

Nederlandse samenvatting en discussie

NEDERLANDSE SAMENVATTING EN DISCUSSIE

Dit proefschrift onderzoekt hoe de diagnostische opbrengst van endo-echografisch (EUS)-geleide weefselafname kan worden verbeterd. EUS is een techniek waarbij men een inwendige echo maakt, middels een flexibele endoscoop met aan het uiteinde een echoapparaat. Via een speciaal kanaal kunnen instrumenten, zoals naalden of biopsieurs, worden ingebracht. Dit maakt het mogelijk om – echogeleid – weefsel af te nemen van verdachte gebieden in organen rondom het maagdarmstelsel.

Het eerste deel van dit proefschrift geeft inzicht in de huidige toepassing van EUS-geleide weefselafname en welke hulpmiddelen en technieken hierbij worden gebruikt. Het tweede deel richt zich op de verschillende naalden voor weefsel afname. We vergeleken de diagnostische prestaties van een dunne ‘aspiratiennaald’ (fine needle aspiration, afgekort FNA) en een dikkere ‘biopsiennaald’ (fine needle biopsy, afgekort FNB) in een prospectief gerandomiseerde studie. Ook bekeken we de reproduceerbaarheid van deze uitkomsten en de waarde van het gecombineerd gebruik van beide naalden gedurende één procedure. In een meta-analyse vergeleken we vervolgens de prestaties van FNA met de nieuwe generatie EUS-FNB-naalden, waaronder de ProCore (Cook Medical), SharkCore (Medtronic) en Acquire naalden (Boston Scientific). In het derde deel van dit proefschrift onderzochten we of de kwaliteit van EUS-FNA-preparaten kan worden verbeterd door endoscopiepersoneel te trainen in het verwerken hiervan, en door het verkregen weefsel te verzamelen in een vloeibaar medium (liquid based cytology, afgekort LBC), in plaats van het uit te smeren op een dekglasje (de conventionele ‘smear-techniek’).

EUS-geleide weefselafname in de huidige praktijk

EUS-geleide weefselafname wordt steeds vaker gebruikt vanwege de diagnostische nauwkeurigheid, het minimaal invasieve karakter en de hoge weefselopbrengst. Dit laatste is extra belangrijk in het tijdperk van gepersonaliseerde geneeskunde [1]. Vanwege het groeiende gebruik evolueert de techniek voortdurend en staat de optimale strategie nog ter discussie. Door het gebrek aan wetenschappelijk bewijs moeten endo-echoscopisten terugvallen op hun eigen ervaring en aanbevelingen van experts uit veelal verouderde richtlijnen [2-6].

Hoofdstuk 2 beschrijft de uitkomsten van een onlinevragenlijst die wij naar een internationale groep endo-echoscopisten uitstuurden, om de gebruikte technieken en materialen bij EUS-geleide weefselafname in kaart te brengen. We vonden aanzienlijke intercontinentale verschillen tussen en deviaties van de geldende richtlijnen. Volgens de Amerikaanse endo-echoscopisten wordt sedatie met Propofol daar veel vaker gebruikt dan het zogenaamde roesje. Wanneer dit gebruik zich naar Europa uitbreidt, zullen de kosten van EUS-geleide weefselafname ook hier toenemen [7, 10, 11].

Een ander verschil bleek het gebruik van acetylsalicylzuur rondom de procedure. Conform de geldende richtlijnen werd dit in de Verenigde Staten (VS) veelal gecontinueerd, terwijl het in Europa en Azië vaker gestaakt werd. In Azië kan dit worden verklaard door de overtuiging dat Aziaten vatbaarder zijn voor bloedingscomplicaties [12]. De reden dat Europese endoscopisten hier afwijken van de richtlijnen blijft onduidelijk. Wat betreft het inzetten van een patholoog voor 'on-siteweefselbeoordeling' en verwerking (ROSE), rapporteerden alle respondenten uit de VS hier gebruik van te kunnen maken, terwijl dit in Europa en Azië slechts in de helft van alle centra het geval was. Redenen hiervoor waren volgens de Europese en Aziatische respondenten hoge kosten en een beperkt geloof in de toegevoegde waarde. Deze bevindingen sluiten aan bij de resultaten van een recente meta-analyse die inderdaad geen toegevoegde waarde van ROSE liet zien. Het komt daarnaast ook overeen met de huidige Europese richtlijn, waarin het gebruik van ROSE niet wordt aanbevolen [13].

Histologie (intacte weefselfragmenten) werd in alle continenten verzameld en bewaard in formaline. Het weefselmedium voor cytologie (losse cellen) verschilde aanzienlijk. De meeste Aziaten verzamelden cytologie in alcohol of zoutoplossing. Europese en Amerikaanse artsen gebruikten hiervoor Cytolyt. Deze verschillen kunnen goed worden verklaard door het gebrek aan richtlijnen voor het bewaren en bewerken van EUS-weefsel. Een item dat niet verschilde tussen de continenten was de keuze van de naalddikte (gauge) en het aantal puncties dat werd verricht. De 22-gauge (G) werd het meest gebruikt, zowel voor FNA als FNB [14-17]. Deelnemers verrichtten minder puncties van een verdachte laesie met een FNB-naald in vergelijking met een FNA-naald. Hoewel er op het moment van het uitsturen van de vragenlijst nog geen aanbevelingen werden gedaan, adviseren de huidige richtlijnen van de European Society of Gastroenterology (ESGE) inmiddels om inderdaad minder puncties te verrichten met FNB (2 tot 3) dan FNA (3 tot 4), mits er geen patholoog aanwezig is tijdens de procedure [13]. In dat geval kan deze beoordelen of voldoende weefsel is afgenomen voor verdere diagnostiek.

De optimale EUS-naald

Zoals in de inleiding van dit proefschrift al genoemd, was en is het verbeteren van de EUS-naalden een belangrijk doelwit van innovatie. FNB-naalden werden geïntroduceerd om de beperkingen van FNA te overkomen, voornamelijk door de collectie van histologie in plaats van cytologie. De diagnostische prestaties van de eerste FNB-naalden waren echter niet overtuigend beter dan die van de conventionele FNA-naalden [18-22]. Sommigen meldden dat FNB niet de histologische, maar slechts de cytologieopbrengst verbeterde [18, 23-29]. Anderen beweerden dat histologie ook verkregen kon worden met FNA-naalden [18, 30, 31]. Ten slotte maken nieuwe weefsel-collectie-media en bewerkingstechnieken, zoals de cell block techniek, een 'histologieachtige' analyse van cytologisch materiaal mogelijk.

De eerste FNB-naalden, waaronder de TruCuttm (Travenol Laboratories) en Quick-Core[®] (Cook Medical) naalden, waren relatief stug en lastig te hanteren, hetgeen weefsel afname vanuit een sterk gebogen endoscoop positie, zoals het duodenum, bemoeilijkte. Als reactie

hierop zijn de afgelopen jaren verschillende nieuwe FNB-naalden geïntroduceerd, waaronder twee typen ProCore naalden (reversed en forward facing bevel) en de SharkCore en Acquire naalden. Aangezien deze naalden qua ontwerp niet alleen aanzienlijk verschillen van de eerste generatie FNB-naalden, maar ook van elkaar, is er veel interesse in hun diagnostische prestaties.

De 20G ProCore forward facing bevel naald werd als eerste geïntroduceerd, in 2015, en de diagnostische prestaties zijn inmiddels uitgebreid onderzocht. De grootste studie is de internationale multicenterstudie (de ASPRO-studie; ASpiration versus PROcore), die in **hoofdstuk 3** wordt gepresenteerd. In deze studie wordt deze ProCore naald vergeleken met een veelgebruikte FNA-naald, de 25G EchoTip Ultra Needle (Cook Medical), gekozen vanwege zijn grote flexibiliteit en opbrengst [2, 13].

Onze studie demonstreerde een hogere weefselopbrengst en diagnostische nauwkeurigheid voor de 20G FNB-naald. Met FNB waren bovendien minder puncties nodig dan met FNA. Deze bevindingen golden zowel voor pancreas- als niet-pancreaslaesies en waren onafhankelijk van de afmetingen van de afwijking, het aantal verrichte puncties en de aanwezigheid van een patholoog. Bovendien presteerde de nieuwe FNB-naald consequent beter dan de FNA-naald in alle 13 deelnemende centra. Dit pleit voor de algemene toepasbaarheid van onze bevindingen, ook buiten de studiepopulatie.

De betere prestaties van de nieuwe 20G FNB-naald lijken te berusten op ontwerpaanpassingen, waaronder een grotere naalddiameter, een nieuwe coating van de huls van de naald voor meer flexibiliteit, een naar voren in plaats van naar achteren gerichte inkeping voor weefselcollectie aan de zijkant van de naald en gebruik van een Menghini in plaats van een lancetpunt. Dit laatste om de weerstand tijdens de punctie te verminderen. Het feit dat een FNB-naald met een grote diameter beter presteert dan een dunnere FNA-naald is een belangrijke observatie, omdat dit ingaat tegen het bestaande idee dat de opbrengst van naalden met een grotere diameter wordt beperkt door hun suboptimale prestatie vanuit een gebogen endoscooppositie.

Hoewel de betere prestaties van de nieuwe 20G FNB-naald algemeen toepasbaar leken, namen alleen hoog volume of 'expertcentra' deel aan de studie. Om de reproduceerbaarheid van de bevindingen in minder ervaren handen te onderzoeken, werd een tweede studie uitgevoerd. Zoals beschreven in **hoofdstuk 4**, vergeleken we de diagnostische overeenkomst tussen het oordeel van academische en niet-academische pathologen. De eerste 125 pancreas- en lymfeklierpuncties, vervaardigd tijdens de oorspronkelijke studie, werden herbeoordeeld door 5 academische en 5 niet-academische pathologen uit verschillende landen. Monsters afgenomen met FNB gaven een hogere mate van overeenstemming voor het stellen van de diagnose dan de FNA-monsters. Dit gold zowel voor de academische als niet-academische pathologen. Logistische regressie toonde bovendien aan dat de diagnostische nauwkeurigheid van FNB niet werd beïnvloed door de achtergrond van de patholoog (academisch of niet-academisch). Dit ondersteunt het gebruik van de nieuwe 20G FNB-naald in zowel academische als niet-academische centra.

De meest waarschijnlijke verklaring voor de hogere mate van overeenstemming voor FNB-monsters is dat deze vaker intacte weefselfragmenten bevatten. De kans dat pathologen het eens waren over de diagnose was namelijk groter voor histologische monsters. Hoewel ook de cytologische opbrengst voor FNB hoger was dan voor FNA, droeg alleen histologie bij aan een hogere diagnostische nauwkeurigheid. Een andere kwaliteitsparameter die de hogere diagnostische nauwkeurigheid en overeenstemming van FNB-samples kan verklaren, is het minimaal aantal artefacten in de FNB-samples. Onze bevinding dat weefselartefacten de diagnostische nauwkeurigheid van EUS-monsters verlaagd, wordt ondersteund door eerder onderzoek, dat aantoonde dat artefacten aanvullende tests lastiger maken [32]. De overeenstemming over de aanwezigheid van artefacten was vrij laag voor FNA en FNB, hoewel iets beter voor FNB. Dit is in overeenstemming met het feit dat de pathologen het überhaupt weinig eens waren over weefsel-kwaliteitsparameters. Dit werd ook door anderen vastgesteld [33, 34] en lijkt het gevolg van het gebrek aan uniforme kwaliteitsparameters voor EUS-geleide weefselafname.

Om de optimale techniek voor EUS-geleide weefselafname vast te stellen onderzoeken we in **hoofdstuk 5** de rol van het gecombineerde gebruik FNA- en FNB-naalden. De voordelen van een FNA-naald: optimale flexibiliteit om een target laesie te bereiken en de mogelijkheid van cytologische evaluatie door een patholoog ter plaatse, zouden de voordelen van FNB kunnen aanvullen: het verkrijgen van histologisch weefsel om de diagnostische opbrengst te optimaliseren en genoeg weefsel over te houden voor aanvullende diagnostiek. Om de waarde van gecombineerd FNA- en FNB-gebruik, of 'dual-sampling', nader te onderzoeken, includeerden wij alle 73 ASPRO-casussen waarbij tijdens dezelfde procedure met beide naalden was gepuncteerd. Bij 24 patiënten werd eerst de 25G FNA-naald gebruikt en in 49 eerst de FNB-naald. Interessant is dat de diagnostische nauwkeurigheid voor het vaststellen van een maligniteit alleen toenam als een punctie met FNA werd gevolgd door FNB en niet andersom. Het eerder bewezen diagnostische voordeel van de 20G FNB- ten opzichte van de FNA-naald kan dit uiteraard goed verklaren. Een andere verklaring is dat eerst prikken met FNB mogelijk meer bloedcontaminatie veroorzaakt voor de daaropvolgende FNA-punctie, of dat de er door de grotere diameter van de FNB-naald "tracking" ontstaat, waardoor de diagnostische route van de FNA-naald negatief wordt beïnvloed. Tot slot werd een punctie met FNA na FNB meestal gebruikt voor ROSE. Aangezien de toegevoegde waarde van ROSE twijfelachtig is voor expert-centra, was de meerwaarde van ROSE in de deelnemende centra waarschijnlijk beperkt [35-37].

In **hoofdstuk 6** verlaten we de twee eerdergenoemde EUS-naalden en geven we in een meta-analyse een overzicht van de prestaties van alle gangbare EUS-naalden. Hiervoor voerden we een systematische zoekopdracht uit in EMBASE, MEDLINE / PubMed, Web of Science, de Cochrane Library en Google Scholar naar alle studies die FNA met de eerder genoemde nieuwe generatie FNB naalden vergeleken. We beperkten de selectie tot gerandomiseerde studies van ten minste 50 deelnemers en extraheerden hieruit gegevens over de diagnostische nauwkeurigheid, de weefselkwaliteit, de aanwezigheid van histologie in de samples, het aantal

verrichtte puncties en de kans op complicaties. Hiernaast werd de studiekwaliteit beoordeeld met behulp van de QUADAS-2-tool.

In vergelijking met eerdere meta-analyses maakte de recente golf aan publicaties het mogelijk een aanzienlijk aantal nieuwe studies te includeren en ons te beperken tot studies van hoge kwaliteit [18-22]. Voor het eerst werd een diagnostisch voordeel van FNB ten opzichte van FNA aangetoond, zowel voor laesies in als buiten de pancreas. FNB leverde een hogere diagnostische nauwkeurigheid en monsters bevatten vaker intacte histologische weefselfragmenten. Bovendien waren hier minder puncties voor nodig dan met FNA. De kans op complicaties was laag voor zowel FNA als FNB en verschilde niet significant. Hoewel FNB vaker tot een correcte diagnose leidde, werden monsters niet vaker als voldoende geschikt bevonden voor diagnostiek. Dit kan worden verklaard door het feit dat de mate van geschiktheid voor diagnostiek vaak wordt beoordeeld op basis van het aantal losse cellen, de cytologie. Mogelijk is dit minder belangrijk voor het stellen van een correcte diagnose dan de aanwezigheid van histologisch intacte weefselfragmenten. Zelfs ondanks het gebruik van nieuwe verwerkingstechnieken voor cytologie, zoals ThinPrep en cell block, en het gebruik van ROSE, was de diagnostische nauwkeurigheid beter voor FNB.

Bij het extrapoleren van onze bevindingen naar andere centra dient men rekening te houden met de significante heterogeniteit tussen de studies in de meta-analyse. Dit komt vooral door de diversiteit in EUS-weefselafnameprotocollen en het inconsistente gebruik van uitkomstdefinities. Dit maakt de resultaten van EUS-studies moeilijk te interpreteren. Hoewel de huidige meta-analyse aantoonde dat FNB overtuigend beter presteerde dan FNA, betrof dit alleen de ProCore FNB-naald, aangezien alle studies in de meta-analyse met deze FNB-naald waren uitgevoerd. Er zijn op dit moment nog geen studies van voldoende kwaliteit beschikbaar waarin één van de andere nieuwe generatie FNB-naalden, zoals de Acquire en SharkCore naald, is getest, alhoewel volgens ClinicalTrials.gov er enkelen onderzoeken lopen.

Verbeteren van EUS-weefselpreparatie en -verwerking

Zoals eerder vermeld, stellen nieuwe FNA-weefselpreparatietechnieken zoals ThinPrep en cell block pathologen in toenemende mate in staat om aanvullende testen uit te voeren op cytologische samples. Deze technieken zijn geïntroduceerd om de kwaliteit en nauwkeurigheid van FNA-monsters te verbeteren, aangezien de traditionele smear-techniek gevoelig is voor artefacten. Een andere manier om dit probleem op te lossen is investeren in de aanwezigheid van een patholoog tijdens de procedure om het verzamelde weefsel direct te beoordelen en te verwerken. In de meeste centra ontbreekt echter deze mogelijkheid. Daarom wordt de eerste bewerking van EUS-FNA-materiaal vaak door endoscopiemedewerkers gedaan, meestal zonder formele training in weefselcollectie en -preparatie.

Hoofdstuk 7 onderzoekt of een eendaagse 'hands-on' EUS-weefselpreparatietraining voor endoscopiepersoneel de kwaliteit en dus de diagnostische nauwkeurigheid van FNA-monsters kan verbeteren in centra zonder ROSE. In een prospectieve pilotstudie volgden 10 endo-

echoscopisten en 12 endoscopieverpleegkundigen uit 7 regionale EUS-centra in Nederland een training. Zij werden onderwezen in pancreaspathologie, algemene diagnostische valkuilen en de oorzaak en preventie van artefacten van weefseluitstrijkpreparaten. Vervolgens oefenden zij het maken van uitstrijkpreparaten onder supervisie van een team van academische (cyto) pathologen. Na de training verzamelden we prospectief 71 FNA-weefseluitstrijken van solide pancreaslaesies en vergeleken we deze met een gelijk aantal 'controleuitstrijkpreparaten', welke waren vervaardigd voor de training.

Helaas verbeterde onze training de kwaliteit en nauwkeurigheid van de EUS-FNA-weefseluitstrijken niet significant. Door de beperkte steekproefomvang konden we de individuele resultaten niet analyseren en dus niet beoordelen of er individuen wel baat had van de training. Voor het beperkte effect van onze pilot-training zijn meerdere verklaringen denkbaar. Ten eerste was de training zelf misschien te kort of was één training te weinig. Aangezien praktische vaardigheden over het algemeen beter worden na een uitgebreide training en verder verbeteren na frequente en repeterende oefening, was het wellicht effectiever geweest om de training te intensiveren of te herhalen. De studieperiode was daarbij mogelijk te kort om de deelnemers voldoende ervaring op te laten doen. Ten slotte kan het gebrek aan kwaliteitsverbetering ook inherent zijn aan de aard van de uitstrijktechniek zelf, omdat het een handmatige methode is die gevoelig is voor artefacten en heterogene preparaten. De eerdergenoemde alternatieve technieken: ThinPrep en cell block zijn hiervoor minder gevoelig [38].

Hoofdstuk 8 vergelijkt de diagnostische prestaties van deze alternatieve cytologieverwerkingstechnieken, LBC, met de conventionele weefseluitstrijktechniek voor EUS-FNA van solide pancreaslaesies. Het EUS-personeel van de eerdergenoemde 7 regionale EUS-centra was voor het starten van deze studie reeds getraind in het uitstrijken van FNA-weefsel, volgens de training beschreven in hoofdstuk 7. Voor deze studie vervaardigden de deelnemers van elke eerste FNA-punctie monsters twee weefseluitstrijkjes en een flesje met weefsel in een vloeibaar medium, ThinPrep en/of cell block. Er mocht hierbij uiteraard geen patholoog op de kamer aanwezig zijn. We vergeleken de diagnostische waarde van beide technieken op basis van de weefselkwaliteit, de diagnostische nauwkeurigheid voor maligniteit en de overeenstemming over de weefsel diagnose onder de drie (cyto)pathologen.

De studie liet zien dat de diagnostische nauwkeurigheid hoger was voor LBC dan voor de uitstrijktechniek. Dit was echter alleen waar indien de opbrengst van ThinPrep en cell block werden samengenomen. Artefacten waren minder aanwezig in beide LBC-technieken. De pathologen bereikten even vaak overeenstemming over de diagnose voor LBC en weefseluitstrijkjes en waren het vaker eens over de cell block samples. Gezien de hogere nauwkeurigheid en vergelijkbare diagnostische overeenstemming onder de (cyto)pathologen, zou LBC een alternatief kunnen zijn voor centra zonder ROSE. Gezien de hoge mate van overeenstemming tussen de pathologen zou de cell block techniek de voorkeur hebben boven ThinPrep.

Toekomstperspectieven en aanbevelingen voor de toekomst

De historische grens tussen FNA en FNB lijkt te vervagen doordat de naalden vrijwel niet meer op basis van hun design te onderscheiden zijn. Om de zaken nog verder te compliceren, zijn er beduidende ontwerpverschillen binnen de FNA- en FNB-groepen. Hieruit voortvloeiend zouden wij willen pleiten voor het verlaten van de huidige nomenclatuur van FNA en FNB, en in plaats hiervan de nadruk willen leggen op de prestaties van individuele EUS-naalden.

Dit proefschrift biedt belangrijke nieuwe informatie die kan worden gebruikt om EUS-geleide weefselafname te verbeteren. Er is echter ruimte voor verdere ontwikkeling, aangezien onder meer de meta-analyse in dit proefschrift aantoont dat de diagnostische nauwkeurigheid voor FNA nog steeds varieert tussen 67% en 100% en voor FNB tussen 69% en 100%. Dit proefschrift stelt dat een FNB-naald beter presteert dan FNA, en dus de eerste keuze zou moeten zijn voor door EUS-geleide weefselafname, onafhankelijk van de soort afwijking (gelegen binnen de pancreas of daarbuiten). Voordat men echter één specifieke EUS-naald kan aanbevelen moeten de diagnostische prestaties van alle nieuwe generatie FNB-naalden in kaart worden gebracht en vergeleken.

Hoewel men idealiter elk type EUS-naald ‘head to head’ zou willen vergelijken, zal dit een uitdaging zijn. Allereerst is het een tijdrovende, maar niet onmogelijke klus vanwege de vele beschikbare FNA- en FNB-formaten en -designs. Andere complicerende factoren zijn de heterogeniteit in EUS-weefselafnameprotocollen en het ontbreken van uniforme uitkomstdefinities. Zolang er geen bewijs is voor de optimale EUS-geleide weefselafnamestrategie zal het moeilijk zijn om uniforme EUS-strategieën te implementeren. Makkelijker te bewerkstellen is het creëren van uniforme uitkomstdefinities. Hierin zouden de Europese en Amerikaanse verenigingen voor gastro-enterologie een belangrijke rol kunnen spelen, zoals ook de Papanicolaou Society (de internationale pathologievereniging) deed voor de diagnostische classificatie van EUS-weefsel.

Naast de optimale EUS-naald, focust dit proefschrift zich op de preparatie en verwerking van EUS-FNA-monsters. Men kan zich afvragen of toekomstig onderzoek zich hierop moet blijven richten, aangezien wij aantoonen dat FNB beter is dan FNA. We hebben echter niet direct onderzocht of FNB-weefsel nog steeds beter presteert indien FNA-weefsel is verwerkt middels LBC. Het zou interessant zijn dit te onderzoeken in een internationale multicenterstudie. In dit kader is het belangrijk te benoemen dat weefselbewerking middels LBC gemakkelijk is voor de endo-echoscopisten, maar niet voor het pathologiepersoneel, aangezien men hiervoor een goed uitgerust pathologielaboratorium en getraind personeel nodig heeft. Om die reden zal het implementeren van nieuwe technieken en innovaties voor EUS-geleide weefselafname idealiter altijd moeten worden afgestemd met de pathologieafdeling. Ten slotte is het cruciaal dat, gezien de toenemende kosten van de gezondheidszorg, kosteneffectiviteitsanalyses plaatsvinden voordat innovaties in de praktijk geïmplementeerd worden.

REFERENTIES

1. Wani S, Muthusamy VR, McGrath CM, Sepulveda AR, Das A, Messersmith W, et al. AGA White Paper: Optimizing Endoscopic Ultrasound-Guided Tissue Acquisition and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):318-27.
2. Polkowski M, Larghi A, Weynand B, Boustiere C, Giovannini M, Pujol B, et al. Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. *Endoscopy*. 2012;44(2):190-206.
3. Committee ASoP, Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, Appalaneni V, Banerjee S, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(6):1060-70.
4. Committee ASoP, Early DS, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, et al. Adverse events associated with EUS and EUS with FNA. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(6):839-43.
5. Committee ASoP, Jue TL, Sharaf RN, Appalaneni V, Anderson MA, Ben-Menachem T, et al. Role of EUS for the evaluation of mediastinal adenopathy. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(2):239-45.
6. Committee ASoP, Khashab MA, Chithadi KV, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(1):81-9.
7. Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal E, Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, Banerjee S, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(5):815-26.
8. Ootaki C, Stevens T, Vargo J, You J, Shiba A, Foss J, et al. Does general anesthesia increase the diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses? *Anesthesiology*. 2012;117(5):1044-50.
9. Aisenberg J, Brill JV, Ladabaum U, Cohen LB. Sedation for gastrointestinal endoscopy: new practices, new economics. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):996-1000.
10. McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(6):910-23.
11. Dewitt J, McGreevy K, Sherman S, Imperiale TF. Nurse-administered propofol sedation compared with midazolam and meperidine for EUS: a prospective, randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(3):499-509.
12. Lee SY, Tang SJ, Rockey DC, Weinstein D, Lara L, Sreenarasimhaiah J, et al. Managing anticoagulation and antiplatelet medications in GI endoscopy: a survey comparing the East and the West. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(7):1076-81.
13. Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, Carrara S, Deprez P, Gines A, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline - March 2017. *Endoscopy*. 2017.
14. Affolter KE, Schmidt RL, Matynia AP, Adler DG, Factor RE. Needle size has only a limited effect on outcomes in EUS-guided fine needle aspiration: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(4):1026-34.
15. Madhoun MF, Wani SB, Rastogi A, Early D, Gaddam S, Tierney WM, et al. The diagnostic accuracy of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2013;45(2):86-92.

16. Guedes HG, De Moura DT, Duarte RB, Coronel MA, Dos Santos ME, Cheng S, et al. A comparison of the efficiency of 22g versus 25g needles in EUS-FNA for solid pancreatic mass assessment: A systematic review and metaanalysis. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(6):AB427.
17. Oh HC, Kang H, Do JH. Diagnostic accuracy of 22/25-gauge core needle in endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic lesions: Systematic review and metaanalysis. *United Eur Gastroenterol J.* 2015;3(5):A210.
18. Bang JY, Hawes R, Varadarajulu S. A meta-analysis comparing ProCore and standard fine-needle aspiration needles for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition. *Endoscopy.* 2016;48(4):339-49.
19. Khan MA, Grimm IS, Ali B, Nollan R, Tombazzi C, Ismail MK, et al. A meta-analysis of endoscopic ultrasound-fine-needle aspiration compared to endoscopic ultrasound-fine-needle biopsy: diagnostic yield and the value of onsite cytopathological assessment Review. *Endosc Int Open.* 2017;5(5):E363-E75.
20. Li H, Li W, Zhou QY, Fan B. Fine needle biopsy is superior to fine needle aspiration in endoscopic ultrasound guided sampling of pancreatic masses. *Medicine.* 2018;97(13).
21. Oh HC, Kang H, Lee JY, Choi GJ, Choi JS. Diagnostic accuracy of 22/25-gauge core needle in endoscopic ultrasound-guided sampling: Systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med.* 2016;31(6):1073-83.
22. Wang J, Zhao S, Chen Y, Jia R, Zhang X. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration versus endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy in sampling pancreatic masses. *Medicine.* 2017;96(28).
23. Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz JE, Abdulkader I, Larino-Noia J, Eugenyeva E, Lozano-Leon A, et al. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1705-10.
24. Kim GH, Cho YK, Kim EY, Kim HK, Cho JW, Lee TH, et al. Comparison of 22-gauge aspiration needle with 22-gauge biopsy needle in endoscopic ultrasonography-guided subepithelial tumor sampling. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(3):347-54.
25. Iwashita T, Nakai Y, Samarasena JB, Park do H, Zhang Z, Gu M, et al. High single-pass diagnostic yield of a new 25-gauge core biopsy needle for EUS-guided FNA biopsy in solid pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(6):909-15.
26. Larghi A, Iglesias-Garcia J, Poley JW, Monges G, Petrone MC, Rindi G, et al. Feasibility and yield of a novel 22-gauge histology EUS needle in patients with pancreatic masses: a multicenter prospective cohort study. *Surg Endosc.* 2013;27(10):3733-8.
27. Bang JY, Hebert-Magee S, Trevino J, Ramesh J, Varadarajulu S. Randomized trial comparing the 22-gauge aspiration and 22-gauge biopsy needles for EUS-guided sampling of solid pancreatic mass lesions. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(2):321-7.
28. Inoue T, Okumura F, Mizushima T, Nishie H, Iwasaki H, Anbe K, et al. Assessment of Factors Affecting the Usefulness and Diagnostic Yield of Core Biopsy Needles with a Side Hole in Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration. *Gut Liver.* 2016;10(1):51-7.
29. Hucl T, Wee E, Anuradha S, Gupta R, Ramchandani M, Rakesh K, et al. Feasibility and efficiency of a new 22G core needle: A prospective comparison study. *Endoscopy.* 2013;45(10):792-8.

30. Lee BS, Cho CM, Jung MK, Jang JS, Bae HI. Comparison of Histologic Core Portions Acquired from a Core Biopsy Needle and a Conventional Needle in Solid Mass Lesions: A Prospective Randomized Trial. *Gut Liver*. 2017.
31. Cheng B, Zhang Y, Chen Q, Sun B, Deng Z, Shan H, et al. Analysis of Fine-Needle Biopsy Versus Fine-Needle Aspiration in Diagnosis of Pancreatic and Abdominal Masses: A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017.