91 a 0.99)|Specificità aggregata:1.00 (95% CI: 0.98 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove evidenza(GRADE)
	Prevalenza2% Tipicamente visto in	Prevalenza20% Tipicamente visto in	Prevalenza36% Tipicamente visto in		
Veri positivi	2 (2 a 2)	19 (18 a 20)	35 (33 a 36)	386 (7)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi negativi	0 (0 a 0)	1 (0 a 2)	1 (0 a 3)		
Veri negativi	98 (96 a 98)	80 (78 a 80)	64 (63 a 64)	386 (7)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi positivi	0 (0 a 2)	0 (0 a 2)	0 (0 a 1)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per rischio di bias: la metà degli studi è ad alto rischio di bias per selezione dei pazienti e per flusso e tempistica del follow up

Worst case scenario: EUS-B

Sensibilità aggregata:0.63 (95% CI: 0.55 a 0.70)|Specificità aggregata:1.00 (95% CI: 0.96 a 1.00)

Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certeza delle prove evidenza(GRADE)
	Prevalenza2% Tipicamente visto in	Prevalenza20% Tipicamente visto in	Prevalenza36% Tipicamente visto in		
Veri positivi	1 (1 a 1)	13 (11 a 14)	23 (20 a 25)	269 (3)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
Falsi negativi	1 (1 a 1)	7 (6 a 9)	13 (11 a 16)		
Veri negativi	98 (94 a 98)	80 (77 a 80)	64 (61 a 64)	269 (3)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi positivi	0 (0 a 4)	0 (0 a 3)	0 (0 a 3)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per rischio di bias: la maggior parte degli studi è ad alto rischio di bias per selezione dei pazienti e per flusso e tempistica del follow up

b. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità: I2= 93.9%

Best case scenario: EUS-B					
Sensibilità aggregata: 0.95 (95% CI: 0.89 a 0.98) Specificità aggregata: 1.00 (95% CI: 0.97 a 1.00)					
Risultato del test	Number of results per 100 patients tested (95% CI)			Numero di partecipanti (studi)	Certezza delle prove evidenze (GRADE)
	Prevalenza 2% Tipicamente visto in	Prevalenza 20% Tipicamente visto in	Prevalenza 36% Tipicamente visto in		
Veri positivi	2 (2 a 2)	19 (18 a 20)	34 (32 a 35)	269 (3)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}
Falsi negativi	0 (0 a 0)	1 (0 a 2)	2 (1 a 4)		
Veri negativi	98 (95 a 98)	80 (78 a 80)	64 (62 a 64)	269 (3)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
Falsi positivi	0 (0 a 3)	0 (0 a 2)	0 (0 a 2)		

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. abbassato di un livello per rischio di bias: la maggior parte degli studi è ad alto rischio di bias per selezione dei pazienti e per flusso e tempistica del follow up

b. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità (I2= 79.8%)

In allegato 4 i forest plot delle analisi.

Effetti desiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ No so 	<p>Vero positivo (VP): il prelievo endoscopico vero positivo ottenuto mediante EUS-FNA o EUS-B-FNA conferma citologicamente il sospetto coinvolgimento metastatico della ghiandola surrenalica. Questo risultato ha importanti implicazioni stadiali determinando una variazione dello stadio di patologia (malattia metastatica) nel caso in cui il surrene sia l'unica presunta sede di metastasi e quindi terapeutiche (esclusione della terapia chirurgica e della terapia medica per neoplasia localmente avanzata) e prognostiche (Passiglia et al., 2020; Vilmann et al., 2015; Moretti et al., 2023).</p> <p>Vero negativo (VN): un prelievo ecoendoscopico vero negativo (senza evidenza di cellularità maligna, anche se complessivamente adeguata e rappresentativa) di un surrene sospetto alle indagini di <i>imaging</i> determina un <i>downstaging</i> cruciale di questi pazienti, nel caso il surrene sia l'unica lesione secondaria sospetta.</p>	

	In questo caso, infatti, il paziente non presenta una malattia metastatica, con importanti implicazioni terapeutiche e prognostiche. Va tuttavia sottolineato come la gran parte degli studi presenti in letteratura non abbia previsto un <i>reference standard</i> in caso di prelievo endoscopico negativo ((Passiglia et al., 2020; Vilmann et al., 2015; Moretti et al., 2023).	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ ● Piccoli ○ Moderata a ○ Large ○ Varia ○ Non so 	<p>Falso Negativo (FN): Il prelievo ecoendoscopico falso negativo in pazienti con metastasi surrenalica può avere implicazioni cliniche negative in termini stadiativi, prognostici e terapeutici.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il prelievo falso negativo, in un paziente potenzialmente operabile per stadio di malattia polmonare e mediastinica, ha come conseguenza il downstaging patologico e potrebbe determinare una inappropriata indicazione ad un trattamento chirurgico. Oltre ad esporre il paziente ad un rischio legato all'intervento chirurgico stesso il trattamento potrebbe inoltre ritardare l'avvio di una terapia sistemica oncologica con conseguente peggioramento della prognosi. • Il prelievo surrenalico falso negativo, in un paziente per stadio di malattia polmonare e mediastinica giudicato localmente avanzato, ha come conseguenza il downstaging patologico da metastatico a localmente avanzato con conseguente indicazione ad un regime terapeutico non appropriato. • Il prelievo surrenalico falso negativo, in un paziente per stadio di malattia polmonare ed extrapolmonare giudicato metastatico (es. localizzazioni epatiche, ossee o cerebrali) non comporta alcuna variazione dell'approccio terapeutico. • Un prelievo negativo nel sospetto radiologico di coinvolgimento surrenalico da parte della neoplasia polmonare non a piccole cellule deve essere attentamente valutato in ambito multidisciplinare. La gran parte degli studi presenti in letteratura non ha previsto un <i>reference standard</i> in caso di prelievo negativo. Per tale motivo, in questo caso e in presenza di un forte sospetto radiologico in cui una positività citologica potrebbe variare la gestione terapeutica, dovrebbe essere considerato un nuovo campionamento della lesione. Esso potrebbe essere effettuato con un nuovo prelievo ecoendoscopico (EUS-B- o EUS-FNA), un agoaspirato percutaneo o, in casi selezionati, un prelievo chirurgico (Passiglia et al., 2020; Vilmann et al., 2015; Moretti et al., 2023). 	<p>Il panel sottolinea l'importanza, in caso di una diagnosi negativa, in presenza di un forte sospetto radiologico in cui una positività citologica potrebbe variare la gestione terapeutica, potrebbe essere considerato un nuovo campionamento della lesione. Esso potrebbe essere effettuato con un nuovo prelievo ecoendoscopico (EUS-B- o EUS-FNA), un</p>

	<p>Falso Positivo (FP): Il prelievo ecoendoscopico falso positivo in pazienti con sospetta metastasi surrenalica è un evento estremamente raro e legato ad errori nell'esecuzione del prelievo come inquinamento dell'ago da un precedente prelievo positivo, errori nella processazione del campione e nella lettura citopatologica.</p> <p>Un prelievo FP in un paziente potenzialmente operabile per stadio di malattia polmonare e mediastinica determinerebbe un errato upgrading dello stadio di malattia, escludendolo dal trattamento chirurgico con conseguente peggioramento della prognosi e qualità di vita.</p> <p>Il prelievo surrenalico falso positivo, in un paziente per stadio di malattia polmonare e mediastinica giudicato localmente avanzato, ha come conseguenza l'upgrading patologico da localmente avanzato a metastatico con conseguente indicazione ad un regime terapeutico non appropriato.</p> <p>Il prelievo surrenalico falso positivo, in un paziente per stadio di malattia polmonare ed extrapolmonare giudicato metastatico (es. localizzazioni epatiche, ossee o cerebrali) non comporta alcuna variazione dell'approccio terapeutico.</p> <p>Per la rarità dell'evento, i dati della letteratura risultano carenti (Passiglia et al., 2020; Vilmann et al., 2015; Moretti et al., 2023).</p>	agoaspirato percutaneo o un prelievo chirurgico.
<p>Qualità delle prove relative all'accuratezza diagnostica Qual è la qualità complessiva delle prove relative all'accuratezza diagnostica?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La certezza dell'evidenza varia da moderata a bassa per sensibilità (VP, FN), ed è moderata per la specificità (VN, FP). La certezza è stata abbassata per mancanza di generalizzabilità e rischio di distorsione. Complessivamente la certezza dell'evidenza è risultata moderata in quanto la certezza è bassa solo per la sensibilità derivante dall'analisi del "worst case scenario".</p>	
<p>Qualità delle prove relative agli effetti del test Qual è la qualità complessiva delle prove relative a qualsiasi beneficio diretto critico o importante, effetto avverso o peso (burden) del test?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI</p>

		AGGIUNTIV E
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderat a <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Qualità delle prove relative agli effetti della gestione Qual è la qualità delle prove relative agli effetti della gestione derivante dai risultati del test?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERA ZIONI AGGIUNTIV E
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderat a <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso		
Qualità delle prove relative al legame tra risultati del test e la gestione che ne consegue Quanto certo è il legame tra i risultati del test e le decisioni sulla gestione?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERA ZIONI AGGIUNTIV E

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 		
<p align="center">Qualità delle prove relative agli effetti Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti del test?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>L'unica evidenza disponibile è quella che deriva dalla accuratezza del test.</p>	<p>Considerata l'assenza di prove per i precedenti criteri del framework EtD, il panel ha deciso di basare il giudizio sulla qualità complessiva delle prove relativa agli effetti del test sulla qualità delle prove relative alla accuratezza diagnostica.</p>

Valori C'è certezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ● Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 415 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato identificato che valutasse i valori e le preferenze rispetto alla endosonografia.</p>	<p>Il panel ritiene che i pazienti diano maggior valore alle informazioni che derivano dai risultati dell'esame rispetto ai possibili eventi avversi dell'esame stesso.</p>
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 		
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?"		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 14 febbraio 2024. Sono stati individuati 197 record (al netto delle duplicazioni). Nessuno studio è stato giudicato potenzialmente rilevante.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che l'utilizzo della endosonografia come tecnica di campionamento o della ghiandola surrenale sinistra abbia un impatto</p>

risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		irrelevante sui costi in quanto i risparmi legati all'evitamento di una chirurgia inutile bilanciano il costo del servizio anestesiologicalo (materiali e personale), l'uso della sala endoscopica/operatoria e il costo dell'esame istopatologico.
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 		
Costo-efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento 	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 14 febbraio 2024. Sono stati individuati 197 record (al netto delle duplicazioni). Nessuno studio è stato giudicato potenzialmente rilevante.	

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 		
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto sull'equità ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 415 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p>	<p>L'endosonografia viene effettuata in strutture pubbliche e tutti i centri hanno la strumentazione necessaria.</p>
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- No
- Probabilmente no
- Probabilmente si
- Yes
- Varia
- Non so

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 415 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Uno studio è stato suggerito dai membri del panel (Oki et al., 2015).
 Oki 2015 è uno studio randomizzato che confronta su 110 pazienti la tollerabilità e la soddisfazione di EBUS TBNA versus EUS FNA. I pazienti hanno quantificato la tolleranza e gli operatori hanno registrato la qualità dell'esame utilizzando una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm. Complessivamente, entrambe le tecniche risultano ben accette; non si sono riscontrate differenze significative tra le due tecniche. I risultati sono presentati nella tabella.

Variables	EBUS-TBNA (n = 55)	EUS-FNA (n = 55)	P Value
Oxygen desaturations, with (without)	23 (32)	2 (53)	< .001
Patient reports			
Anxiety before procedure, VAS, mm	52.0 ± 27.3	55.2 ± 26.6	.50
Discomfort, VAS, mm	16.7 ± 24.2	10.0 ± 17.8	.40
Satisfaction, VAS, mm	85.2 ± 21.0	90.1 ± 16.0	.47
Cough, VAS, mm	12.4 ± 22.7	4.9 ± 12.6	.41
Vomiting, VAS, mm	4.9 ± 10.8	2.8 ± 7.0	.87
Pain, VAS, mm	7.4 ± 19.6	1.3 ± 3.8	.57
Dyspnea, VAS, mm	8.1 ± 19.4	1.8 ± 5.0	.27
Operator reports			
Satisfaction, VAS, mm	66.3 ± 23.5	80.6 ± 21.0	< .001
Cough, VAS, mm	45.4 ± 24.5	7.0 ± 11.5	< .001

Data are presented as mean ± SD unless indicated otherwise. VAS = visual analog scale. See Table 1 for expansion of other abbreviations.

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'interven

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI

		AGGIUNTIV E
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Yes ○ Varia ○ Non so 	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 febbraio 2024. La strategia di ricerca ha identificato 415 documenti dopo la rimozione dei duplicati.	Il panel ritiene che l'approccio al surrene tramite EUS-B ed EUS sia una procedura che richiede esperienza e training specifico.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
TEST DELL'ACCURATEZZA	Molto inaccurato	Inaccurato	Accurato	Molto accurato		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderata	Grande		Varia	Non so
UNEFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderata	Grande		Varia	Non so
QUALITA' NELLE PROVE DELL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' NELLE PROVE DEGLI EFFETTI DEL TEST	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
QUALITA' NELLE PROVE DELLA GESTIONE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' NELLE PROVE DEL LEGAME TRA I RISULTATI DEL TEST E DELLA GESTIONE CHE NE SEGUE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
QUALITA' DEGLI EFFETTI	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	È in favore del confronto	Probabilmente è in favore del confronto	Non è in favore né dell'intervento né del confronto	Probabilmente è in favore dell'intervento	È in favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi molto elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COST EFFECTIVENESS	È in favore del confronto	Probabilmente è in favore del confronto	Non è in favore né dell'intervento né del confronto	Probabilmente è in favore dell'intervento	È in favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so

	GIUDIZI						
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI PRI

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ●
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel raccomanda di utilizzare l'endosonografia transesofagea (EUS o EUS-B) e agoaspirazione (FNA) per la valutazione della ghiandola surrenale sinistra in pazienti con NSCLC diagnosticato o sospetto e risultati positivi alla TAC e/o PET per coinvolgimento della ghiandola surrenale sinistra.

Giustificazione

L'accuratezza dell'esame e il profilo di sicurezza sono elevati.

Considerazioni per sottogruppi

Nessuna.

Considerazioni per l'implementazione

Quando TAC e/o 18F-FDG PET-TAC mostrano un coinvolgimento surrenalico l'ecoendoscopia (EUS-b o EUS) consente nella stessa seduta il campionamento della ghiandola surrenalica e l'esplorazione, con eventuale campionamento, del mediastino. Questo approccio, eventualmente combinato con EBUS per l'esplorazione di ulteriori stazioni linfonodali mediastiniche ove indicato, permette contemporaneamente la valutazione del parametro M

(surrene sinistro) ed N (esplorazione mediastinica) con un solo esame endoscopico. La manovra ecoendoscopia (EUS-b o EUS) è eseguita dallo stesso endoscopista (Vilman et al., 2015).

Monitoraggio e valutazione

Priorità per la ricerca

REFERENCES SUMMARY

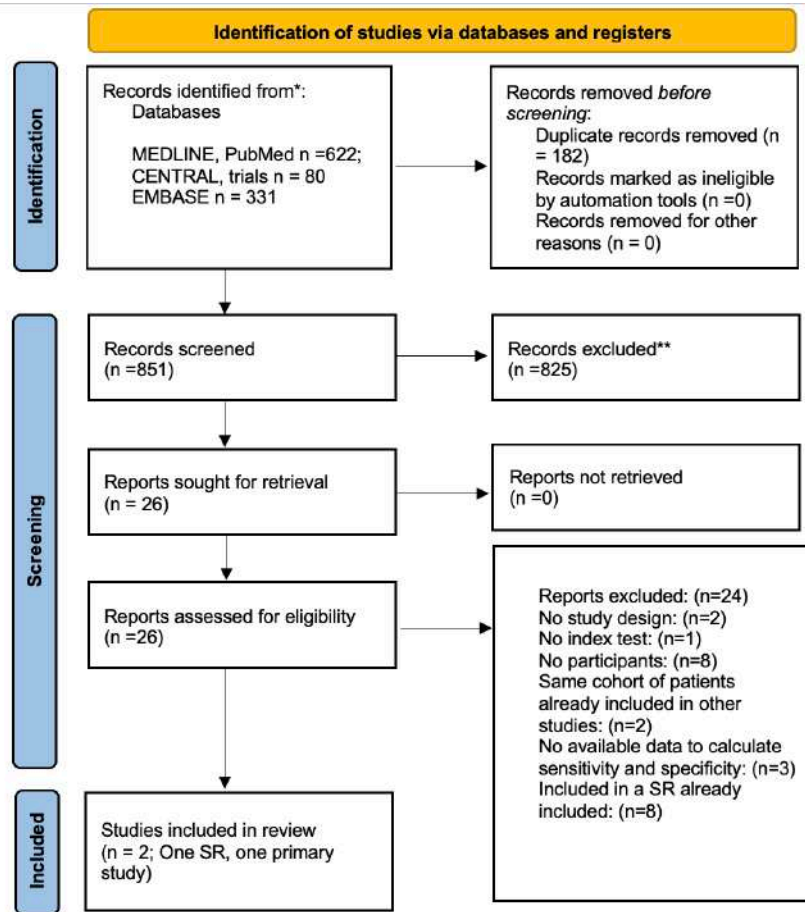
- Buxbaum JL, Eloubeidi MA. Transgastric endoscopic ultrasound (EUS) guided fine needle aspiration (FNA) in patients with esophageal narrowing using the ultrasonic bronchovideoscope. *Dis Esophagus*. 2011 Sep;24(7):458-61. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01179.x. Epub 2011 Mar 8. PMID: 21385282.
- Christiansen, I. S., Ahmad, K., Bodtger, U., Naur, T. M. H., Sidhu, J. S., Nessar, R., Salih, G. N., Høegholm, A., Annema, J. T., Clementsen, P. F.. EUS-B for suspected left adrenal metastasis in lung cancer. *J Thorac Dis*; Mar 2020.
- Crombag LMM, Dooms C, Stigt JA, Tournoy KG, Schuurbiens OCJ, Ninaber MK, Buikhuisen WA, Hashemi SMS, Bonta PI, Korevaar DA, Annema JT. Systematic and combined endosonographic staging of lung cancer (SCORE study). *Eur Respir J*. 2019 Feb 7;53(2):1800800.
- Crombag, Lmmj, Szlubowski, A., Stigt, J. A., Schuurbiens, O., Korevaar, D. A., Bonta, P. I., Annema, J. T.. EUS-B-FNA vs conventional EUS-FNA for left adrenal gland analysis in lung cancer patients. *Lung Cancer*; Jun 2017.
- Darwiche, K., Becker, J., Winantea, J., Karpf-Wissel, R., Funke, F., Stenzel, E., Hautzel, H., Hager, T., Eisenmann, S.. Integration of Bronchoscopic Transesophageal Ultrasound Examination of the Left Adrenal Gland into Routine Lung Cancer Staging Workup: A Prospective Trial. *Respiration*; 2020.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp M, Dilling TJ, Dowell J, Gettinger S, Grotz TE, Gubens MA, Hegde A, Lackner RP, Lanuti M, Lin J, Loo BW, Lovly CM, Maldonado F, Massarelli E, Morgensztern D, Ng T, Otterson GA, Pacheco JM, Patel SP, Riely GJ, Riess J, Schild SE, Shapiro TA, Singh AP, Stevenson J, Tam A, Tanvetyanon T, Yanagawa J, Yang SC, Yau E, Gregory K, Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 May;20(5):497-530.
- Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Apr;34(4):339-357.
- Ierardi AM, Petrillo M, Patella F, Biondetti P, Fumarola EM, Angileri SA, Pesapane F, Pinto A, Dionigi G, Carrafiello G. Interventional radiology of the adrenal glands: current status. *Gland Surg*. 2018 Apr;7(2):147-165.
- Kramer, H., Sanders, J., Post, W. J., Groen, H. J., Suurmeijer, A. J.. Analysis of cytological specimens from mediastinal lesions obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Cancer*; Aug 25 2006.
- Kramer, H., van Putten, J. W., Post, W. J., van Dullemen, H. M., Bongaerts, A. H., Pruijm, J., Suurmeijer, A. J., Klinkenberg, T. J., Groen, H., Groen, H. J.. Oesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration improves and simplifies the staging of lung cancer. *Thorax*; Jul 2004.
- Martin-Cardona, A., Fernandez-Esparrach, G., Subtil, J. C., Iglesias-Garcia, J., Garcia-Guix, M., Barturen Barroso, A., Gimeno-Garcia, A. Z., Esteban, J. M., Pardo Balteiro, A., Velasco-Guardado, A., Vazquez-Sequeiros, E., Loras, C., Martinez-Moreno, B., Castellot, A., Huertas, C., Martinez-Lapiedra, M., Sanchez-Yague, A., Teran, A., Morales-Alvarado, V. J., Betes, M., de la Iglesia, D., Sánchez-Montes, C., Lozano, M. D., Lariño-Noia, J., Gines, A., Tebe, C., Gornals, J. B.. EUS-guided tissue acquisition in the study of the adrenal glands: Results of a nationwide multicenter study. *PLoS One*;

2019.

- Moretti A, Kovacevic B, Vilmann P, Annema JT, Korevaar DA. 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 Dec; 186:107391.
- Oki M, Saka H, Ando M, Tsuboi R, Nakahata M, Oka S, Kogure Y, Kitagawa C. Transbronchial vs transesophageal needle aspiration using an ultrasound bronchoscope for the diagnosis of mediastinal lesions: a randomized study. *Chest*. 2015 May;147(5):1259-1266.
- Orzechowski, S., Gnass, M., Czyżewski, D., Wojtacha, J., Sudoł, B., Pankowski, J., Zajęcki, W., Ćmiel, A., Zieliński, M., Szlubowski, A.. Ultrasound predictors of left adrenal metastasis in patients with lung cancer: a comparison of computed tomography, positron emission tomography-computed tomography, and endoscopic ultrasound using ultrasound bronchoscope. *Pol Arch Intern Med*; Jan 28 2022.
- Orzechowski, S., Gnass, M., Wojtacha, J., Filarecka, A., Czyżewski, D., Pankowski, J., Ćmiel, A., Szlubowski, A.. Endosonography and endosonography guided needle aspiration for left adrenal gland assessment in lung cancer patients - 10 years' experience. *Adv Respir Med*; 2022.
- Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Pilotto S, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S. Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Apr;148:102862.
- Sawhney, M. S., Kratzke, R. A., Lederle, F. A., Holmstrom, A. M., Nelson, D. B., Kelly, R. F.. EUS-guided FNA for the diagnosis of advanced lung cancer. *Gastrointest Endosc*; Jun 2006.
- Schuurbiens, O. C., Tournoy, K. G., Schoppers, H. J., Dijkman, B. G., Timmers, H. J., de Geus-Oei, L. F., Grefte, J. M., Rabe, K. F., Dekhuijzen, P. N., van der Heijden, H. F., Annema, J. T.. EUS-FNA for the detection of left adrenal metastasis in patients with lung cancer. *Lung Cancer*; Sep 2011.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35020204.
- Singh, P., Camazine, B., Jadhav, Y., Gupta, R., Mukhopadhyay, P., Khan, A., Reddy, R., Zheng, Q., Smith, D. D., Khode, R., Bhatt, B., Bhat, S., Yaqub, Y., Shah, R. S., Sharma, A., Sikka, P., Erickson, R. A.. Endoscopic ultrasound as a first test for diagnosis and staging of lung cancer: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*; Feb 15 2007.
- Uemura S, Yasuda I, Kato T, Doi S, Kawaguchi J, Yamauchi T, Kaneko Y, Ohnishi R, Suzuki T, Yasuda S, Sano K, Moriwaki H. Preoperative routine evaluation of bilateral adrenal glands by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration in patients with potentially resectable lung cancer. *Endoscopy*. 2013;45(3):195-201.
- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, 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). *Eur Respir J*. 2015 Jul;46(1):40-60 (b)
- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, 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 Jun;47(6):545-59. doi: 10.1055/s-0034-1392040. Epub 2015 Jun 1. Erratum in: *Endoscopy*. 2015 Jun;47(6):c1.

- Vasquez-Sequeiros, Enrique [corrected to Vazquez-Sequeiros, Enrique]. PMID: 26030890.
- Wimaleswaran, H., Farmer, M. W., Irving, L. B., Jennings, B. R., Steinfort, D. P.. Pulmonologist-performed transoesophageal sampling for lung cancer staging using an endobronchial ultrasound video-bronchoscope: an Australian experience. *Intern Med J*; Feb 2017.
- Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R; ROBIS group. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016 Jan;69:225-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26092286; PMCID: PMC4687950.
- Witte, B., Neumeister, W., Huertgen, M.. Does endoesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration replace mediastinoscopy in mediastinal staging of thoracic malignancies?. *Eur J Cardiothorac Surg*; Jun 2008.

Allegato 1. PRISMA FLOW DIAGRAM PICO 4



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;[372:n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71). doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Tabella studi esclusi e ragione di esclusione

Referenza		Ragione di esclusione
1.	Christiansen IS, Ahmad K, Bodtger U, Naur TMH, Sidhu JS, Nessar R, Salih GN, Høegholm A, Annema JT, Clementsen PF. EUS-B for suspected left adrenal metastasis in lung cancer. <i>J Thorac Dis.</i> 2020 Mar;12(3):258-263. doi: 10.21037/jtd.2020.01.43. PMID: 32274092; PMCID: PMC7139040.	Included in a SR already included (Moretti 2023)
2.	Crombag LMMJ, Szlubowski A, Stigt JA, Schuurbiens O, Korevaar DA, Bonta PI, Annema JT. EUS-B-FNA vs conventional EUS-FNA for left adrenal gland analysis in lung cancer patients. <i>Lung Cancer.</i> 2017 Jun;108:38-44. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.02.011. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28625645.	Included in a SR already included (Moretti 2023)
3.	Darwiche K, Becker J, Winantea J, Karpf-Wissel R, Funke F, Stenzel E, Hautzel H, Hager T, Eisenmann S. Integration of Bronchoscopic Transesophageal Ultrasound Examination of the Left Adrenal Gland into Routine Lung Cancer Staging Workup: A Prospective Trial. <i>Respiration.</i> 2020;99(1):43-49. doi: 10.1159/000503396. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31618731.	Included in a SR already included (Moretti 2023)
4.	Kramer H, van Putten JW, Post WJ, van Dullemen HM, Bongaerts AH, Pruim J, Suurmeijer AJ, Klinkenberg TJ, Groen H, Groen HJ. Oesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration improves and simplifies the staging of lung cancer. <i>Thorax.</i> 2004 Jul;59(7):596-601. doi: 10.1136/thx.2003.018028. PMID: 15223868; PMCID: PMC1747056.	Duplicate publication that referred to the same cohort of patients from studies already included in Moretti 2023
5.	Kramer H, Sanders J, Post WJ, Groen HJ, Suurmeijer AJ. Analysis of cytological specimens from mediastinal lesions obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. <i>Cancer.</i> 2006 Aug 25;108(4):206-11. doi: 10.1002/cncr.21914. PMID: 16752408.	Included in a SR already included (Moretti 2023)
6.	Martin-Cardona A, Fernandez-Esparrach G, Subtil JC, Iglesias-Garcia J, Garcia-Guix M, Barturen Barroso A, Gimeno-Garcia AZ, Esteban JM, Pardo Balteiro A, Velasco-Guardado A, Vazquez-Sequeiros E, Loras C, Martinez-Moreno B, Castellot A, Huertas C, Martinez-Lapiedra M, Sanchez-Yague A, Teran A, Morales-Alvarado VJ, Betes M, de la Iglesia D, Sánchez-Montes C, Lozano MD, Lariño-Noia J, Gines A, Tebe C, Gornals JB; On behalf of Spanish Group for EUS-Guided TA in the adrenal gland. EUS-guided tissue acquisition in the study of the adrenal glands: Results of a nationwide multicenter study. <i>PLoS One.</i> 2019 Jun 6;14(6):e0216658. doi: 10.1371/journal.pone.0216658. PMID: 31170163; PMCID: PMC6553722.	Included in a SR already included (Moretti 2023)
7.	Orzechowski S, Gnass M, Czyżewski D, Wojtacha J, Sudoł B, Pankowski J, Zajęcki W, Ćmiel A, Zieliński M, Szlubowski A. Ultrasound predictors of left adrenal metastasis in patients with lung cancer: a comparison of computed tomography, positron emission tomography-computed tomography, and endoscopic ultrasound using ultrasound bronchoscope. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2022 Jan 28;132(1):16127. doi: 10.20452/pamw.16127. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34674520.	Duplicate publication that referred to the same cohort of patients from studies already included in Moretti 2023
8.	Orzechowski S, Gnass M, Wojtacha J, Filarecka A, Czyżewski D, Pankowski J, Ćmiel A, Szlubowski A. Endosonography and endosonography guided needle aspiration for left adrenal gland assessment in lung cancer patients - 10 years' experience. <i>Adv Respir Med.</i> 2022;90(3):157-163. doi: 10.5603/ARM.a2022.0033. PMID: 35731117.	Included in a SR already included (Moretti 2023)
9.	Sawhney MS, Kratzke RA, Lederle FA, Holmstrom AM, Nelson DB, Kelly RF. EUS-guided FNA for the diagnosis of advanced lung cancer. <i>Gastrointest Endosc.</i> 2006 Jun;63(7):959-65. doi: 10.1016/j.gie.2005.11.061. PMID: 16733110.	No outcome (No available data to calculate sensitivity and specificity)

10.	Schuurbiens OC, Tournoy KG, Schoppers HJ, Dijkman BG, Timmers HJ, de Geus-Oei LF, Grefte JM, Rabe KF, Dekhuijzen PN, van der Heijden HF, Annema JT. EUS-FNA for the detection of left adrenal metastasis in patients with lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2011 Sep;73(3):310-5. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.12.019. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21277038.	Included in a SR already included (Moretti 2023)
11.	Uemura S, Yasuda I, Kato T, Doi S, Kawaguchi J, Yamauchi T, Kaneko Y, Ohnishi R, Suzuki T, Yasuda S, Sano K, Moriwaki H. Preoperative routine evaluation of bilateral adrenal glands by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration in patients with potentially resectable lung cancer. <i>Endoscopy</i> . 2013;45(3):195-201. doi: 10.1055/s-0032-1325988. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23299524.	Included in a SR already included (Moretti 2023)
12.	Wimaleswaran H, Farmer MW, Irving LB, Jennings BR, Steinfort DP. Pulmonologist-performed transoesophageal sampling for lung cancer staging using an endobronchial ultrasound video-bronchoscope: an Australian experience. <i>Intern Med J</i> . 2017 Feb;47(2):205-210. doi: 10.1111/imj.13330. PMID: 27860078.	No outcome (No available data to calculate sensitivity and specificity)
13.	Witte B, Neumeister W, Huertgen M. Does endoesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration replace mediastinoscopy in mediastinal staging of thoracic malignancies? <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> . 2008 Jun;33(6):1124-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.03.014. Epub 2008 Apr 21. PMID: 18430581.	No outcome (No available data to calculate sensitivity and specificity)
14.	Assisi D, Gallina FT, Forcella D, Tajè R, Melis E, Visca P, Pierconti F, Venti E, Facciolo F. Transesophageal Endoscopic Ultrasound Fine Needle Biopsy for the Diagnosis of Mediastinal Masses: A Retrospective Real-World Analysis. <i>J Clin Med</i> . 2022 Sep 17;11(18):5469. doi: 10.3390/jcm11185469. PMID: 36143116; PMCID: PMC9506435.	No participants
15.	Berania I, Kazakov J, Khereba M, Goudie E, Ferraro P, Thiffault V, Liberman M. Endoscopic Mediastinal Staging in Lung Cancer Is Superior to "Gold Standard" Surgical Staging. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2016 Feb;101(2):547-50. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.070. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26545625.	No participants
16.	DeWitt J, Alsatie M, LeBlanc J, McHenry L, Sherman S. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of left adrenal gland masses. <i>Endoscopy</i> . 2007 Jan;39(1):65-71. doi: 10.1055/s-2006-945042. PMID: 17252463.	No participants
17.	Eisenmann 2017 https://drks.de/search/en/trial/DRKS00011551	No study design
18.	Eloubeidi MA, Seewald S, Tamhane A, Brand B, Chen VK, Yasuda I, Cerfolio RJ, Omar S, Topalidis T, Wilcox CM, Soehendra N. EUS-guided FNA of the left adrenal gland in patients with thoracic or GI malignancies. <i>Gastrointest Endosc</i> . 2004 May;59(6):627-33. doi: 10.1016/s0016-5107(04)00296-2. PMID: 15114304.	No participants
19.	Hegde P, Molina JC, Thivierge-Southidara M, Jain RV, Gowda A, Ferraro P, Liberman M. Combined Endosonographic Mediastinal Lymph Node Staging in Positron Emission Tomography and Computed Tomography Node-Negative Non-Small-Cell Lung Cancer in High-Risk Patients. <i>Semin Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2020 Spring;32(1):162-168. doi: 10.1053/j.semtevs.2019.07.007. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31325576.	No participants
20.	Lin LF, Huang PT, Tsai MH, Chen TM, Ho KS. Role of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in lung and mediastinal lesions. <i>J Chin Med Assoc</i> . 2010 Oct;73(10):523-9. doi: 10.1016/S1726-4901(10)70114-3. PMID: 21051029.	No participants (not specified if PET/CT positive for adrenal gland)
21.	Meena N, Hulett C, Jeffus S, Bartter T. Left adrenal biopsy using the convex curvilinear ultrasound scope. <i>Respiration</i> . 2015;89(1):57-61. doi: 10.1159/000368370. Epub 2014 Dec 6. PMID: 25502409.	No study design

22.	Novotny AG, Reynolds JP, Shah AA, Bhatt A, Chahal P, Remer EM, Stevens T, Gmitro S, Sturgis CD. Fine-needle aspiration of adrenal lesions: A 20-year single institution experience with comparison of percutaneous and endoscopic ultrasound guided approaches. <i>Diagn Cytopathol.</i> 2019 Oct;47(10):986-992. doi: 10.1002/dc.24261. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31225948.	No participants (no information about clinical stage a CT o PET/CT)
23.	Tolozan EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. <i>Chest.</i> 2003 Jan;123(1 Suppl):137S-146S. doi: 10.1378/chest.123.1_suppl.137s. PMID: 12527573.	No intervention (No index test: No EUS)
24.	Wallace MB, Ravenel J, Block MI, Fraig M, Silvestri G, Wildi S, Schmulewitz N, Varadarajulu S, Roberts S, Hoffman BJ, Hawes RH, Reed CE. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. <i>Ann Thorac Surg.</i> 2004 May;77(5):1763-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.10.009. PMID: 15111182.	No participants

Allegato 2. Valutazione della qualità revisione sistematica – PICO 4

Risk of bias assessment Moretti 2023

ROBIS

DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA

Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:

1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria? Y

1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question? Y

1.3 Were eligibility criteria unambiguous? PN

1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)? PY

1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)? Y

Concerns regarding specification of study eligibility criteria LOW

DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):

2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports? Y

2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports? Y

2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible? NI

2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate? Y

2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies? Y

Concerns regarding methods used to identify and/or select studies UNCLEAR

DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL

Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:

3.1 Were efforts made to minimise error in data collection? Y

3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results? Y

3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis? Y

3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria? Y

3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment? Y

Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies LOW

DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS

Describe synthesis methods:

4.1 Did the synthesis include all studies that it should? Y

4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained? Y

4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies? Y

4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis? Y

4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses? N

4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis? PN

Concerns regarding the synthesis and findings LOW

RISK OF BIAS IN THE REVIEW

Describe whether conclusions were supported by the evidence:

A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4? Y

B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered? Y

C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance? Y/

Risk of bias in the review LOW

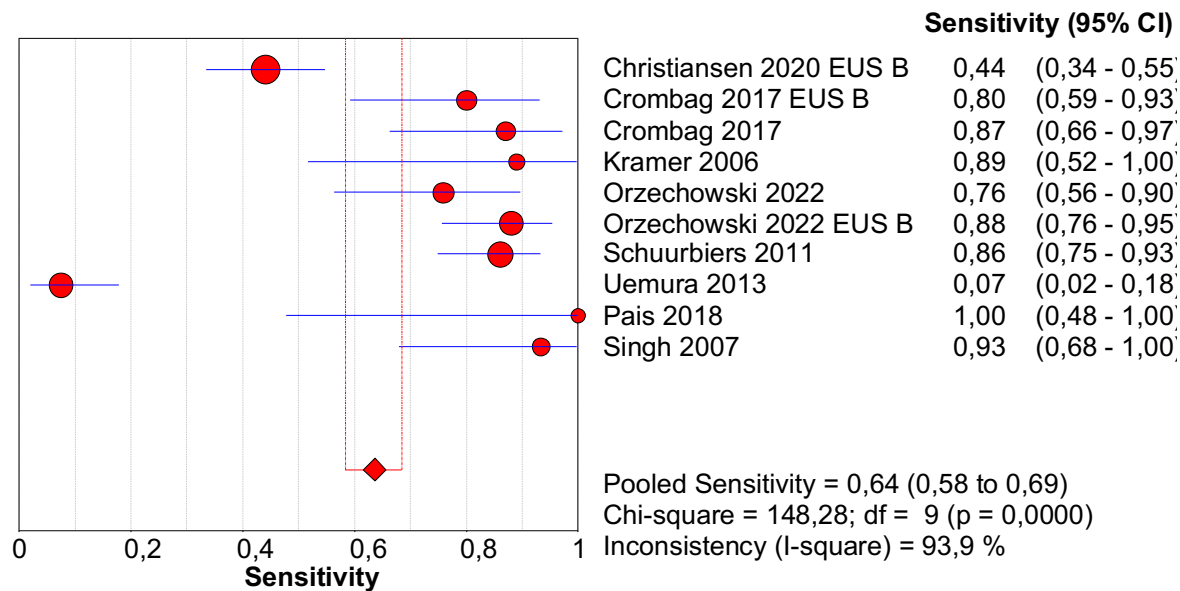
Allegato 3. Valutazione della qualità degli studi primari– PICO 4

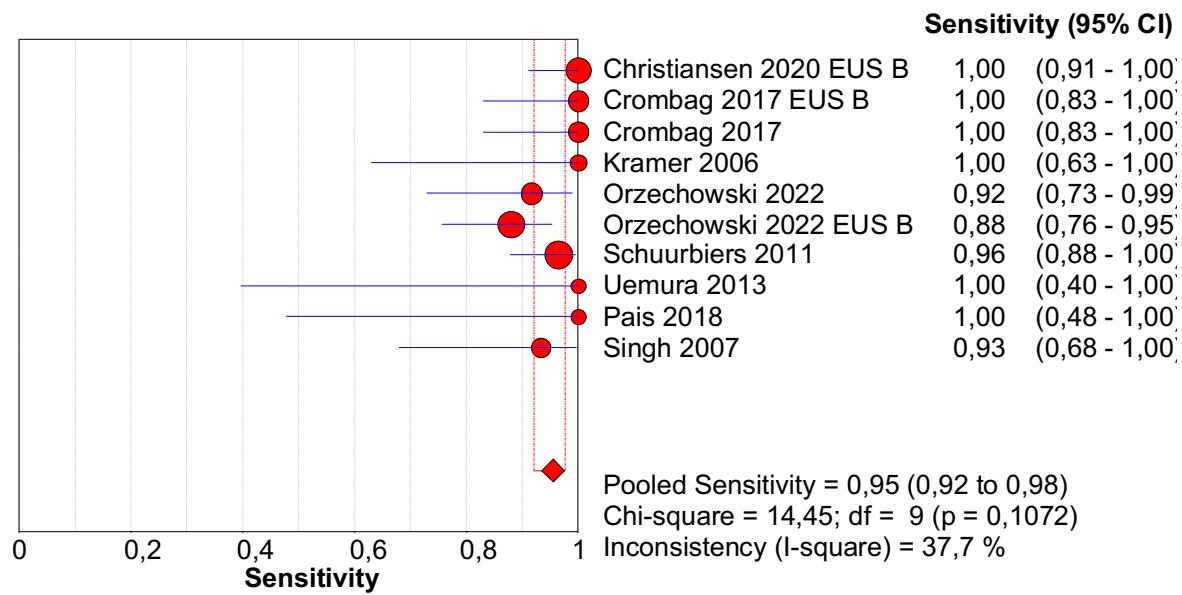
Rischio di bias degli studi primari (QUADAS 2) (Valutazione degli studi inclusi in Moretti 2023 e Singh 2007)

Author	Q1a.1: Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Q1a.2: Was a case-control design avoided?	Q1a.3: Did the study avoid inappropriate exclusions?	Q1a.4: Was the data collection prospective?	Could the selection of patients have introduced bias?	Are there concerns that the included patients do not match the review question?	Q2a.1: Was the index test performed without knowledge of the results of the reference standard?	Could the index test have introduced bias?	Q3a.1: Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Could the reference standard have introduced bias?	Q4a.2: Did all patients included in the 2x2 table receive a reference standard (partial verification bias)?	Q4a.3: Did all patients in the 2x2 table receive the same reference standard (differential verification bias)?	Q4a.4: Were all patients included in the analysis (2x2 table)?	Could the patient flow have introduced bias?
Albadine 2012	Unclear	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	NA	No	Yes
Ang 2007	Yes	Yes	Unclear	Yes	Unclear	No	Yes	No	No	Yes	No	NA	No	Yes
Assisi 2016	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes	No	NA	No	Yes
Bodtger 2009	Yes	Yes	Unclear	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	NA	No	Yes
Callaway 2010	Yes	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	NA	No	Yes
Christiansen 2020	Yes	Yes	Unclear	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes
Crombag 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes
Crombag 2016	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	NA	No	Yes
Darwiche 2022	Unclear	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	No	Yes	No	No	Yes	No	NA	No	Yes
Darwiche 2020	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Eloubeidi 2010	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes	No	NA	No	Yes
Jeffus 2023	Yes	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	NA	No	Yes
Kramer 2005	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No

Martin-Cardona 2019	Yes	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	NA	No	Yes
Orzechowski 2022	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No
Pais 2018	Yes	Yes	Unclear	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Singh 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Schuhmann 2018	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No	Yes	No	No	Yes	No	NA	No	Yes
Schuurbiers 2011	Unclear	Yes	Unclear	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Uemura 2013	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes

Allegato 4 – Forest plot – PICO 4





APPENDICE E

REVISIONE ESTERNA

NOME REVISORE	COMMENTI REVISORE	OPINIONE DEL PANEL
Lucio Michieletto	<p>In relazione ai quesiti specifici</p> <p>1) Appropriatezza e comprensibilità delle raccomandazioni formulate: congrue, chiare e comprensibili</p> <p>2) Forza delle raccomandazioni: adeguate</p> <p>3) Forza delle evidenze utilizzate a supporto: adeguate con minime revisioni della bibliografia (riportate in seguito)</p> <p>4) Eventuali proposte di proposta ed integrazione:</p> <p>Pag. 23 Risulta da completare l'anno delle LG NICE (attualmente 202) Utile sottolineare il diverso valore predittivo positivo e negativo della PET in base alle dimensioni dei linfonodi e la sua ripercussione sul valore post-test</p> <p>Pag. 33 La tecnica descritta è Slow-pull e non Slow-pool Modificherei la dizione " ago Acquire " chè rappresenta un nome commerciale forse con la tipologia di ago in generale " ago di Franseen "</p>	<p>Il panel ha accettato tutti i suggerimenti tranne i suggerimenti nel capitolo sulla sedazione.</p>

	<p>Il lavoro citato per la tecnica slow-pull (DIEP R. JTO 2023) non menziona mai tale tecnica</p> <p>Pag 41 Paragrafo "conseguenze di diagnosi vero negativo (VN)" La frase .." un prelievo endoscopico ...omissis .. verifica anatomo-patologica" non è assoluta. Le ultime LG Chest sul tumore affermano che la verifica istologica , dopo un prelievo EBUS-EUS negativo , va riservata a quei casi nei quali la probabilità post-test di metastasi rimane elevata. Stresserei questo concetto</p> <p>Pag 55 Paragrafo " conseguenze diagnosi falso negativo" Rivedrei il capitolo perché il ragionamento fatto vale per cN1-3 ma ora stiamo parlando di cN0 (TC e PET negativi) nel caso l'EBUS risulti negativo. Essendo la probabilità pre-test di N1-3 molto bassa (1-20%) la probabilità di falso negativo in campionamento EBUS adeguato è molto bassa . Farei risultare questo ad evitare il malinteso che tutti gli EBUS negativi in cN0 debbano essere sottoposti a Mediastinoscopia.</p> <p>Compare la sigla MLNM , uguale alla precedente OMN? Pg 82 L'articolo citato di Singh non l'ho trovato nella bibliografia</p> <p>Capitolo sulla sedazione Andrebbe affrontato il problema della possibilità di utilizzo dei farmaci in Italia (Fentanile - Propofol ...) perché utilizzati in gran parte dei lavori citati. Sarebbe utile una disamina dell'Anestesista almeno sul Fentanile confrontando la scheda tecnica nella parte riservata ai Medici e ai Pazienti che sono contraddittorie</p>	
Alessandro Gonfiotti	<p>Definizione della mappa linfonodi intratoracici utilizzata.</p> <p>Nonostante si potrebbe dare per scontato che la mappa linfonodale a cui si fa riferimento sia quella IASCL ritengo necessario puntualizzare esplicitamente questo punto facendo riferimento almeno alla referenza: “Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: A proposal for a new international</p>	Il panel ha accettato tutti i suggerimenti.

lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009;4:568–77. “

Definizione di linfonodo >5 mm.

Essendo un parametro ampiamente utilizzato nel paragrafo PICO question 3, e si riferisca alla misurazione eco-endoscopica, ritengo utile definirne il criterio di misura (misura su un singolo asse o su due assi).

Con riferimento all’indicazione al campionamento dei linfonodi 5mm ritengo utile definire il tipo di misurazione (solo un asse o due).

Definizione di “centrally located” NSCLC.

Il testo evidenzia le differenti versioni di questa definizione presenti in letteratura, così riassumibili:

Line guida American College of Chest Physicians : 1/3 interno emitorace

Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143: e211S–e250S.

Line guida National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e line guida European Society of Thoracic Surgery (ESTS): 2/3 interni emitorace

De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2014; 45: 787–798.

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology– Non-Small Cell Lung Cancer, version 2.2019. 2019

In entrambi I casi la misura si riferisce al bordo più interno della lesione evidenziabile alla TC.

	<p>Questa variabilità nella definizione inficia il dato presente in letteratura.</p> <p>Nell'ambito PICO-3 viene ripresa la definizione ACCP e NCCN con le relative referenze. Manca la referenza ESTS (De Leyn et al), le cui linee guida sono seguite e conosciute in ambito SICT.</p> <p>Con riferimento alla frase "Considerando accettabile un rischio di OMM N2-N3 inferiore al 10%, i membri del panel ritengono che la stadiazione EBUS/EUS sia opzionale nei casi cN0 con T periferico e inferiore ai 3cm" è fondamentale inserire la definizione usata (NCCN o ACCP).</p>	
Mario Salio	<p>La stadiazione del mediastino assumerà in futuro, con la pubblicazione della 9* edizione del TNM e con i recenti progressi nella terapia neoadiuvante, una importanza ancora maggiore. Il lavoro effettuato nella stesura di queste linee guida appare completo ed esaustivo in merito agli obiettivi che il panel di esperti si è dato, in particolare riguardo alla standardizzazione delle procedure e a dare un punto di riferimento non solo per gli pneumologi interventisti ma anche per le istituzioni.</p> <p>Le raccomandazioni formulate sono corrette e sostenute da una completa ed esaustiva ricerca bibliografica e le evidenze disponibili sono chiaramente esplicitate.</p> <p>Non ritengo di suggerire modifiche o integrazioni al lavoro svolto.</p>	Non sono state proposte modifiche.

APPENDICE F

CONFLITTI DI INTERESSE

(In allegato)

APPENDICE G

Altre dichiarazioni

- I membri del panel dichiarano l'impegno a non pubblicare né divulgare la LG in tutto o in parte, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure di consultazione pubblica prestabilite per la specifica LG comunicate all'ISS.

- I membri del panel dichiarano la conformità delle raccomandazioni cliniche con le leggi italiane vigenti, le norme e i regolamenti delle agenzie regolatorie e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza, oppure relazione in merito a raccomandazioni divergenti da quanto previsto dagli enti sopra menzionati, e descrizione delle modalità con cui le divergenze siano state affrontate e risolte nella formulazione delle raccomandazioni.