



**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi’de Yüksek F18-  
Fluorodeoksiglukoz Tutulumları Olan Mediastinal Lenf Nodlarından  
Endobronşial Ultrasonografi ile Alınan Transbronşial İğne Aspirasyon  
Biyopsilerinin Malign-Benign Oranı ve Malign Gelenlerde Cut-Off  
Değerinin Hesaplanması**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melis METİN**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Erhan UĞURLU**

**DENİZLİ – 2021**



**T.C.**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi’de Yüksek F18-  
Fluorodeoksiglukoz Tutulumları Olan Mediastinal Lenf Nodlarından  
Endobronşial Ultrasonografi ile Alınan Transbronşial İğne Aspirasyon  
Biyopsilerinin Malign-Benign Oranı ve Malign Gelenlerde Cut-Off  
Değerinin Hesaplanması**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melis METİN**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Erhan UĞURLU**

**DENİZLİ – 2021**

## TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam sűresince desteęi, ilgisi ve bilgi birikimini ile yanımda olan sayın tez danıőmanım Doç. Dr. Erhan UęURLU'ya, uzmanlık eęitimim sűresince bilgi birikimlerini cömertçe paylaőan, her daim gűlen yűzleri ile sıcak bir aile ortamında hissettiren ve bu ailenin bir parçası olduęum için gurur duymamı saęlayan deęerli hocalarım Prof. Dr. Göksele ALTINIŐIK ERGUR'a, Prof. Dr. Sibel PEKCAN'a, Prof. Dr. Sevin BAŐER ÖNCEL'e, Prof. Dr. Neőe DURSUNOęLU'na, tez jűri űyelięini kabul eden sayın Doç. Dr. Kemal Can TERTEMİZ'e

Sevgili asistan arkadaőlarım, birlikte çalıőtıęımız tűm Pamukkale űniversitesi Tıp Fakűltesi űęretim űyelerine, asistanlarına, hemőirelerine, personellerine, Gűęűs Cerrahisi ABD'dan Doç. Dr. űmit Aydoęmuő'a, Patoloji ABD'dan Dr. űęretim űyesi Emel Kılıçarslan'a, Biyoistatistik ABD'dan Dr. űęretim űyesi Hande őENOL'a

Her zaman yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiğim değerli aileme, annem Necla ÖNGű'e, kardeőim Barıő İlayda YORULMAZ'a, yol arkadaőım eőim Mehmet Kemal METİN'e

TEŐEKKÜR EDERİM...

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	V
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ .....	VI
ÖZET.....	XI
1- GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 MEDİASTEN .....	3
2.1.1 Mediasten Anatomisi.....	3
2.1.1.1 Dört Kompartman Modeli .....	4
2.1.2 Mediastinal Lenf Nodu İstasyonları .....	6
2.2 AKCİĞER KANSERİ .....	9
2.2.1 Epidemiyoloji .....	9
2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri .....	9
2.2.3 Patoloji.....	11
2.2.3.1 Skuamöz Hücreli Kanser .....	13
2.2.3.2 Küçük Hücreli Kanser .....	13
2.2.3.3 Adenokanser .....	14
2.2.3.4 Büyük Hücreli Kanser .....	14
2.2.3.5 Adenoskuamöz Kanser .....	15
2.2.3.6 Sarkomatoid Kanser .....	15
2.2.3.7 Karsinoid Tümör .....	15
2.2.4 Akciğer Kanseri Tanısı.....	16
2.2.4.1 Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri .....	16
2.2.4.1.1 Radyolojik İnceleme.....	16
2.2.4.1.2 Balgam Sitolojisi .....	16
2.2.4.1.3 Biyokimyasal Analizler .....	16
2.2.4.2 Perkütan Transtorasik Akciğer Biyopsisi (PTAB) .....	18
2.2.4.3 Endobronşial Ultrasonografi (EBUS).....	18
2.2.4.4 Mediastinoskopi ve Diğer Cerrahi Girişimler .....	19
2.2.5 Evreleme .....	19
2.2.5.1 T Faktörü Değerlendirmesi.....	20
2.2.5.2 N Faktörü Değerlendirmesi .....	22
2.2.5.3 M Faktörü Değerlendirmesi .....	22
2.2.5.4 Evre Grupları .....	23

2.3 GRANÜLOMATÖZ HASTALIKLAR .....	24
2.3.1 Sarkoidoz.....	24
2.3.1.1 Epidemiyoloji .....	24
2.3.1.2 Etiyoloji .....	24
2.3.1.3 Patogenez.....	25
2.3.1.4 Patoloji.....	25
2.3.1.5 Klinik.....	26
2.3.1.6 Tanı.....	28
2.3.2 Tüberküloz.....	29
2.3.2.1. Epidemiyoloji .....	29
2.3.2.2 İmmünopatogenez .....	30
2.3.2.3 Klinik özellikler.....	31
2.3.2.4 Tanı.....	32
2.4 ENDOBRONŞİAL ULTRASONOGRAFİ (EBUS).....	34
2.4.1 İşlemin Uygulanışı.....	34
2.4.2 Endobronşial Ultrasonografi (EBUS) Çeşitleri .....	37
2.4.2.1 Radyal Prob EBUS (rp-EBUS) (mini prob EBUS) .....	37
2.4.2.2 Konveks prob EBUS (cp-EBUS) .....	38
2.4.3 EBUS Endikasyonları.....	41
2.4.4 EBUS Kontrendikasyonları .....	41
2.4.5 EBUS Komplikasyonları .....	42
2.4.6 EBUS Avantajları .....	42
2.4.7 EBUS Dezavantajları.....	43
2.4.8 EBUS Klinik Kullanımları .....	43
2.4.8.1 Akciğer Kanseri Tanısı ve Lenf Nodu Evrelemede EBUS-TBİA .....	43
2.4.8.2 Granülomatöz Hastalık Tanısında EBUS-TBİA .....	44
2.4.8.3 Lenfoma Tanısında EBUS-TBİA .....	46
2.5 POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ – BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (PET- BT) .....	47
2.5.1 Akciğer Kanseri PET/BT Uygulamaları.....	50
2.5.1.1 Soliter Pulmoner Nodülün Değerlendirilmesi .....	50
2.5.1.2 Evreleme.....	50
3- GEREÇ VE YÖNTEM .....	52
3.1 Hasta Grubu.....	52
3.2 EBUS İşlemi Öncesi.....	53

3.3 Çalışmaya Dahil Olma Ölçütleri .....	53
3.4 Çalışmadan Dışlama Kriterleri .....	53
3.5 İncelemeler .....	54
3.6 Kullanılan Endobronşial Ultrasonografi.....	54
3.7 Aspirasyon İğnesi .....	54
3.8 Hastanın İşleme Hazırlanması ve İşlemin Uygulanışı.....	54
3.9 İstatiksel analiz .....	55
4- BULGULAR .....	56
4.1 Hasta Grubu ve Demografik Özellikler.....	56
4.2 EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodu ve Kitlelerin Özellikleri .....	57
4.3 EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodu ve Kitlelerin Yerleşim Özellikleri .....	59
4.4 EBUS-TBİA Yapılan Lezyonların PET-BT FDG tutulum özellikleri .....	62
4.5 EBUS-TBİA Yapılan Lezyonların PET-BT ve EBUS ile Boyut .....	63
Değerlendirmesi .....	63
4.6 EBUS-TBİA İşlemi Sırasında Yapılan Biyopsi Sayıları .....	63
4.7 Patolojide Benign/Malign Sonuç Oranları ve Benign/Malign Lezyonların Alt .....	64
Grup Özellikleri.....	64
4.7.1 EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında Patoloji Sonuçları ve Alt Grup .....	64
Değerlendirmesi .....	64
4.7.2 EBUS-TBİA Yapılan Kitlelerde Patoloji Sonuçları ve Alt Grup Değerlendirmesi .....	71
4.7.3 EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında İstasyonlara Göre Malign ve Benign .....	73
Sonuçların Değerlendirilmesi .....	73
4.8 Benign/Malign Sonuçlar ile Demografik Özelliklerin ve Biyopsi Sayısı .....	75
İlişisinin Değerlendirmesi .....	75
4.9 Benign/Malign Sonuçların Lezyon Boyutu ile FDG Tutulumu Arasındaki.....	76
İlişki.....	76
4.10 PET-BT SUVmax Cut-Off Değeri ile Özgüllük ve Duyarlılık İlişkisi .....	79
5- TARTIŞMA.....	81
6- SONUÇ .....	109
7- KAYNAKLAR .....	112

## KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ALP	: Alkalen Fosfataz
ARB	: Asidorezistan Boyama
ATS	: American Thoracic Society
BAL	: Bronkoalveoler Lavaj
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBUS	: Endobronşial Ultrasonografi
EBUS-TBİA	: Endobronşial Ultrasonografi ile Transbronşial İğne Aspirasyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
ERS	: European Respiratory Society
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
EZN	: Erlich Ziehl Neelsen
FDG	: Fluorodeoksiglukoz
FOB	: Fiberoptik Bronkoskopi
HLA	: Human Leucocyte Antigen
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer (Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği)
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
İV	: İntravenöz
İDT	: İlaç Duyarlılık Testi
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MRG	: Manyetik Rrezonans Görüntüleme
NOS	: Not Otherwise Specified
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografi Bilgisayarlı Tomografi
PPD	: Purified Protein Derivative
ROSE	: Rapid On Site Cytopathological Evaluation
RT	: Radyoterapi
SUV	: Standardized Uptake Value
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TB	: Tüberküloz
TBİA	: Transbronşial İğne Aspirasyonu
TBAB	: Transbronşial Akciğer Biyopsisi
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
PTAB	: Perkutan Transtorasik Akciğer Biyopsisi
VATS	: Video Yardımlı Toraks Cerrahisi
VKS	: Vena Kava Superior

## ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

<b>Şekil 1.</b> Dört kompartman modeline göre mediasteninin bölümleri.....	4
<b>Şekil 2.</b> Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Birliği tarafınca önerilen mediastinal lenf bezi haritası.....	8
<b>Şekil 3.</b> EBUS işleminin uygulanması sırasında bronkoskopik görünüm ve ultrason görünümü.....	36
<b>Şekil 4.</b> Endobronşial Ultrasonografi (EBUS) cihazı.....	40
<b>Tablo 1.</b> Mediasten Bölümlerinde Yer Alan Yapılar.....	6
<b>Tablo 2.</b> DSÖ Akciğer Kanseri Sınıflaması.....	12
<b>Tablo 3.</b> T-Primer Tümör.....	21
<b>Tablo 4.</b> N-Bölgesel Lenf bezleri.....	22
<b>Tablo 5.</b> M-Uzak Metastaz.....	22
<b>Tablo 6.</b> Evre Grupları.....	23
<b>Tablo 7.</b> İntratorasik Yanlış Pozitif SUV Tutulum Nedenleri.....	49
<b>Tablo 8.</b> Hasta Grubuna Ait Demografik Özellikler.....	57
<b>Tablo 9.</b> EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodları İle İlgili Özellikler.....	58
<b>Tablo 10.</b> EBUS-TBİA Yapılan Kitleler İle İlgili Özellikler.....	59
<b>Tablo 11.</b> Lenf Nodlarının Yerleşim Özellikleri.....	60
<b>Tablo 12.</b> Lenf Nodlarının İstasyonlara Göre Dağılımı.....	60
<b>Tablo 13.</b> Lenf Nodlarının Her Bir İstasyona Göre Dağılımı.....	61
<b>Tablo 14.</b> Biyopsi Yapılan Kitlelerin Yerleşim Yerlerine Göre Dağılımı.....	61
<b>Tablo 15.</b> Lenf Nodlarının İstasyonlara Göre PET-BT SUVmax Değerleri.....	62
<b>Tablo 16.</b> Lezyonların PET-BT Boyutu İle EBUS Çap Ortalamaları.....	63
<b>Tablo 17.</b> EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında Malign Patoloji Sonuçlarının Dağılımı....	66
<b>Tablo 18.</b> EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında Benign Patoloji Sonuçlarının Dağılımı....	66
<b>Tablo 19.</b> EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında Malignite Negatif Saptanan Lezyonların	



İleri İnceleme/Takip/Konsey Değerlendirme Durumları.....	68
<b>Tablo 20.</b> Cerrahi Biyopsi ile İleri İnceleme Yapılan Hastalarda Patoloji Sonuçlarının Dağılımı.....	70
<b>Tablo 21.</b> EBUS-TBİA ile Malignite Negatif Sitoloji Olarak Değerlendirilen Lenf Nodlarının İleri İnceleme veya Takip Sonuçlarına Göre Dağılımı.....	71
<b>Tablo 22.</b> EBUS-TBİA Yapılan Kitlelerde Patoloji Sonuçlarının Dağılımı.....	72
<b>Tablo 23.</b> EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında İstasyonlara Göre Malign ve Benign Sonuçların Değerlendirilmesi.....	73
<b>Tablo 24.</b> EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında Malignite Durumuna Göre Lezyon Boyutu ve SUVmax Değerlerinin Farklılığını Gösteren P Değerleri.....	74
<b>Tablo 25.</b> Malign ve Benign Sonuçlar ile Sigara Öyküsü İlişkisi.....	76
<b>Tablo 26.</b> Benign ve Malign Lezyonların PET-BT Boyutları.....	76
<b>Tablo 27.</b> Benign ve Malign Lezyonların EBUS Çapları.....	77
<b>Tablo 28.</b> Benign ve Malign Lezyonların SUVmax Değerleri.....	78
<b>Tablo 29.</b> PET-BT'de Ölçülen SUVmax Cut-Off Değerine Göre Duyarlılık ve Özgüllük İlişkisi.....	80

## SUMMARY

### **Calculation of Malignant-Benign Ratio and Cut-Off Value of Transbronchial Needle Aspiration Biopsies Taken by Endobronchial Ultrasonography from Mediastinal Lymph Nodes with High F18-Fluorodeoxyglucose Involvement in Positron Emission Tomography-Computed Tomography**

**Background/Purpose:** Early and accurate diagnosis is essential in treating both malignant and benign lung diseases. Malignant diseases such as primary lung cancer, metastases, lymphomas, and various benign diseases such as sarcoidosis, tuberculosis, and infections may be present with involvement in both the lung parenchyma and the mediastinal and hilar lymph nodes. Early diagnosis is vital for malignant diseases as well as for benign pathologies. Because if an early and accurate diagnosis is not made, appropriate treatment cannot be given, leading to severe consequences up to death due to benign disease. Early and accurate diagnosis and correct cancer staging are vital for lung cancer and other malignancies involving the thorax. The most used methods for diagnosis and staging are computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET). However, these methods are non-invasive and do not provide tissue diagnosis. Therefore, tissue biopsy is required in patients who are investigated for malignancy. Transbronchial needle aspiration (TBNA) biopsy with endobronchial ultrasonography (EBUS) is a valuable technique that has become widespread in recent years with minimally invasive tissue biopsy. PET-CT has high sensitivity in the diagnosis of malignancy, but its specificity rate is low. The false positivity rate is high with the maximum standardized uptake value (SUVmax) cut-off value of 2,5, which is widely used in malignancy studies. In some recent studies, it is suggested that choosing different SUVmax cut-off values increases sensitivity and specificity in the diagnosis of malignancy. However, a specific cut-off that can be used for SUVmax value has not been determined yet, and further studies are required on this subject. This study aims to calculate the malignant-benign ratio of biopsies taken by EBUS-TBNA from mediastinal and hilar lymph nodes with high FDG uptake on PET/CT, or from masses not seen with bronchoscopy but seen with EBUS, and to calculate the SUVmax cut-off value in malignant cases.

**Materials and Methods:** 103 patients who were examined for any reason (lung cancer, lymphoma, sarcoidosis...) in Pamukkale University Chest Diseases Department between February 2019 and June 2020 and the ones who had enlarged mediastinal or hilar lymph nodes or mediastinal or near-mediastinal mass detected in PET-CT were included in our study. These patients were biopsied with EBUS-TBNA. The relationship between PET-CT findings and EBUS-TBNA results is evaluated.

**Results:** In 103 patients, 74 (71,8%) males and 29 (28,2%) females, included in our study, a total of 167 lesions, including 140 lymph nodes and 27 masses, were biopsied. Out of the 140 lymph nodes sampled by EBUS-TBNA, 39 (27,8%) lymph nodes were diagnosed with malignancy. 101 (72,2%) lymph nodes were evaluated as benign. Among 101 lymph nodes evaluated as benign, 7 (5%) lymph nodes were evaluated as granulomatous inflammation. The remaining 94 (67,2%) lymph nodes were reported as malignancy-negative cytology.

Advanced surgical biopsy is performed on 34 lymph nodes in 20 patients, especially those with high suspicion of malignancy and need for diagnosis. Also, for 17 lymph nodes, a biopsy is suggested but rejected by the patients. 21 lymph nodes are accepted as malignant because 10 of the patients were previously diagnosed with malignancy, and 11 of them are diagnosed with malignancy from another biopsy. 17 lymph nodes are evaluated as benign with follow-up tomography and clinical examination. Control imaging could not be performed in 1 patient. 4 lymph nodes are evaluated as tuberculosis.

Out of 34 lymph nodes that went under advanced surgical biopsy, 19 lymph nodes in 8 patients were evaluated as chronic granulomatous inflammation, and these patients were diagnosed with sarcoidosis and tuberculosis. In addition, 6 lymph nodes in 4 patients were evaluated as lymphoma. Moreover, 5 lymph nodes were evaluated as reactive, 2 lymph nodes have anthracosis findings, and 1 lymph node has malignant epithelial tumor metastasis. One lymph node whose pathology result was not diagnostic was accepted as malignant because the patient had a previously known diagnosis of adenocarcinoma, and the lymph node increased in size. Among the 94 lymph nodes whose EBUS-TBNA result was reported as negative for malignancy, 7 (7,5%) of 34 lymph nodes that underwent surgical biopsy were evaluated as malignant in pathology. Except for those undergoing an advanced surgical biopsy, 21 (22,3%) lymph nodes were accepted as malignant because of the diagnosis of malignancy in bronchoscopic biopsy or known malignancy in EBUS-TBNA, PTAB (percutaneous transthoracic lung biopsy), bronchoscopic biopsy performed from another station. In our study, a total of 28 (29,8%) lymph nodes among 94 lymph nodes whose EBUS-TBNA result was initially negative for malignancy were later evaluated as malignant.

Of the 27 masses biopsied with EBUS-TBNA, 15 (55,6%) were diagnosed as malignant. Among the 12 patients whose biopsy results were negative for malignancy in EBUS-TBNA, 7 patients were diagnosed as malignant. These 7 patients are diagnosed with lymph node biopsy with EBUS-TBNA, bronchoscopic biopsy, or advanced surgical biopsy. Lesions detected in 1 patient were accepted as metastasis due to known malignancy. The remaining 4 patients could not be evaluated due to death, withdrawal from follow-up, or refusal to further examination.

In our study, lymph nodes detected as benign or malignant by EBUS-TBNA and SUVmax values of these lymph nodes measured in PET-CT were evaluated together. The mean SUVmax value of 101 (72%) malignant-negative lymph nodes was calculated as  $5,63 \pm 3,57$  (0-19). The mean SUVmax value of 39 (28%) lymph nodes evaluated as malignant was calculated as  $7,87 \pm 2,67$  (1,9-14).

**Conclusion:** Among the 103 patients included in our study, 41 patients are diagnosed using EBUS-TBNA. The diagnosis rate with EBUS-TBNA is 39,8% (36,9% malignant and 2,9% benign diagnoses). For patients still in need of diagnosis after EBUS-TBNA, advanced examinations were performed. In our study, the relationship between malignant and benign results and SUVmax value was examined to suggest a better cut-off value. Although PET-CT is an important method used in malignancy research, its specificity is low. Generally, the SUVmax cut-off value of 2,5 is used in malignancy studies. In our study, when the SUVmax cut-off value in PET-CT is 2,54, the sensitivity is 98%, but the specificity remains at the level of 12%. We identified different SUVmax cut-off values that could be used for higher

sensitivity and specificity in malignancy studies. According to the sensitivity and specificity ratios, the prominent values were the cut-off values of 4,58, 5,25, and 6,09. When the cut-off value of SUVmax in PET-CT is 4,58, the sensitivity is 92%, and the specificity was evaluated as 49%. With this value, higher sensitivity was determined as well as higher specificity compared to the 2,5 cut-off value. Therefore, it is thought that it can be used as a cut-off. In our study, when the SUVmax cut-off value in PET-CT is 5,25, the sensitivity is 90%, and the specificity is 52%. With this value, it is striking that the specificity rate exceeds 50% and high sensitivity. Detection of benign pathologies is as crucial as diagnosing malignant lesions. Therefore, a value of 5,25 can be used as a cut-off. Another prominent cut-off value in our study is 6,09. When the cut-off value of SUVmax is 6,09, the sensitivity was 85%, and the specificity was evaluated as 60%. Since the sensitivity rate is slightly lower, it would be appropriate to make a detailed evaluation on a patient basis if it is used as a cut-off. It is thought that these cut-off values are helpful for both diagnosing malignancy and distinguishing benign pathologies.

## ÖZET

### **Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi’de Yüksek F18-Fluorodeoksiglukoz Tutulumları Olan Mediastinal Lenf Nodlarından Endobronşial Ultrasonografi ile Alınan Transbronşial İğne Aspirasyon Biyopsilerinin Malign-Benign Oranı ve Malign Gelenlerde Cut-Off Değerinin Hesaplanması**

**Amaç:** Akciğerin hem malign hem de benign hastalıklarının tedavisinde erken ve doğru teşhis çok önemlidir. Primer akciğer kanseri, metastazlar, lenfomalar gibi malign hastalıklar ve sarkoidoz, tüberküloz, enfeksiyonlar gibi çeşitli benign hastalıklar hem akciğer parankiminde hem de mediastinal ve hiler lenf nodlarında tutulumlar ile karşımıza çıkabilmektedir. Malign hastalıklar için erken tanı önemli olduğu gibi benign patolojiler için de önemlidir. Çünkü erken ve doğru tanı koyulamazsa uygun tedavi verilememekte, bu durum benign bir hastalık nedeniyle ölüme kadar varan ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Akciğer kanseri ve toraks içinde tutulum yapan diğer maligniteler için de erken ve doğru tanı ile kanser evrelemesinin doğru yapılması hayati öneme sahiptir. Tanı ve evreleme için çoğunlukla kullanılan yöntemler bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi (PET)’dir. Ancak bu yöntemler noninvaziv olup doku tanısı sağlamamaktadır. Malignite araştırılan hastalarda doku biyopsisi gerekmektedir. Endobronşial ultrasonografi (EBUS) eşliğinde transbronşial iğne aspirasyon (TBİA) biyopsisi minimal invaziv şekilde doku biyopsisi yapılabilmesi ile son yıllarda hızla yaygınlaşan değerli bir tekniktir. PET-BT malignite tanısında yüksek duyarlılığa sahiptir ancak özgüllük oranı düşüktür. Malignite araştırmalarında yaygın kullanılan SUVmax 2,5 cut-off değeri ile yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda SUVmax değeri için kullanılacak farklı cut-off değerleri tercih edilmesinin malignite tanısında duyarlılık ve özgüllüğü arttırdığını gösteren bulgular öne sürülmüştür. Ancak halen SUVmax değeri için kullanılacak net bir cut-off belirlenememiştir ve bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz de bu çalışmada PET/BT’de yüksek FDG tutulumları olan mediastinal ve hiler lenf nodlarından ya da bronkoskopi ile görülmeyip EBUS ile görülebilen kitlelerden EBUS-TBİA ile alınan biyopsilerinin malign-benign oranı ve malign gelenlerde SUVmax cut-off değerinin hesaplanmasını amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Şubat 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Bölümünde herhangi bir nedenden dolayı (akciğer kanseri, lenfoma, sarkoidozis...) tetkik edilen ve PET-BT’de mediastinal veya hiler lenf nodlarında büyüme olan ya da mediastinal veya mediastene yakın kitle saptanan 103 hasta dahil edildi. Bu hastalara EBUS-TBİA ile biyopsi yapıldı. PET-BT bulguları ile EBUS-TBİA sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen 74’ü (%71,8) erkek, 29’u (%28,2) kadın hastalar olmak üzere toplam 103 hastada, 140 lenf nodu ve 27 kitleden olmak üzere 167 lezyondan biyopsi yapılmıştır. EBUS-TBİA ile örneklenen 140 lenf nodu içerisinde 39 (%27,8) lenf noduna malignite tanısı koyulmuştur. 101 (%72,2) lenf nodu patolojide benign olarak değerlendirilmiştir. Patoloji sonucunda benign olarak değerlendirilen 101 lenf nodu içerisinde 7 (%5) lenf nodu granülatöz inflamasyon olarak değerlendirilmiştir. Geri kalan 94 (%67,2)

lenf nodu malignite negatif sitoloji olarak raporlanmıştır. Bu lenf nodlarından özellikle malignite şüphesi yüksek olan ve tanı gereksinimi olan 34'ü için 20 hastada ileri cerrahi biyopsi yapılmıştır. Bunun dışında 17 lenf nodu için biyopsi önerilmiş fakat hastaların kabul etmemesi nedeniyle yapılamamıştır. 11 lenf nodu başka odaktan malignite tanısı koyulması, 10 lenf nodu da hastada önceden bilinen malignite tanısı olması nedeniyle toplam 21 lenf nodu malign kabul edilmiştir. 17 lenf nodu toraks BT takibi ve klinik değerlendirme ile benign kabul edilmiştir. 1 hastada kontrol görüntüleme yapılamaması nedeniyle değerlendirilememiştir. 4 lenf nodu ise tüberküloz tutulumu olarak değerlendirilmiştir.

Cerrahi biyopsi yapılan 34 lenf nodu içerisinde 8 hastada 19 lenf nodu kronik granüloamatöz inflamasyon olarak değerlendirilmiş ve bu hastalar sarkoidoz ve tüberküloz tanıları almıştır. Ayrıca 4 hastada 6 lenf nodu patoloji sonucunda lenfoma olarak değerlendirilmiştir. Bunun dışında 5 lenf nodu reaktif, 2 lenf nodunda antrakozis bulguları, 1 lenf nodu malign epitelyal tümör metastazı olarak değerlendirilmiştir. Patoloji sonucu tanısal olmayan 1 lenf nodu ise hastada daha önce bilinen adenokarsinom tanısı olması ve lenf nodunda boyut artışı olması nedeniyle malign kabul edilmiştir. EBUS-TBİA sonucu malignite negatif olarak raporlanan 94 lenf nodu içerisinde cerrahi biyopsi yapılan 34 lenf nodundan 7'si (%7,5) patolojide malign olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca ileri inceleme yapılanlar dışında 21 (%22,3) lenf nodu da bu hastaların eş zamanlı olarak başka istasyondan yapılan EBUS-TBİA, PTAB (perkutan transtorasik akciğer biyopsisi), bronkoskopik biyopside malignite saptanması veya bilinen malignite tanısı nedeniyle malign kabul edilmiştir. Çalışmamızda EBUS-TBİA sonucu ilk planda malignite negatif olarak değerlendirilen 94 lenf nodu içerisinde toplamda 28 (%29,8) lenf nodu daha sonra malign olarak değerlendirilmiştir.

EBUS-TBİA ile biyopsi yapılan 27 kitleden 15'ine (%55,6) malignite tanısı koyulmuştur. Kitleden alınan biyopsi sonucu malignite negatif olan 12 hasta içerisinde 7 hastaya malignite tanısı koyulmuştur. Bu hastalar eş zamanlı yapılan EBUS-TBİA ile lenf nodu biyopsisi, bronkoskopik biyopsi veya ileri inceleme ile tanı almıştır. 1 hastada görülen lezyonlar bilinen malignite tanısı nedeniyle metastaz kabul edilmiştir. Geri kalan 4 hasta ise eksitus, takipten çıkma, ileri incelemeyi kabul etmeme gibi nedenlerle değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda lenf nodlarında EBUS-TBİA ile benign veya malign saptanan lezyonlar ile bu lezyonların PET-BT'de ölçülen SUVmax değerleri birlikte incelemeye alınmıştır. Malignite negatif saptanan 101 (%72) lenf nodunun ortalama SUVmax değeri  $5,63 \pm 3,57$  (0-19) olarak hesaplanmıştır. Malign olarak değerlendirilen 39 (%28) lenf nodunun ortalama SUVmax değeri ise  $7,87 \pm 2,67$  (1,9-14) olarak hesaplanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamıza dahil edilen 103 hasta içinde 41 hastaya EBUS-TBİA sonucunda tanı koyulmuştur. EBUS-TBİA sonucunda tanı koyulma oranı %39,8 (%36,9 malign ve %2,9 benign tanılar) olarak hesaplanmıştır. EBUS-TBİA sonrasında halen tanı gereksinimi olan hastalar ayrıca değerlendirilerek gerekli hastalara ileri inceleme yapılmıştır. Çalışmamızda malign ve benign sonuçlar ile SUVmax değeri ilişkisi incelendiğinde önemli noktalar tespit edilmiştir. PET-BT malignite araştırmalarında kullanılan önemli bir yöntem olmakla birlikte özgüllüğü düşüktür. Genel olarak malignite araştırmalarında SUVmax cut-off değeri 2,5 kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda PET-BT'deki SUVmax cut-off değeri 2,54 alındığında duyarlılık %98 olmakla birlikte özgüllük %12 düzeyinde kalmaktadır. Malignite araştırmalarında daha yüksek duyarlılık ve özgüllük için kullanılabilecek farklı SUVmax cut-

off değerleri belirlenebilmesi için yaptığımız incelemelerde duyarlılık ve özgülük oranlarına göre öne çıkan değerler 4,58, 5,25 ve 6,09 cut-off değerleri olmuştur. PET-BT'deki SUVmax cut-off değeri 4,58 alındığında duyarlılık %92 olup, özgülük ise %49 olarak değerlendirilmiştir. Bu değerde yüksek duyarlılık ile birlikte 2,5 cut-off değerine göre daha yüksek özgülük de görölmektedir. Bu nedenle cut-off olarak kullanılabileceği düşünölmektedir. Çalışmamızda 5,25 cut-off değeri baz alınarak inceleme yapıldığında ise duyarlılık %90 olup, özgülük ise %52 olarak değerlendirilmiştir. Bu değer ile yüksek duyarlılık görölmesi ve özgülük oranının %50'nin üzerine çıkmış olması göze çarpmaktadır. Malign lezyonlara tanı koyulması kadar benign patolojilerin ayırt edilebilmesi de önemli bir konu olduğu için cut-off olarak kullanılabilceği düşünölmektedir. Öne çıkan bir diğer değer de 6,09 cut-off değeridir. SUVmax cut-off değeri 6,09 alındığında duyarlılık %85 olup, özgülük %60 olarak değerlendirilmiştir. Duyarlılık oranı hafif daha düşük olması nedeniyle cut-off olarak kullanılması durumunda hasta bazında detaylı bir değerlendirme yapılması uygun olacaktır. Bu cut-off değerlerinin hem malignite tanısı koyma hem de benign patolojileri ayırt etme hususunda kullanışlı olacağı düşünölmektedir.

## 1- GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer parankimde yer alan lezyonlar ve mediastendeki lenf nodlarında tutulum yapan hastalıkların tedavisi için erken ve doğru tanı çok önemlidir. Akciğerin ve mediastinal lenf nodlarının hem malign hem de benign hastalıklarının uygun tedavisi için öncelikle doğru tanıya gidilmesi gerekmektedir. Primer akciğer kanseri, metastazlar, lenfomalar gibi malign hastalıklar ve sarkoidoz, tüberküloz, enfeksiyonlar gibi çeşitli benign hastalıklar hem akciğer parankiminde hem de mediastinal ve hiler lenf nodlarında tutulumlar ile karşımıza çıkabilmektedir. Malign hastalıklar için erken tanı önemli olduğu gibi benign patolojiler için de önemlidir. Çünkü erken ve doğru tanı koyulamazsa uygun tedavi verilememekte, bu durum benign bir hastalık nedeniyle ölüme kadar varan ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Akciğer kanseri ve toraks içinde tutulum yapan diğer maligniteler için de erken ve doğru teşhis hayati öneme sahiptir. Akciğer kanseri tedavi şeması seçiminin temelini ise kanser evrelemesi oluşturmaktadır. [1][2][3][4] Tanı ve evreleme için çoğunlukla kullanılan yöntemler noninvaziv görüntüleme yöntemleri olan bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi (PET)'dir. [1][3][5] Bu görüntüleme yöntemlerine histopatolojik değerlendirmenin eklenmesi tanısal doğruluğun artırılmasını sağlamaktadır.[1][2][6] Histopatolojik değerlendirme ile evrelemede altın standart yöntem cerrahidir. Ancak operasyona uygun olmayan hastaların seçimi ve gereksiz cerrahi müdahaleden kaçınılması için operasyon öncesi doğru evreleme ve ileri evredeki hastalığın tanımlanması gerekmektedir.[1] Evrelemede noninvaziv ve minimal invaziv yöntemlerin kullanılabilmesi cerrahi müdahale gerekliliğini azaltmaktadır.[1][6] Noninvaziv yöntemler BT ve PET-BT'dir. Cerrahi biyopsi (wedge biyopsi/rezeksiyon) veya mediastinoskopik biyopsi gibi yöntemler ise major invaziv girişimlerdir.

Endobronşial ultrasonografi ile transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsisi (EBUS-TBİA) ise minimal invaziv bir yöntem olması ile öne çıkmaktadır. Major komplikasyon



riskinin düşük olması da güvenle kullanımına olanak sağlamaktadır. [1][4] EBUS'un tanısal doğruluğunun artması major cerrahi girişimlerin azalmasına yardımcı olacaktır. Bunun için de EBUS-TBİA öncesinde yol gösterici olarak yapılan BT ve PET yöntemlerinde kullanılan parametrelerin öngördürücü özelliğinin artırılması sonuç olarak EBUS doğruluğunu arttıracaktır.

En önemli yol gösterici yöntem PET-BT'dir. PET-BT malignite tanısında yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak özgüllük oranı daha düşüktür. [1][6][7] Bunun sebebi yüksek metabolik aktiviteye sebep olan benign pulmoner, mediastinal, hiler lezyonların ve inflamatuvar süreçlerin PET yanlış pozitifliğine sebep olabilmesidir. [7][8] PET pozitifliği F18-fluorodeoksiglukoz (FDG) maksimum standartized uptake value (SUVmax) değeri baz alınarak saptanmaktadır. PET-BT'de boyutu büyük olan ve yüksek FDG tutulumları olan lenf nodlarında malignite oranı yüksektir. Maligniteyi tespit etmede yaygın kullanılan SUVmax cut-off değeri 2,5 olarak alınmaktadır. SUVmax 2,5 cut-off olarak kabul edildiğinde yanlış pozitiflik dikkate alınması gereken oranlardadır. Bazı çalışmalarda ise bu değer altındaki lenf nodlarında da malignite tespit edilmiştir. [2][9] Lenf nodu boyutunun 10 mm'den küçük olması da PET-BT' de yanlış negatifliğe sebep olabilmektedir.[1][6][9] Ayrıca PET-BT ile evreleme sonrası EBUS yapılan hastalarda mediastinal evrenin yükseldiğinin tespit edildiğini gösteren çalışmalar da vardır. [1][6][9] Tanı ve evrelemede PET-BT halen değerli bir yöntem olmakla birlikte yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar verebilmesi nedeniyle daha yüksek tanısal performans için doku biyopsisi ile desteklenmesi giderek daha çok önemi anlaşılan bir konudur. Bu noktada minimal invaziv bir teknik olması ve güvenle doku biyopsisi alınabilmesi özellikleri ile EBUS-TBİA son yıllarda daha çok öne çıkan bir yöntem olmuştur ve kullanımı hızla yaygınlaşmaktadır.

PET-BT'de malignite araştırmalarında cut-off olarak kullanılan SUVmax 2,5 değeri ile yanlış pozitiflik yüksek olduğu için farklı cut-off değerlerinin kullanılması açısından

incelemeler yapılmaktadır. Yakın zamanda yapılan farklı çalışmalarda SUVmax değerinin 4, 4,31 ve 5,2 kabul edilmesinin malignite tanısında duyarlılık ve özgüllüğü arttırdığını gösteren bulgular öne sürülmüştür. [3][7][10] Ancak halen SUVmax değeri ile ilgili malignite araştırmalarında kullanılabilecek net bir cut-off belirlenememiştir ve bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz de bu çalışmada PET/BT'de yüksek FDG tutulumları olan mediastinal ve hiler lenf nodlarından ya da bronkoskopi ile görülmeyip EBUS ile görülebilen kitlelerden EBUS-TBİA ile alınan biyopsilerinin malign-benign oranı ve malign gelenlerde SUVmax cut-off değerinin hesaplanmasını amaçladık.

## **2- GENEL BİLGİLER**

### **2.1 MEDİASTEN**

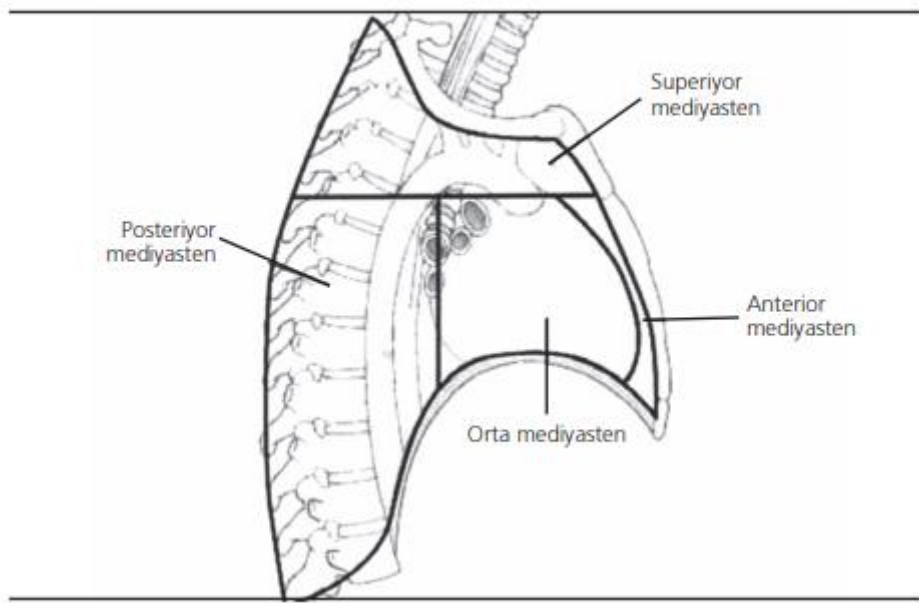
#### **2.1.1 Mediasten Anatomisi**

Mediasten, her iki plevral boşluğun arasında kalan anatomik bütünün adıdır. Sınırlarını, yanlarda mediastinal plevralar, yukarıda torasik giriş, aşağıda diyafragma, önde sternum ile kotların kondral kısmı, arkada ise vertebral kolonun önünden geçen longitudinal spinal ligaman oluşturur. [11] Bu alan akciğerler dışındaki tüm torasik organ ve yapıları içermekte olup, oldukça hareketli bir bölgedir. Akciğer ve mediasteni saran plevranın elastisitesi, çeşitli etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan hareketliliğe izin verir. Bunlar, diyafragma ve trakeobronşiyal ağacın solunum esnasındaki hareketleri, kalp kasılması, ana vasküler yapılarıdaki pulsasyonlar, beslenme esnasında yiyeceklerin özefagus boyunca ilerlemesi gibi faktörlerdir.

Mediasten bölümlerinin adlandırılmasında ve sınıflandırılmasında klinik, radyolojik, patolojik ve anatomik olarak tam bir fikir birliği olmamakla birlikte tıbbi literatürde pek çok sınıflama ile karşılaşılmaktadır.

### 2.1.1.1 Dört Kompartman Modeli

Literatürde çeşitli bölümlenmeler kullanılmışsa da en yaygın olanı mediasteninin öncelikle üst ve alt kompartmanlara ayrılması, alt kompartmanın da ön, orta ve arka olarak alt kısımlara bölünmesidir. [12] Üst ve alt mediasteni sternal açı ve T4 vertebranın inferior kenarından geçen sanal horizontal bir düzlem ayırır. İnférieur mediasteni ise perikard 3 kompartmana ayırır. (Şekil 1)



Şekil 1. Dört kompartman modeline göre mediasteninin bölümleri

### Üst Mediasten

Horizontal planda önde Louis açısı, arkada ise 4-5. torakal vertebraların ekleminden geçen çizginin üstünde kalan bölümdür. Bu bölümün ön sınırını sternumun üst-arka yüzeyi oluştururken, üstte torasik giriş, arkada ise vertebral kolon bulunur. Bu kısmın anatomik yapıları ise pretrakeal ve retrotrakeal alanlar adı altında iki alt bölümde incelenebilir. Anteriorunda timus, orta kısımda büyük damarlar, posteriorunda ise trakea, özefagus ve

duktus torasikus bulunur. Bahsedilen çizginin altında kalan kısım ise sagittal planda ön (prevasküler), orta (viseral) ve arka (paravertebral) olmak üzere üç kısma ayrılır.

### **Ön (prevasküler) Mediasten**

Üst sınırını innominate damarlar yaptığından torasik giriş ile ilişkisi yoktur. Aşağıda diyafragma, yanlarda ise pariyetal plevraların mediastinal yüzleri yer alırken, önde sternumun arka yüzü, arkada ise büyük damarlar ve perikardiyum ile sınırlıdır. Çocuklarda timusu barındırırken, yetişkinlerde timusun regrese olmasıyla mediasteninin en küçük bölümü haline gelir. Bu alana substernal servikal mediastinoskopi ve video yardımcı torakoskopik cerrahi teknikler ile girilebilir.

### **Orta (Viseral) Mediasten**

Perikardın anterior yüzeyi ön sınırını, posterior yüzeyi ise arka sınırını oluşturur. Perikard, kalp, büyük damarlar, frenik sinir ve ana bronşları içeren en yoğun mediastinal bölgedir.

### **Arka Mediasten**

Perikardın arka yüzeyinde vertebral kolona kadar olan kısımdır. Özefagus ve inen torasik aortayı içerir. Bu bölümün vertebral kolon ile ilişkide olduğu kotların proksimal kısımları arasında yer alan kısmı ekstraplevraldır ve gerçekte mediastinal boşluk içerisinde yer almaz. Ancak klasik olarak buradan köken alan lezyonların arka mediastende yer aldığı kabul edilir. Mediasteninin bu bölümlerinde çok sayıda yapı bulunmaktadır. (Tablo 1) Mediasten, bahsedilen bu bölümlere ayrılmış olmasına rağmen, sınırları bu yapılar için aşılmaz değildir. Esas olarak bir kompartman içinde yer alan bir organ bazı durumlarda diğer bir kompartman içine de taşabilmektedir. [13] Aynı organ veya yapı toraks girişinden diyafragma uzanana kadar iki veya daha fazla mediastinal bölümde yer alabilmektedir.

<b>Tablo 1.</b> Mediasten Bölümlerinde Yer Alan Yapılar			
<b>Üst Mediasten</b>	<b>Ön Mediasten</b>	<b>Orta Mediasten</b>	<b>Arka Mediasten</b>
Arkus aorta ve dalları	Timus	Kalp ve perikard	A.V.N. interkostalis posterior
Trunkus simpatikus	A.V. mammae int.	V.cava superior proksimal	Trunkus simpatikus
V.cava superior	Parasternal lenf nodu	V.azygos distali	İnen aorta
Timus	A. torasika interna	Bifurkasyo trakea	Torasik spinal ganglion
V.brakiosefalikalar	Bağ ve yağ dokular	Ana bronşlar	Bronşial arterler
Özefagus	Ektopik tiroid (nadir)	Trunkus pulmonalis	Özefagus
Trakea		A.V. pulmonales	V. azygos, hemiazygos
N. laringeus superior		N. vagus, N. frenikus	V. hemiazygos aks.
N. vagus, N. frenikus		Duktus torasikus	N. vagus (sağ)
Duktus torasikus		Çeşitli lenf nodları	Duktus torasikus
Çeşitli lenf nodları			

### 2.1.2 Mediastinal Lenf Nodu İstasyonları

#### 1. Süperior mediastinal lenf nodları

(1) **Yüksek mediastinal:** Brakiosefalik venin üst kenarının trakeanın orta hattını çaprazladığı noktadan geçen horizontal doğrunun üstünde kalan lenf nodları.

(2) **Üst paratrakeal:** Aort kavsinin üst kenarından geçen horizontal doğru ile birinci alanın altında kalan lenf nodları 2A ve 2B olarak da isimlendirilir.

(3) **Prevasküler ve retrotrakeal:** 3A ve 3P olarak da isimlendirilebilir. Orta hat lenf nodlarının ipsilateral olduğu kabul edilir.

(4) **Alt paratrakeal:** Sağda: Trakea orta hattının sağında, aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf nodları.

Solda: Trakea orta hattının solunda, aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan ligamentum arteriosumun sağındaki alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf nodlarıdır.

## 2. Aortik lenf nodları

(5) **Subaortik (aortiko-pulmoner pencere):** Ligamentum arteriosumun ya da aortanın ya da sol pulmoner arterin lateralinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevra içinde yer alan subaortik lenf nodlarıdır.

(6) **Paraaortik (çıkan aorta ve frenik):** Çıkan aortanın ve aortik kavsin ya da innominant arterin önünde ve yanında yer alan lenf nodlarıdır, üst sınır aortik kavsin üst kenarı hizasındadır.

## 3. İnferior mediastinal lenf nodları

(7) **Subkarinal:** Karinanın alt seviyesinde yer alan lenf nodlarıdır, ancak akciğer içindeki alt lob bronşu veya arteriyle ilişkili değildir (ipsilateral kabul edilir).

(8) **Paraözefageal:** Özefagusu komşu lenf nodlarıdır (subkarinal nodlar hariç).

(9) **Pulmoner ligament:** Pulmoner ligamentin içindeki lenf nodlarıdır. N1 Lenf nodları: Mediastinal plevranın distalinde kalıp visseral plevra ile çevrili lenf nodlarıdır.

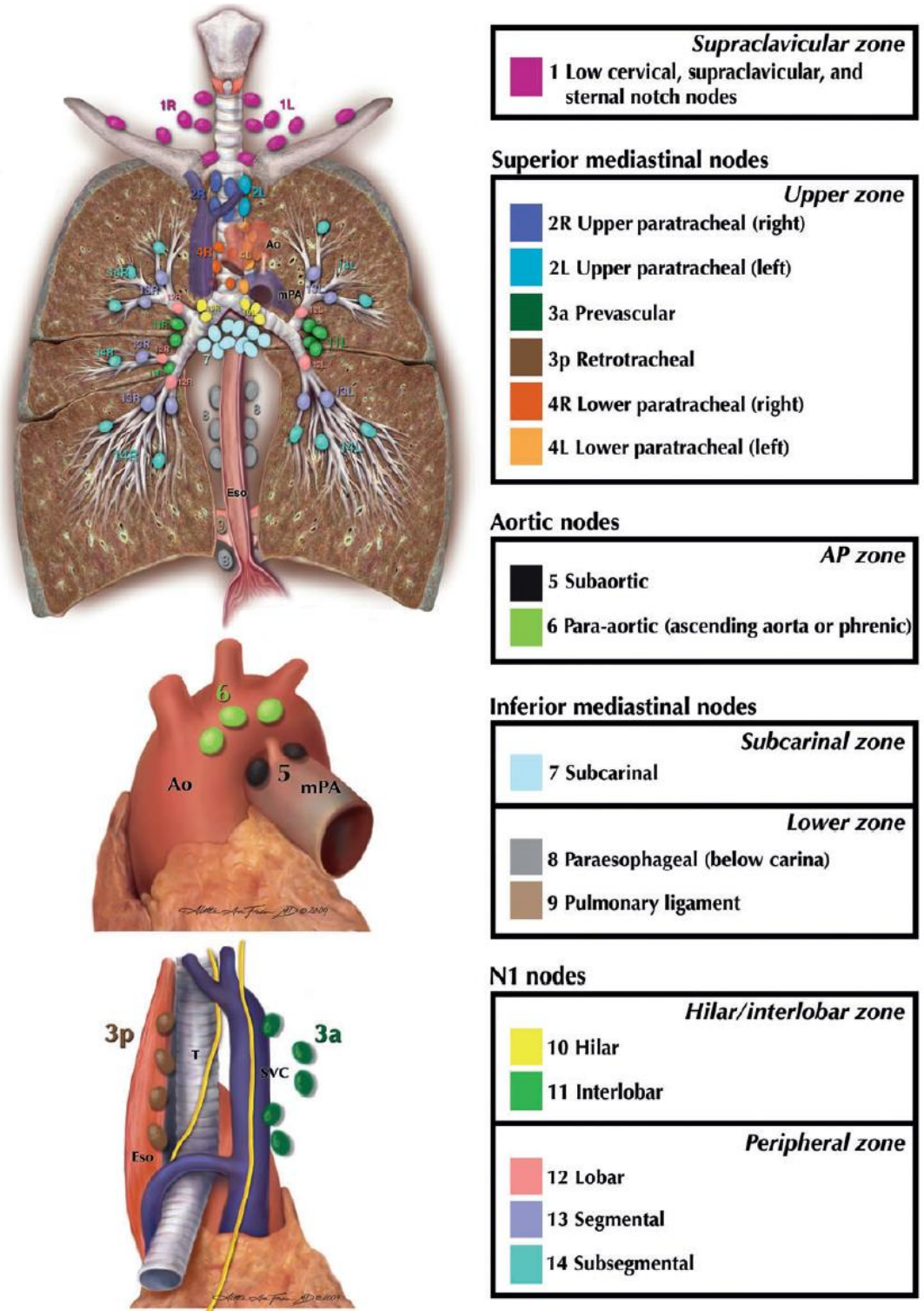
(10) **Hiler:** Mediastinal plevranın distalinde lob bronşları ayrılmadan önceki alanda yer alan, sağda intermedier bronşa kadar uzanan proksimal lobar lenf nodlarıdır. Radyografik olarak hiler bölgedeki dansite artışı hiler ve interlober lenf nodlarının büyümesi ile oluşabilir.

(11) **İnterlober:** Lobar bronşlar arasında kalan lenf nodlarıdır.

(12) **Lobar:** Lobar bronşların distalindeki lenf nodlarıdır.

(13) **Segmental:** Segment bronşuna komşu lenf nodlarıdır.

(14) **Subsegmental:** Subsegment bronşu çevresindeki lenf nodlarıdır.



**Şekil 2.** Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği (International Association for the Study of Lung Cancer – IASLC ) tarafınca önerilen mediastinal lenf bezi haritası [1] [14][15]

## **2.2 AKCİĞER KANSERİ**

### **2.2.1 Epidemiyoloji**

Akciğer kanseri, her iki cins için de küresel olarak kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Dünyada 2018 yılı için 2.09 milyon hastaya akciğer kanseri teşhisi konulmuş olup, aynı yıl akciğer kanseri nedeni 1.76 milyon ölüm gerçekleşmiştir. Tüm dünyada yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı erkekler için 100.000'de 31,5, kadınlar için 100.000'de 14,6'dır. Her iki cinsiyet dikkate alındığında bu oran 100.000'de 22,5, mortalite ise 100.000'de 18,6'dır. [16]

Akciğer kanseri için ortanca yaşam süresi genel olarak 12 ay, 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %19 olarak bildirilmiştir. [17] Bu noktada akciğer kanseri dünyanın en önemli kanser sorununu oluşturmakta, tüm ölümler içinde de sıklık itibariyle 5. sıraya yükselmiş bulunmaktadır. Ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, insidans hızı 100.000'de 60'tır. Tüm yaş grupları için erkeklerde görülen kanserlerin %22'si akciğer kanseridir. Akciğer kanseri kadınlarda en sık görülen 5. kanser türü olup, insidans hızı 100.000'de 9,3'tür. [18] Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de akciğer kanseri artış göstermektedir. Ülkemizde her yıl 30.000 yeni vaka teşhis edilmektedir. Ayrıca tüm kanserler içinde kadın cins için görülme sıklık oranı da artmaktadır.

Akciğer kanseri en sık 50-70 yaşları arasında görülmektedir. Sigaraya başlama yaşı düştükçe ve içilen sigara miktarı arttıkça akciğer kanserinin görülme yaşı da daha erken yaşlara inmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada akciğer kanserinin erkeklerde en sık 70-74 yaşları arasında, kadınlarda ise en sık 80-84 yaşları arasında görüldüğü saptanmıştır.[19]

### **2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

Akciğer kanseri olgularının %85-90'ında neden sigaradır. Hem inhale edilen sigarada hem de dumanında yüzlerce karsinojen madde bulunmaktadır. Bununla birlikte sigara içen kişilerde bile sigaranın bırakılması ile risk azalmaktadır. Yine de azalan risk hiç sigara



içmeyen biri ile aynı risk düzeyine hiçbir zaman ulaşmamaktadır. 20 paket/yıl sigaraya maruz kalmak yüksek risk olarak tanımlanmıştır. Sigaranın karsinojen etkisi sigara içen erkek bireylerde içmeyen erkek bireylere oranla 23,9 kat, kadın içicilerde ise 8,7 kat daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde akciğer kanseri olgularının %90'ından, kadınlarda yaklaşık %60'ından sigara sorumludur. Sigara içme süresinin önemli olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. 40 yıl süreyle 1 paket sigara içenlerde, 20 yıl süreyle 2 paket sigara içenlere göre akciğer kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür. [20] [21] Sigara dumanının karsinojenik etkisi, karsinojenlerin DNA'ya ulaşması DNA'da hatalı kodlama ve mutasyon oluşumu şeklindedir. Sigaranın kanser riskini arttırması, aynı zamanda maruziyetin özelliklerine bağlıdır. Bu özellikler sigara içme süresi, günlük sigara içme miktarı, sigaranın ağızda kalma süresi, izmaritin uzunluğu, filtre durumu gibi faktörlerdir. Sigara dumanındaki major kanserojenler: polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunların içinde nitrozamin en potent ve mutajen karsinojendir ve nikotinin nitrozasyonundan oluşur. [22]

Hava kirliliği, havada düşük konsantrasyonlarda bulunan kanserojen maddelerden dolayı risk faktörü olarak sayılır. Bazı meslek gruplarında, endüstride fosil yakıtlar, bazı kimyasal maddeler ile motor yakıtlarının kullanılmasındaki artışla birlikte açığa çıkan karsinojenler ile akciğer kanserinin riskinin arttığı da söylenebilir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, kırsal kesimde yaşayan insanlarda akciğer kanseri görülme sıklığı 100.000'de 14 iken, sanayileşmiş kesimde yaşayan insanlarda 100.000'de 26,2 olarak saptanmıştır. [23]

Akciğer kanserinde mesleksel maruziyet önemli bir rol oynamaktadır. Radyasyon maruziyeti, asbest, eter, radon, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel, arsenik gibi karsinojenler mesleki temas olasılığı nedeniyle risk faktörleri arasındadır. Kömür madeninde arsenik, krom, nikel gibi maddelerin bulunduğu madenlerde çalışanlar artmış akciğer kanseri riski altındadırlar. Asbest parçacıkları da akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle

kırsal kesimlerde ısı ve su yalıtımı için kullanılan toprakta bulunmaktadır. Ayrıca ısıya ve kimyasal maddelere dayanıklılığı nedeniyle inşaat, gemi, uçak, otomobil yapımında ve tekstil endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Asbeste maruz kalan kişilerde, sigara içse de içmese de akciğer kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Asbest maruziyeti ve sigara içimi, sigara içmeyen birine göre akciğer kanseri riskini 92 kat artırmaktadır. [24] Ağır bir gaz olan radon içeren uranyum doğada bulunmaktadır. Radon radyoaktif formlarının bozulması ile radyasyon tehlikesi göstermektedir. Yeraltında çalışan maden işçilerinde radona olan maruziyet nedeniyle akciğer kanseri riskinde anlamlı derecede artış olduğu gösterilmiştir. [25]

Tüm sigara içicilerinin %10-20'sinde akciğer kanseri gelişiminin genetik yatkınlığının önemi vardır. Akciğer kanserli hastaların hem sigara içen hem de içmeyen akrabalarında akciğer kanseri riski 2,4 kat artmıştır. Artmış ailesel riskin; yaş, cinsiyet, mesleksi maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olduğu ve akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir bir otozomal genin kalıtımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Epidemiyolojik genetik bir çalışmada ailesel riski birinci dereceden olanlar riskli olarak saptanmıştır. Bu özellik daha çok genç yaşta teşhis konulan olgularda ilişkili bulunmuştur. [26][27] Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1995 ve 2000 yılları arasında 1500 kişilik akciğer kanseri hasta grubunda aile hikâyesinde kanser olan %40 olgu olduğu, bu kanserlerin %51,8 akciğer kanseri olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %5 kanser mevcuttur. [28]

### **2.2.3 Patoloji**

Akciğer tümörlerinin %95'i bronş epitelinden kaynaklanır. Kalan %5'i içinde bronşial karsinoidler, mezoteliyomalar, bronşial gland neoplazmaları, mezenkimal tümörler (fibrosarkomlar, leiomyomlar), lenfomalar ve bazı benign lezyonlar bulunur. 2015'te Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmış olan akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması Tablo 2'de gösterilmiştir. [29]

**Tablo 2. DSÖ Akciğer Kanseri Sınıflaması**

<b>EPİTELYAL TÜMÖRLER</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Adenokarsinom</b></li><li>• Lepidik adenokarsinom</li><li>• Asiner adenokarsinom</li><li>• Papiller adenokarsinom</li><li>• Mikropapiller adenokarsinom</li><li>• Solid adenokarsinom</li><li>• İnvaziv müsinöz adenokarsinom<ul style="list-style-type: none"><li>○ Mix invaziv müsinöz adenokarsinom</li><li>○ Nonmüsinöz adenokarsinom</li></ul></li><li>• Kolloid adenokarsinom</li><li>• Fetal adenokarsinom</li><li>• Enterik adenokarsinom</li><li>• Minimal invaziv adenokarsinom<ul style="list-style-type: none"><li>○ Nonmüsinöz</li><li>○ Müsinöz</li></ul></li><li>• Preinvaziv lezyonlar<ul style="list-style-type: none"><li>○ Atipik adenomatöz hiperplazi</li><li>○ Adenokarsinoma in situ</li></ul></li><li>• <b>Skvamöz hücreli karsinom</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Keratinize skuamöz hücreli karsinom</li><li>○ Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom</li><li>○ Bazaloid skuamöz hücreli karsinom</li><li>○ Preinvaziv lezyon<ul style="list-style-type: none"><li>- Skvamöz hücreli karsinoma in situ</li></ul></li></ul></li><li>• <b>Nöroendokrin tümörler</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>Küçük hücreli karsinom</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Kombine küçük hücreli karsinom</li></ul></li><li>○ <b>Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li></ul></li><li>○ <b>Karsinoid tümör</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Tipik karsinoid tümör</li><li>- Atipik karsinoid tümör</li></ul></li><li>○ <b>Preinvaziv lezyon</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücreli hiperplazi</li></ul></li></ul></li><li>• <b>Büyük hücreli karsinom</b></li><li>• <b>Adenoskuamöz karsinom</b></li><li>• <b>Sarkomatoid karsinom</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Pleomorfik karsinom</li><li>○ İğsi hücreli karsinom</li><li>○ Dev hücreli karsinom</li><li>○ Karsinosarkom</li><li>○ Pulmoner blastom</li></ul></li><li>• <b>Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Lenfoepitelyoma benzeri karsinom</li><li>○ NUT karsinom</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Tükruk bezi tipi tümörler</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Mukoepidermoid karsinom</li><li>○ Adenoid kistik karsinom</li><li>○ Epitelyal-miyoepitelyal karsinom</li><li>○ Pleomorfik adenom</li></ul></li><li>• <b>Papillomlar</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Skvamöz hücreli papillom</li><li>○ Glandüler papillom</li><li>○ Mikst skuamöz ve glandüler papillom</li></ul></li><li>• <b>Adenomlar</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Skleroza pnömositom</li><li>○ Alveoler adenom</li><li>○ Papiller adenom</li><li>○ Müsinöz kistadenom</li><li>○ Müköz gland adenomu</li></ul></li></ul> <p><b>MEZENKİMAL TÜMÖRLER</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pulmoner hamartoma</li><li>• Kondroma</li><li>• PEComatöz tümörler<ul style="list-style-type: none"><li>○ Lenfangioleiomyomatosis</li><li>○ PEComa, benign<ul style="list-style-type: none"><li>- Berrak hücreli tümör</li></ul></li><li>○ PEComa, malign</li></ul></li><li>• Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör</li><li>• Diffüz pulmoner lenfanjiomatosis</li><li>• İnflamatuvar miyofibroblastik tümör</li><li>• Epiteloid hemanjioendotelyoma</li><li>• Plevropulmoner blastom</li><li>• Sinovyal sarkom</li><li>• Pulmoner arter intimal sarkom</li><li>• Pulmoner mikroid sarkom, EWSR1-VREB1 translokasyonu</li><li>• Miyoepitelyal tümörler<ul style="list-style-type: none"><li>○ Miyoepitelyoma</li><li>○ Miyoepitelyal karsinoma</li></ul></li></ul> <p><b>LENFOHİSTİOSİTİK TÜMÖRLER</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• MALT lenfoma</li><li>• Diffüz büyük hücreli lenfoma</li><li>• Lenfomatoid granüloematosis</li><li>• İntravasküler büyük B hücreli lenfoma</li><li>• Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz</li><li>• Erdheim-Chester hastalığı</li></ul> <p><b>EKTOPIK KÖKENLİ TÜMÖRLER</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Germ hücreli tümörler<ul style="list-style-type: none"><li>○ Teratom, matür</li><li>○ Teratom, immatür</li></ul></li><li>• İntrapulmoner timoma</li><li>• Melanom</li><li>• Meningiom, NOS</li></ul> <p><b>METASTATİK TÜMÖRLER</b></p>

### **2.2.3.1 Skuamöz Hücreli Kanser**

Akciğer kanserlerinin %30'unu oluşturur. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde adenokanser daha sık görülen akciğer kanseri tipini oluştururken, ülkemizde aşırı sigara tüketimi nedeniyle skuamöz hücreli tip daha sık görülmektedir. Çoğunlukla büyük bronşların santralinden kaynaklanmaktadır, lokal hiler lenf nodlarına kolay yayılmaktadır. Toraks dışına diğer hücre tiplerinden daha geç yayılır. Skuamöz kanser bronş epitelinden yıllar önce başlayan bir metaplazi veya displaziyi izleyen insitu kanserden sonra ortaya çıkar. Mukozada 1-2 cm çapında kalınlaşma görülür. Santral ve periferik skuamöz hücreli kanserlerde yaygın santral nekroz ve buna bağlı kavitasyon görülebilir. Bu özellik sitolojik materyallere, özellikle balgama çok hücre düşmesine yol açar ve tanı konulması açısından avantaj sağlar. Endobronşial gelişim lümeni tıkayarak periferik akciğer parankiminde atelektazi, bronşiektazi, abse, bronkopnömoni gibi sekonder patolojilere neden olabilir. [29]

Sigara kullanımı ile direkt ilişkisi ispatlanmıştır. Tipik özellikleri santral yerleşimli olması ve 4 cm'den büyük lezyonlar olmasıdır. %80 oranında kavitasyon görülür. Diğer tiplere kıyasla metastaz oranı düşük ve daha iyi prognozludur.

### **2.2.3.2 Küçük Hücreli Kanser**

Akciğer kanserlerinin %18'ni oluşturur. Ortalama sağ kalım süresi düşük olup prognozu kötüdür. Lober ve ana bronşlarda santral yerleşimlidir. Nekroz ve hemoraji sık görülür. Sıklıkla lenf nodlarına ve komşu yapılara yayılır. Lenfatik yayılım gösterir. Bu sebeple posteroanterior akciğer grafisinde hiler-parahiler yerleşimli kitle ve mediastinal genişleme şeklinde tipik bir görünümü vardır.

Sigara içimi ile yakından ilişkisi vardır ve hızlı yayılım gösterir. Ektopik hormon salınımı yapma özelliği nedeniyle klinik hormon salınımına bağlı sendromların en sık

görüldüğü akciğer kanseri türüdür. Vena kava superiorun (VKS) basısına, invazyonuna ve trombozuna bağlı VKS sendromunun en sık sebebi olan akciğer kanseri türüdür. [30]

Tanı anında çoğu hastada yaygın yayılım olması sebebiyle cerrahi tedavi şansı oldukça düşüktür ve hastalar sıklıkla kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) alır. KT ve RT'ye yanıt çok iyi olup, tümör çoğu zaman yok olur ancak çok kısa süre sonra rekürren yaygın hastalık şeklinde yeniden prezente olmaktadır. [31]

### **2.2.3.3 Adenokanser**

Akciğer kanserlerinin %31'ni oluşturur. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen akciğer kanseri türüdür. Erkek ve kadınlarda görülme sıklığı eşittir. Sigara ile ilişkisi skuamöz hücreli kansere göre daha azdır. Periferik havayollarının ve alveollerin yüzey epitelinden veya bronş mukozasından köken alır. Daha önceden akciğer parankiminde bulunan skar dokusundan da gelişebilir. Periferik yerleşimli olduklarından metastatik tümör ile adenokanser ayrımı zordur. Radyolojik olarak iyi sınırlı lobüle lezyonlar veya soliter pulmoner nodül şeklinde görülebilir. Periferik yerleşimli olduğundan kolayca plevral yayılım yapabilir. [29]

Yapılan çalışmalar sonucunda adenokanser türünün içerdiği müsinöz komponent içeriğinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Nonmüsinöz komponent varlığında kitle, buzlu cam dansitesinde veya semisolid, müsinöz komponent varlığında solid lezyon veya konsolidasyon şeklinde görülmektedir. Solid komponent arttıkça lenf nodu metastazı riski artar. [32]

### **2.2.3.4 Büyük Hücreli Kanser**

Akciğer kanserlerinin %9'unu oluşturur. Genellikle periferik yerleşimlidir. Büyük hücreli akciğer kanseri, sitolojik diferansiyon göstermeyen, skuamöz veya glandüler kanserlerin herhangi bir kategoriye giremeyecek kadar indiferansiye şeklindedir. Sigara ile yakın ilişkilidir. Agresif seyirlidir, erken fazda metastaz yapabilir.

### **2.2.3.5 Adenoskuamöz Kanser**

Adenokanser ve skuamöz hücreli kanser alanlarını beraber içeren kanserdir. Her komponent tümörün en az %10'nu oluşturmaktadır. Sigara ile ilişkilidir. Akciğerin periferinde yerleşir ve santral skar içerir. Agresif seyirli ve kötü prognozludur. [33]

### **2.2.3.6 Sarkomatoid Kanser**

Akciğer kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. Sarkom benzeri diferansiyasyon veya sarkom komponenti içeren bir grup az diferansiye küçük hücreli dışı kanseri kapsayan yeni bir terminolojidir. Pleomorfik kanser, iğsi hücreli kanser, dev hücreli kanser, karsinosarkom ve pulmoner blastom olacak şekilde 5 alt tipi bulunur. Pleomorfik kanserin özelliği, küçük hücreli dışı bir kanserde %10'dan fazla iğsi hücreli veya dev hücreli komponentin olmasıdır. İğsi hücreli kanserde tüm hücreler iğsi özelliktedir. Dev hücreli kanserde çok büyük pleomorfik dev hücreler vardır ve çok kötü prognozlu bir kanserdir. Karsinosarkomda tipik olarak skuamöz veya adenokanser varlığının yanı sıra sarkomatöz elemanlar (kemik, kıkırdak, iskelet kası) bulunur. Pulmoner blastom ise bifazik özelliktedir; iyi diferansiye fetal adenokansere benzeyen primitif epitelyal komponent ile osteosarkom, kondrosarkom veya rabdomyosarkom alanları içeren primitif mezenkimal stromadan oluşur. [33]

### **2.2.3.7 Karsinoid Tümör**

Akciğerin nöroendokrin tümörleri olarak değerlendirilmektedir. Karsinoid tümör, nöroendokrin tümör derecelendirmesinde düşük dereceyi, atipik karsinoid intermediate dereceyi oluşturmaktadır. Tipik karsinoid tümörlerin çapları 5 mm ve altındadır, daha az nüks ve metastaz görülür. Tanı kriterlerine göre, tipik karsinoid tümörlerde nekroz olmamalıdır ve karsinoid morfolojisindeki tümörün en fazla 0-1 mitoz içermesi gerekliliği vardır. [29]

## **2.2.4 Akciğer Kanseri Tanısı**

Akciğer kanseri şüphesi genellikle tümörün lokal veya sistemik etkilerinin neden olduğu semptomlara eşlik eden anormal radyografik bulgular temelinde oluşmaktadır. Akciğer kanseri tanısı koymada invaziv ya da invaziv olmayan birçok yöntem kullanılmaktadır.

### **2.2.4.1 Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri**

#### **2.2.4.1.1 Radyolojik İnceleme**

Akciğer kanserinde tanının konulması, kanserin evrelendirilmesi, operasyon endikasyonunun ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi radyolojik incelemelerin ana amaçları arasında yer almaktadır. Akciğer grafisi, Toraks BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve PET akciğer kanseri tanısının konulmasında ve evrelemesinde kullanılabilecek görüntüleme yöntemleridir. [34][35]

#### **2.2.4.1.2 Balgam Sitolojisi**

Balgam sitolojisi şüpheli akciğer kanseri olgularında kolay, hızlı, invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Balgam sitolojisinin ortalama duyarlılık değeri santral lezyonlarda %71, periferik lezyonlarda %49 olarak raporlanmıştır. Tek örnek için tanı değeri %68, iki örnek için %78 ve üç örnek için %86 olarak saptanmıştır. Bu nedenle en az üç örnek almak tanı koyma olasılığını arttıracaktır. [36]

#### **2.2.4.1.3 Biyokimyasal Analizler**

Laboratuar bulgularının hiçbiri akciğer kanserine spesifik olmamakla birlikte nonspesifik anemi, obstrüktif pnömoniye sekonder lökositoz ve özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) kemik iliği tutulumuna bağlı trombositopeni, lökopeni izlenebilir. Transaminazların ve bilirubin değerlerinin yüksek olması karaciğer tutulumunu, kalsiyum (Ca) ve alkalen fosfataz (ALP) yükseklikleri de kemik tutulumunu düşündürebilir.

## 2.2.4.2 İnvaziv Tanı Yöntemleri

### 2.2.4.2.1 Bronkoskopi

Bronkoskopik değerlendirme akciğer kanseri tanısında en önemli yöntemlerden biridir. Bronkoskopi aracılığı ile tümörün lokalizasyonu, yaygınlığın belirlenmesi, evreleme ve insitu kanserlerin tespitinin yanı sıra endobronşial tedaviler de yapılabilir. Rijid ve fiberoptik olmak üzere iki çeşit bronkoskop kullanılır. Rijid bronkoskopun görüş alanı trakea, ana bronşlar ve lob bronşları ile sınırlı iken fiberoptik bronkoskopa segment ve subsegment bronşlarında bulunan lezyonlar da değerlendirilebilir. Rijid bronkoskopun birçok alanda kullanım endikasyonu devam etmekle birlikte uygulama zorluğu ve yalnız santral lezyonların değerlendirilmesine imkân verdiği için bu alandaki yerini büyük ölçüde fleksibl fiberoptik bronkoskopa (FOB) bırakmıştır. FOB hareket yeteneği ve lokal anestezi ile kolayca uygulanabilir olması, ince çapları ile daha distale ulaşabilmesi gibi özellikleri sayesinde akciğer kanseri ve diğer akciğer hastalıklarının tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. [37]

Bronkoskopik işlem esnasında endobronşial bronş lavajı, forseps biyopsi, fırçalama, transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) ve transbronşial akciğer biyopsisi (TBAB) gibi akciğer kanseri tanısında önemli çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Özellikle santral yerleşimli ve/veya endobronşial yayılımı olan tümörlerde FOB ile tanı oranları yüksektir (%85-90). [37]

Yapılan çalışmalara göre fiberoptik bronkoskopik tanı yöntemlerinden endobronşial biyopsi, bronş lavajı, fırçalama biyopsisi ve transbronşial iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal değerleri sırasıyla %74,4, %26,3, %46,8, %56,4 olarak saptanmıştır. Bu yöntemler endobronşial biyopsi ile ikili kombinasyonlar ile değerlendirildiğinde; endobronşial biyopsi ve bronşiyal lavaj, endobronşial biyopsi ve transbronşial iğne aspirasyon biyopsisi, endobronşial biyopsi ve fırçalama biyopsisinin birlikte tanısal oranları sırasıyla %79,1, %85,5, %79,4 olarak bulunmuştur. [38]



Tanı için tümörün büyüklüğü ve hilusa yakınlığı önem taşır. Çapı 2 cm'den küçük lezyonlarda tanı oranı %28-30, 2-4 cm arası tümörlerde %64, çapı 4 cm veya daha büyük tümörlerde ise %80'e ulaşmaktadır. Lezyonun hilusa uzaklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda, çapı 2 cm'den küçük ve 1/3 periferde bulunan lezyonlarda tanı oranı yalnızca %14 iken aynı büyüklükteki lezyon 2/3 proksimalde lokalize lezyonlarda %31'e yükselmektedir. Periferal yerleşimli lezyonlarda fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığı düşüktür. Bronkoskopi ile görüntülenen lezyonlarda bronkoskopik tanı oranı %95'lerde iken görüntülenemeyenlerde büyük bir düşüş göstererek %20'lere inmektedir. Bu gibi durumlarda EBUS gibi daha geniş ve derin görüntüleme imkânı sağlayan tekniklerin kullanımı tanı başarısını büyük oranda arttırmaktadır.

#### 2.2.4.2.2 Perkütan Transtorasik Akciğer Biyopsisi (PTAB)

PTAB periferik lezyonların tanısında önemlidir. Akciğer parankiminde yer alan nodül ve kitle lezyonlarının yanı sıra konsolidasyon ve plevral lezyonların tanısında da kullanılmaktadır. Periferik lezyonlar FOB ile görülemeyecek lokalizasyonda olmaları nedeniyle tanı için PTAB'ın ilk uygulanacak yöntem olması konusu tartışılmaktadır. BT, ultrasonografi, floroskopi gibi görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda yapılması komplikasyon oluşumunu azaltacak, tanı değerini arttıracaktır. PTAB yönteminin periferik malign lezyonlarda tanı oranı %75-100 arasındadır. Fakat benign lezyonlarda %25-90 arasındadır. Aspirasyon biyopsisi yerine tru-cut biyopsisi kullanıldığında tanı oranı artmaktadır. Pnömotoraks, hemoraji, malign olgularda işlem yolu boyunca metastaz gibi komplikasyon olasılıkları var olmasına karşın nadiren ölüm riski vardır. En sık komplikasyon %30 ile pnömotorakstır. Genellikle deneyimli ellerde güvenli bir yöntemdir.

#### 2.2.4.2.3 Endobronşial Ultrasonografi (EBUS)

Son yıllarda kullanıma giren endobronşial ultrasonografi (EBUS) ile lezyonlar periferik de olsa, daha yüksek tanı oranlarına ulaşmak mümkündür. 3 cm'den büyük

lezyonlarda tanı oranı EBUS yardımı ile %93'e çıkmaktadır. [39] Ayrıca endobronşial yayılımı olmayan lezyonlar da ultrasonografi tekniği ile görüntülenip 4-5 cm derinliğe kadar görülebilen alanlardan biyopsiler alınabilmektedir. Bu nedenle santral yerleşimli kitlelerde, mediastinal kitle ve lenf nodlarının değerlendirilmesinde EBUS, giderek daha önemli bir yere gelmiştir.

#### 2.2.4.2.4 Mediastinoskopi ve Diğer Cerrahi Girişimler

Diğer yöntemlerle tanı konulamayan hastalarda mediastinoskopi, mediastinotomi, skalen lenf nodu biyopsisi ile de tanıya gidilebilir. Mediastinoskopi, mediastinostomi, torakoskopi, torakostomi tanı ve evrelemede yararlı yöntemlerdir. Ayrıca bu işlemler doku tanısında, pulmoner soliter nodüllerin değerlendirilmesinde, hiler ve mediastinal lenf nodunun örneklenmesinde, lenf noduna metastaz saptanmasında, operasyon öncesi değerlendirmede önemli bilgiler sağlar. Mediasteninin normal görüldüğü santral yerleşimli akciğer kanserlerinin %50'sinde mediastinoskopik inceleme ile lenf bezi tutulumu saptanmıştır. Ancak tüm bu işlemler cerrahi girişimler olduğu için mümkün olduğu sürece öncelikle non invaziv ve minimal invaziv yöntemler tanı ve evrelemede öncelikli olarak değerlendirilmekte, tanı konulmakta güçlük yaşanması durumunda veya cerrahinin hem tanısal hem küratif olacağı durumlarda cerrahi yöntemlere başvurulmaktadır.

#### 2.2.5 Evreleme

Akciğer kanseri evrelemede tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. En son önerilerle oluşturulan 8. TNM evreleme sistemi 2017 yılında kullanılmaya başlanmış olup, bunun için 1999-2010 yılları arasında prospektif olarak 94.708 hastadan oluşan yeni bir veri tabanı kullanılmıştır. Çalışmaya Avrupa ülkelerinden 46.560, Asya ülkelerinden 41.705, Kuzey Amerika'dan 4660, Avustralya'dan 1593, ülkemizden de 7304 hasta dahil edilmiştir. [40][41][42] Bu veritabanındaki 77.156 hastanın verileri değerlendirmeye uygun

bulunmuştur. Bunların 70.967'si küçük hücreli dışı, 6189'u ise küçük hücreli akciğer kanserli hastalardan oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %85'ine cerrahi (tek başına veya radyoterapi ve/veya kemoterapiyle kombine) uygulanmış olması nedeniyle olguların büyük çoğunluğu patolojik değerlendirme yapılan olgulardan oluşmaktadır. Bu nedenle daha güvenilir bir evreleme yapılması sağlanmıştır. Olguların %64'ünde tümör tipi adenokarsinom olarak saptanmıştır. [40][41][42]

### **2.2.5.1 T Faktörü Değerlendirmesi**

T faktörü primer tümörün özelliklerini tanımlamaktadır. Bunun için tümörün boyutu, komşuluk ve invazyon özellikleri ve ilişkili nodüller gibi faktörler dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır. [41][42][43] Primer tümörün saptanamadığı, balgam veya bronkoskopik sıvılarda malign hücrelerin görüldüğü ancak görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopik olarak saptanamayan tümörler Tx, herhangi bir tümör bulgusunun olmaması T0, karsinoma in situ tümör ise Tis olarak değerlendirilmektedir. Tümör boyutunun ölçümünde inspiryumda çekilen toraks BT aksiyal kesitlerindeki uzun çap dikkate alınmaktadır. (Tablo 3)

<b>Tablo 3. T-Primer Tümör</b>		
Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşial yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı $\leq 3$ cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan) <sup>1</sup>
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom <sup>2</sup>
	T1a	Tümörün en geniş çapı $\leq 1$ cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı $> 1$ cm, $\leq 2$ cm
T2		Tümörün en geniş çapı $> 3$ cm, $\leq 5$ cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör <sup>3</sup> * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı $> 3$ cm, $\leq 4$ cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı $> 4$ cm, $\leq 5$ cm
T3		Tümörün en geniş çapı $> 5$ cm, $\leq 7$ cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı $> 7$ cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
<p>1- Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşial duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.</p> <p>2- Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan</p> <p>3- Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer <math>\leq 4</math> cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer <math>&gt; 4</math> cm fakat <math>\leq 5</math> cm ise T2b olarak sınıflandırılır.</p>		

### 2.2.5.2 N Faktörü Değerlendirmesi

<b>Tablo 4. N-Bölgesel Lenf Bezleri</b>	
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

Bunların dışındaki lenf bezi metastazları uzak organ metastazı (M1) olarak kabul edilmektedir.[42]

### 2.2.5.3 M Faktörü Değerlendirmesi

<b>Tablo 5. M-Uzak Metastaz</b>		
M0		Uzak metastaz yok
		Uzak metastaz var
M1	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon <sup>4</sup>
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz <sup>5</sup>
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz
4- Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.		
5- Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.		

8. TNM evrelemesi tek uzak organda tek metastazı olan hastaların prognozunun, tek veya çok organda çoklu metastazı olan hastalara göre daha iyi prognoza sahip oldukları görülerek evrelemede buna yer verilmiştir. Bu oligometastatik hastalığı daha iyi tanımlamayı, tedavi ve prognozu daha net öngörmeyi amaçlamaktadır.[41][42]

#### 2.2.5.4 Evre Grupları

<b>Tablo 6.</b> Evre Grupları		T	N	M
EVRE		Tx	N0	M0
Gizli (occult) karsinom		Tis	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
IB		T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
	IIIB	T4	N1	M0
		T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
IIIC	T4	N2	M0	
	T3	N3	M0	
		T4	N3	M0
	Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N
Herhangi bir T			Herhangi bir N	M1b
IVB		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

## 2.3 GRANÜLOMATÖZ HASTALIKLAR

### 2.3.1 Sarkoidoz

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, sistemik granüloamatöz bir hastalıktır. En çok tutulan yapılar toraks içi lenf nodları ve akciğerlerdir, ancak her organ tutulabilir. Genellikle bilateral hiler lenfadenopati, pulmoner infiltrasyonlar, göz ve cilt lezyonları ile seyreder. [44]

#### 2.3.1.1 Epidemiyoloji

Sarkoidozun insidans ve prevalansı ile ilgili çok net bilgi yoktur. Sarkoidoz tüm dünyada, her iki cinsten, her yaş grubunda görülebilir. Ancak daha sık görüldüğü toplumlar ve yaş grupları vardır. En sık görüldüğü toplumlar İskandinavlar ve Afrika kökenli Amerikalılardır. Ülkemizde yapılan iki yıllık bir kayıt çalışmasında yıllık insidans 100.000'de 4 olarak hesaplanmıştır. [45] Her yaş grubunda görülürse de daha çok genç erişkinlerin hastalığıdır. Her iki cinsten de 30 yaş civarında en sık görülür, kadınlarda 50 yaş üzerinde sık görüldüğü bir dönem daha vardır. Bazı serilerde genç yaş grubunda kadın/erkek oranı eşit olarak bildirilmiş olsa da ülkemiz verilerine göre kadın/erkek oranı 2,08'dir. Kadınların yaş ortalaması erkeklerin yaş ortalamasından 10 yaş daha fazladır. Olguların %75'i sigara içmeyen bireylerdir. [45] Sarkoidozlu hastaların aile bireylerinde sarkoidoz görülme olasılığı normal topluma göre yüksektir. [46] Ülkemizde yapılan çalışmada ailesel sarkoidoz olgularının tüm sarkoidozlu olgular içindeki oranı %1 bulunmuştur. Bu oran literatüre göre düşüktür. Hastalığın seyri, tutulum şekilleri ırklara göre değişiklik göstermektedir. [46]

#### 2.3.1.2 Etiyoloji

Sarkoidozun nedeni bilinmemektedir. Sarkoidoz gelişiminde hem genetik yatkınlığın hem de çevresel bir etkenin rol oynadığı kabul edilmektedir. Sarkoidozun genetiği ile ilgili olarak HLA'lar ve HLA geni dışı pek çok genin varyantları ile ilgili çalışma yapılmıştır. Bazı genetik özellikler sarkoidoz sıklığı, sarkoidozun ortaya çıkış şekli veya prognozu ile ilişkili

bulunmuştur. Sarkoidoz gelişiminde çevresel etkenlerin rolü olduğu kabul edilmektedir. Bugüne kadar pek çok enfeksiyon etkeni, organik, inorganik toz suçlanmış ancak kesin sorumlu saptanamamıştır. Enfeksiyon ajanları içinde üzerinde en çok durulan ve hala araştırılan *Mycobacterium tuberculosis*'tir. Sarkoidozla ilişkilendirilmiş pek çok meslek grubu olmuştur. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmada sarkoidoz riskini artıran bir meslek veya maruziyet gözlenmemiştir. İmmün sistemi etkileyen ilaçlarla (interferon, anti-TNF ajanlar, HIV+ tedavisinde antiretroviral ilaçlar gibi...) ilişkili sarkoidoz gelişimi bildirilmiştir.

### **2.3.1.3 Patogenez**

Sarkoidoz gelişiminde temel olay granülom gelişimidir. İlk aşamada, ne olduğu tam olarak bilinmeyen sarkoidozu tetikleyen antijen, antijen sunan hücreler tarafından CD4+ T lenfositlere sunulur. Aktive olan CD4+ T lenfositler (Th0) interlökin (IL) 12 ve IL-18'in etkisiyle T helper tip 1 (Th1) efektör hücrelere dönüşür. Alveoler makrofajların efektör Th1 hücrelere antijen sunumunun sürmesi ve pek çok sitokin, kemokinin üretimi, hücrelerin (özellikle T lenfositler, monosit/makrofajlar) göçü, toplanması ve lokal olarak çoğalması aracılığı ile granülom oluşumu sağlanır. Sonraki dönemlerde bazı olgularda granülomlar spontan rezolüsyonla kaybolur, bazılarında ise kronikleşir. Hastaların küçük bir grubunda granülomlar yerini fibrotik değişikliklere bırakır, ilerleyici olursa son dönem fibrozis gelişebilir. [47]

### **2.3.1.4 Patoloji**

Sarkoidozun tipik histopatolojik lezyonu kazeifikasyon nekrozu içermeyen, sıkı yapılı epitelooid hücre granülomlarıdır. Granülomlar; epitelooid hücreler, dev hücreler ve lenfositler içerir. Dev hücreler, asteroit cisimcikler ve Schaumann cisimcikleri gibi sitoplazmik inklüzyonlar içerebilir. Bazen granülomlarda fokal koagülasyon nekrozu bulunabilir. Granülomlarda periferden başlayıp merkeze ilerleyen tam fibrozis ve/veya hyalinizasyonla sonuçlanan fibrotik değişiklikler gelişebilir. Granülomlar kaybolabilir veya fibroze



ilerleyebilir. Akciğerdeki granülomların çoğu bronşiyollerin çevresindeki bağ doku kılıflarda, subplevral veya perilobüler alanlarda yerleşir. [44][46]

### **2.3.1.5 Klinik**

Sarkoidozun ortaya çıkış şekli çok değişkendir. Akut gürültülü bir tablo ile başlayabilir, sinsi bir tablo ile kendini gösterebilir, hatta bazen yakınması olmayan bir bireyde rastlantıyla yakalanabilir. Sarkoidozlu hastaların bir kısmı ateş, halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı gibi özgül olmayan konstitüsyonel belirtilerle başvurur. Ateş genellikle çok yükselmese de bazen 39- 40 °C olabilir. Ateş, enfeksiyon hastalıklarındaki kadar sık olmasa da sarkoidoz sebebi bilinmeyen ateşin önemli nedenlerindedir. Kilo kaybı genellikle son 2-3 ay içinde 2-6 kg civarındadır. Halsizlik, yorgunluk sık görülür. Bazen hastanın günlük işlerini yapmasını engelleyecek kadar ciddi boyutlarda olabilir. Seyrek olarak gece terlemesi bulunabilir. [44]

Akciğer Sarkoidozu: En sık tutulum bölgesi akciğerler olduğu için olguların üçte biri veya yarısında solunum sistemine ilişkin belirtiler bulunur. Bazı çalışmalarda olguların %95'inde akciğer tutulumu saptanmıştır. En sık görülen solunumsal belirtiler nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısıdır. Akciğer sarkoidozunda idiopatik pulmonar fibrozisten (IPF) farklı olarak fizik muayene bulguları ya hiç yoktur ya da çok azdır. Yaygın radyolojik infiltratları olan olguların bile %20'den azında ral duyulur. Çomak parmak çok nadirdir. [48]

Sarkoidozda akciğer radyografisine göre evreleme yapılmaktadır.

Evre 0: Normal akciğer grafisi

Evre 1: Bilateral hiler lenfadenopati

Evre 2: Bilateral hiler lenfadenopati ve parankimal infiltratlar

Evre 3: Sadece parankimal infiltratlar

Evre 4: Fibrozis

Olguların büyük çoğunluğunun radyolojisi evre 1 veya 2 ile uyumludur. Olguların sadece %15'inde evre 3 veya 4 radyoloji izlenmiştir. [46][49] Bilateral hiler lenfadenopatiye sık olarak sağ paratrakeal lenfadenopati eşlik eder. BT'de sol paratrakeal, paraaortik ve

subkarinal lenfadenopatiler de saptanabilir, ama bunlar genellikle direkt grafide görülmez. Parankimal infiltratlar yamalı veya diffüz olabilir, en sık üst ve orta zonlar tutulur. Retikülonodüler infiltratlar, nodüller, konsolide alanlar veya kitle benzeri lezyonlar görülebilir. Fibrozis geliştiğinde hacim kaybı, hiluslarda çekilme, kaba lineer bantlar izlenir. İlerlemiş fibrokistik sarkoidozda büyük büller, kistik alanlar, bronşektazi, miçetoma bulunabilir. [50]

Lenfatik Sistem Tutulumu: Sarkoidoz multisistem bir hastalık olduğu için hastalar solunum sistemi dışındaki sorunlarla da başvurabilir. Olguların %10'dan fazlasında periferde palpabl lenfadenopati bulunur. En sık boyun, aksiller ve inguinal lenf bezleri tutulur. Lenfadenopatiler ağrısız ve hareketlidir, ülser olmaz. Dalak tutulumu genellikle belirti vermez, bazen sol üst kadran ağrısı olabilir. Seyrek olarak dalak sarkoidozuna bağlı hematolojik sorunlar bulunabilir.

Deri Sarkoidozu: Olguların %25-35'inde deri tutulumu vardır. Deri tutulumu biyopside granülomların saptandığı özgül lezyonlar veya biyopside granümatöz inflamasyonun bulunmadığı özgül olmayan lezyonlar şeklinde olabilir. Eritema nodosum en sık görülen, kolaylıkla tanınan özgül olmayan lezyondur. Eritema nodosumdan alınan biyopside granülomlar izlenmeyeceği için biyopsi ile örneklenmesi sarkoidoz tanısını koydurmaz. Genellikle bacak ön yüzlerinde yerleşen ağrılı, kırmızı kabarıklıklardır, komşu eklemlerde sıklıkla şişlik olur. Sarkoidozlu olguların bir kısmı eritema nodosum, ateş, artralji ve akciğer filminde bilateral hiler lenfadenopati (parankimal infiltratlar da bulunabilir) ile başvurur. Löfgren sendromu olarak adlandırılan bu tablo kuvvetle sarkoidozu düşündürür, eğer başka bir hastalık kuşkusu yoksa bu tablo varlığında doku tanısı olmadan sarkoidoz tanısı konabilir. Bu grup hastaların prognozu genellikle çok iyidir. Eritema nodosum sıklıkla 3 hafta içinde düzelir.

Göz Tutulumu: Göz tutulumunun sıklığı %10-80 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Sarkoidozlu her hastanın rutin göz konsültasyonuna gönderilmesi gereklidir. Gözün her tabakası tutulabilirse de en sık üveit görülür. Kronik üveit, glokom, katarakt ve körlüğe kadar gidebilir. Sarkoidozda ayrıca konjonktival foliküller, retinal vaskülit, lakrimal bezde büyüme, dakriyosistit, keratokonjonktivitis sikka görülebilir. [46]

Diğer: Sarkoidoz, kas ve iskelet sistemini de tutabilir. Kemik, kas, eklem tutulumu olabilir. Eklem tutulumu akut eklem şişliği ve ağrısı şeklinde veya kronik artralji şeklinde görülebilir. Karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu görülebilir. Karaciğer biyopsilerinde granülomlar saptanabilir. Kardiyak sarkoidoz nadir ama yaşamı tehdit edebilen tutulum formlarındandır. Sarkoid granülomları kalbin her tabakasını tutabilir, en sık myokard etkilenir. Ayrıca nörosarkoidoz olarak da karşımıza çıkabilir. Kranial sinir tutulumu, özellikle fasyal paralizi, hipotalamik ve hipofiz lezyonlar, daha seyrek olarak yer işgal eden kitleler, periferik sinir tutulumları, lenfositik menenjit görülebilir. Sarkoidoz hematolojik sorunlara yol açabilir. Çoğu zaman çok ciddi olmayan anemi, lökopeni bulunabilir. Hiperkalsemi olguların %2-10'unda bulunur, hiperkalsiüri daha siktir, hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin saptanıp düzeltilmemesi böbrek taşları, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine neden olabilir.

### **2.3.1.6 Tanı**

Sarkoidoz tanısı uyumlu klinik, radyolojik ve histopatolojik tablo varlığında ve olası diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Granülom varlığı tek başına sarkoidoz tanısı koydurmaz ancak önemli bir bulgudur. Histopatolojik olarak kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomların gösterilmesi için doku biyopsisi gerekir. Ancak bazı durumlarda doku tanısı olmadan hasta sarkoidoz kabul edilebilir. Bunlar, Löfgren sendromu, Heerford sendromu, Galyum 67 sintigrafisinde lakrimal ve parotis bezlerde tutulum (panda belirtisi) ile

sağ paratrakeal ve bilateral hiler tutulumdur (lambda belirtisi). Klinik tablo doku tanısı olmadan sarkoidoz denecek kadar tipik değilse biyopsi yapılmalıdır.

Sarkoidoz multisistem bir hastalık olduğu için öykü ve fizik incelemede akciğer dışı organ tutulumları konusunda dikkatli olunmalıdır. Fazla organ tutulumunun saptanması ayırıcı tanı konusunda yardımcıdır. Örneğin sarkoidoz lenfoma ve tüberkülozla karışabilir; ancak üveit saptanırsa, üveit bu hastalıklarda çok nadir olduğu için sarkoidoz tanısına yardımcı bir bulgudur. Multiple skleroz, sarkoidoz gibi optik nörit ve üveit yapabilir, ama bu hastalarda mediastinal, hiler lenfadenopati bulunmaz. Sarkoidozun ilk değerlendirmesinde öykü ve fizik incelemeden sonra tüm hastalara akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (spirometri, difüzyon testi), tam kan, tam idrar tetkiki, tüm biyokimya (karaciğer, böbrek fonksiyonları, ACE düzeyi), 24 saatlik idrar kalsiyumu, EKG, PPD yaptırılmalı, tüm hastalar rutin göz konsültasyonuna gönderilmeli ve fiberoptik bronkoskopi, bronş mukoza ve transbronşial akciğer biyopsisi, BAL incelemesi planlanmalıdır. Tanı güçlüğü çekilen olgularda mediastinoskopi ve açık akciğer biyopsisi seçenek olabilir. EBUS ile TBİA yapılmasının sarkoidoz tanısında etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir. EBUS, sarkoidozda tanı şansını çok artırmaktadır. [51][52][53]

## **2.3.2 Tüberküloz**

### **2.3.2.1. Epidemiyoloji**

Tüberküloz (TB), *Micobacterium tuberculosis* basili tarafından oluşturulan başta akciğerler olmak üzere tüm organlarda tutulum gösterebilen dünyada ve ülkemizde sık görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. TB epidemiyolojisi, TB enfeksiyonu ve hastalığının, toplumsal dağılımını, bulaşını, yayılmasını ve nasıl kontrol altına alınabileceğini belli bir süreç içinde inceler. TB, küresel olarak en sık görülen enfeksiyon hastalığıdır. Dünya nüfusunun üçte biri TB basili ile enfektedir. Her yıl 9 milyon civarında yeni TB olgusu saptanmakta olup, toplam 14 milyon TB hastası olduğu tahmin edilmektedir. Yine her yıl 2

milyona yakın TB nedenli ölüm olmaktadır. Küresel TB insidansı 2005 yılına kadar artış göstererek yüzbinde 144 noktasında tepe değerine ulaşmış daha sonra yavaşça inişe geçmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün son TB raporuna göre küresel insidans 100.000'de 139 civarındadır. Verem Savaş Daire Başkanlığı tarafınca bildirilen rapora göre, ülkemizde TB insidansı 100.000'de 24, toplam hasta sayısı 17.000'in üzerinde, olgu sayısında yıllık azalma %7'dir.

### 2.3.2.2 İmmünopatogenez

Akciğer tüberkülozu, *Mycobacterium tuberculosis* basilinin inhale edilerek alveole ulaşması ile oluşur. Alveoler makrofaj tarafından fagosite edilen basil, makrofaj içerisinde çoğalmaya başlar ve makrofajı parçalayarak enfeksiyon bölgesinde serbest kalır. Alveoler makrofajlar TNF-a sitokinini salgılayarak hücrel immünite için ilk adımı atarlar. CD4 T-lenfositler, tüberküloza karşı hücrel immünitede anahtar rol oynayan hücrelerdir. Antijen sunan hücrelerin üzerindeki MHC sınıf II molekülleri aracılığıyla fagozomlarda işlenen mikrobiyal antijenleri tanır. CD4 T-lenfositler, IL-12 etkisiyle Th1 yönünde farklılaşma göstermektedir. Th1 lenfositler, IL-2 ve IFN- $\gamma$  yaparlar. IFN- $\gamma$ , makrofaj aktivatörü olup, tüberküloza karşı immünite için çok önemli bir rol üstlenmektedir.

Eiteloid hücreler ile langerhans tipi dev hücreler ortaya çıkarak 'tüberkül' formasyonu ile basilin enfeksiyon bölgesinde sınırlandırılmasına çalışırlar. Tüberkül, merkezinde nekroz ve fibrozis gelişmesi ile 'granülom' halini alır. Primer enfeksiyonun akciğerdeki yerini gösteren bu lezyon 'Ghon odağı' olarak bilinir. Ghon odağı ile aynı taraftaki hiler ve/veya paratrakeal lenf bezleri de büyür ve periferdeki odakla birlikte 'Ghon kompleksini' oluşturur. Primer kompleksin parankimal komponenti progresyon gösterirse kazeöz alan genişler, liquefaksiyon gelişir, içeriği bronşa yayılır. Pnömoni, bronşektazi, büyümüş lenf bezlerinin basısına bağlı atelektaziler, hava hapsi, hava yolu stenozu gibi lezyonlar gelişir. Primer komplekste inflamasyon genişleyerek radyolojik olarak görünür hale gelir ve bu tablo

'progresif primer tüberküloz' adını alır. Progresif primer hastalık, enfekte hastaların %5'inde görülür, %95'inde latent enfeksiyon olarak kalır.

Hiler lenf nodları, sıklıkla primer tüberkülozda büyür ve kazeifiye olur. Basil komşu lenf nodlarına nötrofillerle taşınır. Bölgesel lenf nodlarından lenfatik veya hematojen yayılım ile ekstrapulmoner organlara (karaciğer, dalak, böbrek, beyin, kemik, vb.) yayılır. Basil bu organlarda hastalığa neden olabilir veya sessiz kalarak, yıllar sonra bile TB oluşturabilir.

### **2.3.2.3 Klinik özellikler**

#### **Yetişkin Tip Akciğer Tüberkülozu (Reaktivasyon TB, Sekonder TB)**

Hastalık, primer enfeksiyonu takiben veya tüberkülin cilt testi pozitifleşenlerde, enfeksiyondan en az 5 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Akciğer tüberkülozunun en yaygın görülen ve daha fazla bulaştırıcı olan formudur. Yetişkin akciğer tüberkülozunun %80'i endojen kaynaklıdır. Primer enfeksiyon sırasında, yayılım gösteren basillerin genellikle akciğerin apikoposterior segmentlerinde oluşturduğu primer odaktaki dormant basillerin reaktivasyonu sonucunda ortaya çıkar. Çocuklarda görülen akciğer tüberkülozuna göre yetişkinlerdeki akciğer tüberkülozu daha yavaş ilerler. Kişide hücrel immünitede baskılama yapan bir durum (kemoterapi, steroid kullanımı, anti-TNF ajan kullanımı, stres vs.) ortaya çıktığında primer odaktaki basiller çoğalmaya başlar. Yetişkin tip tüberküloz, gelişmekte olan ülkelerde daha önemli bir sorun olan, endojen reaktivasyon yerine ekzojen reenfeksiyon yoluyla da ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda iştahsızlık, kilo kaybı, nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı, yorgunluk, ateş, gece terlemesi, balgam, öksürük (iki hafta veya daha uzun süren) ve kanlı balgam şikâyetleri görülmektedir. Ancak hastaların bir kısmı asemptomatik olup, başka nedenlerle çekilen akciğer grafileri ile saptanmaktadır. Reaktivasyon tipi akciğer tüberkülozunda, masif hemoptizi, kavite duvarındaki genişlemiş bir damarın (Rasmussen anevrizması) rüptürü ile ortaya çıkabilmektedir. Nefes darlığı, yaygın parankimal tutulumun göstergesi olabileceği gibi pnömotoraks veya plörezi gibi komplikasyonların da göstergesi

olabilir. Ateş, genellikle gün içerisinde değişkenlik gösterir. Sabahları düşük veya normal olan vücut ısısı, gün içerisinde yükselir, öğleden sonra ve akşam en yüksek değerine ulaşır. Geceleri ise ateş düşer ve terleme gözlenir. Ses kısıklığı veya ses tonunda değişiklik, larinks tüberkülozunu düşündürmelidir.

Fizik muayene, reaktivasyon tipi akciğer tüberkülozlu hafif ve orta ağırlıktaki hastalarda çoğunlukla normal sınırlardadır. Hastalar, soluk ve kilo kaybı nedeniyle kaşektik görünümde olabilir. Tüberküloza bağlı infiltrasyon olan bölgelerin oskültasyonunda öksürük sonrası raller duyulabilir. Endobronşial hastalığı olanlarda lokalize ronküs duyulabilir.

Akciğer grafilinde tipik olarak infiltrasyon veya kavite görünümleri izlenir. Akciğer tüberkülozunda görülen kaviteler genellikle kalın duvarlıdır. Süperenfeksiyona bağlı olarak, kaviteler içerisinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Endobronşial yayılıma bağlı olarak alt loblarda asiner infiltrasyonlar, pnömoni ortaya çıkabilir. BT'de genellikle görülen 2-4 mm çapında dallanan, lineer, nodüler, sentrilobuler yapılanmalar 'tomurcuklanan ağaç görünümü' olarak adlandırılmaktadır ve aktif hastalığı göstermektedir. Tüberkülozda ayrıca BT'de bronşial genişleme, asiner nodüller, lobüler veya segmental konsolidasyon ile kavitasyon izlenebilir. Hastalığın seyri esnasında erken dönemde hastalarda plörezi, ampiyem, larenjitis, artropati ve hiponatremi, geç dönemde ise endobronşial fibrozis, stenoz, bronşiektazi, amiloidozis ve skar zemininde akciğer kanseri görülebilir.

#### **2.3.2.4 Tanı**

##### **Mikroskopik İnceleme**

Tüberkülozun tanısı bakteriyolojiktir. M. tuberculosis izolasyonu, tanıda altın standart yöntemdir. Hastalardan alınan balgam, mide suyu, bronş lavajı, plevra sıvısı ve/veya doku biyopsi örnekleri ARB tespiti için çalışılır. Bronkoskopik lavaj ise ARB incelemesi için örnek alınamayan ve/veya ilk alınan numunelerde ARB negatif saptanan hastalarda, tüberkülozun desteklenmesi veya dışlanması için yapılmaktadır. Bronkoskopi sonrası alınan

postbronkoskopik balgam da tanıya katkı sağlamaktadır. Tüm akciğer tüberkülozu düşünülen hastalardan üç balgam örneğinde ARB incelemesi yapılmalıdır. Mikroskopik inceleme, mevcut en hızlı tanısal yöntem olmasına rağmen, nispeten duyarlılığı düşüktür. Solunumsal örneklerde duyarlılık %50-80 ve özgüllük %97'dir. Pozitif sonuç için ml'de 5.000-10.000 basil bulunmalıdır. Mikroskopik inceleme tedavi başarısının ve bulaştırıcılığın iyi bir göstergesidir. Uygulanan anti-tüberküloz tedavi ile hastanın balgamında ARB görülmemesi (konversiyon) tedavi başarısını göstermektedir. [54]

### **Kültür**

M. tuberculosis enfeksiyonlarında kültürün, direkt incelemeye göre, tür tayini ve ilaç duyarlılık testlerinin (İDT) yapılabilmesi gibi avantajları vardır. Her hastaya tedavi başlangıcında kültür ve İDT yapılması önerilir. Özellikle çok ilaca dirençli akciğer tüberkülozu hastalarının artmasıyla duyarlılık testleri daha fazla önem kazanmıştır. Geleneksel kültür teknikleri, 4-8 hafta içerisinde sonuç vermektedir. Örnekte ml'de 10-100 arasında basil varlığında pozitif sonuç alınabilmektedir. Balgam kültürünün duyarlılığı %81,5 ve özgüllüğü %98,4 civarındadır.

### **Histopatoloji**

Tüberküloz tanısında değişik dokulardan örnek alınabilir. Herhangi bir dokudan alınan biyopsi materyalinde granülomatöz inflamasyon görülmesi, özellikle kazeifikasyon nekrozu içermesi tüberküloz ile uyumlu histopatolojik bulgudur. Granülomatöz inflamasyona neden olabilecek diğer hastalıklar açısından da ayırıcı tanı yapılması gerekir. Doku preparatlarında Erlich Ziehl Neelsen (EZN) boyası ile basil gösterilebilir. Basil gösterilemeyen durumlarda tüberküloz ekarte edilemez. Doku örneklerinin mikrobiyolojik çalışma için de gönderilmesi önerilir. Hastanın klinik ve radyolojik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde patolojide kazeifikasyon nekrozu içeren granülomatöz inflamasyon görülmesi tanıda çok değerlidir. Özellikle ekstrapulmoner tüberkülozda doku biyopsisi tanıda çok önemlidir. En sıklıkla da



tüberküloz lenfadenit tanısında kullanılmaktadır. Son zamanlarda özellikle EBUS gibi lenf nodlarının görüntülenmesi ve örneklenmesine daha iyi imkân sağlayan tekniklerin geliştirilmesi ile intratorasik lenf nodu tüberkülozunda tanı olanakları genişlemiştir.

## **2.4 ENDOBRONŞİAL ULTRASONOGRAFİ (EBUS)**

Endobronşial ultrasonografi (EBUS), hava yollarına komşu ya da hava yolu duvarındaki yapıları görüntülemek için geliştirilmiş bir ultrason yöntemidir. EBUS, hava yoluna komşu lezyonları tanımlamak, tümörün bronş duvarı yayılımı ve derinliğini belirlemek, biyopsi için akciğerdeki kitleleri lokalize etmek ve biyopsi yapmak için kullanılır.

Fleksibl fiberoptik bronkoskopi (FOB) 1970'li yıllardan itibaren kullanılmaya başlanmıştır ve günümüzde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Akciğer kanseri tanısında çok önemli ve etkili bir yöntemdir. Ancak klasik bronkoskopik yöntem ile bronkoskopistin görüş alanı hava yolları ve lümen ile sınırlıdır. Hava yollarına invaze olan tümörlerin tanısında başarılı sonuç vermekle birlikte lümen içi yayılımı olmayan tümörlerin, mediastinal ve hiler kitlelerin, lenf nodlarının değerlendirilmesi ve tanısında yetersiz kalmaktadır. [55]

2000'li yılların başında uygulamaya giren EBUS sayesinde bronkoskopi artık sadece hava yollarının içini değerlendiren bir araç olmaktan çıkmış ve hava yollarının dışında kalan mediasten ve peribronşial alanlar da gerçek zamanlı görüntülenebilir ve örneklenbilir hale gelmiştir. Bu yöntemle hava yollarına komşu kitlelerin veya hava yollarına komşu lenf bezlerinde büyüme yapan kanser, lenfoma, sarkoidoz, tüberküloz, enfeksiyon hastalıkları gibi birçok hastalığın tanısı konulabilmektedir.

### **2.4.1 İşlemin Uygulanışı**

Hastalar derin sedasyon veya genel anestezi altında işleme alınmaktadır. Bu nedenle işlem gününden önce rutin kan tetkikleri, akciğer grafisi, elektrokardiyogramları çekilerek anesteziye uygunluk açısından preoperatif değerlendirme yapılmaktadır. İşlem öncesi en az 6-8 saatlik açlık süresi gerekmektedir.

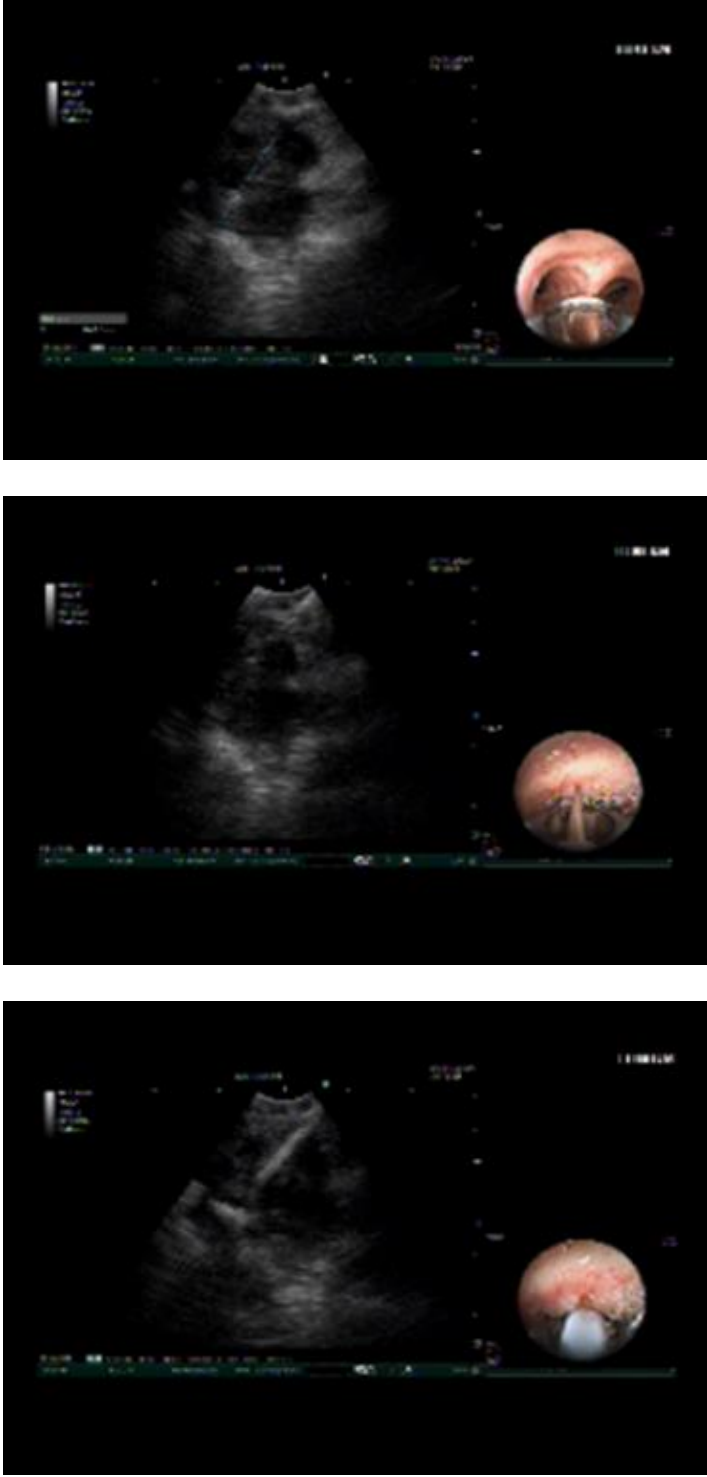
Sedasyon uygulandıktan sonra ağız içerisine ağızlık yerleştirilir. EBUS'un bronkoskopu ile glottik aralıktan trakeabronşial sisteme girilir. Öncelikle, standart bronkoskopik görüntüyle uygun alanlar belirlenir. İnceleme yapılacak alana gelindiğinde balon steril serum fizyolojik ile şişirilerek ultrasonik görüntü de elde edilir. Ekran üzerinde, hem hava yolunun standart bronkoskopik görüntüsü hem de ultrasonik görüntüsü bulunmaktadır. (Şekil 3) Ana hava yollarının geniş çapı, EBUS bronkoskopunun ince çapı ile karşılaştırıldığında, ortaya çıkan boşluk, ultrason probunun ucundaki balonun şişirilmesi ile giderilmekte, hava yolu lümeni kısmen veya tamamına yakın, şişirilen balonla kaplanarak, ultrason probunun duvara yaslanması ve görüntü alması sağlanmaktadır.

İşlem sırasında lezyon çapı ölçülür, lokalizasyonu kaydedilir. Kullanılan cihazın özelliklerine bağlı olarak mümkünse fotoğrafı çekilerek işlem raporuna eklenebilir. Gerektiğinde doppler modu kullanılarak vasküler yapılar ve lezyonun vaskülarizasyon özellikleri değerlendirilir. Biyopsi öncesi bronkoskopun ucu düzleştirilip iğnenin kılıfı görünecek şekilde dışarı çıkartılır. İğnenin uzunluk ayarı yapılır ve iğne interkartilaj boşluktan lezyona batırılır. Bu sırada iğnenin lezyon içerisinde olduğundan emin olunur. Bunun için iğnenin içindeki stile lezyonun içinde ileri itilip yeri tespit edildikten sonra çıkarılır. Daha sonra iğnenin arkasına negatif basınç uygulayan bir enjektör yerleştirilir. İğne ileri geri hareket ettirilirken uygulanan negatif basınç ile aspirasyon biyopsisi alınır.

İşlem sırasında 22 gauge iğnesi olan tek kullanımlık bir set kullanılır. Her hasta için yeni bir set açılır. Bir hastada birden fazla istasyondan örnekleme yapılacak ise aynı iğne kullanılacağı için uygulama sırası çok önemlidir. Lezyonların yerleşimine göre her hasta için ayrı bir değerlendirme yapılarak N3, N2, N1 sırası ile örnekleme yapılır.

Aspirasyon biyopsisi ile alınan örnekler çalışacak olan patoloji birimince uygun görülen solüsyon (formol, red solüsyonu vs. genellikle alkol bazlı solüsyonlar tercih edilir) içerisine koyulur. Alınan dokunun fikse edilmesi sağlanır. Hücre bloğu yapılarak çalışılmak

üzere patolojik değerlendirme için hazırlanır. Tüberkülozun ön planda düşünüldüğü veya granülomatöz hastalık ayırıcı tanısı için işlem yapılan olgularda alınan doku örneklerinin bir kısmı kültür için steril serum fizyolojik içinde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilir.



**Şekil 3.** EBUS işleminin uygulanması sırasında sağ tarafta bronkoskopik görünüm ve iğnenin bronş duvarından girişi izlenmekte, solda ise ilk resimde işlem sırasında lezyon çapının ölçümü, diğer resimlerde işlem sırasında iğnenin lezyon içerisindeki görünümü izlenmektedir.

## **2.4.2 Endobronşial Ultrasonografi (EBUS) Çeşitleri**

Günümüzde kullanımda radyal prob EBUS ve konveks prob EBUS olmak üzere iki tip EBUS vardır.

### **2.4.2.1 Radyal Prob EBUS (rp-EBUS) (mini prob EBUS)**

Radyal prob EBUS (rp-EBUS), ucunda ultrason transdüseri olan bir probun, fiberoptik bronkoskobun 2,8 mm'lik çalışma kanalından hava yoluna gönderilerek, etrafındaki balonun serum fizyolojik ile şişirilmesi sonucu hava yoluna temas etmesi sağlanarak ultrasonik görüntü elde edilmesine dayanır. rp-EBUS, genellikle 20 mHz (12-30 mHz) frekansında 360 derecelik bir açıyla yüksek çözünürlüklü görüntü sağlayarak hava yolu duvarı ve çevresindeki yapıların değerlendirilmesini sağlar. rp-EBUS'un en önemli avantajı hava yolu duvarını çok ayrıntılı bir şekilde gösterebilmesidir. Bu nedenle rp-EBUS bronş karsinomunun erken tanısında, hava yolunun tümör ile invazyonunu göstermede ve erken akciğer kanseri tedavisinde kullanılan fotodinamik tedaviye rehberlik etme konusunda kullanılmaktadır. [56] [57][58][59] Ancak rp-EBUS ile gerçek zamanlı olarak yani görüntü eşliğinde biyopsi yapılması mümkün değildir. Biyopsi yapmak için rp-EBUS probu, FOB'un çalışma kanalından geri çıkartılmalı ve çalışma kanalından biyopsi pensi gönderilmelidir.

Bir meta-analiz sonucuna göre rp-EBUS'un periferik akciğer kanserlerinde tanısal duyarlılığı %73, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur. [60] Periferik akciğer nodüllerinde tanısal değerliliği, BT eşliğinde iğne biyopsisiden üstün olmasa da özellikle daha düşük pnömotoraks oranları nedeniyle güvenlik açısından olgu bazlı değerlendirildiğinde avantajlı olduğu görülmektedir. [61] rp-EBUS ve ardından TBİA yöntemi mediastinal lenf bezi örneklenmesi için de kullanılmıştır. [62][63]

Ancak konveks prob EBUS (cp-EBUS) cihazının gerçek zamanlı olarak TBİA'ya (EBUS-TBİA) olarak sağlamasından dolayı rp-EBUS günümüzde bu endikasyonla çok fazla kullanılmamaktadır.

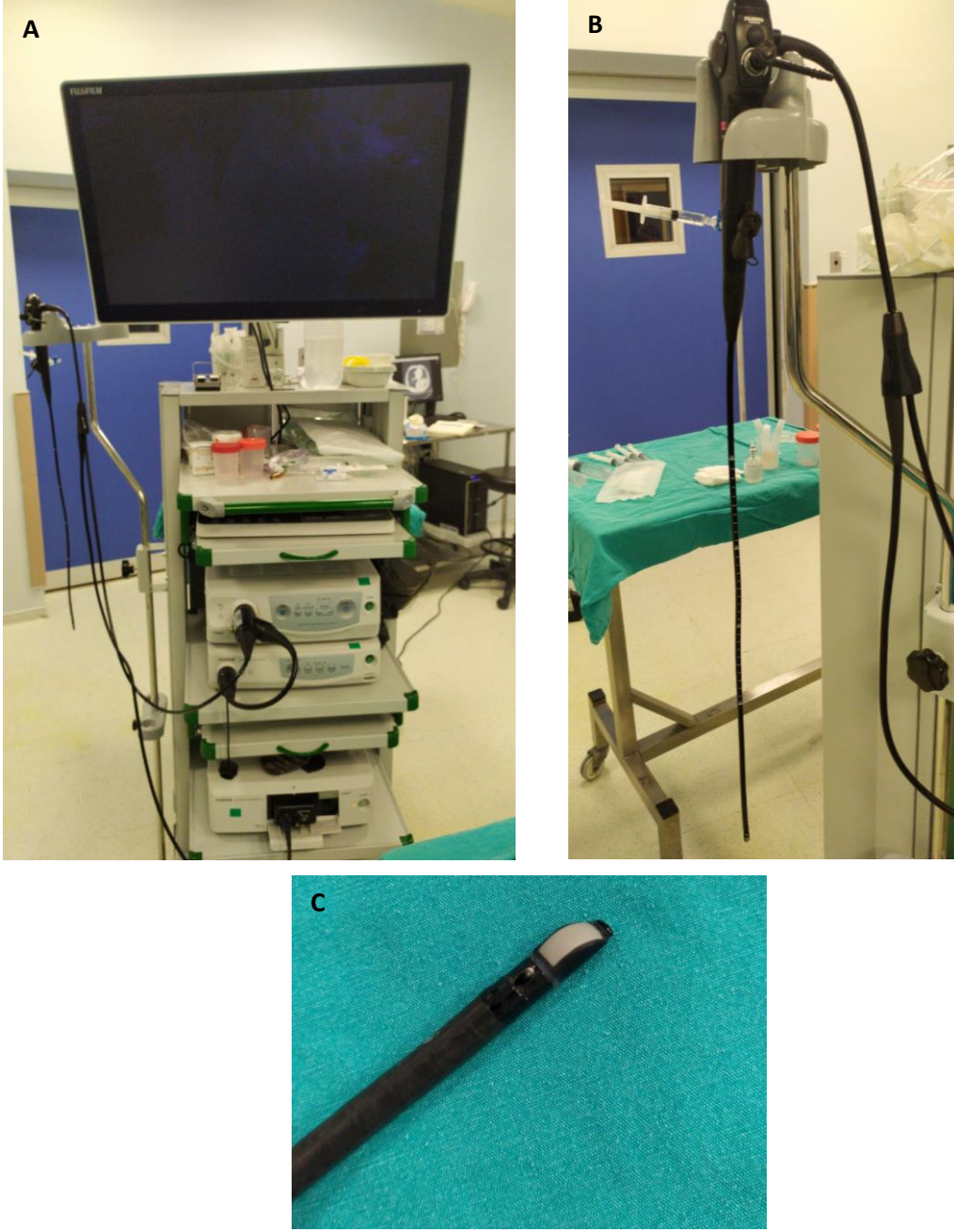
#### 2.4.2.2 Konveks prob EBUS (cp-EBUS)

Konveks prob EBUS (cp-EBUS), video bronkoskopun ucuna eklenmiş bir ultrason probundan oluşmuş hibrit bir cihazdır. (Şekil 4) Bronkoskop 2,0 veya 2,2 mm bir çalışma kanalına sahiptir. Distal ucunda 1 cm uzunluğunda konveks olarak yerleştirilmiş çeşitli frekanslara ayarlanabilen (EBUS için en sık 7,5 MHz kullanılmaktadır) ultrason probu bulunmaktadır. Prob, bronş uzun aksına paralel yönde ve 60-65 derecelik açı (modele göre değişmektedir) ile tarama yapmaktadır. Bronş duvarı ile probun temasını sağlamak için özel üretilmiş bir balon probun ucuna takılır ve gereğinde işlem sırasında serum fizyolojik ile şişirilir. Bronkoskopun optiği ise probun proksimalinde kalmaktadır ve 10-35 derecelik ön oblik görüş (modele göre değişmektedir) sağlamaktadır. Ultrasonografik görüntü ve bronkoskopik görüntü, aynı ekrandan izlenebilmektedir. Ultrasonografik görüntü içerisinde ayrıca Doppler modu kullanılarak, kan damarları, diğer dokulardan farklı olarak kolaylıkla tanınabilmektedir. cp-EBUS'un en önemli avantajı mediastinal ve hiler lenf bezlerinden veya hava yoluna komşu mediastinal kitlelerden gerçek zamanlı olarak TBİA (EBUS-TBİA) yapılabilmesidir. Ancak bronkoskopun çapının (6,7-6,9 mm) fazla olması nedeniyle segment bronş dallanmalarından daha uzağa gitmesi mümkün değildir. Bu nedenle periferik akciğer nodüllerinin örnekleme cp-EBUS ile yapılamamaktadır. [59]

Günlük pratikte cp-EBUS'un temel kullanım alanı akciğer kanser tanı ve evrelemesidir. Cerrahi olarak mediasteninin değerlendirilmesi altın standart olarak kabul edilse de maliyetli ve invaziv bir yöntem olması en önemli dezavantajlarıdır. 2009 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Derneği (IASLC) tarafından önerilen yeni mediastinal lenf bezi haritası kullanılmaya başlanmıştır. Bundan sonra EBUS ile sağ-sol üst paratrakeal (2R-2L istasyonları), retrotrakeal (3p istasyonu), sağ-sol alt paratrakeal (4R-4L istasyonları), sağ-sol hiler (10R-10L istasyonları), sağ-sol interlober (11R-11L istasyonları) ve subkarinal (7. istasyon) kolaylıkla ulaşılabileceği daha net bir şekilde anlaşılmıştır. Ancak cp-EBUS ile

periferik zon, prevasküler, paraaortik, paraözefagiyal, pulmoner ligament lenf bezlerine ulaşım mümkün değildir.

EBUS-TBİA'nın, günlük pratikte akciğer kanserlerinde ve mediastinal lenfadenopatilerin tanısında ilk tanısal yöntem olarak uygulanması giderek artmaktadır. EBUS-TBİA'nın en önemli kısıtlılıkları, iğne biyopsisi olması nedeniyle küçük miktarda biyopsi materyali sağlanması, bronkoskopistin deneyimine oldukça bağımlı olması sayılabilir. Küçük miktarda biyopsi materyali sağlanması sorununun her bir istasyonun en az üç kez örneklenmesi ile aşılabileceği belirtilmektedir. [1][64] Eğer moleküler ve genetik araştırmalar yapılacaksa ek olarak birer örnek alınması da önerilmektedir. Ayrıca işlem sırasında patolojik incelemenin yapılabilmesi (rapid on-site cytopathological evaluation [ROSE]) yeterli doku alınıp alınmadığını belirlemek için faydalı olabilmektedir. [65]



**Şekil 4.** A) Endobronşial Ultrasonografi (EBUS) cihazının tamamı, tüm elektronik kısımları, ultrasonografi, bronkoskopi ve görüntüleme ekranı B) EBUS cihazının bronkoskop kısmı C) Konveks prob, EBUS cihazının konveks ultrason prob ucu

### **2.4.3 EBUS Endikasyonları**

- Akciğer kanseri tanısı
- Akciğer kanserinde lenf nodu evrelemesi
- Hava yolunda tümörün invazyon derinliğinin belirlenmesi
- Peribronşial ve submukozal lezyonların tanısı
- Sarkoidoz ve tüberküloz tanısı
- Mediastinal kitlelerin tanısı

### **2.4.4 EBUS Kontrendikasyonları**

EBUS'a özgü kontrendikasyonlar standart bronkoskopiden farklı değildir.

- Hasta kooperasyonunun olmaması
- Yeterli olanak ve ortamın olmaması
- Unstabil angina
- Unstabil kardiak aritmiler
- Şiddetli hipertansiyon
- Oksijene yanıt vermeyen hipoksemi
- Ağır hiperkapni
- Belirgin trakeal obstrüksiyon
- Şiddetli bronkospazm veya ağır astım
- Artmış intrakranial basınç
- Ciddi kanama bozukluğu (trombosit < 50.000/ml)
- Ağır sistemik hastalıklar
- Solunum depresyonu



### **2.4.5 EBUS Komplasyonları**

EBUS'a özgü herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir. Komplasyonlar bronkoskopi ile aynıdır.

#### **Majör komplikasyonlar**

- Akut myokard enfarktüsü
- Pnömotoraks
- Hava yolu obstrüksiyonu
- Pnömomediastinum
- Pnömoni
- Pulmoner ödem
- Ateş

#### **Minör komplikasyonlar**

- Geçici laringospazm
- Öksürük
- Hava yolu obstrüksiyonu
- Hemoraji
- Vazovagal reaksiyonlar
- Bulantı ve kusma

### **2.4.6 EBUS Avantajları**

EBUS'un en önemli avantajlarından biri minimal invaziv bir teknik olmasıdır. Birçok hastada majör cerrahi gereksinimi veya daha invaziv ve yine cerrahi bir yöntem olan mediastinoskopiye olan gereksinimi ortadan kaldırması hastaların postoperatif iyileşme süresi ihtiyacını ve komplikasyon risklerini azaltmaktadır. EBUS-TBİA günübirlik şekilde ayaktan gelen hastalara sedasyon ile uygulanabilir. Genellikle hastalar aynı gün taburcu olurlar.

Minimal invaziv bir teknik olmasına rağmen tanısal duyarlılığı mediastinoskopiye benzer şekilde oldukça yüksektir. [66][67]

#### **2.4.7 EBUS Dezavantajları**

En önemli dezavantajı subaortik ve paraözefagial lenf nodlarından örnekleme yapılamamasıdır. Bu durumda endoskopik ultrason (EUS) eşliğinde biyopsi yapılması önerilir. [68] Bunun dışında EBUS-TBİA işlemi mutlaka deneyimli bir uygulayıcı tarafınca yapılmalıdır. Nispeten yeni bir teknoloji olması ve her merkezde erişiminin henüz mümkün olmaması kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Giderek kullanım yaygınlığı artmakla birlikte endikasyonları iyi bilinmeli ve hastanın değerlendirildiği merkezde yapılma imkânı yoksa bile uygun merkeze işlem için yönlendirilmesi önerilmektedir.

#### **2.4.8 EBUS Klinik Kullanımları**

##### **2.4.8.1 Akciğer Kanseri Tanısı ve Lenf Nodu Evrelemesinde EBUS-TBİA**

EBUS mediastendeki kitlelerin, lenf nodlarının, vasküler yapıların görüntülenebildiği, özelliklerinin değerlendirildiği ve görüntüleme ile eş zamanlı olarak bu lezyonlardan biyopsi yapılabilen minimal invaziv bir tekniktir. EBUS hava yoluna komşu lezyonları tanımlamak, tümörün bronş duvarı yayılımı ve derinliğini belirlemek, lokalizasyonunu belirlemek ve biyopsi almak için kullanılır. Standart bronkoskopide sadece hava yolu içerisinde yer alan lezyonların görüntülenip biyopsi alınması, bunun dışında hava yoluna komşu bazı lezyonların dıştan bası gibi indirekt bulgularının görülerek şüphelenilmesi mümkündür. Ancak EBUS ile mediastende ve akciğer içerisinde 4-5 cm derinliğe kadar ultrasonik görüntüleme ile değerlendirme yapılarak biyopsi alınmaktadır. Bu nedenle özellikle santral yerleşimli veya hava yoluna yakın tümörlerin, mediastinal kitle ve lenf nodlarının değerlendirilmesinde, dolayısıyla akciğer kanseri tanı ve evrelemesinde giderek daha önemli bir yöntem haline gelmiştir.

Konvansiyonel bronkoskop ile lezyon tespit edilemeyen santral yerleşimli intrapulmoner lezyonların tanısında sorunlar yaşanmaktadır. Ancak EBUS ile artık bu lezyonların önemli bir kısmından biyopsi yapılabilmektedir. Nakajima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endobronşial lezyonu olmayan santral yerleşimli 35 kitle EBUS ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre EBUS'un malignite tanısı koymada duyarlılığı %94,1, tanısal doğruluğu %94,3 bulunmuştur. [69]

Akciğer kanserli hastaların mediastinal evrelemede EBUS-TBİA tanısal duyarlılığını değerlendirmek amacıyla Peterson ve arkadaşları tarafınca 157 hastanın dahil edildiği bir çalışma yapılmıştır. Santral tümörü olan veya BT'de genişlemiş (> 10 mm) mediastinal lenf nodları veya PET-BT'de pozitif mediastinal lenf nodları saptanan hastalara EBUS-TBİA yapılmıştır. EBUS-TBİA, 10 hastada mediastinal yayılımı saptayamamış ancak diğer hastalarda efektif sonuç vermiştir. Bu çalışmanın sonuçları mediasteninin EBUS-TBİA ile evrelemede güvenilir olduğunu ortaya koymuştur. [70]

Yapılan prospektif çalışmalar ve yayınlanan bir meta-analize göre akciğer kanserinin mediastinal lenf nodu evrelemede EBUS ve mediastinoskopinin performansları benzer bulunmuştur. Ayrıca EBUS-TBİA'nın daha az invaziv olması, daha iyi tolere edilmesi ve daha az komplikasyonun olması sebebiyle birinci sırada tercih edilmesi gerektiği düşünülmektedir. [71][72][73]

#### **2.4.8.2 Granülomatöz Hastalık Tanısında EBUS-TBİA**

EBUS-TBİA, malignite tanısı ve evrelemede olduğu gibi sarkoidoz ve tüberküloz gibi granülomatöz hastalıkların tanısı için de önemli bir teknik haline gelmiştir. Sarkoidoz genellikle bilateral hiler lenfadenopati, pulmoner infiltrasyonlar, göz ve cilt lezyonları ile seyreden, etiyolojisi bilinmeyen, multisistemik tutulumu olan, granülomatöz inflamasyonla seyreden bir hastalıktır. Tanı, granülomatöz inflamasyon için bilinen diğer nedenlerin dışlanmasından sonra, uyumlu klinik, radyolojik bulgular ve patoloji ile belirlenir. İntratorasik

lenf nodları ve akciğerler en sık tutulan bölgeler olduğu için tanıda genellikle bronkoskopik yöntemler kullanılır. Sarkoidozda granülomun gösterilmesi için bronkoskopik akciğer biyopsisi, endobronşial biyopsi ve transbronşial iğne aspirasyonu en sık kullanılan yöntemlerdir. EBUS-TBİA ise mediastinal lenf nodlarının örneklenmesi için minimal invaziv bir tekniktir ve lenf nodlarının görüntülenmesi ve gerçek zamanlı örneklemesine olanak sağlar. [55]

EBUS-TBİA'nın nedeni bilinmeyen mediastinal ve hiler patolojik lenf nodlarının örneklenmesinde, sarkoidoz ve tüberküloz gibi granümatöz hastalıkların tanısındaki yüksek duyarlılık ve özgüllüğü yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Sarkoidoz ile ilgili bir meta-analizde 553 hastayı içeren 15 çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, EBUS-TBİA'nın sarkoidoz için tanı değeri %79 (%54-93) bulunmuştur. [74] Bu meta-analizden sonra yapılan 10 çalışma ve 573 hastanın sonuçları da bu meta-analize eklendiğinde EBUS'un sarkoidoz için tanı değeri %78,2 olarak değerlendirilmiştir. Bu veriler EBUS-TBİA'nın sarkoidoz için yüksek tanısallık ve güvenilirliği olduğunu göstermektedir. [75]

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bazı yöntemsel farklılıklar olmakla birlikte tanı değeri %79,5-96,2 arasında bulunmuştur. [76][77][78] Sarkoidoz tanısında konvansiyonel yöntemlere EBUS'un katkısını inceleyen bir çalışmada EBUS-TBİA ve transbronşial akciğer biyopsinin tanı değeri sırasıyla %84 ve %78 iken, iki yöntem kombine edildiğinde duyarlılık %100'e çıkmıştır. [79]

Tüberkülozda altın standart tanı yöntemi incelenen örnekte M. tuberculosis üretilmesidir. Ancak hiler ve mediastinal lenfadenopatiler ile seyreden tüberküloz lenfadenit olgularında balgamda ya da bronşial lavajda mikobakterinin gösterilmesi genellikle mümkün olmamaktadır. EBUS'un intratorasik lenf nodu tüberkülozundaki tanı değerini inceleyen ve ülkemizden de iki çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, 8 çalışma ve 809 olgu değerlendirildiğinde duyarlılık %80, spesifisite %100 bulunmuştur. [80] EBUS'un tüberküloz

tanısındaki rolüne ilişkin ülkemizde yapılmış çalışmalarda ise duyarlılık %79,2-95,4 arasında bulunmuştur. [76][77][81][82] Kırıl ve arkadaşlarının çalışmasında, EBUS-TBİA yaptıkları olgularda sadece histopatolojik değerlendirme ile %72,7, histopatoloji ve mikobakteri kültürü kombinasyonu ile %95,4 duyarlılık bildirmişlerdir. [81] Mikobakteri tetkiki için, EBUS-TBİA ile alınan biyopsi örneğinden patolojiye gönderilen örnek haricinde materyal ayrılmalı ve kültüre ekim yapılmalıdır. Uygun hastalarda EBUS-TBİA sarkoidoz ve tüberküloz tanısında etkin bir yöntemdir.

### **2.4.8.3 Lenfoma Tanısında EBUS-TBİA**

Bilinen bir kanser tanısı ya da kuşku olmayarak olgularda izole mediastinal lenfadenopatilerin varlığında granülomatöz hastalıkların yanı sıra lenfomalar da ayırıcı tanıya girmektedir. Lenfoma tanısı için sitolojik materyalden çok doku örnekleri tercih edilse de literatürde TBİA'nın lenfomada tanı amaçlı kullanılabileceğini belirten yayınlar vardır. Tümü retrospektif olan bu çalışmalar gözden geçirildiğinde lenfoma için duyarlılığın %38 ile %100 arasında değiştiği görülmektedir. [83][84][85][86][87][88] Bu çalışmalarda nüks olgularda tanı oranı, yeni tanı konulan olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum dikkat çekici noktalardan biridir. Ayrıca bazı olgularda EBUS-TBİA ile tanı gelmiş olmakla beraber, alt tiplendirme için yeniden doku örnekleme gerekmıştır. Bu bilgiler ışığında EBUS-TBİA'nın lenfoma olgularının tanısında kansere bağlı metastatik lenf bezlerinin tanısında olduğu kadar başarılı olmadığı açıktır. Ülkemizde yapılmış ve 13 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada duyarlılık %61,1 bulunmuştur. [87] Başka bir çalışmada ise 15 lenfomalı hastanın 13'üne (%86,7) EBUS-TBİA ile tanı koyulduğu bildirilmiştir. [88]

## **2.5 POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ – BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (PET- BT)**

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), pozitron yayan radyoaktif madde (radyonüklid) ile biyolojik farmasötiklerin kombine edilmesi sonucu elde edilen radyofarmasötiklerin kullanıldığı, hücre canlılığını ve metabolizmasını değerlendirme olanağı sunan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Vücuda verilen radyonüklid ile pozitron adı verilen pozitif yüklü elektron salınır. Pozitron doku içindeki negatif yüklü elektronla çarpışarak yok olur. Ortaya birbirine 180 derece zıt açı ile hareket eden iki adet 511 keV enerjili gama ışını açığa çıkar. Gama ışınları PET tarama sistemlerindeki dedektör halkaları içerisine yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilir ve her bir foton çifti için sistem bilgisayarında aksiyal, koronal, sagittal koordinatları belirlenerek kaydedilir.[89]

PET görüntüleme de kullanılan radyofarmasötiklerin en önemli özelliği vücudun temel yapı taşları olan karbon, oksijen, flor, azot gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarındır. Bunun için PET çalışmalarında işaretlenmiş glikoz, aminoasit, hormon molekülleri veya metabolik prekürsörler kullanılmaktadır. Fonksiyonel görüntüleme de uygun yöntem ve görüntüleme ajanları kullanılarak doku perfüzyonunun, glikoz metabolizmasının, reseptör aktivitelerinin görüntülenmesi mümkün olmaktadır. [90] Bu nedenle PET görüntülerinin duyarlılığı diğer görüntüleme tekniklerinden daha yüksektir. Görüntüleme amaçlı kullanılan radyofarmasötiklerin hedef organda maksimum düzeyde, diğer organlarda minimum düzeyde tutulması beklenir.

PET ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) cihazlarının birleşmesi ile geliştirilen PET-BT hibrid bir görüntüleme yöntemidir. BT vücuttaki dokuların anatomik detayını verir. PET ise enjekte edilen radyofarmasötüğün vücuttaki normal ve patolojik dokulardaki dağılımını göstererek fonksiyonel bilgi sağlar. [91] Önce BT taraması yapılır. BT taramasından sonra PET taraması gerçekleştirilir. BT ve PET görüntüleri arasında lokalizasyon açısından 1

cm'den az farkla uyum sağlanır. [92][93] BT görüntüleri anlık alınırken, PET görüntüleri BT'den daha uzun sürede alınır. Bu nedenle bazı alanlarda (mesane, barsak gibi) mükemmel eşleştirme zor olmaktadır.

Günümüzde PET için en çok kullanılan ajan Flor-18 ile işaretli fluorodeoksiglukoz (FDG)'dur. FDG, kolaylaştırılmış difüzyon ile hücre içine girer ve hücrenin glikoz kullanımını gösterir. FDG, tarama yapılacak hastaya damar yolu ile verilir. Kanser hücrelerinin metabolizması normal hücrelerden daha hızlı olması nedeni ile glikoz tüketimleri yüksek olduğundan FDG kanserli hücrelerde daha fazla tutunur. Böylece tümör dokusunun yeri saptanabilir. Fakat inflamatuvar durumlarda veya beyin, kalp gibi organlarda kanser hücreleri kadar aktif glikoz kullanımı olduğu için artmış FDG tutulumu görülmektedir. Radyofarmasötüğün atılım yolu böbrek ve mesane olduğundan bu organlarda da fizyolojik olarak FDG tutulumu görülmektedir. [94][95]

PET-BT için ideal hazırlık dönemi bir gün öncesinden başlar. Tetkik öncesi hastanın en az 6 saat aç olması gereklidir. Ayrıca tetkik öncesi ağır egzersiz ve spordan kaçınılması önerilir. Enjeksiyon öncesinde hasta ağırlığı kaydedilmeli, açlık kan şekeri ölçülmelidir, kan şekeri 200 mg/dl'nin üzerinde ise tarama ertelenmelidir. Çünkü FDG, kan glikozu ile yarışmaya girer. Bu durumda kan şekeri yüksek hastalarda hedef organlarda iyi bir tutulum sağlanamaz. Ayrıca insülin kullanan hastalarda uygulama sonrası yeterli bekleme süresi geçmediyse FDG'nin kaslarda yoğun tutulumu görülür ve ideal bir görüntüleme yapılamaz. Görüntülemeye FDG enjeksiyonundan bir saat sonra başlanır ve bekleme aşamasında hastanın serin ve sakin bir ortamda bulunması önerilir.

Organların kendine özgü FDG tutulum paterni vardır. Lezyonlar organlara göre daha yüksek değerlerde tutulum gösteriyorsa hipermetabolik, hiç tutulum göstermiyorsa ametabolik olarak adlandırılırlar.

İlgili birim alandaki aktivite miktarı enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına göre normalize edilerek saptanan sayısal indekse standardize edilmiş uptake değeri (SUV) adı verilir ve aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$\text{SUV} = \frac{\text{Dokudaki aktivite konsantrasyonu (mCi/ml)}}{\text{Uygulanan radyonüklid dozu (mCi) / vücut ağırlığı (gr)}}$$

SUV değerinin 2,5'ten büyük olması izlenen lezyonun hipermetabolik (malignite şüphesi) olduğunu gösterir, ancak SUV'un kesin tanı değeri yoktur. [96][97]

FDG tümöre spesifik bir ajan değildir. Yanlış pozitif ve negatif sonuçlar görülebilir. Benign patolojiler oldukları halde pnömoni, granülom, sarkoidoz, tüberküloz, aspergilloz, histoplazmoz, bronşektazi gibi patolojilerde artmış FDG tutulumu görülür. (Tablo 7) Tutulum nedeninin inflamatuvar reaksiyona bağlı bu bölgelerde biriken lenfosit ve makrofajlardaki artmış metabolik aktivite olduğu düşünülmektedir. [98][99] Malign oldukları halde yanlış negatif sonuçların görüldüğü durumlar ise, karsinoid tümörler, 1 cm'den daha küçük boyutta tümör ve adenokarsinom olarak bildirilmektedir. [100]

<b>Tablo 7. İntratorasik Yanlış Pozitif SUV Tutulum Nedenleri</b>	
<b>Kategori</b>	<b>Neden</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fizyolojik uptake (alım)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beyin, kalp, böbrek, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem, tiroid bezi, timüs, mediastinal vasküler yapılar</li> <li>Boyun ve sırt kaslarının hareketi</li> <li>Termoregülasyonla ilişkili kahverengi yağ dokusu</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfeksiyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pnömoni (bakteriyal, fungal, viral, tüberküloz), ampiyem</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>İnflamasyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sarkoidoz, Wegener granülomatozu, pulmoner fibrozis, amiloidoz, organize pnömoni</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>İnfarkt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pulmoner emboli</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>İyatrojenik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Talk plöredoz, biyopsi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diğer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hamartom, özefajit, aortik aterom</li> </ul>



### **2.5.1 Akciğer Kanserinde PET/BT Uygulamaları**

FDG PET-BT, günümüzde akciğer kanserinde tanı, evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme, rekürren veya rezidüel hastalığı saptama ve prognostik bilgi elde etme amaçları ile yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir.

#### **Akciğer Kanserinde PET-BT Endikasyonları [101]**

- Soliter pulmoner nodüllerin metabolik karakterizasyonu
- TNM evrelemesi
- Tedavi yanıtı değerlendirilmesi
- Rekürrens tespiti ve yeniden evreleme
- Metastaz araştırılması
- Radyasyon tedavisi planlama
- Malign plevral hastalık tanısı

#### **2.5.1.1 Soliter Pulmoner Nodülün Değerlendirilmesi**

Byrant ve arkadaşları 585 hastalık bir seride SUVmax değeri 0 ile 2,5 arasında olan kuşkulu nodüllerin %24'ünde malign histopatoloji bildirmişlerdir. Soliter pulmoner nodüllerde SUVmax 2,6 ile 4,0 ise malign olma olasılığı %80'e, SUVmax 4,1 ve daha yüksek ise malign olma olasılığı %96'ya yükselmektedir .[102]

#### **2.5.1.2 Evreleme**

PET-BT'nin akciğer kanserinin evrelemesindeki esas rolü mediastinal ve uzak metastazı belirlemektir. N2 ve N3 hastalığın saptanması veya uzak metastazların gösterilmesi evreyi ve tedavi planlarını değiştirir. N0 ve N1 lenf nodu varlığında hasta opere edilebilir, N2 lenf nodu varlığında lokal ve sistemik tedavi birlikte yapılır, N3 lenf nodu varlığında hasta operasyon şansını kaybeder. BT ile genelde kısa aksı 1 cm'den büyük lenf nodları metastatik kabul edilir. Ancak BT'de boyut ölçümünün lenf nodlarının benign/malign ayırımında özgüllüğü %77-82, duyarlılığı %60-83'tür. [94][103] PET-BT'de lenf nodu saptama

doğruluğu, BT'den yüksektir. PET-BT'nin negatif prediktif değeri (%90 üzeri) ve özgüllüğü (%83-90) yüksek iken, pozitif prediktif değeri (%56-80) düşüktür. Bu durum, nonmetabolik olan lenf nodunun benign olma olasılığının çok yüksek ve güvenilir olduğunu gösterirken, hipermetabolik olduğu durumda ise malign olabileceği gibi granülomatoz veya enfeksiyöz lezyonların da hipermetabolik olması nedeni ile doğruluk değerinin düşmesi anlamına gelir. Mediastende büyük, multipl, yüksek SUV değeri olan lenf nodları öncelikle metastaz olarak değerlendirilirken, normal mediasten tutulumunun altında FDG tutulumu gösteren, küçük lenf nodlarında reaktif patolojiler öncelikli olarak düşünülmelidir.

Yeni tanı koyulan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olgularında %18-36 oranında uzak metastaz görülebilir. En sık metastaz görülen organlar beyin, kemik, adrenal bezler, akciğer ve karaciğerdir. Tedavi gören KHDAK olgularında tanı anında saptanamayan mikrometastazlar nedeni ile %20 oranında relapslar görülür. [94] PET-BT ile uzak metastazların araştırılması, her akciğer kanseri olgusunda mutlaka yapılması gereken bir tanısal görüntüleme yöntemidir. Özellikle kemik, adrenal ve karaciğer metastazlarını göstermede PET-BT diğer konvansiyonel yöntemlere göre daha başarılıdır.

Metastaz taraması açısından PET-BT'nin en az güvenilir olduğu bölge beyindir. Beynin gri korteksinde normalde FDG tutulumu yüksek olduğundan, beyin metastazlarını araştırmak için FDG PET-BT uygun değildir. Beyin metastazı araştırması için kontrastlı MRG incelemesi daha uygun bir görüntüleme yöntemidir.

Sürrenal bez kitlelerinde, BT'nin malign lezyonlardan çok benign lezyonlarda daha yüksek tanı değeri vardır. İlk tanıda %20 oranında adrenal bez metastazı görülebilir. Adrenal bez metastazları hipermetabolik nodül veya kitle şeklinde izlenir. SUVmax değeri ne kadar yüksekse metastaz olasılığı o kadar artar. Sürrenallerde görülen adenomların sıklığı nedeni ile metastazlardan ayrımı önemlidir. PET-BT'de karaciğerden daha yüksek SUV değere sahip sürrenal kitleleri büyük olasılıkla malign kabul edilir. [94] Akciğer kanserli hastalarda tanı

anında %20-30 oranında kemik metastazları mevcuttur. Bu metastazlar genellikle osteolitik metastazlar olarak görülür. PET-BT kemik metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisinden üstündür. PET ile özgüllük %99, duyarlılık %92, kemik sintigrafisi ile özgüllük %50, duyarlılık %92'dir. Kemik metastazları PET-BT'de hipermetabolik odaklar şeklinde kendini gösterir. Kuşkada kalınırsa lezyonun MRG ile korelasyonu önerilir. MRG erken dönem kemik ve kemik iliği metastazlarının saptanmasında PET-BT'den üstündür.

Tüm vücudun taranması yapılması nedeniyle PET-BT görüntüleme karaciğer, kas, ekstratorasik lenf nodu, yumuşak doku, plevra metastazları, ikinci primer tümörler ve senkron akciğer tümörlerini de saptamak mümkündür.

### **3- GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamıza Şubat 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda endobronşial ultrasonografi (EBUS) ile transbronşial iğne aspirasyon (TBİA) biyopsisi yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmamız, gözleme dayalı, kontrolsüz, açık uçlu, prospektif olarak yapılmıştır.

Tez projesi için gerekli "Etik Kurul Onayı" Pamukkale Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınmıştır. Tüm hastalardan işlem öncesinde girişimsel işlemle ilgili ayrıntılı bilgi veren ve işlemi kabul ettiklerine dair "Bilgilendirme ve Onam Formu" ve verilerin çalışmada kullanılmasını kabul ettiklerine dair "Gönüllü Olur Formu" alınmıştır.

#### **3.1 Hasta Grubu**

Şubat 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Bölümünde herhangi bir nedenden dolayı (akciğer kanseri, lenfoma, sarkoidozis...) tetkik edilen, pozitron emisyon tomografide (PET-BT) mediastinal veya hiler lenf nodlarında büyüme olan veya mediastinal kitle saptanan 103 hasta dahil edildi. Bu hastalara endobronşial ultrasonografi (EBUS) ile transbronşial iğne aspirasyon (TBİA) biyopsisi yapıldı. EBUS

eşliğinde TBİA yapılan hastaların demografik verileri, işlem öncesi yapılan değerlendirmeleri, görüntüleme bulguları ve EBUS işlemi sırasında biyopsi alınan lezyonun özellikleri ve ultrason görüntüleri prospektif olarak kayıt altına alındı.

### **3.2 EBUS İşlemi Öncesi**

- Hasta bilgilendirildi ve onamı alındı.
- Kanama yapacak ilaçlar kesildi.
- Tam kan sayımı, biyokimya, koagülasyon değerleri ölçüldü.
- Akciğer grafisi, elektrokardiyogram (EKG) çekildi.
- Anesteziye uygunluk açısından preop değerlendirme yapıldı.
- Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) ile görüntüleme yapıldı.
- İşlemden 6 saat öncesinde gıda alımı kesildi.

### **3.3 Çalışmaya Dahil Olma Ölçütleri**

- Hastanın bilgilendirilmiş olması ve onay verecek durumda olması
- Hastanın genel anestezi/derin sedasyon alması için kontrendikasyon olmaması
- PET/BT tetkikinde en azından bir adet lenf nodu tutulumunun (SUVmax değerinin 2,5 ve üzerinde) olması
- Mediastinal lenf nodlarının etiolojisinin araştırılması amacıyla (akciğer kanseri, ekstrapulmoner metastaz, lenfoma, tüberküloz, sarkoidoz gibi) EBUS eşliğinde TBİA planlanması

### **3.4 Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

- Hastanın imza veremeyecek durumda bilinç bozukluğu olması
- Hastanın işlemi kabul etmemesi
- Hastanın anestezi almaya uygun olmaması
- Kontrol edilemeyen koagülopati veya kanama diatezinin olması
- Kontrol edilemeyen konjestif kalp yetmezliği
- Kontrol edilemeyen angina, ciddi aritmi varlığı
- Son 6 ayda geçirilmiş myokard enfarktüsü
- Son 6 ayda geçirilmiş serebrovasküler olay

### **3.5 İncelemeler**

- Anemnez
- Fizik muayene
- Tam kan sayımı, biyokimya, koagülasyon parametreleri
- Akciğer grafisi, EKG
- PET/BT
- Alınan aspirasyon biyopsilerinin patolojik değerlendirmesi

### **3.6 Kullanılan Endobronşial Ultrasonografi**

Çalışmamızda konveks prob EBUS kullanılmıştır. Funion Fujifilm EB-530US Konveks Ultrason Bronkoskop EBUS cihazı ile SU-1 Ultrasound Processor cihazı kullanılmıştır.

### **3.7 Aspirasyon İğnesi**

Çalışmamızda aspirasyon biyopsi iğnesi olarak COOK ECHO-HD-22-EBUS-O-C ultrasonik biyopsi iğnesi seçilmiştir. Her hasta için tek kullanımlık, proksimal aspirasyon mekanizmasıyla fleksibl katater içinde bulunan, 22 gauge iğne içeren aspirasyon biyopsi seti kullanılmıştır.

### **3.8 Hastanın İşleme Hazırlanması ve İşlemin Uygulanışı**

Hastalar işlem öncesinde gerekli kan tetkikleri, akciğer grafisi ve EKG ile anesteziye uygunluk açısından değerlendirildi. Uygun hastalara ameliyathane şartlarında lidokain ile lokal anestezi ve metaklopramid, midazolam, propofol, fentanil tedavileri kullanılarak premedikasyon ve derin sedasyon sağlandı. Sedasyon uygulandıktan sonra ağız içerisine ağızlık yerleştirildi. EBUS'un bronkoskopu ile glottik aralıktan trakeabronşial sisteme girilip bronkoskopik görüntüyle uygun alanlar belirlendi. İnceleme yapılacak alana gelindiğinde ultrason probunun duvara yaslanması ve görüntü alması sağlandı. İşlem esnasında gerekli olması halinde balon steril serum fizyolojik ile şişirilerek ultrasonik görüntünün netleşmesi sağlandı. İşlem sırasında lezyon çapı ölçülüp lokalizasyonu kaydedildi. Biyopsi öncesi

bronkoskopun ucu düzleştirilip iğnenin kılıfı görünecek şekilde dışarı çıkartıldı. İğnenin uzunluk ayarı yapıldı ve interkartilaj boşluktan lezyon içerisine girildi. Bu sırada iğnenin lezyon içerisinde olduğundan emin olmak için iğnenin içindeki stile lezyonun içinde ileri itilip yeri tespit edildikten sonra çıkarıldı. Daha sonra iğnenin arkasına negatif basınç uygulayan bir enjektör yerleştirildi. İğne ileri geri hareket ettirilirken uygulanan negatif basınç ile aspirasyon biyopsisi alındı. Görüntülenen ve biyopsi alınan lezyonun fotoğrafı çekilerek işlem raporuna eklendi. İşlem sırasında gerektiğinde doppler modu kullanılarak vasküler yapılar ve lezyonun vaskülarizasyon özellikleri değerlendirildi.

İşlem sırasında her hasta için 22 gauge iğnesi olan tek kullanımlık bir set kullanıldı. Aynı hastada birden fazla istasyondan örnekleme yapılacağı durumlarda aynı iğne kullanılacağı için uygulama sırasına dikkat edildi. Lezyonların yerleşimine göre her hasta için ayrı bir değerlendirme yapılarak N3, N2, N1 sırası ile örnekleme yapıldı.

Aspirasyon biyopsisi ile alınan örnekler çalışacak olan patoloji birimince uygun görülen solüsyon (red solüsyonu) içerisine koyuldu. Alınan dokunun fikse edilmesi sağlanıp hücre bloğu yapılarak çalışılmak üzere patolojik değerlendirme için hazırlandı. Tüberkülozun ön planda düşünüldüğü veya granülomatöz hastalık ayırıcı tanısı için işlem yapılan olgularda alınan doku örneklerinin bir kısmı kültür için steril serum fizyolojik içinde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

### **3.9 İstatiksel analiz**

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (en küçük - en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann

Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Yöntem performanslarının incelenmesinde ROC analizi yöntemi kullanılmıştır. ROC analizi sonucunda en uygun kesim noktasının belirlenmesinde Youden Index değeri kullanılmıştır. Youden Index, duyarlılık ve seçicilik değerlerinin toplamından 1 değerinin çıkarılmasıyla elde edilir. En yüksek Youden Index değeri, kestirim gücü en yüksek olan kesim noktasını göstermektedir. Youden Index değerlerinden elde edilen en uygun kesim noktaları ile yapılan incelemeler sonucunda ise Duyarlılık, Seçicilik değerleri elde edilerek performans sonuçları incelenmiştir.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### **4- BULGULAR**

##### **4.1 Hasta Grubu ve Demografik Özellikler**

Çalışmamıza Şubat 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Bölümünde herhangi bir nedenden dolayı (akciğer kanseri, lenfoma, sarkoidozis...) tetkik edilen, PET-BT'de mediastinal veya hiler lenf nodlarında büyüme olan ya da mediastinal veya mediastene yakın kitle saptanan 103 hasta dahil edildi. Bu hastalara EBUS ile TBİA yapıldı. EBUS-TBİA yapılan hastaların demografik verileri, işlem öncesi yapılan değerlendirmeleri, görüntüleme bulguları ve EBUS işlemi sırasında biyopsi alınan lezyonun özellikleri ve ultrason görüntüleri prospektif olarak kayıt altına alındı.

Çalışmamıza katılanların 74'ü (%71,8) erkek, 29'u (%28,2) kadın hastalardır. Yaş ortalaması  $61,85 \pm 10,8$  (32-89) olarak değerlendirilmiştir. Kadın hasta grubunda yaş ortalaması  $61,79 \pm 11,69$  (38-89) erkek hasta grubunda yaş ortalaması  $60,48 \pm 10,59$  (32-80) olarak değerlendirilmiştir.

Akciğer kanseri etiyolojisinde en önemli etkenlerden biri olan sigara öyküsü değerlendirildiğinde tüm hastalar göz önünde bulundurulduğunda sigara içme öyküsü

ortalama 28,8 paket/yıl olarak değerlendirildi. Tüm hastalar içinde sigara içme sıklığı %66 (68 hasta) olarak değerlendirildi. 35 hasta (%34) ise hiç sigara içmemişti.

Kadın hasta grubunda sigara öyküsü ortalama 1,1 paket/yıl olarak değerlendirildi. Ancak dikkat edilmesi gereken husus olarak kadın hasta grubunda 29 kişide sadece 2 hastada (%6,9) sigara öyküsü vardı. 27 kişi (%93,1) hiç sigara içmemişti. Bir hastanın 30 paket/yıl, bir hastanın ise 2 paket/yıl sigara öyküsü vardı. Erkek hasta grubunda ise sigara içme oranı daha yüksekti. 66 hastada (%89,2) sigara öyküsü vardı, sigara içmemiş olan ise 8 hasta (%10,8) vardı. Sigara kullanım öyküsü erkek hasta grubunda ortalama 39,5 paket/yıl olarak değerlendirildi. Erkek hasta grubunda sigara içme oranının belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlemlendi. (Tablo 8)

<b>Tablo 8.</b> Hasta Grubuna Ait Demografik Özellikler			
	Hasta sayısı	Yaş ortalaması (yıl)	Sigara Öyküsü (ortalama paket/yıl)
Kadın	29 (%28,2)	61,79±11,69	1,1±5,5
		62 (38-89)	0 (0-30)
Erkek	74 (%71,8)	60,48±10,59	39,5±29,1
		61 (32-80)	40 (0-120)
Toplam	103 (%100)	61,85±10,8	28,68±30,3
		61 (32-89)	20 (0-120)

#### 4.2 EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodu ve Kitlelerin Özellikleri

Çalışmamıza katılan 103 hastada, toplamda 140 lenf nodu istasyonundan ve 27 kitleden EBUS eşliğinde TBİA ile örnekleme yapıldı. EBUS-TBİA yapılan tüm lenf nodları ve kitlelerin özellikleri detaylı olarak değerlendirilmiş ve gruplanmıştır. Bu lezyonların yerleşim yerleri, PET-BT'de ve EBUS işlemi sırasında ölçülen boyutları, PET-BT'deki



SUVmax tutulumları, patolojik tanıları ve bu bulgular arasındaki ilişkiler ayrı ayrı gruplar halinde incelenerek değerlendirilmiştir. (Tablo 9-29)

<b>Tablo 9. EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodları İle İlgili Özellikler</b>	
Lenf Nodu Sayısı (n)	140
Lenf Nodu İstasyonları (2R/4R/4L/7/10R/10L/11R/11L), n	6/35/6/41/22/16/8/6
Lenf Nodu Boyutu (PET-BT ölçümü), mm	21,95±12,74
Lenf Nodu Boyutu (EBUS ölçümü), mm	18,79±6,70
Lenf Nodlarının PET-BT’de ölçülen SUVmax Değeri	6,28±3,45
Lenf Nodlarının Patoloji Sonuçları (n)	
Küçük Hücreli Karsinom	14
Adenokarsinom	13
Skvamöz Hücreli Karsinom	4
Küçük Hücreli Dışı Karsinom (NOS)	2
Malignite Kuşkulu Sitoloji*	3
Diğer**	3
Malignite Negatif Sitoloji	94
Granulomatöz İnflamasyon	7
<p>* Bir hastada bronkoskopik biyopsi sonucu skuamöz hücreli karsinom saptanmıştır. 2 hastaya mediastinoskopi yapılmıştır. 1 hastada malign epitelyal tümör metastazı saptanmış ve primer odak olarak akciğer kabul edilmiştir. Daha önce lenfoma öyküsü olan 1 hastanın mediastinoskopi sonrası patoloji sonucu reaktif lenf nodları ve masif sinüs histiositozis olarak değerlendirilmiştir. Bu hastada PET-BT’de lezyonda boyut artışı da görülmesi nedeniyle lenfoma tutulumu olarak değerlendirilmiştir.</p> <p>**Bir hastada aynı kişiden yapılan iki farklı lenf nodu biyopsi sonucu da meme karsinomu metastazı olarak değerlendirilmiştir. Başka bir hastada ise bir lenf nodundan yapılan biyopsi sonucu pankreatikobiliyer sistem kökenli karsinom metastazı olarak değerlendirilmiştir.</p>	

<b>Tablo 10. EBUS-TBİA Yapılan Kitleler İle İlgili Özellikler</b>	
Lezyon Sayısı (n)	27
Yerleşim Yeri (Paratrakeal/Hiler/Üst Lob/Alt Lob), n	12/7/5/3
Lezyon Boyutu (PET-BT ölçümü), mm	53,77±18,61
Lezyon Boyutu (EBUS ölçümü), mm	30,29±6,94
Lezyonların PET-BT’de ölçülen SUVmax Değeri	12,64±6,75
Lezyonların Patoloji Sonuçları (n)	
Küçük Hücreli Karsinom	5
Adenokarsinom	5
Skvamöz Hücreli Karsinom	1
Küçük Hücreli Dışı Karsinom (NOS)	1
Malign Sitoloji*	1
Malignite Açısından Kuşkulu Sitoloji**	2
Malignite Negatif Sitoloji	12
*Bir hasta bronkoskopik biyopsi ile diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı almıştır.	
**Bir hasta transtorasik akciğer biyopsisi, bir hasta da lobektomi ile olmak üzere iki hasta da adenokarsinom olarak değerlendirilmiştir.	

### 4.3 EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodu ve Kitlelerin Yerleşim Özellikleri

EBUS-TBİA yöntemi ile biyopsi yapılan lenf nodlarının PET-BT’deki yerleşimleri göz önüne alındığında 71 (%50,7) lenf nodunun sağ hemitoraksta (2R-4R-10R-11R istasyonları) yer aldığı, 28 (%20) lenf nodunun sol hemitoraksta (4L-10L-11L istasyonları) yer aldığı saptanmıştır. 41 (29,3) lenf nodunun ise subkarinal alanda (7 nolu istasyon) yer aldığı tespit edilmiştir. (Tablo 11)

Lenf nodlarının istasyonlara göre dağılım sıklığı değerlendirildiğinde, 41 (%29,3) lenf nodunun alt paratrakeal alanda (4R ve 4L istasyonları), 41 (%29,3) lenf nodunun subkarinal alanda (7 numaralı istasyon) yer aldığı görülmüştür. 38 (%27,1) lenf nodu hiler bölgede (10R

ve 10L istasyonları), 14 (%10) lenf nodu interlober alanda (11R ve 11L istasyonları) yer almaktadır. 6 (%4,3) lenf nodunun ise üst paratrakeal alanda (2R istasyonu) yer aldığı görülmüştür. (Tablo 12-13)

<b>Tablo 11. Lenf Nodlarının Yerleşim Özellikleri</b>		
Lokalizasyon	Sayı (n)	Sıklık (%)
Sağ hemitoraks (2R-4R-10R-11R istasyonları)	71	50,7
Sol hemitoraks (4L-10L-11L istasyonları)	28	20
Subkarinal alan (7 nolu istasyon)	41	29,3
Toplam	140	100

<b>Tablo 12. Lenf Nodlarının İstasyonlara Göre Dağılımı</b>		
Lokalizasyon	Sayı (n)	Sıklık (%)
Üst Paratrakeal (2R)	6	4,3
Alt Paratrakeal (4Rve 4L)	41	29,3
Subkarinal (7)	41	29,3
Hiler (10R ve 10L)	38	27,1
İnterlober (11R ve 11L)	14	10
Toplam	140	100

<b>Tablo 13.</b> Lenf Nodlarının Her Bir İstasyona Göre Dağılımı		
Lokalizasyon	Sayı (n)	Sıklık (%)
Sağ Üst Paratrakeal (2R)	6	4,3
Sağ Alt Paratrakeal (4R)	35	25
Sol Alt Paratrakeal (4L)	6	4,3
Subkarinal (7)	41	29,3
Sağ Hiler (10R)	22	15,7
Sol Hiler (10L)	16	11,4
Sağ İnterlobar (11R)	8	5,7
Sol interlobar (11L)	6	4,3
Toplam	140	100

Biyopsi yapılan kitlelerin yerleşim yerleri değerlendirildiğinde toplamda işlem yapılan 27 kitleden 12'sinin (%44,4) paratrakeal alanda olduğu, 7 kitlenin (%25,9) hiler bölgede yerleşim gösterdiği, 5 kitlenin (%18,5) üst lob içerisinde, 3 kitlenin (%11,1) ise alt lob içerisinde yer aldığı gözlenmiştir. (Tablo 14)

<b>Tablo 14.</b> Biyopsi Yapılan Kitlelerin Yerleşim Yerlerine Göre Dağılımı		
Lokalizasyon	Sayı (n)	Sıklık (%)
Paratrakeal	12	44,4
Hiler	7	25,9
Üst Lob	5	18,5
Alt Lob	3	11,1
Toplam	27	100

#### 4.4 EBUS-TBİA Yapılan Lezyonların PET-BT FDG tutulum özellikleri

İnceleme yapılan lenf nodu ve kitlelerin (n=167) PET-BT’de ölçülen SUVmax değerlerine bakıldığında ortalama SUVmax  $7,31\pm 4,75$  (1,50-34,00) olarak ölçüldüğü görülmüştür.

Lenf nodlarının (n=140) ortalama SUVmax değeri  $6,28\pm 3,45$  (1,50-19,00) olarak değerlendirilmiştir. Biyopsi yapılan kitlelerin (n=27) ortalama SUVmax değeri ise  $12,64\pm 6,75$  (5,44-34,00) olarak değerlendirilmiştir. Buna göre biyopsi yapılan kitlelerde PET-BT’de SUV-max değerinin lenf nodlarına göre belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. (p=0,0001)

Lenf nodlarının istasyonlara göre PET-BT’de FDG tutulumları ve SUVmax değerleri incelendiğinde üst paratrakeal lenf nodu istasyonunda (2R) ortalama SUVmax değeri  $5,11\pm 2,77$  (1,50-9,29), alt paratrakeal lenf nodu istasyonlarında (4Rve 4L) ortalama SUVmax değeri  $6,35\pm 3,43$  (1,80-15,00) olarak hesaplanmıştır. Subkarinal lenf nodu istasyonunda (7) ortalama SUVmax değeri  $6,76\pm 3,95$  (1,50-19,00), hiler lenf nodu istasyonlarında (10R ve 10L) ortalama SUVmax değeri  $6,52\pm 3,31$  (2,00-14,00) olarak tespit edilmiştir. İnterlobar lenf nodu istasyonlarında ise (11R ve 11L) ortalama SUVmax değeri  $4,50\pm 1,89$  (2,25-8,00) olarak hesaplanmıştır. (Tablo 15) İstasyonlara göre ortalama SUVmax değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Lenf Nodu İstasyonları	SUVmax Değeri
Üst Paratrakeal (2R)	$5,11\pm 2,77$
Alt Paratrakeal (4Rve 4L)	$6,35\pm 3,43$
Subkarinal (7)	$6,76\pm 3,95$
Hiler (10R ve 10L)	$6,52\pm 3,31$
İnterlobar (11R ve 11L)	$4,50\pm 1,89$

#### 4.5 EBUS-TBİA Yapılan Lezyonların PET-BT ve EBUS ile Boyut Değerlendirmesi

Biyopsi ile değerlendirme yapılan lezyonların PET-BT'deki boyutları incelendiğinde tüm lezyonlarda ortalama büyüklüğün  $27,1\pm 18$  mm (6,70-100 mm) olduğu görülmüştür. Bu lezyonların EBUS işlemi sırasında ölçülen büyüklükleri ise ortalama  $20,65\pm 7,95$  mm (8-43 mm) olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 16) Buna göre lezyonların PET-BT'de değerlendirilen boyutlarının anlamlı oranda EBUS ile ölçülen boyutlarından büyük görülmektedir. (p=0,0001)

<b>Tablo 16.</b> Lezyonların PET-BT Boyutu İle EBUS Çap Ortalamaları		
	Boyut (mm)	Lezyon Sayısı
PET-BT Boyutu	$27,10\pm 18,10$	167 (% 100)
EBUS Çapı	$20,65\pm 7,95$	167 (% 100)

Ayrıca kitleler dahil edilmeksizin sadece inceleme yapılan lenf nodları (n=140) göz önünde bulundurularak ortalama boyutlar değerlendirildiğinde lenf nodlarının PET-BT'de ölçülen boyutları ortalama  $21,95\pm 12,74$  (6,7-90) olarak hesaplanmıştır. Lenf nodlarının EBUS işlemi sırasında ölçülen boyutlarının ortalaması ise  $18,79\pm 6,70$  (8-40) olarak değerlendirilmiştir. Lezyonların genelinde olduğu gibi lenf nodları için de PET-BT ile ölçülen boyutlarının EBUS ile ölçülen boyutlarından büyük olduğu görülmektedir. (p=0,0001)

#### 4.6 EBUS-TBİA İşlemi Sırasında Yapılan Biyopsi Sayıları

Biyopsi yapılan lenf nodları ve kitlelerde örneklenen her alan için istisnai durumlar haricinde en az 3 kez iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. Her bir lezyon için örnekleme sayısı değerlendirildiğinde 90 (%53,9) lezyona 3 kez, 40 (%24) lezyona 4 kez, 18 (%10,8) lezyona 2 kez iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. 14 (%8,4) lezyona 5 kez, 2 (%1,2)

lezyona 6 kez, 2 (%1,2) lezyona 7 kez, 1 (%0,6) lezyona 1 kez iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır.

Doğru bir patolojik değerlendirme yapılabilmesi adına yeterli biyopsi materyali elde edilebilmesi için, rehberlerde işlem sırasında en az 3 kez aspirasyon biyopsi materyali alınması önerilmektedir.[1] İşlemlerimiz sırasında yeterli ve doğru materyale ulaşmak için bu konuya çok özen gösterilmiştir. Biyopsi yapılan lezyonun küçük olduğu veya yerleşimi nedeniyle örnekleme yapmanın çok güç olduğu ya da işlem sırasında saturasyon düşüklüğü gibi hasta yararını gözeterek işlemi sonlandırmak zorunda kaldığımız birkaç durum haricinde hastalarımızın büyük çoğunluğuna her lezyon için 3 veya daha fazla iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır.

#### **4.7 Patolojide Benign/Malign Sonuç Oranları ve Benign/Malign Lezyonların Alt Grup Özellikleri**

Çalışmamıza dahil edilen 103 hastada, toplamda 140 lenf nodu ve 27 kitleden olmak üzere toplam 167 lezyondan biyopsi yapılmıştır. Biyopsi yapılan 167 lezyonun patoloji sonuçları incelendiğinde toplam 54 adet (%32,3) lezyonun malign, 113 adet (%67,7) lezyonun ise benign olarak değerlendirildiği görülmüştür.

##### **4.7.1 EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında Patoloji Sonuçları ve Alt Grup Değerlendirmesi**

Çalışmamızda toplam 140 lenf nodu EBUS-TBİA ile örneklenmiştir. Biyopsi yapılan lezyonlar içerisinde 39 (%27,8) lenf noduna EBUS-TBİA sonucunda malignite tanısı koyulmuştur. (Tablo 17) Geri kalan 101 lenf nodu (%72,2) patolojide benign olarak değerlendirilmiştir. 7 lenf nodu (%5) granüloamatöz inflamasyon olarak değerlendirilmiştir. Geri kalan 94 lenf nodu (%67,2) malignite negatif sitoloji olarak değerlendirilmiştir. Malignite negatif izlenen lenf nodlarının ayrıntılı değerlendirmesi yapılmıştır. (Tablo 18-19-20-21)

#### 4.7.1.1 Malignite Saptanan Lezyonlarda Alt Grup Dağılımı

Biyopsi yapılan toplamda 140 lenf nodunun patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 39 (%27,8) lenf noduna EBUS-TBİA sonucunda malignite tanısı koyulmuştur. Bu lenf nodlarının 14'ü (%10) küçük hücreli karsinom, 13'ü (%9,3) adenokarsinom, 4'ü (%2,9) skuamöz hücreli karsinom, 2'si (%1,4) akciğerin küçük hücreli dışı karsinomu (NOS) olarak değerlendirilmiştir. Bir hastadan alınan 2 farklı lenf nodu biyopsisinin sonuçları meme karsinomu metastazı olarak değerlendirilmiştir. Başka bir hastada ise lenf nodu biyopsi sonucu pankreatikobiliyer sistem kökenli karsinom metastazı olarak değerlendirilmiştir.

EBUS-TBİA ile alınan örneklerin patoloji sonucu 3 hastada malignite kuşkulu sitoloji olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan birinin eş zamanlı bronkoskopik biyopsi sonucu skuamöz hücreli karsinom saptanmıştır. 2 hastaya mediastinoskopi yapılmıştır. Mediastinoskopi yapılan 1 hastada patoloji sonucu malign epitelyal tümör metastazı olarak yorumlanmıştır ve primer odak olarak akciğer kabul edilmiştir. Daha önce lenfoma öyküsü olan 1 hastanın mediastinoskopi sonrası patoloji sonucu reaktif lenf nodları ve masif sinüs histiositozis olarak değerlendirilmiştir. Bu hastada PET-BT'de lezyonda boyut artışı da görülmesi nedeniyle lenfoma tutulumu olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 17)



<b>Tablo 17. EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında Malign Patoloji Sonuçlarının Dağılımı</b>		
Patoloji	Lezyon sayısı (n)	Sıklık (%)
Küçük Hücreli Karsinom	14	10
Adenokarsinom	13	9,3
Skvamöz Hücreli Karsinom	4	2,9
Küçük Hücreli Dışı Karsinom (NOS)	2	1,4
Malignite Kuşkulu Sitoloji*	3	2,1
Diğer**	3	2,1
<b>Toplam</b>	<b>39</b>	<b>27,8</b>

\*Bir hastada bronkoskopik biyopsi sonucu skuamöz hücreli karsinom saptanmıştır. 2 hastaya mediastinoskopi yapılmıştır. 1 hastada malign epitelyal tümör metastazı saptanmış ve primer odak olarak akciğer kabul edilmiştir. Daha önce lenfoma öyküsü olan 1 hastanın mediastinoskopi sonrası patoloji sonucu reaktif lenf nodları ve masif sinüs histiositozis olarak değerlendirilmiştir. Bu hastada PET-BT'de lezyonda boyut artışı da görülmesi nedeniyle lenfoma tutulumu olarak değerlendirilmiştir.

\*\*Bir hastada aynı kişiden yapılan iki farklı lenf nodu biyopsi sonucu da meme karsinomu metastazı olarak değerlendirilmiştir. Başka bir hastada ise bir lenf nodundan yapılan biyopsi sonucu pankreatikobiliyer sistem kökenli karsinom metastazı olarak değerlendirilmiştir.

#### 4.7.1.2 Malignite Negatif Olarak Değerlendirilen Lezyonlarda Alt Grup Dağılımı

Toplamda 140 lenf nodundan biyopsi yapılan çalışmamızda EBUS-TBİA sonucunda toplamda 101 lenf nodu (%72,2) patolojide benign olarak değerlendirilmiştir. 7 lenf nodu (%5) granülomatöz inflamasyon olarak değerlendirilmiştir. Geri kalan 94 lenf nodu (%67,2) malignite negatif sitoloji olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 18)

<b>Tablo 18. EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında Benign Patoloji Sonuçlarının Dağılımı</b>		
Patoloji	Lezyon sayısı (n)	Sıklık (%)
Malignite Negatif Sitoloji	94	67,2
Granulomatöz İnflamasyon	7	5
<b>Toplam</b>	<b>101</b>	<b>72,2</b>

EBUS-TBİA sonucu malignite negatif olarak değerlendirilen 5 hastada 5 lenf nodu, aynı hastaların eş zamanlı olarak EBUS-TBİA ile örneklenen diğer lenf nodu istasyonlarından veya kitleden malignite saptanmış olması ve bu odaklarda da PET-BT'de yüksek FDG tutulumu olması nedeniyle malign kabul edildi. (Tablo 19)

EBUS-TBİA ile eş zamanlı olarak yapılan bronkoskopik biyopsi (3 hasta) ve transtorasik biyopsi (1 hasta) sonucunda 4 hastada malignite saptandı (1 hasta adenokarsinom, 1 hasta skuamöz hücreli karsinom, 1 hasta küçük hücreli dışı karsinom (NOS), 1 hasta adenoskuamöz karsinom). Bu hastalarda EBUS-TBİA sonucu malignite negatif sitoloji olarak değerlendirilen 6 lenf nodu için ileri işlem düşünülmedi. Malignite tanısı alan hastalara uygun tedavi protokolü başlandı. (Tablo 19)

7 hastada EBUS-TBİA sonucu malignite negatif olarak değerlendirilen 9 lenf nodu, bu hastaların daha önce bilinen malignite tanısı (2 hastada akciğer skuamöz hücreli karsinomu, 2 hastada meme karsinomu, 2 hastada over karsinomu, 1 hastada cilt skuamöz hücreli karsinomu) olması nedeniyle malign kabul edilerek bu hastalar için kemoterapiye devam edildi. (Tablo 19)

EBUS-TBİA sonucunda benign olarak değerlendirilen 3 hastada 4 lenf nodu tüberküloz tutulumu kabul edildi. Bu hastaların ikisinde daha önce başka odaktan tüberküloz lenfadenit tanısı vardı. Bir hastanın da EBUS ile alınan biyopsi materyalinde m. tuberculosis üremesi oldu. Bu hastalara tüberküloz tedavisi verildi. (Tablo 19)

EBUS-TBİA sonucu malignite negatif olan ve lenf nodlarının PET-BT'de küçük boyutlu ve düşük FDG tutulumlu olması nedeniyle 2 hastada 3 lenf nodu konsey kararı ile benign kabul edildi ve ileri inceleme planlanmadı. (Tablo 19)

EBUS-TBİA ile benign olarak değerlendirilen ve ileri cerrahi işlem yapılmayan 11 hastada 16 lenf nodunun toraks BT takibine alınarak izlenmesi planlandı. 9 hastada 14 lenf nodu en az 6 aylık toraks BT takibinde stabil olarak izlendi veya boyutlarında küçülme

izlendi. Bu lenf nodlarının BT ile takibine devam edilmesi planlandı. 2 hastanın kontrol değerlendirme için gelmemesi nedeniyle bu 2 hastada izlenmesi planlanan 2 lenf nodu kontrol görüntüleme ile değerlendirilemedi. (Tablo 19)

EBUS-TBİA sonucunda malignite negatif olarak değerlendirilen lenf nodları içerisinde toplamda 20 hastada 34 lenf nodu ileri cerrahi işlem ile değerlendirilmiştir. (Tablo 20) Ayrıca EBUS-TBİA sonucu patolojide malignite negatif olarak değerlendirilen 17 lenf nodu için 10 hastaya ileri inceleme yapılması önerildi. Ancak bu hastaların işlem yapılmasını kabul etmemesi nedeniyle bu lenf nodları için cerrahi biyopsi ile tanısal değerlendirme yapılamadı. 1 hastada ise eksitus olduğu için bu hastada ileri inceleme ile değerlendirilmesi planlanan 2 lenf nodu değerlendirilemedi. (Tablo 19)

<b>Tablo 19.</b> EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında Malignite Negatif Saptanan Lezyonların İleri İnceleme/Takip/Konsey Değerlendirme Durumları		
	Lenf nodu sayısı (n)	Sıklık (%)
Cerrahi biyopsi yapılan (Tablo 20)	34	36,2
Eş zamanlı başka odaktan EBUS ile malignite tanısı alan	5	5,3
Eş zamanlı bronkoskopik biyopsi veya PTAB ile tanı alan	6	6,4
Başka odakta malignite tanısı nedeniyle malign kabul edilen	9	9,6
Cerrahi biyopsi önerilip yapılamayan	17	18,1
Toraks BT takibine alınan	16	17
Tüberküloz olarak değerlendirilen	4	4,2
Benign kabul edilen	3	3,2
Toplam	94	100

EBUS-TBİA sonucunda malignite negatif olarak değerlendirilen lenf nodları içerisinde toplamda 20 hastada 34 lenf nodu ileri cerrahi işlem ile değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 17'sine mediastinoskopi, 4 hastada video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) ile lobektomi/rezeksiyon/lenf nodu eksizyonu yapılmıştır. (1 hastaya önce mediastinoskopi ardından VATS yapılmıştır) (Tablo 20)

8 hastada 19 lenf nodu ileri inceleme (hepsi mediastinoskopi) sonucunda kronik granüloamatöz inflamasyon olarak değerlendirildi. Bu hastalarda klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular da göz önünde bulundurularak 5 hastaya sarkoidoz, 3 hastaya tüberküloz tanısı koyuldu. (Tablo 20)

İleri inceleme yapılan hastalardan 4'ünde 6 lenf nodu patoloji sonucunda lenfoma olarak değerlendirildi. 2 hastada nodüler sklerozan tip hodgkin lenfoma, 1 hastada mikst selüler tip hodgkin lenfoma, 1 hastada diffüz büyük B-hücreli lenfoma saptandı. Lenfoma tanısı alan hastalardan 2'si VATS ile 2'si mediastinoskopi ile tanı almıştır. (Tablo 20)

VATS ile lenf nodu rezeksiyonu yapılan 1 hastada tanıya ulaşamadı. Ancak bu hastanın BT takibinde progresyon olması ve daha önce bilinen akciğer adenokarsinom tanısı olması nedeniyle daha önce EBUS-TBİA sonucunda benign olarak değerlendirilen 1 adet lenf nodu malign kabul edilerek kemoterapiye devam edilmiştir. (Tablo 20)

Mediastinoskopi yapılan ve patoloji sonucu tüm odaklarda reaktif lenf nodları saptandığı şeklinde değerlendirilen 1 hastaya mediastinoskopiden sonra VATS ile lenf nodu diseksiyonu ve akciğer rezeksiyonu yapıldı. Patolojide küçük bir odakta (0,4 cm) nöroendokrin hücrelerden oluşan proliferasyon indeksi düşük hücre kümeleri izlendiği şeklinde değerlendirilen hasta için rebiyopsi yapılması planlandı.

Daha önce EBUS-TBİA ile benign olarak değerlendirilen 2 hastada 2 lenf nodunda mediastinoskopi sonrası patoloji sonucunda antrakozis bulguları içeren lenf nodları olarak değerlendirildi. Bu hastalardan biri BT takibine alındı. Ancak hasta gelmediği için kontrol

toraks BT ile değerlendirilemedi. Bir hastanın ise daha önce prostat adenokarsinomu ve akciğerin büyük hücreli karsinomu tanısı olması nedeniyle kemoterapisine devam edildi.

Başka bir hastada daha önce EBUS-TBİA sonucunda benign olarak değerlendirilen 1 lenf nodu mediastinoskopi sonrası malign epitelyal tümör metastazı olarak değerlendirildi ve primer odak olarak akciğer malignitesi düşünüldü. Bir hastada ise daha önce EBUS-TBİA ile malignite negatif olarak değerlendirilen 1 lenf nodu mediastinoskopi sonrası reaktif lenf nodu olarak raporlandı ancak eş zamanlı olarak akciğerdeki kitleden alınan biyopsi sonucu skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirildi. 2 hastada EBUS-TBİA sonucu benign olan 2 lenf nodu mediastinoskopi sonrası reaktif lenf nodları olarak raporlandı ve bu hastalar da klinik radyolojik bulgular ile değerlendirilerek konsey kararı ile BT takibine alındı. (Tablo 20)

Patoloji Sonucu	Lenf Nodu sayısı (n)	Sıklık (%)
Kronik Granulomatöz İnflamasyon	19	55,9
Lenfoma*	6	17,7
Reaktif Lenf Nodları	5	14,7
Antrakozis Bulguları İçeren Lenf Nodları	2	5,9
Malign Epitelyal Tümör Metastazı	1	2,9
Tanısal Olmayan**	1	2,9
<b>Toplam</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

\* Toplamda lenfoma saptanan 4 hastanın tanıları; 2 hasta nodüler sklerozan tip hodgkin lenfoma, 1 hasta mikst selüler tip hodgkin lenfoma, 1 hastada diffüz büyük B-hücreli lenfoma olarak değerlendirilmiştir.

\*\* BT takibinde progresyon olması ve daha önce bilinen akciğer adenokarsinomu tanısı olması nedeniyle malign kabul edilmiştir.

<b>Tablo 21. EBUS-TBİA ile Malignite Negatif Sitoloji Olarak Değerlendirilen Lenf Nodlarının İleri İnceleme veya Takip Sonuçlarına Göre Dağılımı</b>		
Patoloji/ Radyoloji/ Klinik Değerlendirme Sonucu	Sayı (n)	Sıklık (%)
Granümatöz inflamasyon	19	20,2
Reaktif değişiklikler	5	5,3
Antrakozis bulguları	2	2,1
İleri inceleme sonrası malign olarak değerlendirilen lenf nodları*	7	7,5
Eş zamanlı biyopside malignite saptanan veya bilinen malignite tanısı nedeniyle malign kabul edilen lenf nodları**	21	22,3
Toraks BT takibinde stabil izlenmiş ve/veya benign kabul edilmiş lenf nodları	17	18,1
İleri inceleme önerilen ancak yapılamayan lenf nodları	17	18,1
Kontrol görüntüleme yapılamaması nedeniyle değerlendirilemeyen	2	2,1
Tüberküloz kabul edilen lenf nodları	4	4,3
<b>Toplam</b>	<b>94</b>	<b>100</b>
*İleri incelemeler sonucunda toplamda 6 hastada patoloji sonucu lenfoma, 1 hastada ise malign epitelyal tümör metastazı olarak değerlendirilmiştir.		
**Eş zamanlı EBUS/bronkoskopik biyopsi/transtorasik biyopsi ile başka odaktan malignite tanısı alan hastalar, daha önce bilinen malignite tanısı olan hastalar ve cerrahi biyopsi sonucu tanısal olmamasına rağmen progresyon izlenen ve daha önce bilinen malignite tanısı olan bir hasta da bu gruba dahil edilmiştir.		

#### 4.7.2 EBUS-TBİA Yapılan Kitlelerde Patoloji Sonuçları ve Alt Grup Değerlendirmesi

Biyopsi yapılan toplamda 27 kitleden 15'ine (%55,6) EBUS-TBİA sonucunda malignite tanısı koyulmuştur. Patoloji sonucunda bu kitlelerin 5'i (%18,5) küçük hücreli karsinom, 5'i (%18,5) adenokarsinom, 1'i (%3,7) skuamöz hücreli karsinom, 1'i (%3,7) akciğerin küçük hücreli dışı karsinomu (NOS) olarak değerlendirilmiştir. 2'si ise (%7,4) malignite açısından kuşkulu sitoloji, 1'i (%3,7) malign sitoloji olarak değerlendirilmiştir. 12 hastada ise patoloji sonucu malignite negatif sitoloji olarak raporlanmıştır. (Tablo 22)

<b>Tablo 22. EBUS-TBİA Yapılan Kitlelerde Patoloji Sonuçlarının Dağılımı</b>		
Patoloji	Lezyon sayısı (n)	Sıklık (%)
Küçük Hücreli Karsinom	5	18,5
Adenokarsinom	5	18,5
Skvamöz Hücreli Karsinom	1	3,7
Küçük Hücreli Dışı Karsinom (NOS)	1	3,7
Malign Sitoloji*	1	3,7
Malignite Açısından Kuşkulu Sitoloji**	2	7,4
Malignite Negatif Sitoloji	12	44,4
Toplam	27	100
*Bir hastada eş zamanlı yapılan bronkus biyopsi sonucu diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak değerlendirildi. **Bir hastaya mediastinoskopi ve bir hastaya transtorasik akciğer biyopsisi yapıldı. Bu iki hastanın da patoloji sonuçları adenokarsinom olarak değerlendirildi.		

Çalışmamızda toplamda 103 hastada 140 lenf nodu ve 27 kitleden EBUS-TBİA ile biyopsi yapılmıştır. 10 hastada hem kitleden hem de lenf nodundan örnekleme yapılmıştır. Bu 10 hasta içerisinde 4 hastada kitleden alınan biyopsi sonucunda malignite saptanmıştır (2 hastada adenokarsinom, 1 hastada NOS, 1 hastada küçük hücreli karsinom). 6 hastada kitleden alınan EBUS-TBİA sonucu malignite negatif olarak raporlanmıştır. Ancak bu hastalar içerisinde 2 hastada kitle biyopsisi malignite negatif sitoloji olarak raporlansa da lenf nodu biyopsisinde malignite (1 hastada küçük hücreli karsinom ve 1 hastada adenokarsinom) saptanmıştır. Hem kitle hem lenf nodu biyopsi sonucu malignite negatif olarak raporlanan 4 hasta içerisinde 1 hastada görülen lezyonlar cilt skuamöz hücreli karsinom metastazı kabul edilmiş ve kemoterapi devam edilmiştir. 1 hastada VATS yapılmış ve diffüz büyük B hücreli lenfoma saptanmıştır. 1 hastaya mediastinoskopi yapılmış ve sonucunda reaktif lenf nodları

olarak raporlanmıştır. Hastanın takipten çıkması nedeniyle tekrar değerlendirilememiştir. 1 hastada ise ileri inceleme önerilmiş ancak hastanın kabul etmemesi nedeniyle yapılamamıştır.

Sadece kitleden biyopsi yapılan 17 hasta içerisinde 11'i EBUS-TBİA sonucunda malignite tanısı almıştır. EBUS-TBİA sonucu malignite negatif olarak değerlendirilen 6 hasta içerisinde 4 hastada ileri inceleme veya eş zamanlı bronkus biyopsisi sonucunda malignite (3 hastada adenokarsinom, 1 hastada küçük hücreli karsinom) saptanmıştır. 1 hastanın eksitus olması, 1 hastanın da takipten çıkması nedeniyle ileri inceleme yapılamamıştır.

#### 4.7.3 EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında İstasyonlara Göre Malign ve Benign Sonuçların Değerlendirilmesi

EBUS ile biyopsi yapılan lenf nodu istasyonları ve bu istasyonlardan yapılan biyopsilerin sonuçları gruplar halinde değerlendirilmiştir. İstasyonlara göre malign ve benign sonuçlar incelenip her gruba göre malign ve benign sonuçların oranları değerlendirilmiştir.

(Tablo 23)

İstasyon	Benign		Malign	
	Sayı (n)	Sıklık(%)	Sayı (n)	Sıklık(%)
Üst Paratrakeal (2R)	5	83,3	1	16,7
Alt Paratrakeal (4R ve 4L)	26	63,4	15	36,6
Subkarinal (7)	28	68,3	13	31,7
Hiler (10R ve 10L)	29	76,3	9	23,7
İnterlobar (11R ve 11L)	13	92,8	1	7,2

EBUS-TBİA ile biyopsi yapılan hastaların istasyonlara göre benign ve malign sonuçları incelenip lezyon boyutları ve bu lezyonların PET-BT'deki FDG tutulumları ile ilişkisi değerlendirilmiştir.



Alt paratrakeal lenf nodu istasyonunda (4R ve 4L) malign lezyonlarda benign lezyonlara göre hem lezyon boyutu hem SUVmax değeri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. (p=0,046 ve p=0,018)

Subkarinal lenf nodu istasyonunda (7) malign lezyonlarda benign lezyonlara göre lezyon boyutu anlamlı şekilde yüksek saptanmasına rağmen, SUVmax değerine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0,051 ve p=0,102)

Hiler lenf nodu istasyonunda (10R ve 10L) ise malign lezyonlarda benign lezyonlara göre lezyon boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken SUVmax değeri malign lezyonlarda benign lezyonlara göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. (p=0,478 ve p=0,010) (Tablo 24)

<b>Tablo 24.</b> EBUS-TBİA Yapılan Lenf Nodlarında Malignite Durumuna Göre Lezyon Boyutu ve SUVmax Değerlerinin Farklılığını Gösteren P Değerleri						
Lenf Nodu İstasyonu	Lezyon Boyutuna Göre			SUVmax Değerine Göre		
	Malign	Benign	P değeri	Malign	Benign	P değeri
Alt Paratrakeal (4Rve 4L)	31,98±22,47 24,5 (13-90)	20,34±11,56 18 (7,50-70)	0,046	7,60±2,53 7,78 (3,30-12)	5,64±3,71 4,02 (1,80-15)	0,018
Subkarinal (7)	28,26±12,11 28 (15-60)	21±9,46 18,5 (10-47)	0,051	7,43±2,39 7,2 (1,9-11,6)	6,44±4,51 5,42 (1,5-19)	0,102
Hiler (10R ve 10L)	19,65±6,28 20 (10,9-32)	18,23±7,36 18 (6,70-40)	0,478	8,88±3,50 7,5 (4,65-14)	5,78±2,94 4,51 (2-13,03)	0,010

Sağ üst paratrakeal istasyondan (2R) işlem yapılan hasta sayısının az olması nedeniyle bu bölgeden alınan biyopsiler için yeterli bir malignite oranı ile boyut ve FDG tutulumu kıyaslaması yapılamamıştır. Sağ ve sol interlober istasyondan (11R ve 11L) yapılan biyopsi sonuçlarında ise biyopsi yapılan 13 hastanın sadece birinde malignite saptanmış olması

nedeniyle bu alandan yapılan biyopsiler ile ilgili malignite oranı ile boyut ve FDG tutulumu kıyaslaması yapılamamıştır.

#### **4.8 Benign/Malign Sonuçlar ile Demografik Özelliklerin ve Biyopsi Sayısı İlişkisinin Değerlendirmesi**

EBUS-TBİA yapılan toplamda 103 hasta içinde 38 hastaya (%36,9) patoloji sonucunda malignite tanısı koyulmuştur. 65 hastanın (%63,1) ise EBUS-TBİA ile alınan patoloji sonucu benign olarak değerlendirilmiştir.

Kadın ve erkek hasta gruplarında malign ve benign sonuçlar değerlendirildiğinde 29 kişilik kadın hasta grubunda 20 hastada (%20) patoloji sonucunun benign, 9 hastada (%31) ise malign olarak değerlendirildiği görülmüştür. 74 kişilik erkek hasta grubunda ise 45 hastanın (%60,8) patoloji sonucu benign, 29 hastanın (%39,2) sonucu ise malign olarak değerlendirilmiştir. Buna göre biyopsi yapılan hastalardan elde edilen malign ve benign sonuçların oranlarına bakıldığında cinsiyete göre anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Sigara tüketimi öyküsü ile malign ve benign sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sigara öyküsü olan 68 hasta içerisinde 37 hastanın (%54,4) biyopsi sonucunun benign, 31 hastanın (%45,6) patoloji sonucunun malign olarak değerlendirildiği görülmüştür. Hiç sigara içmemiş olan 35 hasta içerisinde 28 hastanın (%80) sonuçlarının benign olduğu, 7 hastanın (%20) ise malignite tanısı aldığı görülmüştür. (Tablo 25) Buna göre sigara öyküsü olan hastalarda malignite oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p=0,011)

<b>Tablo 25. Malign ve Benign Sonuçlar ile Sigara Öyküsü İlişkisi</b>		
	Sigara içme durumu	
	Var	Yok
Benign	37 (% 54,4)	28 (%80)
Malign	31 (%45,6)	7 (%20)
Toplam	68 (%100)	35 (%100)

Biyopsi yapılan lezyonlardan benign olarak değerlendirilenlerde EBUS işlemi sırasında lezyon başına iğne aspirasyon biyopsi sayısı ortalama  $3,23 \pm 0,88$  (1-7) olarak değerlendirilmiştir. Malign lezyonlarda ortalama biyopsi sayısı  $3,66 \pm 0,97$  (2-7) olarak değerlendirilmiştir. Buna göre malign ve benign sonuçlara göre değerlendirildiğinde iki grup arasında yapılan biyopsi sayıları arasında anlamlı farklılık yoktur.

#### **4.9 Benign/Malign Sonuçların Lezyon Boyutu ile FDG Tutulumu Arasındaki İlişki**

Patoloji sonucu benign olarak değerlendirilen lezyonların PET-BT’de ölçülmüş olan boyutlarının ortalaması  $22,73 \pm 14,56$  mm (6,70-82,00 mm) olarak değerlendirilmiştir. Patoloji sonucu malign olarak değerlendirilen lezyonların PET-BT de ölçülen boyutlarının ortalaması ise  $36,24 \pm 21$  mm (10,90-100 mm) değerlendirilmiştir. (Tablo 26)

<b>Tablo 26. Benign ve Malign Lezyonların PET-BT Boyutları</b>		
	PET-BT boyutu (mm)	Lezyon sayısı
Benign	$22,73 \pm 14,56$	113 (%67,7)
Malign	$36,24 \pm 21,00$	54 (%32,3)

Buna göre biyopsi yapılan lezyonlardan patoloji sonucunda malign olarak değerlendirilenlerin PET-BT’de ölçülen boyutlarının, benign olarak değerlendirilen lezyonlara göre anlamlı derecede büyük olduğu tespit edilmiştir. (p=0,0001)

Benign olarak değerlendirilen lezyonların EBUS işlemi sırasında ölçülen çaplarının ortalaması 18,55±6,96 mm (8-38 mm) olarak değerlendirilmiştir. Malign olarak değerlendirilen lezyonların EBUS işlemi sırasında ölçülen çaplarının ortalaması 25,04±8,15 mm (11-43 mm) olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 27)

	EBUS Çapı (mm)	Lezyon Sayısı
Benign	18,55±6,96	113 (%67,7)
Malign	25,04±8,15	54 (%32,3)

Buna göre biyopsi yapılan lezyonlardan patoloji sonucunda malign olarak değerlendirilenlerin EBUS ile ölçülen boyutlarının, benign olarak değerlendirilen lenf nodlarına göre anlamlı derecede büyük olduğu tespit edilmiştir. (p=0,0001)

Bu verilere göre malign lezyonların hem PET-BT’ de ölçülen boyutlarının hem de EBUS işlemi sırasında ölçülen boyutlarının, benign saptanan lezyonlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. (p=0,0001, p=0,0001)

Ayrıca tüm lezyonlar içerisinde kitleler dahil edilmeksizin sadece incelenen lenf nodları (n=140) içerisinde değerlendirme yapıldığında, benign saptanan 101 lenf nodunun (%72) PET-BT’de ölçülen ortalama boyutu 19,19±8,89 mm (6,7-70) olarak hesaplanmıştır. Malignite saptanan 39 (%28) lenf nodunda ise ortalama boyut 29,10±17,69 mm (10,9-90) olarak hesaplanmıştır.

EBUS işlemi sırasında ölçülen boyutlar değerlendirildiğinde ise benign lenf nodlarında (%72, n=101) ortalama boyut  $17,34\pm 6,01$  mm (8-33) olarak hesaplanmıştır. Malign lenf nodlarında (%28, n=39) ise ortalama boyut  $22,55\pm 7,01$  mm (11-40) olarak hesaplanmıştır.

Buna göre sadece lenf nodlarına göre lezyon boyutu ile malign benign olma durumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de malign lenf nodlarının hem PET-BT' de ölçülen boyutlarının hem de EBUS işlemi sırasında ölçülen boyutlarının, benign saptanan lenf nodlarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. ( $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ )

Lezyonların PET-BT'de ölçülen SUVmax değerlerine göz önüne alındığında patoloji sonucunda benign olarak değerlendirilen lezyonların ortalama SUVmax değerinin  $6,37\pm 4,40$  (1,50-29,00) olduğu saptanmıştır. Malign lezyonların ise ortalama SUVmax değerinin  $9,27\pm 4,90$  (1,90-34,00) olduğu saptanmıştır. (Tablo 28)

<b>Tablo 28. Benign ve Malign Lezyonların SUVmax Değerleri</b>		
	SUVmax Değeri	Lezyon Sayısı
Benign	$6,37\pm 4,40$	113 (%67,7)
Malign	$9,27\pm 4,90$	54 (%32,3)

Malign lezyonların PET-BT'de ölçülen SUVmax değeri, benign lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ( $p=0,0001$ ) Buna göre SUVmax değerinin yüksek olmasının malignite ile anlamlı bir ilişkisi olduğu görülmektedir.

Ayrıca kitleler dahil edilmeksizin sadece lenf nodlarında benign ve malign olarak değerlendirilen lezyonlar arasında değerlendirme yapıldığında, EBUS-TBİA sonucu malignite negatif saptanan 101 (%72) lenf nodunun ortalama SUVmax değeri  $5,63\pm 3,57$  (0-19) olarak

hesaplanmıştır. EBUS-TBİA ile malign olarak değerlendirilen 39 (%28) lenf nodunun ortalama SUVmax değeri ise  $7,87 \pm 2,67$  (1,9-14) olarak hesaplanmıştır. Buna göre patoloji sonucu malign olarak değerlendirilen lenf nodlarında, benign olanlara göre PET-BT’de ölçülen SUVmax değeri daha yüksek bulunmuştur. ( $p= 0,0001$ )

#### **4.10 PET-BT SUVmax Cut-Off Değeri ile Özgüllük ve Duyarlılık İlişkisi**

EBUS eşliğinde TBİA yapılan hastalarımızdan elde ettiğimiz malign ve benign gelen sonuçların oranları ile PET-BT’de ölçülen SUVmax değerinin ilişkisini incelediğimizde göz önünde bulundurulması gereken önemli noktalar tespit edilmiştir.

PET-BT’deki SUVmax cut-off değerinin malignite araştırmalarında uyarıcı eşik değeri 2,50 olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda PET-BT’deki SUVmax cut-off değeri 2,54 alındığında duyarlılık %98 olmakla birlikte özgüllük %12 düzeyinde kalmaktadır. Bu değer hasta grubu tanımak için uygun ve yüksek doğruluğu olmakla birlikte benign durumları ayırt etmede son derece yetersizdir.

PET-BT’deki SUVmax cut-off değeri 3,74 alındığında duyarlılık %96 olup, özgüllük ise %30 olarak değerlendirilmiştir. Duyarlılık oranı yüksek olmakla birlikte, benign durumları ayırt etmede bu cut-off değeri de yetersiz kalmaktadır.

PET-BT’deki SUVmax cut-off değeri 4,58 alındığında duyarlılık %92 olup, özgüllük ise %49 olarak değerlendirilmiştir. Duyarlılık oranında minimal bir azalma olmakla birlikte özgüllük oranı artmıştır. PET-BT’deki SUVmax cut-off değeri 5,25 kabul edildiğinde ise duyarlılık %90 olup, özgüllük %52 olarak değerlendirilmiştir.

PET-BT’deki SUVmax cut-off değeri 6,09 alındığında duyarlılık %85 olup, özgüllük ise %60 olarak değerlendirilmiştir. Bu cut-off değeri göz önüne alındığında benign patolojileri ayırt etmede özgüllüğün arttığı görülmekle birlikte duyarlılık azalmaya başlamıştır.

PET-BT'deki SUVmax cut-off değeri 6,89 alındığında duyarlılık %74 olup, özgülük ise %68 olarak değerlendirilmiştir. PET-BT'deki SUVmax cut-off değeri 7,41 alındığında ise duyarlılık %61 olup, özgülük ise %71 olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 29)

<b>Tablo 29. PET-BT'de Ölçülen SUVmax Cut-Off Değerine Göre Duyarlılık ve Özgülük İlişkisi</b>		
SUVmax Cut-Off Değeri	Duyarlılık (%)	Özgülük (%)
2,54	98	12
3,74	96	30
4,58	92	49
5,25	90	52
6,09	85	60
6,89	74	68
7,41	61	71

Bu değerler göz önüne alındığında kabul edilen cut-off değerinin daha yüksek bir değer seçilmesi ile özgülüğün belirgin şekilde arttığı görülmektedir. Ancak yüksek cut-off değerleri kabul edilmesi ile duyarlılık oranlarında düşüş olduğu görülmektedir. Bu durum yüksek cut-off değerleri ile çalışıldığında malignite tanısının atlanması riskini beraberinde getirmektedir. Ancak düşük cut-off değerleri ile çalışıldığında ise özgülük oranı çok düşük olduğu için birçok hastada yanlış pozitif PET-BT sonuçları karşımıza çıkabilmektedir. Genel olarak kabul edilen SUVmax 2,5 cut-off değeri gibi düşük eşik değerler seçildiğinde birçok benign, inflamatuvar patolojiler de bu düzeyde FDG tutulumlarına sebep olabileceği için bu hastalar da PET-BT pozitif kabul edilerek malignite açısından şüpheli olarak değerlendirilmekte ve buna yönelik ileri incelemeler planlanmaktadır.

Cut-off olarak düşük değerler kullanıldığında özgülük çok düşük olmaktadır. Yüksek değerlerde ise özgülük artmakla birlikte duyarlılık da azalmaktadır. Bu nedenle ayrıca tanı için kullanılabilir farklı eşik değerlerin göz önünde bulundurulması gereksimi olmaktadır.

Bizim çalışmamızda duyarlılık ve özgülük oranları göz önünde bulundurularak SUVmax değeri için farklı bir cut-off değeri kullanılabilirliği açısından inceleme yaptığımızda öne çıkan değerler arasında SUVmax cut-off değeri için 4,58, 5,25 ve 6,09 değerleri bulunmaktadır.

## 5- TARTIŞMA

EBUS, hava yollarına komşu ya da hava yolu duvarındaki yapıları görüntülemek için geliştirilmiş bir ultrason yöntemidir. EBUS, hava yoluna komşu lezyonları tanımlamak, tümörün bronş duvarı yayılımı ve derinliğini belirlemek, biyopsi için akciğerdeki kitleleri lokalize etmek ve biyopsi almak için kullanılır.

Fleksibl fiberoptik bronkoskopi (FOB) akciğer kanseri, granümatöz hastalıklar, lenfoma, enfeksiyöz hastalıklar, interstisyel hastalıklar gibi akciğerde tutulumu yol açan pek çok hastalık için çok önemli ve etkili bir yöntemdir. Ancak klasik bronkoskopi ile görüş alanı hava yolları ve lümen ile sınırlıdır. Hava yollarına invaze olan tümörlerin tanısında başarılı sonuç vermekle birlikte lümen içi yayılımı olmayan tümörlerin, mediastinal ve hiler kitlelerin, lenf nodlarının değerlendirilmesi ve tanısında yetersiz kalmaktadır. [55]

EBUS sayesinde bronkoskopi, sadece hava yollarının içini değerlendiren bir araç olmaktan çıkmış ve hava yollarının dışında kalan mediasten ve peribronşial alanlar da gerçek zamanlı görüntülenebilir ve örneklenebilir hale gelmiştir. Bu yöntemle hava yollarına komşu kitlelerin veya hava yollarına komşu lenf bezlerinde büyüme yapan kanser, lenfoma, sarkoidoz, tüberküloz, enfeksiyon hastalıkları gibi birçok hastalığın tanısı konulabilmektedir. EBUS, santral yerleşimli veya hava yoluna yakın tümörlerin, mediastinal kitle ve lenf



nodlarının değerlendirilmesinde, dolayısıyla akciğer kanseri tanı ve evrelemesinde de önemli bir yöntem haline gelmiştir.

Bizim çalışmamıza Şubat 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Bölümünde herhangi bir nedenden dolayı (akciğer kanseri, lenfoma, sarkoidozis...) tetkik edilen ve PET-BT'de mediastinal veya hiler lenf nodlarında büyüme olan ya da mediastinal veya mediastene yakın kitle saptanan 103 hasta dahil edildi. Bu hastalara EBUS eşliğinde TBİA yapıldı.

Çalışmamıza katılanların 74'ü (%71,8) erkek, 29'u (%28,2) kadın hastalardır. Yaş ortalaması  $61,85 \pm 10,8$  (32-89) olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubunda sigara içme öyküsü ortalama 28,8 paket/yıl olarak değerlendirilmiş ve erkek hasta grubunda sigara içme oranının belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. (Tablo 8) Çalışmamıza katılan 103 hastada, toplamda 140 lenf nodu istasyonundan ve 27 kitleden EBUS-TBİA ile örnekleme yapılmıştır.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda demografik özelliklerin dağılımına bakıldığında çalışmamız ile benzer özellikte oldukları görülmektedir. Xu ve arkadaşları tarafınca yapılan, önce PET-BT çekilen ve ardından EBUS-TBİA yapılan hastaların değerlendirildiği benzer dizayn edilmiş bir çalışmada 85 hastada 151 lenf nodu değerlendirilmiştir. Bu hastalar içerisinde 60'ı (%70,6) erkek, 25'i (%29,4) kadın hastalardır. Bu hasta grubunda medyan yaş 62 (17-81) olarak değerlendirilmiştir. [104]

Gan ve ark. tarafınca yapılan çalışmada 370 hastada 577 lenf nodu incelemeye alınmıştır. Bu hasta grubunda 209 (%56) erkek, 161 (%44) kadın hasta bulunmaktadır. Yaş ortalaması ise 65,8 (25-94) olarak bildirilmiştir. [105]

Lilo ve ark. tarafınca yapılan ve 79 hastada 140 lenf nodunun incelendiği çalışmada hasta grubundaki dağılıma bakıldığında 42 (%53) erkek, 37 (%47) kadın hasta olduğu görülmektedir. Bu hasta grubunun yaş ortalaması ise 65,5 olarak bildirilmiştir. [2]

Öztürk ve Güllü tarafınca 483 hasta ile yapılan çalışmada toplam 1017 lenf nodu değerlendirmeye alınmıştır. Hasta grubunda 447 (%92,5) erkek ve 36 (%7,5) kadın olduğu ve ortalama yaşın  $59,9 \pm 8,9$  (29–82) olarak hesaplandığı bildirilmiştir. [10]

Wang ve ark. tarafınca 70 hastada 124 lenf nodunun değerlendirildiği çalışmada hasta grubunun dağılımı 39 (%56) erkek, 31 (%44) kadın hasta şeklindedir ve ortalama yaş  $62,4 \pm 14$  (20-93) olarak hesaplanmıştır. [106]

Jongmin ve ark. tarafınca yapılan çalışmada 247 hasta 388 lenf nodu değerlendirilmiştir. Bu grupta 199 (%80,6) erkek, 48 (%19,4) kadın hasta bulunmaktadır ve ortalama yaş  $64,9 \pm 10$  olarak bildirilmiştir. [107]

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda raporlanan veriler göz önüne alınıp çalışmamız ile kıyaslandığında demografik özelliklerin, kadın-erkek oranlarının literatürde yer alan çalışmalar ile yakın olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda, diğer çalışmalarda da olduğu gibi erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından fazladır. Bu durum akciğer kanserinin tüm dünyada genel olarak erkeklerde sayıca daha fazla görülmesi ile ilgili olabilir. [16] [108] [109] Çalışmalarda incelenen hasta gruplarının yaş ortalaması göz önünde bulundurulduğunda ise verilerin birbirine yakın olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da incelenen hasta grubunun yaş ortalaması ve yaş aralığı literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer özelliktedir.

Kadın ve erkek hasta gruplarında malign ve benign sonuçlar değerlendirildiğinde 29 kişilik kadın hasta grubunda 20 hastada (%20) patoloji sonucunun benign, 9 hastada (%31) ise malign olarak değerlendirildiği görüldü. 74 kişilik erkek hasta grubunda ise 45 hastanın (%60,8) patoloji sonucunun benign, 29 hastanın (%39,2) sonucunun ise malign olarak değerlendirildiği görülmüştür. Buna göre biyopsi yapılan hastalardan elde edilen malign ve benign sonuçların oranlarına bakıldığında cinsiyete göre anlamlı farklılık izlenmemiştir. Literatürde yer alan benzer çalışmaların verileri incelendiğinde kadın ve erkek hasta

gruplarında ayrıntılı olarak lenf nodlarının patoloji sonuçlarının, benign ve malign olma durumlarının belirtilmediği görülmektedir.

Sigara tüketimi öyküsü ile malign ve benign sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sigara öyküsü olan 68 hasta içerisinde 37 hastanın (%54,4) biyopsi sonucunun benign, 31 hastanın (%45,6) patoloji sonucunun malign olarak değerlendirildiği görülmüştür. Hiç sigara içmemiş olan 35 hasta içerisinde 28 hastanın (%80) sonuçlarının benign olduğu, 7 hastanın (%20) ise malignite tanısı aldığı görülmüştür. (Tablo 25) Buna göre sigara öyküsü olan hastalarda malignite oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p=0,011)

Çalışmamızda toplam 103 hastada, 140 lenf nodu istasyonundan ve 27 kitleden EBUS-TBİA ile örnekleme yapılmıştır. Lenf nodlarının istasyonlara göre dağılım sıklığı değerlendirildiğinde, 41 (%29,3) lenf nodunun alt paratrakeal alanda (4R ve 4L istasyonları), 41 (%29,3) lenf nodunun subkarinal alanda (7 numaralı istasyon) yer aldığı görülmüştür. 38 (%27,1) lenf nodu hiler bölgede (10R ve 10L istasyonları), 14 (%10) lenf nodu interlober alanda (11R ve 11L istasyonları) yer almaktadır. 6 (%4,3) lenf nodunun ise üst paratrakeal alanda (2R istasyonu) yer aldığı görülmüştür. (Tablo 12-13) Minami ve arkadaşları tarafınca yapılan, akciğer kanseri tanısı alan ve EBUS-TBİA yapılmış olan 50 hastaya ait sonuçların geriye dönük incelendiği bir çalışmada incelenen toplam 61 lenf nodunun istasyonlara göre dağılımı 4R, 4L, 7, 11, 2R istasyonları için sırasıyla lenf nodu sayıları 21, 6, 29, 4, 1 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmada da incelemeye alınan lenf nodlarının büyük çoğunluğunun alt paratrakeal (4R ve 4L) ve subkarinal (7) alanlarda yer aldığı görülmektedir. [7] Xu ve arkadaşları tarafınca yapılan, önce PET-BT çekilen ve ardından EBUS-TBİA yapılan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ise 85 hastada 151 lenf nodu değerlendirmeye alınmıştır. EBUS-TBİA ile örneklenen lenf nodları 2R, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L istasyonlarına göre sırasıyla 10, 40, 9, 44, 12, 2, 26, 8 adet olarak değerlendirilmiştir. Bu

çalışmada da yine alt paratrakeal ve subkarinal alanlar başta olmak üzere 4, 7, 10 numaralı lenf nodu istasyonlarının incelemeye alınan lezyonlar içerisinde önemli yer kapladığı görülmektedir. [104] Lilo ve arkadaşlarının çalışmasında ise 79 hastada toplam 140 lenf nodu değerlendirilmiştir. 2R, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L istasyonlarında sırasıyla 3, 44, 17, 31, 10, 4, 17, 4 adet lenf nodu incelenmiştir. [2] Öztürk ve Güllü tarafınca 483 hasta ile yapılan, 1017 lenf nodunun değerlendirmeye alındığı çalışmada 7, 4R, 4L, 11L, 11R, 10R, 10L, 2R, 12R, 5 nolu istasyonlarda sırasıyla 371, 218, 159, 115, 84, 37, 17, 8, 5, 3 adet lenf nodu incelenmiştir. [10] Wang ve ark. tarafınca yapılan 70 hastada 124 lenf nodunun değerlendirildiği çalışmada istasyonlara göre lenf nodu dağılımı şu şekildedir: 2L, 2R, 4L, 4R, 7, 10R, 10L, 11R, 11L istasyonları için sırasıyla 2, 8, 13, 40, 27, 5, 14, 4, 11 adet lenf noduna işlem yapılmıştır. [106] Demirdöğen ve ark. tarafınca 109 hastada 406 lenf nodunun incelendiği bir çalışmada istasyonlara göre lenf nodu dağılımı: 7, 4R, 4L, 11R, 11L, 10R, 10L, 2R, 2L, 12R istasyonları için sırasıyla 105, 73, 37, 71, 71, 35, 6, 5, 2, 1 adet lenf noduna işlem yapılmıştır.[110]

Bu çalışmalarda da alt paratrakeal, subkarinal, hiler ve interlober lenf nodu istasyonlarının örneklenen lezyonlar içerisinde önemli yer kapladığı görülmektedir. Çalışmamız örnekleme yapılan lenf nodlarının yoğunlukta olduğu istasyonlar açısından literatürde yer alan çalışmalar ile benzer özellik göstermektedir. Lenf nodlarının istasyonlara göre dağılımına göre çoğu lezyonun 4, 7, 10 numaralı istasyonlarda yerleşim gösterdiği görülmektedir.

EBUS-TBİA ile değerlendirme yapılan lezyonların PET-BT'deki boyutları incelendiğinde tüm lezyonlarda ortalama büyüklüğün  $27,1 \pm 18$  mm (6,70-100 mm) olduğu görülmüştür. Bu lezyonların EBUS işlemi sırasında ölçülen büyüklükleri ise ortalama  $20,65 \pm 7,95$  mm (8-43 mm) olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 16) Lezyonların PET-BT'de

değerlendirilen boyutlarının anlamlı oranda EBUS ile ölçülen boyutlarından büyük olduğu görülmektedir. (p=0,0001)

Ayrıca kitleler dahil edilmeksizin sadece inceleme yapılan lenf nodları (n=140) göz önünde bulundurularak ortalama boyutlar değerlendirildiğinde lenf nodlarının PET-BT’de ölçülen boyutları ortalama  $21,95 \pm 12,74$  (6,7-90) olarak hesaplanmıştır. Lenf nodlarının EBUS işlemi sırasında ölçülen boyutlarının ortalaması ise  $18,79 \pm 6,70$  (8-40) olarak değerlendirilmiştir. Lezyonların genelinde olduğu gibi lenf nodları için de PET-BT ile ölçülen boyutlarının EBUS ile ölçülen boyutlarından büyük olduğu görülmektedir. (p=0,0001)

Lezyon boyutlarının PET-BT ve EBUS incelemeleri arasında bu şekilde bir fark izlenmesi PET-BT’nin daha büyük bir alanda ve 3 boyutlu değerlendirme imkânı sağlaması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. EBUS işlemi sırasında lezyon ultrasonografik olarak yakından görüntülenebilmekle birlikte çoğu zaman lezyonu tek veya iki yönlü olarak değerlendirebileceğimiz bir görüş açısı sunmaktadır. Dolayısıyla EBUS işlemi sırasında lezyonun yerleşimine ve cihazın pozisyonuna bağlı olarak her zaman üç boyutlu değerlendirme imkânı olmamaktadır. İncelenen lezyonların PET-BT ve EBUS boyutları arasında fark izlenmesinin bir diğer sebebi de büyük lezyonlar söz konusu olduğunda, bu lezyonların bir kısmının EBUS probunun görüş açısı dışında kalması olabilir. Bu tür durumlarda lezyonun görüntülenebilen kısmından biyopsi yapılmakta ve görülebilen kısmının boyutu ölçülebilmektedir. Ancak büyük lezyonlarda lezyonun tamamı probun görüş açısına sığmadığı için EBUS ile lezyonun tamamının boyutları değerlendirilememektedir. Bu durum kıyasla EBUS sırasında ölçülen boyutların PET-BT’de ölçülen boyutların bir miktar altında kalmasının nedenlerinden biri olabilir.

Çalışmamız ile benzer tasarımda yapılmış olan literatürdeki diğer çalışmaların verileri göz önüne alındığında EBUS-TBİA ile değerlendirme yapılan lezyonlara ait veriler raporlanırken lezyonların EBUS işlemi sırasında ölçülen çaplarına veya PET-BT ile ölçülen

boyutlarına yer verildiği görülmektedir. Her iki parametreye birden genel olarak çalışmalarda yer verilmediği gözlenmiştir. Bunun nedeni lezyon boyutu ile ilgili benzer iki parametreye aynı anda yer verilmemiş olması olabilir. Lezyon boyutu ile ilgili olarak EBUS veya PET-BT boyutlarından biri seçilerek çalışmalarda yer verilmiş ve çalışmanın tasarımına göre incelenen diğer parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Örneğin Wang ve ark. tarafınca yapılan, 70 hastada 124 lenf nodunun değerlendirildiği çalışmada lezyonların PET-BT’de ölçülen boyutlarına göre inceleme yapılmıştır. Bu çalışmada lenf nodlarından 64’ü malign, 60’ı inflamatuvar lenf nodları olarak değerlendirilmiştir. Lenf nodlarının malign veya inflamatuvar olma durumuna göre boyutları kıyaslanmıştır. Malign lenf nodlarının uzun çap ortalaması  $18,7\pm 6,4$  mm, inflamatuvar lenf nodlarının uzun çap ortalaması  $10,7\pm 3,8$  mm olarak bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda malign lenf nodlarının hem uzun çapı hem kısa çapı, hem de kısa-uzun çap oranının inflamatuvar lenf nodlarına kıyasla daha büyük olduğu görülmüştür.

[106] Bizim çalışmamızda da incelenen lenf nodları içerisinde benign saptanan 101 lenf nodunun (%72) PET-BT’de ölçülen ortalama boyutu  $19,19\pm 8,89$  mm (6,7-70) olarak hesaplanmıştır. Malignite saptanan 39 (%28) lenf nodunda ise ortalama boyut  $29,10\pm 17,69$  mm (10,9-90) olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızın verilerine göre de EBUS-TBİA sonucunda malign olarak değerlendirilen lenf nodlarının boyutu, benign olanlara göre anlamlı şekilde yüksektir. ( $p=0,0001$ ) Lilo ve arkadaşları tarafınca 79 hastaya EBUS-TBİA yapılarak 140 lenf nodunun incelendiği bir çalışmada ise yine lenf nodlarının PET-BT’de ölçülen boyutları kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışmanın verileri incelendiğinde lenf nodları içerisinde PET-BT pozitif olarak değerlendirilenlerin ortalama boyutu 12 mm, PET-BT negatif lenf nodlarının ise ortalama boyutu 16 mm olduğu, ancak arada istatistiksel anlamlılık olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada PET-BT pozitif veya negatif lenf nodlarında patoloji sonuçları değerlendirilmiştir. Ancak lezyon boyutu ile malign veya benign olma durumu arasındaki ilişki bu çalışmanın verileri arasında yer almamaktadır. [2] EBUS-TBİA

ile biyopsi alınarak inceleme yapılan literatürde yer alan çalışmalar içerisinde lezyonların EBUS işlemi sırasında ölçülen boyutlarına yer verilen çalışmaların verileri incelendiğinde bazı veriler şu şekildedir. Demirdöğen ve ark. tarafınca mediastinal ve hiler lenf nodlarına EBUS-TBİA yapılarak 109 hastada 406 lenf nodunun incelendiği bir çalışmada lenf nodlarının ortalama boyutu 12,60 mm (4,30-31,40 mm) olarak değerlendirilmiştir. [110] Fernandez ve ark. tarafınca malignite ön tanısı ile değerlendirilen hastalarda EBUS-TBİA tanısal doğruluğunu değerlendirmek amaçlı yapılan ve 128 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada incelenen lenf nodlarının ortalama boyutu 18,5 mm olarak bildirilmiştir. [111] Bizim çalışmamızda ise EBUS-TBİA ile biyopsi yapılan lenf nodlarının EBUS işlemi sırasında ölçülen boyutlarının ortalaması  $18,79 \pm 6,70$  (8-40) olarak değerlendirilmiştir. İşlem yapılan lenf nodlarının EBUS işlemi sırasında ölçülen boyutlarının ortalaması açısından bulgularımız literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

İnceleme yapılan lenf nodu ve kitlelerin (n=167) PET-BT'de ölçülen SUVmax değerlerine bakıldığında tüm lezyonlar göz önüne alındığında ortalama SUVmax  $7,31 \pm 4,75$  olarak ölçüldüğü görülmüştür. Lenf nodlarının (n=140) ortalama SUVmax değeri  $6,28 \pm 3,45$  olarak değerlendirilmiştir. Biyopsi yapılan kitlelerin (n=27) ortalama SUVmax değeri ise  $12,64 \pm 6,75$  olarak değerlendirilmiştir. Buna göre biyopsi yapılan kitlelerde PET-BT'de SUVmax değerinin lenf nodlarına göre belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgunun olası sebebi incelemeye alınan lezyonlarda çoğu zaman kitlelerin primer odak olması, lenf nodlarındaki patolojik oluşumun ise birçok durumda primer kitlenin metastazı şeklinde gelişmesi olabilir. [112][113]

Cho ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada mediastinal lenf nodlarının SUVmax değerinin (SUV-LN), primer tümörün SUVmax değerine (SUV-T) oranı (SUV-R) hesaplanarak mediastinal lenf nodu evrelemesinde benign malign lenf nodu ayırımına yönelik bu oranın etkinliği değerlendirilmiştir. Buna göre lenf nodlarının SUVmax değerinin primer

tümöre oranlanması ile yapılan bu değerlendirmenin düşük FDG tutulumu olan tümörlerde bile etkili bir yöntem olduğu bildirilmektedir. [112] Nakamura ve ark. tarafınca küçük hücreli dışı akciğer kanseri için primer kitlenin PET-BT'deki SUVmax değeri ile bölgesel lenf nodu metastazlarının ilişkisini değerlendiren bir çalışmada yüksek SUVmax değerlerinin lenf nodu metastazları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [113] Bu tip çalışmalarda da gösterildiği gibi primer tümörlerin PET-BT'deki FDG tutulumu genellikle metastatik lenf nodları ve nodüllerden yüksek olmaktadır. Bizim çalışmamızda da incelenen lenf nodlarının ortalama SUVmax değerinin, incelenen kitlelerin SUVmax değerinden düşük olmasının sebebi çoğu durumda kitlelerin primer tümör alanı olması ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Lezyonların benign ve malign olma durumları ile PET-BT'de ölçülen SUVmax değerleri ilişkisi değerlendirildiğinde ise patoloji sonucunda benign olarak değerlendirilen lezyonların ortalama SUVmax değerinin  $6,37 \pm 4,40$  (1,50-29,00) olduğu saptanmıştır. Malign lezyonların ise ortalama SUVmax değerinin  $9,27 \pm 4,90$  (1,90-34,00) olduğu saptanmıştır. (Tablo 28) Malign lezyonların PET-BT'de ölçülen SUVmax değeri, benign lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ( $p=0,0001$ ) Buna göre SUVmax değerinin yüksek olmasının malignite ile anlamlı bir ilişkisi olduğu görülmektedir. Ayrıca kitleler dahil edilmeksizin sadece lenf nodlarında benign ve malign olarak değerlendirilen lezyonlar arasında kıyaslama yapıldığında; EBUS-TBİA sonucu malignite negatif saptanan 101 lenf nodunun ortalama SUVmax değeri  $5,63 \pm 3,57$  (0-19) olarak hesaplanmıştır. EBUS-TBİA ile malign olarak değerlendirilen 39 lenf nodunun ortalama SUVmax değeri ise  $7,87 \pm 2,67$  (1,9-14) olarak hesaplanmıştır. Buna göre patoloji sonucu malign olarak değerlendirilen lenf nodlarında, benign olanlara göre PET-BT'de ölçülen SUVmax değeri daha yüksek bulunmuştur. ( $p= 0,0001$ ) Minami ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada akciğer kanseri tanısı alan ve EBUS-TBİA yapılmış olan 50 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada EBUS-TBİA sonucunda malign olarak



değerlendirilen lenf nodlarının ortalama SUVmax değeri 11,35 saptanmış olup benign olarak değerlendirilenlerde ise ortalama SUVmax değeri 4,75 olarak bulunmuştur. [7] Gan ve ark. tarafınca yapılan çalışmada ise toplamda EBUS-TBİA yapılan 2267 lenf nodu değerlendirmeye alınmıştır. Bunlar içerisinde PET-BT pozitif olan 577 lenf nodu içerisinde EBUS-TBİA sonucu patolojide malign ve benign olarak değerlendirilen gruplarda SUVmax değerleri incelenmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre malign saptanan lenf nodlarının ortalama SUVmax değeri 10,5 ve benign saptanan lenf nodlarında ise ortalama SUVmax değeri 5,99 olarak bildirilmiştir. [105] Literatürdeki bu çalışmalarda da patoloji sonucunda benign ve malign saptanan lenf nodları arasında SUVmax değeri açısından belirgin farklılık görülmektedir. Bu açıdan çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler mevcut çalışmalarla benzerlikler göstermektedir.

EBUS-TBİA yapılan lezyonlarda malign ve benign sonuçlar ile biyopsi sayısı ilişkisi değerlendirildiğinde ise benign saptanan lezyonlarda EBUS işlemi sırasında lezyon başına iğne aspirasyon biyopsi sayısı ortalama  $3,23 \pm 0,88$  (1-7) olarak değerlendirilmiştir. Malign lezyonlarda ortalama biyopsi sayısı  $3,66 \pm 0,97$  (2-7) olarak değerlendirilmiştir. Malign ve benign sonuçlara göre iki grup arasında yapılan biyopsi sayıları açısından anlamlı farklılık yoktur. Bu sonucun olası nedeni olarak tüm hastalarda yakın sayılarda biyopsi yapılmış olması düşünülebilir. Çünkü rehberlerde doğru bir patolojik inceleme yapılabilmesi adına yeterli biyopsi materyali elde edilebilmesi için işlem sırasında en az 3 kez aspirasyon biyopsi materyali alınması önerilmektedir. [1] İşlemlerimiz sırasında yeterli ve doğru materyale ulaşmak için bu konuya çok özen gösterilmiştir. Biyopsi yapılan lezyonun küçük olduğu veya yerleşimi nedeniyle örnekleme yapmanın çok güç olduğu veya işlem sırasında saturasyon düşüklüğü gibi nedenlerle işlemi sonlandırmak zorunda kaldığımız birkaç durum haricinde hastalarımızın büyük çoğunluğunda her lezyona en az 3 kez veya daha fazla iğne aspirasyon biyopsisi yapılmıştır. Literatürde yer alan benzer tasarımdaki çalışmalar incelendiğinde Gan

ve ark. tarafınca yapılan çalışmada EBUS-TBİA yapılan lenf nodları için ortalama 3-5 kez iğne aspirasyonu yapıldığı bildirilmiştir. [105] Lilo ve ark. tarafınca yapılan çalışmada ise lenf nodlarına 2-6 arası aspirasyon biyopsisi yapıldığı raporlanmıştır. [2] Marchand ve Medford tarafınca yapılan çalışmada ise her lenf nodu istasyonu için en az 2 kez aspirasyon biyopsisi yapıldığı belirtilmektedir. [3] Demirdöğen ve ark. tarafınca yapılan çalışmada ve Jongmin ve ark. tarafınca yapılan çalışmada ise lenf nodu başına en az 3 kez aspirasyon biyopsisi yapıldığı bildirilmiştir. [107][110] Çalışmamız lenf nodu başına yapılan iğne biyopsisi sayısı açısından literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer özelliktedir.

Biyopsi yapılan toplamda 140 lenf nodunun patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 39 (%28) lenf noduna EBUS-TBİA sonucunda malignite tanısı koyulmuştur. Bu lenf nodlarının 14'ü (%10) küçük hücreli karsinom, 13'ü (%9,3) adenokarsinom, 4'ü (%2,9) skuamöz hücreli karsinom, 2'si (%1,4) akciğerin küçük hücreli dışı karsinomu (NOS) olarak değerlendirilmiştir. Bir hastadan alınan iki farklı lenf nodu biyopsisinin sonuçları meme karsinomu metastazı olarak değerlendirilmiştir. Başka bir hastada ise lenf nodu biyopsi sonucu pankreatikobilier sistem kökenli karsinom metastazı olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 17) Minami ve arkadaşları tarafınca yapılan çalışmada EBUS-TBİA ile malignite saptanan lenf nodlarında malign sonuçların dağılımı; 36 adenokarsinom, 8 skuamöz hücreli karsinom, 3 küçük hücreli karsinom, 3 büyük hücreli nöroendokrin karsinom olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hasta grubu içerisinde adenokarsinom tanısı alanların daha geniş yer kapladığı görülmektedir. [7] Gan ve ark. tarafınca PET-BT pozitif olarak değerlendirilen lenf nodlarına EBUS-TBİA yapılan bir çalışmada malignite saptanan grupta sonuçların dağılımı şu şekilde bildirilmiştir: 133 lenf nodunda adenokarsinom, 57 skuamöz hücreli karsinom, 20 küçük hücreli karsinom, 7 lenfoma, 5 küçük hücreli dışı nöroendokrin karsinom saptanmıştır. [105] Xu ve ark. tarafınca yapılan çalışmada ise malign sonuçların dağılımı; 34 lenf nodunda adenokarsinom, 12 küçük hücreli karsinom, 8 skuamöz hücreli karsinom, 4 küçük hücreli dışı

akciğer karsinomu (NOS), 2 non-hodgkin lenfoma olarak değerlendirilmiştir. [104] Wang ve ark. tarafınca yapılan çalışmada ise malign sonuçların dağılımı şu şekildedir: 27 lenf nodunda küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, 18 lenf nodunda lenfoma, 9 lenf nodunda ekstratorasik kanser metastazı, 8 lenf nodunda akciğer küçük hücreli karsinomu, 2 lenf nodunda seminom saptanmıştır. [106] Lilo ve ark. tarafınca yapılan çalışmada malign sonuçların dağılımı; 9 adenokarsinom, 8 küçük hücreli dışı karsinom, 7 küçük hücreli karsinom, 7 lenfoma, 6 metastatik karsinom, 3 skuamöz hücreli karsinom, 6 lenf nodu ise malignite açısından şüpheli olarak bildirilmiştir. [2] Yapılmış olan çalışmalarda saptanan maligniteler açısından dağılıma bakıldığında bazı çalışmalarda sayıca adenokarsinom daha yoğun izlense de çoğu çalışmada değişen oranlarda adenokarsinom, küçük hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomun çoğunlukta olduğu görülmektedir. Malign sonuçların dağılımı açısından kıyaslama yapıldığında çalışmamız literatürde yer alan çalışmalar ile büyük oranda benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda EBUS-TBİA ile malignite saptanan grupta özellikle küçük hücreli karsinom ve adenokarsinom saptanma oranının belirgin şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumun olası nedenleri olarak öncelikle küçük hücreli akciğer karsinomunun sıklıkla santral yerleşim özelliği gösterebilen bir malignite grubu olması olarak düşünülebilir. [114] Bu nedenle özellikle santral yerleşimli kitlelerin ve santral alanda yer alan mediastinal lenf nodlarının incelenmiş olduğu bu çalışmada, bu alanda tutulum özelliği belirgin olan küçük hücreli karsinom tanı oranının yüksek olmasının olağan bir sonuç olduğu düşünülmektedir.

Adenokarsinom ise çoğunlukla primer tümör olarak periferik yerleşim gösterse de maligniteler arasında toplumda prevalansı yüksek bir gruptur. [115] Çalışma grubumuzda da adenokarsinom tanısının maligniteler arasında yüksek oranda görülmüş olması akciğer adenokarsinomunun toplumda olan sıklığı ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca adenokarsinom çoğunlukla periferik yerleşimli primer tümör olsa da mediastinal ve hiler lenf

nodlarına metastaz yapabilmekte ve akciğer parankimi içerisinde de birden fazla metastatik odakta tümör izlenebilmektedir. Bu nedenle tanı, primer tümörden olmasa da lenf nodu metastazından veya ulaşılması mümkün olan bir metastatik nodülden de koyulabilmektedir. [115][116][117]

Yakın zamanda Marchand ve Medford tarafınca yapılan bir retrospektif analizde EBUS-TBİA yapılan 284 hastaya ait veriler geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu çalışmada akciğerin küçük hücreli dışı karsinomu olarak değerlendirilen 148 hasta içerisinde 80 hastanın tanısı adenokarsinom olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da ileri evredeki hastaların bir kısmının metastatik lezyonlardan tanı aldığı belirtilmektedir. [3] Bizim çalışmamızda da lezyonların bir kısmı primer tümörden bir kısmı metastatik odaklardan tanı almıştır.

Çalışmamızda patoloji sonucu benign olarak değerlendirilen lenf nodları (n=101, %72,2) içerisinde 94 lenf nodu (%67,2) malignite negatif sitoloji, 7 lenf nodu (%5) granülomatöz inflamasyon olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 18) EBUS-TBİA sonucu malignite negatif olarak değerlendirilen 11 lenf nodu, aynı hastaların EBUS-TBİA ile diğer lenf nodu istasyonlarından veya kitleden ya da eş zamanlı olarak bronkoskopik biyopsi/PTAB ile malignite tanısı alması nedeniyle malign kabul edilmiş ve ileri inceleme yapılmamıştır. 10 lenf nodu ise bu hastaların daha önce bilinen malignite tanısı olması nedeniyle malign kabul edilmiştir. EBUS-TBİA sonucunda benign olarak değerlendirilen 3 hastada 4 lenf nodu tüberküloz tutulumu kabul edilmiştir. Ayrıca FDG tutulumu düşük ve boyutu küçük olan 3 lenf nodu da konsey kararı ile benign kabul edilmiştir. EBUS-TBİA ile benign olarak değerlendirilen ve ileri cerrahi işlem yapılmayan 16 lenf nodu toraks BT takibine alınmıştır. Bunlar içerisinde 14 lenf nodu en az 6 aylık toraks BT takibinde stabil olarak izlenmiş veya boyutlarında küçülme izlenmiştir. Kontrol değerlendirme için gelmeyen 2 hastada 2 lenf nodu için kontrol görüntüleme yapılamamıştır. (Tablo 19-21)

EBUS-TBİA ile malignite negatif sitoloji olarak değerlendirilen lenf nodlarından 34'ü (20 hastada) cerrahi biyopsi ile değerlendirilmiştir. 8 hastada 19 lenf nodu kronik granüloamatöz inflamasyon olarak değerlendirilmiş ve bu hastalar sarkoidoz ve tüberküloz tanıları almıştır. İleri inceleme yapılan hastalardan 4'ünde 6 lenf nodu patoloji sonucunda lenfoma olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca 5 lenf nodu reaktif, 2 lenf nodunda antrakozis bulguları, 1 lenf nodu malign epitelyal tümör metastazı olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi biyopsi sonrası malignite saptanan lenf nodları içerisinde lenfoma saptananlar dışında sadece 1 lenf nodunda malignite tespit edilmiştir. Bunun dışında patoloji sonucu tanısal olmayan 1 lenf nodu ise diğer bulgularla birlikte değerlendirilerek hastada daha önce bilinen adenokarsinom tanısı olması ve lenf nodunda boyut artışı olması nedeniyle nüks ve progresyon olarak değerlendirilmiş ve bu lenf nodu da malign kabul edilmiştir. (Tablo 20-21)

Bu hastalar dışında 17 lenf nodu için de 10 hastaya ileri inceleme yapılması önerilmiş ancak bu hastaların işlem yapılmasını kabul etmemesi nedeniyle bu lenf nodları için cerrahi biyopsi ile tanısal değerlendirme yapılamamıştır. 1 hastada ise eksitus nedeniyle ileri inceleme yapılamamıştır. (Tablo 21)

Çalışmamızda EBUS-TBİA ile değerlendirilen lenf nodları içerisinde EBUS-TBİA ile alınan biyopsinin patoloji sonucunda malignite negatif olarak raporlanan 94 lenf noduna ait veriler incelendiğinde ilk planda malignite negatif olarak değerlendirilmiş olsa da bu lenf nodlarının bir kısmı daha sonra malign olarak değerlendirilmiştir. Bunlar içerisinde 7 lenf nodu (%7,5) cerrahi biyopsi ile ileri inceleme sonrası malign olarak değerlendirilmiştir. 21 lenf nodu (%22,3) ise bu hastaların eş zamanlı olarak başka istasyondan yapılan EBUS-TBİA/ PTAB/ bronkoskopik biyopside malignite saptanması veya bilinen malignite tanısı nedeniyle malign kabul edilmiştir. Çalışmamızda EBUS-TBİA sonucu ilk planda malignite negatif olarak değerlendirilen toplamda 28 lenf nodu (%29,8) daha sonra malign olarak değerlendirilmiştir.

Lilo ve ark. tarafınca yapılan 79 hastada toplam 140 lenf nodunun EBUS-TBİA ile değerlendirildiği çalışmada 32 hastada 76 lenf nodu EBUS-TBİA sonucunda benign olarak değerlendirilmiştir. Bunlar içerisinde 9 hastada 9 lenf nodu cerrahi biyopsi ile değerlendirilmiş ve bunlar içerisinde 1 lenf nodu malign olarak değerlendirilmiştir. [2] Marchand ve Medford tarafınca yapılan bir analizde EBUS-TBİA yapılan 284 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada EBUS-TBİA sonucunda malignite negatif olarak raporlanan 60 lenf nodundan 10'u daha sonra ileri incelemeler sonucunda malign olarak değerlendirilmiştir. [3] Xu ve ark. tarafınca yapılan 85 hastada 151 lenf nodunun değerlendirmeye alındığı bir çalışmada EBUS-TBİA ile değerlendirilen bu lenf nodlarından 23'ünün yanlış negatif olarak değerlendirildiği ve ileri inceleme sonucunda malign saptandığı raporlanmıştır. [104] Demirdöğen ve ark. tarafınca mediastinal ve hiler lenf nodlarına EBUS-TBİA yapılarak 109 hastada 406 lenf nodunun incelendiği bir çalışmada 93 hastada EBUS-TBİA sonucu malignite negatif olarak değerlendirilmiştir. Bu lenf nodlarının 84'ü reaktif lenf nodları olarak değerlendirilmiş ve 9 hastaya cerrahi biyopsi yapılmıştır. Cerrahi biyopsi yapılan 9 hastadan 5'inde malignite saptanmıştır. [110] Öztürk ve Güllü tarafınca 483 hasta ile yapılan, 1017 lenf nodunun değerlendirmeye alındığı çalışmada EBUS-TBİA ile benign saptanan 465 lenf nodu cerrahi biyopsi ile değerlendirilmiştir. Bu lenf nodları içinde 15'i cerrahi biyopsi sonucunda malign olarak raporlanmıştır. [10] Çalışmamızın verileri ve literatürdeki çalışmalar incelendiğinde EBUS-TBİA ile alınan biyopsi sonucunda benign olarak değerlendirilen lezyonların bir kısmının cerrahi biyopsi sonucunda veya daha sonra izlemde malign olarak değerlendirildiği görülmektedir. Bu durum göstermektedir ki malignite şüphesi ile tetkik edilen hastalarda rehberlerde de önerildiği gibi EBUS-TBİA sonucu benign olarak değerlendirilse bile malignite şüphesi yüksek olan gerekli hastalarda gecikme olmadan ileri incelemeler yapılmalıdır. [1]

Literatürde EBUS-TBİA ile lenf nodlarının değerlendirildiği benzer çalışmalarda benign lezyonların dağılımına bakıldığında değişken sonuçlar görülmektedir. Gan ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada benign olarak değerlendirilen lenf nodlarının dağılımı şu şekildedir: Bu çalışmada 220 lenf nodunun (%70) lenfoid doku olarak değerlendirildiği, 58 lenf nodunda (%19) granülomların görüldüğü, 29 lenf nodunda (%9) antrakotik makrofajlar izlendiği, 7 lenf nodunda (%2) ise nekroz görüldüğü bildirilmiştir. [105] Xu ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada hem PET-BT pozitif hem de PET-BT negatif lenf nodları incelenmiştir. EBUS-TBİA sonucunda malignite negatif olarak değerlendirilen lezyonların dağılımı; 76 lenf nodu (%83,5) reaktif, 11 lenf nodu granülom, 4 lenf nodu ise tüberküloz olarak değerlendirilmiştir. [104] Lilo ve ark. tarafınca da PET-BT pozitif ve PET-BT negatif lenf nodlarının dahil edildiği 79 hastada toplam 140 lenf nodunun değerlendirildiği çalışmada benign sonuçlar içerisinde 66 lenf nodu reaktif, 10 lenf nodu ise granülom olarak değerlendirilmiştir. [2] Jongmin ve ark. tarafınca yapılan ve akciğer kanseri tanımlı hastalarda PET-BT’de izlenen yanlış pozitif sonuçların değerlendirilmesi amaçlanan bir çalışmada 247 hastada EBUS-TBİA ile incelenen lenf nodları analiz edilmiştir. 189 hastada en az bir lenf nodunda malignite izlenmiştir. Geri kalan 58 hastanın lenf nodları ise EBUS-TBİA ile malignite negatif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada benign lezyonların dağılımına bakıldığında 11 hastada tüberküloz, 7’si pnömoni, 6’sı intersitisyel akciğer hastalığı, 6’sı antrakozis, 5 hastada pnömokonyoz olarak değerlendirildiği görülmektedir. [107] Demirdöğen ve ark. tarafınca 109 hastada 406 lenf nodunun incelendiği bir çalışmada EBUS-TBİA sonucunda malignite negatif saptanan 93 hastada sonuçların dağılımı şu şekildedir: 84 hastada (%77,1) reaktif lenf nodları, 7 hastada (%6,4) granüloamatöz lenfadenit, 2 hastada (%1,8) tüberküloz saptanmıştır. [110] Wang ve ark. tarafınca yapılan çalışmada benign olarak değerlendirilen lezyonların dağılımına bakıldığında 124 lenf nodunun incelendiği çalışmada 60 lenf nodunun benign olarak değerlendirildiği ve bunlar içerisinde

48'inin inflamatuvar reaktif lenf nodları olarak değerlendirildiği, 12'sinde ise granülomların izlendiği bildirilmektedir. [106] Literatürde yer alan lenf nodlarının EBUS-TBİA ile değerlendirildiği bu çalışmalardan elde edilen benign lezyonların dağılımı ile ilgili veriler göz önünde bulundurularak çalışmamız ile kıyaslandığında benign lezyonlar içerisinde granülatöz inflamasyon (özellikle sarkoidoz ve tüberküloz) saptanan olguların önemli bir yer tuttuğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da 7 lenf nodunda EBUS-TBİA sonucunda, 19 lenf nodunda ise ileri inceleme sonrasında olmak üzere toplam 26 lenf nodunda granülomlar saptanmıştır. Ayrıca ileri inceleme yapılmayan lezyonlar içinde 4 lenf nodu da tüberküloz tutulumu olarak değerlendirilmiştir. Granülatöz inflamasyon ile seyreden bu benign durumlar da PET-BT'de yüksek FDG tutulumu gösterebilmekte ve bu nedenle malignite ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu durum daha önce yapılmış olan çalışmalarda vurgulanmış olduğu gibi bizim çalışmamızda ve mediastinal ve hiler lenf nodlarının EBUS-TBİA ile değerlendirildiği diğer çalışmalarda da bu lezyonların ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. [2][104][105][106][107][110]

Mediastinal ve hiler lenf nodu tutulumu ile seyreden benign hastalıklar, hem malignite ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gerektiği hem de bu hastalıklara da tanı koyularak hastalığa özgü tedavi verilebilmesi için bu lezyonlara doku tanısı koyulması gereklidir. Örneğin ikisi de granülatöz inflamasyon ile seyreden sarkoidoz ve tüberküloz benign patolojiler olmakla birlikte tedavileri birbirinden tamamen farklıdır. Hatta bir hastalık için tedavi edici olan ilaç diğer hastalıkta uygulanması durumunda klinik tabloyu kötüleştirebilir hatta hastanın kaybedilmesine bile yol açabilir. Bu nedenle benign lezyonlar için de doğru tanı koyulması hayati önem arz etmektedir. EBUS-TBİA bu tip benign lezyonların tanısında da minimal invaziv yöntem ile biyopsi yapılabilir olması ile öne çıkmaktadır. Böylece hasta benign bir hastalığa tanı koyulması için ameliyat olmak zorunda kalmamakla birlikte minimal invaziv ve güvenli bir şekilde doku tanısına ulaşılabilir. [74][77][78][82]



Bizim çalışmamızda da olduğu gibi bazı durumlarda granülomatöz lezyonlara EBUS-TBİA ile tanı koyulamamakta ve ileri inceleme sonrası tanıya ulaşılabilir. Bu durumun nedeni bazı durumlarda küçük biyopside granülomların görülememesi ve bu nedenle tanısal sonuç verilememesi olabilir. Çünkü bu lezyonlarda biyopsinin tanısal olması için granülomların görülmesi gerekmektedir. Bu nedenle daha büyük parça biyopsiler ile bu lezyonlarda tanı koymak daha kolay olabilmektedir. Bazı durumlarda EBUS-TBİA ile bu lezyonlarda tanıya ulaşamadığında cerrahi biyopsi yapılması gerekebilmektedir. Yine de bizim çalışmamızda da olduğu gibi EBUS-TBİA ile tanı alan pek çok vaka da literatürde mevcuttur. Alınan biyopsi materyali içerisinde granülomlar var ise ve incelemeyi yapan patolog bu konuda tecrübeli ise EBUS-TBİA ile alınan biyopsi tanısal sonuç vermektedir. Bu nedenle minimal invaziv bir seçenek olması ile ön tanıda bu hastalıkların düşünüldüğü lezyonlar için tanı yaklaşımında EBUS-TBİA ilk seçenek olarak öne çıkmaktadır.

Lenf nodlarında granülom görülmesinin çoğu zaman sarkoidoz ve tüberküloz gibi benign durumlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte lenf nodlarında görülen granülomatöz inflamasyon ile ilgili akılda bulundurulması faydalı olan bir diğer durum ise akciğer kanseri için nadir görülen bir durum olsa da bazen bu hastalarda lenf nodlarında granülomatöz inflamasyon görülebilmektedir. Bu durumun tümörün indüklediği bir hipersensivite reaksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. [118] Yine de akciğer kanseri tanısı alan ve lenf nodlarında granülomatöz inflamasyon saptanan hastalarda bu durumun maligniteye sekonder gelişmiş bir bulgu olabileceği akılda tutulmasıyla birlikte ayırıcı tanıda tüberküloz ve sarkoidoz gibi hastalıklar mutlaka değerlendirilmeli ve araştırılmalıdır.

Patoloji sonuçlarında granülom görülen veya granülomatöz inflamasyon olarak raporlanan sonuçlar dışında benign lezyonların raporlanmasında çalışmalar arasında belirgin farklılıklar olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda bu lenf nodları patoloji sonucunda lenfoid doku, bazı çalışmalarda malignite negatif sitoloji ve birçok çalışmada bunlarla birlikte

lenf nodlarında reaktif değişiklikler ifadelerine yer verilmektedir. Daha az sayıda da pnömoni, pnömokonyoz ve antrakozis gibi durumlar da patolojide benign lezyonlar arasında raporlanmaktadır. Bizim çalışmamızda da patoloji sonucunda 5 lenf nodunda reaktif değişiklikler ve 2 lenf nodunda antrakozis bulguları saptanmıştır. Literatürde lenf nodlarında reaktif değişiklik izlenme oranlarının çalışmalar arasında çok farklılık gösterdiği görülmektedir. [2][104][106][110] Xu ve ark. tarafınca yapılan bir çalışmada benign lezyonlar içerisinde 76 lenf nodu (%83,5) reaktif olarak raporlanmıştır. [104] Lilo ve ark. tarafınca yapılan çalışmada benign sonuçlar içerisinde 66 lenf nodu (%86) reaktif olarak değerlendirilmiştir. [2] Demirdöğen ve ark. tarafınca malignite negatif saptanan hastalar içerisinde 84 hastada (%77,1) reaktif lenf nodları olarak değerlendirilmiştir. [110] Wang ve ark. tarafınca yapılan çalışmada benign sonuçlar içerisinde 48'inin (%80) inflamatuvar reaktif lenf nodları olarak değerlendirildiği bildirilmektedir. [106] Bazı çalışmalarda ise patoloji sonuçlarında lenf nodlarında reaktif değişiklikler olarak raporlanmamıştır. Patoloji sonuçları içerisinde lenfoid doku, benign sitoloji, malignite negatif sitoloji gibi terimlere yer verilmiştir.

Ayrıca bunun dışında örneğın Jongmin ve ark. tarafınca PET-BT'de görülen yanlış pozitif bulguların nedenlerinin incelendiği bir çalışmada PET-BT pozitif olarak değerlendirilen lenf nodları EBUS-TBİA ile örneklenmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre yaşı 65 üzerinde olması, primer tanının skuamöz hücreli karsinom histolojik tipinde olması, tüberküloz, intersitisyel akciğer hastalığı ve pnömokonyozlar gibi akciğeri tutan benign lezyonlar yanlış pozitif PET-BT sonuçları ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada skuamöz hücreli karsinomda kitleye bağılı obstrüktif pnömoni ve atelektazi izlenmesinin makrofajlarda ve immun sistemde aktivasyona sebep olarak lenf nodlarında reaktif lenfoid hiperplaziye sebep olabileceği de belirtilmiştir. [107]

Çalışmalarda benign sonuçların farklı şekilde raporlanmasının ve sonuçlar arasında farklılıklar izlenmesinin muhtemel nedeni lenf nodlarında reaktif değişiklik tanımının

literatürde net olmaması ve merkezlere göre değişkenlik göstermesi olabilir. Bizim merkezimizde çalışılan patoloji preparatları içerisinde malignite saptanmayan ve benign olarak değerlendirilen lezyonların büyük çoğunluğu malignite negatif sitoloji olarak raporlanmıştır. Benign lezyonların raporlanmasında merkezler arası fark olması bu lezyonlar için ileri inceleme veya takip kararı verilirken dikkate alınması gereken bir durum olmaktadır. EBUS-TBİA sonucunda malignite negatif saptanmış lezyonlar olsa dahi bu lezyonlarda özellikle yüksek FDG tutulumu olması veya lezyonda radyolojik olarak malign görünüm olması, eşlik eden malignite ile uyumlu klinik bulgular olması durumunda dikkatli davranılmalıdır. Hastada malignite şüphesi yüksek olduğu düşünülüyor ise zaman kaybetmeden cerrahi biyopsi yapılması tanıda gecikme olmaması açısından uygun bir yaklaşım olmaktadır. Bu durum rehberlerde de yerini almıştır ve malignite tetkik edilen hastalarda EBUS-TBİA sonucu benign tespit edilmiş olsa bile malignite ekarte edilemediği için ileri inceleme yapılması önerilmektedir. [1]

Radyolojik ve klinik olarak ön planda yüksek olasılıklı malignite lehine değerlendirilmeyen lezyonlarda, EBUS-TBİA sonucu da benign olarak raporlanmış ise, hastada diğer bulgular da göz önünde bulundurularak malignite olasılığının az olduğu düşünülen durumlarda farklı bir yaklaşım izlenebilir. Bu durumda cerrahi biyopsi gibi ileri girişimsel işlemler için acele edilmeyip hastanın takibe alınmasının daha uygun bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Böylece hastada cerrahiye ve işlemlere bağlı gelişebilecek komplikasyon riskini azaltarak hasta yararını gözeten bir yaklaşım sergilenmiş olacaktır. Ancak yine de unutmamak gerekir ki değerlendirmeye alınan bu lezyonların çoğu Toraks BT’de normalden büyük boyutta izlenmesi veya PET-BT’de FDG tutulumu olması nedeniyle incelemeye alınmıştır. Bu nedenle malignite şüphesi düşük olması nedeniyle erken dönemde cerrahi biyopsi yapılmasa bile bu hastaların da Toraks BT takibi ile izlenmesi ve lezyonda takipte değişim olması halinde tanısal girişim için tekrar değerlendirilmesinin uygun bir

yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Takip edilen lezyonlar Toraks BT ile izlemde yeterli süre stabil izlenmesi veya lezyonun gerilediğinin görüldüğü durumlarda lezyonun takipten çıkarılması açısından değerlendirilebilir.

EBUS-TBİA yapılan hastalarda istasyonlara göre benign ve malign sonuçlar incelenmiştir. İstasyonlara göre malign ve benign sonuçlarda lezyon boyutları ve bu lezyonların PET-BT'deki FDG tutulumları ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Değerlendirme yapılmaya uygun olan, daha çok sayıda lenf nodu istasyonundan örnekleme yapılan alt paratrakeal (4R ve 4L), subkarinal (7) ve hiler (10R ve 10L) lenf nodu istasyonlardan elde ettiğimiz veriler incelendiğinde bu lezyonlarda SUVmax değerinin ve lezyon boyutunun malign lezyonlarda benign lezyonlara göre yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızda sağ üst paratrakeal istasyondan (2R) işlem yapılan hasta sayısının az olması nedeniyle bu bölgeden alınan biyopsiler için yeterli bir malignite oranı ile boyut ve FDG tutulumu kıyaslaması yapılamamıştır. Sağ ve sol interlober istasyondan (11R ve 11L) yapılan biyopsi sonuçlarında ise 13 hastanın sadece birinde malignite saptanmış olması nedeniyle bu alandan yapılan biyopsiler ile ilgili malignite oranı ile boyut ve FDG tutulumu kıyaslaması yapılamamıştır.

Alt paratrakeal lenf nodu istasyonunda (4R ve 4L) malign lezyonlarda benign lezyonlara göre hem lezyon boyutu hem SUVmax değeri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ( $p=0,046$  ve  $p=0,018$ ) Subkarinal lenf nodu istasyonunda (7) malign lezyonlarda benign lezyonlara göre lezyon boyutu anlamlı şekilde yüksek saptanmasına rağmen, SUVmax değerine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ( $p=0,051$  ve  $p=0,102$ ) Bu noktada belirtmek gerekir ki aslında bu grup da kendi içerisinde değerlendirildiğinde 7 numaralı istasyonda örnekleme yapılan lenf nodlarından malign olanlarda ortalama SUVmax değeri benign olanlara göre daha yüksektir. Ancak p değeri göz önüne alındığında aradaki fark istatistiksel olarak yeterince anlamlı bulunmamıştır. Aradaki

farkın istatistiksel anlamlılık açısından sınırdaki kaldığı görülmüştür. (Tablo 24) Hiler lenf nodu istasyonunda (10R ve 10L) ise malign lezyonlarda benign lezyonlara göre lezyon boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz iken SUVmax değeri malign lezyonlarda benign lezyonlara göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. (p=0,478 ve p=0,010) Malign lezyonlarda beklenildiği gibi SUVmax değeri benign lezyonlara göre daha yüksektir. Ancak lezyon boyutlarına bakıldığında malign lezyonların boyut ortalaması benign olanlara göre hafif daha yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 24) Bu durumun nedenlerinden biri inceleme yaptığımız grupta benign lezyon sayısı (n=29, %76,3) ve malign lezyon sayısı (n=9, %23,7) arasında belirgin fark olması olabilir. Bu grupta benign saptanan lezyon oranının fazla olması sonuçları etkilemiş olabilir. İncelenen diğer gruplarda da benign lezyonlar malign lezyonlara göre fazla olmakla birlikte gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde bu grupta benign lezyon oranı diğer gruplardan daha yüksektir.

Bizim çalışmamızda bu istasyonlardan örneklenen lenf nodlarının sayı ve malign benign oranları göz önünde bulundurulduğunda alt paratrakeal (4R ve 4L) lenf nodu istasyonundan yapılan örneklemelerde 41 lenf nodundan 26'sı (%63,4) benign, 15'i (%36,6) malign saptanmıştır. Subkarinal lenf nodu istasyonunda (7) yapılan 41 lenf nodu biyopsisi içerisinde 28'i (%68,3) benign, 13'ü (%31,7) malign bulunmuştur. Hiler lenf nodu istasyonlarında (10R ve 10L) ise 38 lenf nodundan 29'u (%76,3) benign, 9'u (%23,7) malign saptanmıştır.

EBUS-TBİA ile lenf nodlarının değerlendirildiği başka çalışmalarda bu istasyonlardan alınan lenf nodu biyopsilerinin sayılarına ve malign benign oranlarına bakıldığında bazı çalışmaların verileri şu şekildedir. Wang ve ark. tarafınca yapılan bir çalışmada 4R ve 4L istasyonlarından yapılan 53 biyopsinin 27'si (%51) malign, 26'sı (%49) benign bulunmuştur. 7 numaralı istasyondan yapılan 27 biyopsiden 15'i (%55) malign, 12'si (%45) benign saptanmıştır. 10R ve 10L istasyonlarında ise 19 lenf nodundan 11'i (%58) malign, 8'i (%42)

benign bulunmuştur. [106] Xu ve ark. tarafınca yapılan çalışmada 4R ve 4L istasyonlarından yapılan 49 biyopsinin 21'i (%43) malign, 28'i (%57) benign olarak değerlendirilmiştir. 7 numaralı istasyondan yapılan 44 biyopsiden 14'ü (%32) malign, 30'u (%68) benign saptanmıştır. 10R ve 10L istasyonlarında 14 lenf nodundan 2'si (%14) malign, 12'si (%86) benign olarak raporlanmıştır. [104] Fernandez ve ark. tarafınca 128 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada incelenen lenf nodları içerisinde 4R ve 4L istasyonlarından yapılan 43 biyopsinin 32'si (%74) malign, 11'i (%26) benign bulunmuştur. 7 numaralı istasyonda 30 biyopsiden 19'u (%63) malign, 9'u (%37) benign saptanmıştır. 10R ve 10L istasyonlarında ise 26 lenf nodundan 14'ü (%54) malign, 12'si (%46) benign olarak değerlendirilmiştir. [111] Lilo ve ark. tarafınca yapılan çalışmada 4R ve 4L istasyonlarından yapılan 61 biyopsinin 20'si (%33) malign, 41'i (%67) benign saptanmıştır. 7 numaralı istasyonda yapılan 31 biyopsiden 13'ü (%42) malign, 18'i (%58) benign bulunmuştur. 10R ve 10L istasyonlarında yapılan biyopsilerde 14 lenf nodundan 5'i (%36) malign, 9'u (%64) benign olarak değerlendirilmiştir. [2] Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde her bir istasyon için ayrıca PET-BT'deki SUVmax değerleri ve lezyon boyutları ile biyopsi sonuçlarının malign ve benign gelme durumları istasyon bazında değerlendirilmemiş olsa da çalışmalarda genel olarak lenf nodu boyutunun büyük olmasının ve yüksek FDG tutulumu olmasının malignite ile anlamlı ilişkisi olduğu görülmektedir.

Wang ve ark. tarafınca yapılan, 70 hastada 124 lenf nodunun değerlendirildiği çalışmada lenf nodlarından 64'ü malign, 60'ı inflamatuvar lenf nodları olarak saptanmıştır. Malign lenf nodlarının uzun çap ortalaması  $18,7 \pm 6,4$  mm, inflamatuvar lenf nodlarının uzun çap ortalaması  $10,7 \pm 3,8$  mm olarak bildirilmiştir. [106] Bizim çalışmamızda da incelenen lenf nodları içerisinde istasyonlara göre ayırım yapılmaksızın EBUS-TBİA sonucu malignite negatif olarak değerlendirilen 101 lenf nodunun (%72) PET-BT'de ölçülen ortalama boyutu  $19,19 \pm 8,89$  mm (6,7-70) olarak hesaplanmıştır. Malignite saptanan 39 (%28) lenf nodunda ise

ortalama boyut  $29,10 \pm 17,69$  mm (10,9-90) olarak hesaplanmıştır. Buna göre EBUS-TBİA sonucunda malign olarak değerlendirilen lenf nodlarının boyutu, benign olanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ( $p=0,0001$ )

Literatürde yer alan EBUS-TBİA ile mediastinal ve hiler lenf nodlarına biyopsi yapılan ve bu lezyonların malign veya benign olma durumları ile PET-BT'deki FDG tutulum özelliklerinin değerlendirildiği diğer çalışmaların verileri incelendiğinde bazı sonuçlar şu şekildedir. Minami ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada akciğer kanseri tanısı alan ve EBUS-TBİA yapılmış olan 50 hastanın verilerinin değerlendirilmiştir. EBUS-TBİA sonucunda malign olarak değerlendirilen lenf nodlarının ortalama SUVmax değeri 11,35 saptanmış olduğu ve benign olarak değerlendirilen lenf nodlarında ortalama SUVmax değerinin 4,75 olarak hesaplanmış olduğu bildirilmiştir. [7] Gan ve ark. tarafınca yapılan çalışmada ise PET-BT pozitif olan 577 lenf nodu içerisinde EBUS-TBİA sonucu patolojide malign ve benign olarak değerlendirilen gruplarda SUVmax değerleri incelenmiştir. Malignite saptanan lenf nodlarının ortalama SUVmax değeri 10,5 ve benign saptanan lenf nodlarında ortalama SUVmax değeri 5,99 olarak bildirilmiştir. [105] Literatürdeki bu çalışmalarda patoloji sonucunda benign ve malign saptanan lenf nodları arasında SUVmax değeri açısından belirgin farklılık görülmektedir.

Bizim çalışmamızda lenf nodlarında benign ve malign olarak değerlendirilen lezyonlar arasında kıyaslama yapıldığında, EBUS-TBİA sonucu malignite negatif saptanan 101 lenf nodunun ortalama SUVmax değeri  $5,63 \pm 3,57$  (0-19) olarak hesaplanmıştır. EBUS-TBİA ile malign olarak değerlendirilen 39 lenf nodunun ortalama SUVmax değeri  $7,87 \pm 2,67$  (1,9-14) olarak hesaplanmıştır. Buna göre patoloji sonucu malign olarak değerlendirilen lenf nodlarında, benign olanlara göre PET-BT'de ölçülen SUVmax değeri daha yüksek bulunmuştur. ( $p= 0,0001$ ) Bu açıdan çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler mevcut çalışmalarla benzer özelliktedir.

Çalışmamızda incelenen lezyonlardan elde ettiğimiz sonuçlar ile PET-BT’de ölçülen SUVmax cut-off değeri ile özgüllük ve duyarlılık ilişkisi açısından inceleme yapıldığında dikkate değer sonuçlara ulaşılmıştır. Öncelikle çalışmamızda EBUS-TBİA sonucunda malign olarak değerlendirilen lezyonlarda, benign olanlara göre hem lezyon boyutları hem de PET-BT’deki SUVmax değerleri anlamlı şekilde yüksek olarak değerlendirilmiştir. (p=0,0001, p=0,0001) Lezyonların PET-BT’de FDG tutulumunu gösteren SUVmax değerinin yüksek olmasının ve lezyon büyüklüğünün malignite ile anlamlı ilişkisi olması literatürde yer alan çalışmalar ile uyumludur. SUVmax değeri ve lezyon boyutu malignite değerlendirmelerinde göz önünde bulundurulmuş öncelikli kriterler arasındadır. [92][119][120] Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler de bu açıdan diğer çalışmalar ile beklendiği şekilde uyumludur.

EBUS-TBİA yapılan hastalarımızdan elde ettiğimiz malign ve benign sonuçlar ile PET-BT’de ölçülen SUVmax değerinin ilişkisini incelediğimizde göz önünde bulundurulması gereken önemli noktalar tespit edilmiştir. PET-BT’deki SUVmax cut-off değerinin malignite araştırmalarında kullanılan ve malignite açısından anlamlı olan eşik değeri 2,50 olarak kabul edilmektedir. [96][97] Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre PET-BT’deki SUVmax cut-off değeri 2,54 alındığında duyarlılık %98 olmakla birlikte özgüllük %12 düzeyinde kalmaktadır. Bu değer hastanın grubu tanımak için yüksek doğruluğu olmakla birlikte benign durumları ayırt etmede son derece yetersiz kaldığı görülmektedir.

Çalışmamızda PET-BT’deki SUVmax cut-off değeri 3,74 olarak değerlendirildiğinde duyarlılık %96 olup, özgüllük ise %30 olarak değerlendirilmiştir. SUVmax cut-off değeri 4,58 alındığında duyarlılık %92 olup, özgüllük ise %49 olarak değerlendirilmiştir. Duyarlılık oranında minimal kayıp olmakla birlikte özgüllük bu cut-off değerinde nispeten daha yüksektir. Bu nedenle 4,58 cut-off değeri göz önünde bulundurulması gereken bir değerdir. Çünkü cut-off 4,58 kabul edildiği durumda malign lezyonları tanımada halen %92 gibi yüksek bir duyarlılık görülmektedir. Özgüllük açısından bakıldığında %49 olan benign patolojileri



ayırt edebilme özelliğinin çok yüksek olmadığı görülmekle birlikte daha düşük cut-off değerlerine göre özgüllük açısından daha uygun bir değer olduğu görülmektedir. Çalışmamızda PET-BT'deki SUVmax cut-off değeri 5,25 kabul edildiğinde ise duyarlılık %90 olup, özgüllük %52 olarak değerlendirilmiştir. Bu cut-off değeri ile %90 gibi yüksek bir duyarlılık görülmekte ve özgüllüğün de %50'nin üzerine çıktığı görülmektedir. Bu durum 5,25 cut-off değerinin de malignite çalışmalarında kullanılabilir önemli bir sınır değer olarak göz önünde bulundurulabileceğini göstermektedir. PET-BT'deki SUVmax cut-off değeri 6,09 alındığında ise duyarlılık %85 olup, özgüllük ise %60 olarak değerlendirilmiştir. Bu cut-off değeri ile duyarlılık bir miktar azalmış olmakla birlikte özgüllüğün arttığı görülmektedir. PET-BT'deki SUVmax cut-off değeri 6,89 alındığında duyarlılık %74 olup, özgüllük %68 olarak değerlendirilmiştir. SUVmax cut-off değeri 7,41 alındığında ise duyarlılık %61 olup, özgüllük ise %71 olarak değerlendirilmiştir. Benign patolojileri ayırt etmede özgüllüğün arttığı görülmekle birlikte yüksek cut-off değerleri kullanıldığında duyarlılıkta azalma olduğu görülmektedir. (Tablo 29)

Bu cut-off değerleri içerisinde 4,58 ve 5,25 değerlerinden sonra öne çıkan diğer değer de 6,09 cut-off değeridir. SUVmax cut-off değeri olarak 6,09 değeri baz alındığında malignite tanısında duyarlılığı %85 ile yüksek bir oranda olup, özgüllük açısından da %60 oranda ayırt ediciliği vardır. Yine de duyarlılık için %85 iyi bir oran olsa da bu cut-off değerinde daha düşük değerlerin seçilmesine göre az da olsa malignite tanısının atlanma riski içermesi nedeniyle cut-off olarak bu değer kullanılması durumunda hasta bazında detaylı bir değerlendirme yapılması uygun olacaktır. Yüksek cut-off değerleri ile çalışıldığında değerlendirilen lezyonun diğer özellikleri, klinik bulgular veya öyküde yüksek malignite şüphesi var ise cut-off değerinin altında kalsa bile gecikme olmadan biyopsi gibi ileri tanısal tetkiklerin uygulanması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Çalışmamızda cut-off değeri olarak incelenen değerler göz önüne alındığında kabul edilen cut-off değerinin daha yüksek seçilmesi ile özgüllüğün belirgin şekilde arttığı görülmektedir. Ancak yüksek cut-off değerleri kabul edilmesi ile duyarlılık oranlarında düşüş olmaktadır. Bu durum yüksek cut-off değerleri kullanıldığında malignite tanısının atlanması riskini de beraberinde getirmektedir. Malignite tanısının atlanmasının çok ciddi ve hayati sonuçları olabileceği için bu hususta çok dikkatli davranılması gereksinimi doğmaktadır. Ancak düşük cut-off değerleri ile çalışıldığında, özgüllük oranı çok düşük olduğu için birçok hastada yanlış pozitif PET-BT sonuçları karşımıza çıkabilmektedir. Genel olarak kabul edilen SUVmax 2,5 cut-off değeri gibi düşük eşik değerler seçildiğinde birçok benign, inflamatuvar patolojiler de bu düzeyde FDG tutulumlarına sebep olabilmektedir. Bu hastalar da PET-BT pozitif kabul edilerek malignite açısından şüpheli olarak değerlendirilmekte ve buna yönelik ileri incelemeler yapılmaktadır.

PET-BT'nin malignite araştırmalarında uzun süredir önemli yeri olan bir yöntem olması nedeniyle malignite tetkik edilen hastalarda PET-BT'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü değerlendirmek üzere çalışmalar yapılmaktadır. Daha önce Hellwig ve ark. ile Bryant ve ark. tarafınca yapılmış olan iki çalışmada özellikle mediastinal lenf nodu metastazlarının daha yüksek bir doğrulukla ayırt edilebilmesi açısından SUVmax cut-off değeri olarak 4,5 ve 5,3 değerlerinin öne çıktığı bildirilmiştir. [121][122] Yakın zamanda yapılan farklı çalışmalarda ise SUVmax değerinin 4, 4,31 ve 5,2 kabul edilmesinin malignite tanısında duyarlılık ve özgüllüğü arttırdığını gösteren bulgular öne sürülmüştür. [3][7][10] Marchand ve Medford tarafınca yapılan bir retrospektif analizde EBUS-TBİA yapılan 284 hastaya ait veriler geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu çalışmada PET-BT'deki SUVmax cut-off değeri olarak 4 kabul edildiğinde; SUVmax değeri 4'ten düşük olan lezyonlarda EBUS-TBİA için duyarlılık %33, SUVmax değeri 4'ten yüksek olan lezyonlarda ise EBUS-TBİA için duyarlılık %78 olarak değerlendirilmiştir. [3] Minami ve ark. tarafınca yapılan, akciğer kanseri tanısı alan ve EBUS-

TBİA yapılmış olan 50 hastanın verilerinin değerlendirildiği çalışmada da SUVmax değeri için 2,5 değeri dışında bir cut-off kullanılabilirliği açısından değerlendirilmiş ve en uygun bulunan değer SUVmax cut-off olarak 4,31 olarak önce çıktığı bildirilmiştir. SUVmax cut-off değeri olarak 4,31 kabul edildiğinde duyarlılık %89,80 ve özgüllük %58,33 olduğu şeklinde değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile ilgili belirtilen bir nokta ise bu değerlerin adenokarsinom tanılı hastalar için daha geçerli olabileceğidir. Çünkü çalışmaya katılan 50 hastadan 36'sı adenokarsinom tanılı olup incelenen hasta grubunun büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. [7]

Xu ve ark. tarafınca yapılan, önce PET-BT çekilen ve ardından EBUS-TBİA yapılan hastaların değerlendirildiği 85 hastada 151 lenf nodu değerlendirmeye alındığı bir çalışmada PET-BT için SUVmax cut-off değeri 2,5 kabul edilerek değerlendirme yapıldığında duyarlılık %89,2, özgüllük %32,3 hesaplanmıştır. [104]

Yakın zamanda Öztürk ve Güllü tarafınca yayınlanan geniş kapsamlı bir çalışmada ise küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda EBUS-TBİA ve PET-BT'nin tanısal doğruluk ve performansları kıyaslanmıştır. 483 hastaya ait verilerin incelendiği çalışmada toplam 1017 lenf nodu değerlendirmeye alınmıştır. PET-BT'nin performansını ölçmek için yapılan değerlendirmede SUVmax cut-off değeri 2,5 kabul edildiğinde duyarlılık %90,1 ve özgüllük %29,2 olarak değerlendirilmiştir. SUVmax cut-off değeri 5,2 kabul edildiğinde ise duyarlılık %74,8 ve özgüllük %84,5 olarak değerlendirilmiştir. [10]

Bizim çalışmamızda PET-BT'de mediastinal ve hiler lenf nodlarında büyüme ve FDG tutulumu olan hastalarda lenf nodlarından EBUS-TBİA ile aldığımız biyopsi sonuçlarının malign ve benign olma durumu ile bu lezyonların PET-BT'deki FDG tutulum özelliklerini gösteren SUVmax değerinin birlikte analizi yapılmıştır. Malignite çalışmalarında daha yüksek duyarlılık ve özgüllük için kullanılacak farklı SUVmaxcut-off değerleri belirlenebilmesi için yaptığımız incelemelerde elde ettiğimiz verilere göre duyarlılık ve özgüllük oranları göz önünde bulundurularak öne çıkan değerler 4,58, 5,25 ve 6,09 cut-off değerleri olmuştur.

## 6- SONUÇ

Akciğer parankimde yer alan lezyonlar ve mediastendeki lenf nodlarında tutulum yapan hastalıkların tedavisi için erken ve doğru tanı çok önemlidir. Primer akciğer kanseri, metastazlar, lenfomalar gibi malign hastalıklar ve sarkoidoz, tüberküloz, enfeksiyonlar gibi çeşitli benign hastalıklar hem akciğer parankiminde hem de mediastinal ve hiler lenf nodlarında tutulumlar ile karşımıza çıkabilmektedir. Hem malign hem benign hastalıklar için uygun tedavi planlanması açısından erken ve doğru tanı koyulması gerekmektedir. Akciğer kanseri tedavi seçiminin ise kanser evrelemesine göre yapılmaktadır. Tanı ve evreleme için en çok kullanılan yöntem PET-BT'dir. Doku biyopsisi yapılması aşamasında ise EBUS-TBİA minimal invaziv ve güvenli bir yöntem olarak son yıllarda hızla yaygınlaşan değerli bir tekniktir. EBUS-TBİA ile doku biyopsisi alınarak hem malign hem benign hastalıklar için doku tanısı elde edilebilmektedir.

Bizim çalışmamızda 103 hasta içinde 41 hastaya EBUS-TBİA sonucunda tanı koyulmuştur. Sadece EBUS-TBİA sonucunda tanı koyulma oranı %39,8 olarak hesaplanmıştır. Bunlar içerisinde 38 hastada (%36,9) malignite saptanmış ve patoloji sonucu granulomatöz inflamasyon olarak raporlanan 3 hastanın (%2,9) tanısı sarkoidozis olarak değerlendirilmiştir. EBUS-TBİA sonrasında halen tanı gereksinimi olan hastalar ayrıca değerlendirilerek gerekli hastalara ileri inceleme yapılmıştır.

PET-BT malignite tanısında yüksek duyarlılığa sahip olsa da özgüllük oranı düşüktür. Malignite araştırmalarında yaygın olarak kullanılan SUVmax 2,5 cut-off değeri ile yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda SUVmax değeri için kullanılabilecek farklı cut-off değerleri tercih edilmesinin malignite tanısında duyarlılık ve özgüllüğü arttırdığını gösteren bulgular öne sürülmüştür. Ancak halen SUVmax değeri için kullanılabilecek net bir cut-off belirlenememiştir ve bu konuda yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle çalışmamızda PET/BT'de yüksek FDG tutulumları olan

mediastinal ve hiler lenf nodlarından EBUS-TBİA ile alınan biyopsilerinin malign-benign oranı ve malign gelenlerde SUVmax cut-off değerinin hesaplanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 103 hastada EBUS-TBİA ile örneklenen 140 lenf nodu içerisinde 39 (%27,8) lenf noduna malignite tanısı koyulmuştur. 101 lenf nodu (%72,2) patolojide benign olarak değerlendirilmiştir. Lenf nodlarında benign ve malign olarak değerlendirilen lezyonlar PET-BT'de ölçülen SUVmax değerleriyle birlikte incelendiğinde, malignite negatif saptanan 101 (%72) lenf nodunun ortalama SUVmax değeri  $5,63 \pm 3,57$  (0-19) olarak hesaplanmıştır. Malign olarak değerlendirilen 39 (%28) lenf nodunun ortalama SUVmax değeri  $7,87 \pm 2,67$  (1,9-14) olarak hesaplanmıştır. Malign ve benign sonuçlar ile SUVmax değeri ilişkisini incelendiğinde önemli noktalar tespit edilmiştir. Genel olarak malignite araştırmalarında SUVmax cut-off değeri 2,5 kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda PET-BT'deki SUVmax cut-off değeri 2,54 alındığında duyarlılık %98 olmakla birlikte özgüllük %12 düzeyinde kalmaktadır. PET-BT'deki SUVmax cut-off değeri 4,58 alındığında ise duyarlılık %92 olup, özgüllük ise %49 olarak değerlendirilmiştir. SUVmax cut-off değeri 5,25 kabul edildiğinde duyarlılık %90 olup, özgüllük %52 olarak değerlendirilmiştir. SUVmax cut-off değeri 6,09 alındığında duyarlılık %85 olup, özgüllük ise %60 olarak değerlendirilmiştir. Malignite çalışmalarında daha yüksek duyarlılık ve özgüllük için kullanılabilecek farklı SUVmax cut-off değerleri belirlenebilmesi için yaptığımız incelemelerde duyarlılık ve özgüllük oranları göz önünde bulundurularak öne çıkan değerler 4,58, 5,25 ve 6,09 cut-off değerleri olmuştur. SUVmax cut-off değeri için 4,58 kabul edildiğinde yüksek duyarlılıkla birlikte 2,5 cut-off değerine göre daha yüksek özgüllük de görülmektedir. Bu nedenle öne çıkan bir değer olduğu düşünülmektedir. Dikkat çeken diğer değer de 5,25 cut-off değeridir. Bu değer ile yüksek duyarlılık görülmesi ve özgüllük oranının %50'nin üzerine çıkmış olması dikkate değer bir durumdur. Malign lezyonlara tanı koyulması kadar benign patolojilerin ayırt edilebilmesi de önemli bir konu olduğu için cut-off olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda öne

ıkan bir diğer değer de 6,09 cut-off değeridir. Duyarlılık oranı hafif daha dūřuk olması nedeniyle cut-off olarak kullanılması durumunda hasta bazında detaylı bir değerlendirme yapılması uygun olacaktır.

Çalışmamızda öne çıkan SUVmax cut-off değerlerinin hem malignite tanısı koyma hem de benign patolojileri ayırt etme hususunda kullanışlı olacağı dūřünölmektedir. Yine de malignite tetkik edilen hastalarda yapılan incelemeler birçok durumda ön gördürücü olmakla birlikte mutlaka her hasta için hasta bazlı detaylı değerlendirme yapılması, yüksek malignite şüphesi olan hastalarda gecikme olmadan ileri tanısal tetkikler yapılması açısından dikkat edilmesi gereken bir konu olarak önemini korumaktadır.

## 7- KAYNAKLAR

- [1] P. De leyn *et al.*, “Revised ests guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 45, no. 5, pp. 787–798, 2014, doi: 10.1093/ejcts/ezu028.
- [2] M. T. Lilo *et al.*, “The critical role of EBUS-TBNA cytology in the staging of mediastinal lymph nodes in lung cancer patients: A correlation study with positron emission tomography findings,” *Cancer Cytopathol.*, vol. 125, no. 9, pp. 717–725, Sep. 2017, doi: 10.1002/cncy.21886.
- [3] C. Marchand and A. R. L. Medford, “Relationship between endobronchial ultrasound-guided (EBUS)-transbronchial needle aspiration utility and computed tomography staging, node size at EBUS, and positron emission tomography scan node standard uptake values: A retrospective analysis.,” *Thorac. cancer*, vol. 8, no. 4, pp. 285–290, 2017, doi: 10.1111/1759-7714.12438.
- [4] P. Ong *et al.*, “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.*, vol. 12, no. 3, pp. 415–419, Mar. 2015, doi: 10.1513/AnnalsATS.201409-429OC.
- [5] K. Alokla, F. Kheir, and J. Palomino, “The Value of Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration in Normal Positron Emission Tomography in Lung Cancer,” *J. Bronchology Interv. Pulmonol.*, vol. 22, no. 1, pp. e1–e2, Jan. 2015, doi: 10.1097/LBR.0000000000000136.
- [6] M. Shingyoji *et al.*, “Endobronchial Ultrasonography for Positron Emission Tomography and Computed Tomography–Negative Lymph Node Staging in Non-Small Cell Lung Cancer,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 98, no. 5, pp. 1762–1767, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.078.
- [7] D. Minami *et al.*, “Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of hilar and mediastinal lymph nodes detected on <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography,” *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 46, no. 6, pp. 529–533, Jun. 2016, doi: 10.1093/jjco/hyw023.
- [8] F. Fraioli *et al.*, “Positive <sup>18</sup>Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography Predicts Preinvasive Endobronchial Lesion Progression to Invasive Cancer,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 193, no. 5, pp. 576–579, Mar. 2016, doi: 10.1164/rccm.201508-1617LE.
- [9] T. M. H. Naur, L. Konge, and P. F. Clementsen, “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.,” *Respiration.*, vol. 94, no. 3, pp. 279–284, 2017, doi: 10.1159/000477625.
- [10] A. Ozturk and Y. T. Gullu, “Excellence in non-small cell lung cancer staging by endobronchial-TBNA: Comparison with PET-CT and surgery,” *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.*, pp. 1–7, Sep. 2018, doi: 10.1080/13645706.2018.1513944.

- [11] M. Ersöz “Mediyasten Anatomisi ve Mediyastenin Kompartmanları” Mediyasten Hastalıkları ve Cerrahisi Kitabı, TÜSAD, 2015
- [12] T.W. Shields “The Mediastinum, Its Compartments, and the Mediastinal Lymph Nodes | Thoracic Key.”
- [13] Z.T. Hammoud, M.J. Liptay “The Middle Mediastinum | Thoracic Key.”
- [14] V. W. Rusch *et al.*, “The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer,” *J. Thorac. Oncol.*, vol. 2, no. 7, pp. 603–612, Jul. 2007, doi: 10.1097/JTO.0b013e31807ec803.
- [15] V. W. Rusch, H. Asamura, H. Watanabe, D. J. Giroux, R. Rami-Porta, and P. Goldstraw, “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.*, vol. 4, no. 5, pp. 568–577, May 2009, doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e.
- [16] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, “Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [17] “Cancer Statistics Review, 1975-2016 - SEER Statistics.”
- [18] T.C. Sağlık Bakanlığı “Sağlık İstatistikleri Yıllığı,” 2019.
- [19] S. Özsu, T. ÖZLÜ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, and G. Hastalıkları Anabilim Dalı, “Türkiye’de Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi Epidemiology of Lung Cancer in Turkey Yazışma Adresi / Address for Correspondence,” 2013.
- [20] Keith R. Bronchogenic carcinoma & solitary pulmonary nodules. Diagnosis & treatment in pulmonary medicine New York: Lange Medical Books/McGraw Hill. 2003:424-32.
- [21] L. Simonato *et al.*, “Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity,” *Int. J. Cancer*, vol. 91, no. 6, pp. 876–887, Mar. 2001, doi: 10.1002/1097-0215(200102)9999:9999<:AID-IJC1139>3.0.CO;2-7.
- [22] H. Karaca, V. Berk, M. İnanç, M. Dikilitaş, and M. Özkan, “ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI’NA YILLARI ARASINDA BAŞVURAN KANSER HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ Epidemiologic Evaluation of the Patients Admitted to,” 2011.
- [23] Crompton G. Asthma: Management. Crofton and Douglas's Respiratory Diseases. 2008:973-97.
- [24] Murray and Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine. Elsevier, 2016.
- [25] J.A. Nadel, J.F. Murray, R. Mason Textbook of respiratory medicine: Saunders; 2000.
- [26] A. G. Schwartz, P. Yang, and G. M. Swanson, “Familial Risk of Lung Cancer among Nonsmokers and



- Their Relatives,” 1996. Accessed: Oct. 12, 2020. [Online]. Available: <http://aje.oxfordjournals.org/>.
- [27] P. Yang, A. G. Schwartz, A. E. McAllister, G. M. Swanson, and C. E. Aston, “Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: Heterogeneity by age at diagnosis,” *Genet. Epidemiol.*, vol. 17, no. 4, pp. 253–273, Nov. 1999, doi: 10.1002/(SICI)1098-2272(199911)17:4<253::AID-GEPI2>3.0.CO;2-K.
- [28] Z. Topu, F. Ülger, N. Numanoğlu A. Üniversitesi Tıp Fakültesi, G. Hastalıkları Anabilim Dalı, “Ailesel kanser hikayesi ve akciğer kanseri,” 2004.
- [29] W. D. Travis *et al.*, “The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification,” *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 10, no. 9. Elsevier Inc, pp. 1243–1260, Sep. 26, 2015, doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
- [30] R. Govindan *et al.*, “Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: Analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 28, pp. 4539–4544, Oct. 2006, doi: 10.1200/JCO.2005.04.4859.
- [31] J. A. Hinson and M. C. Perry, “Small cell lung cancer,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 43, no. 4, pp. 216–225, Jul. 1993, doi: 10.3322/canjclin.43.4.216.
- [32] R. Ergelen *et al.*, “AKCİĞER TÜMÖRLERİ LUNG TUMORS,” doi: 10.5152/tcb.2013.30.
- [33] W. D. Travis, E. Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink, and C. C. Harris, “World Health Organization Classification of Tumours.” Accessed: Oct. 12, 2020. [Online]. Available: [www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/index1.php](http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/index1.php).
- [34] J. A. Verschakelen, W. De Wever, and J. Bogaert, “Role of computed tomography in lung cancer staging,” *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, vol. 10, no. 4. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 248–255, 2004, doi: 10.1097/01.mcp.0000129677.60111.72.
- [35] “Akciğer kanseri tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde bronkoskopi ve bilgisayarlı tomografi bulgularının analizi,” *Eurasian J. Pulmonol.*, vol. 7, no. 3, pp. 107–114, Jul. 2005.
- [36] M. K. Felten *et al.*, “Is it useful to combine sputum cytology and low-dose spiral computed tomography for early detection of lung cancer in formerly asbestos-exposed power industry workers?,” *J. Occup. Med. Toxicol.*, vol. 9, no. 1, p. 14, Apr. 2014, doi: 10.1186/1745-6673-9-14.
- [37] G. Aydın, “Akciğer Kanserlerinde Tanı Yöntemleri,” *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, vol. 58, pp. 141–152, 2007.
- [38] A. S. YURDAKUL, N. KÖKTÜRK, Ş. DEMİRTAŞ, D. TAŞKIN, J. KARAKAYA, and C. ÖZTÜRK, “Akciğer Kanserinde Bronkoskopik Yöntemlerin Tanısal Değeri,” *Türkiye Klinikleri*, 2008.
- [39] N. Kurimoto *et al.*, “Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically,” *Chest*, vol. 126, no. 3, pp. 959–965, 2004, doi:

10.1378/chest.126.3.959.

- [40] R. Rami-Porta *et al.*, “The IASLC lung cancer staging project: The new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer,” *J. Thorac. Oncol.*, vol. 9, no. 11, pp. 1618–1624, Nov. 2014, doi: 10.1097/JTO.0000000000000334.
- [41] A. G. Nicholson *et al.*, “The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project: Proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the tnM classification for lung cancer,” *J. Thorac. Oncol.*, vol. 11, no. 3, pp. 300–311, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.jtho.2015.10.008.
- [42] G. Çok, “Akciğer kanserinde TNM evrelemesi,” *Nucl. Med. Semin.*, vol. 4, pp. 1–6, 2018, doi: 10.4274/nts.
- [43] R. Rami-Porta *et al.*, “The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer,” *J. Thorac. Oncol.*, vol. 10, no. 7, pp. 990–1003, Jul. 2015, doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.
- [44] U. Costabel and G. W. Hunninghake, “ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis,” *European Respiratory Journal*, vol. 14, no. 4, pp. 735–737, 1999, doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x.
- [45] B. Musellim *et al.*, “Epidemiological features of Turkish patients with sarcoidosis,” *Respir. Med.*, vol. 103, no. 6, pp. 907–912, Jun. 2009, doi: 10.1016/j.rmed.2008.12.011.
- [46] R. P. Baughman *et al.*, “Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 164, no. 10 I, pp. 1885–1889, Nov. 2001, doi: 10.1164/ajrccm.164.10.2104046.
- [47] J. Müller-Quernheim, A. Prasse, and G. Zissel, “Pathogenesis of sarcoidosis,” *Presse Medicale*, vol. 41, no. 6 PART 2, Elsevier Masson SAS, 2012, doi: 10.1016/j.lpm.2012.03.018.
- [48] J. P. Lynch, Y. L. Ma, M. N. Koss, and E. S. White, “Pulmonary sarcoidosis,” *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 28, no. 1, pp. 53–74, Feb. 2007, doi: 10.1055/s-2007-970333.
- [49] G. W. Hunninghake *et al.*, “Statement on sarcoidosis,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 160, no. 2, American Lung Association, pp. 736–755, 1999, doi: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
- [50] V. Mihailovic-Vucinic and D. Jovanovic, “Pulmonary Sarcoidosis,” *Clinics in Chest Medicine*, vol. 29, no. 3, Clin Chest Med, pp. 459–473, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.002.
- [51] R. P. Baughman, D. A. Culver, and M. A. Judson, “A concise review of pulmonary sarcoidosis,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 183, no. 5, Am J Respir Crit Care Med, pp. 573–581, Mar. 01, 2011, doi: 10.1164/rccm.201006-0865CI.
- [52] R. P. Baughman, “Pulmonary sarcoidosis,” *Clinics in Chest Medicine*, vol. 25, no. 3, Clin Chest Med,

- pp. 521–530, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.ccm.2004.04.006.
- [53] U. Costabel, S. Ohshimo, and J. Guzman, “Diagnosis of sarcoidosis,” *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, vol. 14, no. 5. Curr Opin Pulm Med, pp. 455–461, Sep. 2008, doi: 10.1097/MCP.0b013e3283056a61.
- [54] T.C. Sağlık Bakanlığı, “TÜBERKÜLOZ TANI ve TEDAVİ REHBERİ” 2019.
- [55] A. Dal, “Endobronşiyal Ultrasonografi,” pp. 71–87, 2000.
- [56] F. J. F. Herth, “Playing with the wavelengths: Endoscopic early lung cancer detection,” *Lung Cancer*, vol. 69, no. 2. pp. 131–132, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.lungcan.2010.05.017.
- [57] F. Herth, A. Ernst, M. Schulz, and H. Becker, “Endobronchial ultrasound reliably differentiates between airway infiltration and compression by tumor,” *Chest*, vol. 123, no. 2, pp. 458–462, Feb. 2003, doi: 10.1378/chest.123.2.458.
- [58] N. Kurimoto, M. Murayama, S. Yoshioka, T. Nishisaka, K. Inai, and K. Dohi, “Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion,” *Chest*, vol. 115, no. 6, pp. 1500–1506, 1999, doi: 10.1378/chest.115.6.1500.
- [59] O. F. Erer, “Endoscopic Modalities in Diagnosis of Lung Cancer,” *Nükleer Tıp Semin.*, vol. 4, no. 1, pp. 18–25, 2018, doi: 10.4274/nts.2018.003.
- [60] D. P. Steinfurt, Y. H. Khor, R. L. Manser, and L. B. Irving, “Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: Systematic review and meta-analysis,” *European Respiratory Journal*, vol. 37, no. 4. European Respiratory Society, pp. 902–910, Apr. 01, 2011, doi: 10.1183/09031936.00075310.
- [61] D. P. Steinfurt, J. Vincent, S. Heinze, P. Antippa, and L. B. Irving, “Comparative effectiveness of radial probe endobronchial ultrasound versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: A randomized pragmatic trial,” *Respir. Med.*, vol. 105, no. 11, pp. 1704–1711, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.008.
- [62] H. Okamoto *et al.*, “Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer,” *Chest*, vol. 121, no. 5, pp. 1498–1506, May 2002, doi: 10.1378/chest.121.5.1498.
- [63] G. Plat *et al.*, “Endobronchial ultrasound and positron emission tomography positive mediastinal lymph nodes,” *Eur. Respir. J.*, vol. 27, no. 2, pp. 276–281, Feb. 2006, doi: 10.1183/09031936.06.00139204.
- [64] E. H. F. M. Van Der Heijden *et al.*, “Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer,” *Respiration*, vol. 88, no. 6, pp. 500–517, Apr. 2014, doi: 10.1159/000368857.
- [65] M. Oki *et al.*, “Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial

- needle aspiration for diagnosing lung cancer: A randomized study,” *Respiration*, vol. 85, no. 6, pp. 486–492, 2013, doi: 10.1159/000346987.
- [66] K. Yasufuku *et al.*, “Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes,” *Chest*, vol. 126, no. 1, pp. 122–128, 2004, doi: 10.1378/chest.126.1.122.
- [67] M. Krasnik, P. Vilmann, S. S. Larsen, and G. K. Jacobsen, “Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions,” *Thorax*, vol. 58, no. 12, pp. 1083–1086, Dec. 2003, doi: 10.1136/thorax.58.12.1083.
- [68] J. K. LeBlanc *et al.*, “Endoscopic ultrasound in non-small cell lung cancer and negative mediastinum on computed tomography,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 171, no. 2, pp. 177–182, Jan. 2005, doi: 10.1164/rccm.200405-581OC.
- [69] T. Nakajima *et al.*, “Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrapulmonary lesions,” *J. Thorac. Oncol.*, vol. 3, no. 9, pp. 985–988, 2008, doi: 10.1097/JTO.0b013e31818396b9.
- [70] H. Ømark Petersen, J. Eckardt, A. Hakami, K. E. Olsen, and O. D. Jørgensen, “The value of mediastinal staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with lung cancer,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 36, no. 3, pp. 465–468, Sep. 2009, doi: 10.1016/j.ejcts.2009.03.052.
- [71] K. Adams, P. L. Shah, L. Edmonds, and E. Lim, “Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: Systematic review and meta-analysis,” *Thorax*, vol. 64, no. 9, pp. 757–762, 2009, doi: 10.1136/thx.2008.109868.
- [72] P. Gu, Y. Z. Zhao, L. Y. Jiang, W. Zhang, Y. Xin, and B. H. Han, “Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis,” *Eur. J. Cancer*, vol. 45, no. 8, pp. 1389–1396, May 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.043.
- [73] F. Sampsonas, L. Kakoullis, D. Lykouras, K. Karkoulas, and K. Spiropoulos, “EBUS: Faster, cheaper and most effective in lung cancer staging,” *International Journal of Clinical Practice*, vol. 72, no. 2. Blackwell Publishing Ltd, Feb. 01, 2018, doi: 10.1111/ijcp.13053.
- [74] R. Agarwal, A. Srinivasan, A. N. Aggarwal, and D. Gupta, “Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis,” *Respir. Med.*, vol. 106, no. 6, pp. 883–892, 2012, doi: 10.1016/j.rmed.2012.02.014.
- [75] M. M. Wahidi *et al.*, “Technical aspects of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration CHEST guideline and expert panel report,” *Chest*, vol. 149, no. 3, pp. 816–835, Mar. 2016, doi: 10.1378/chest.15-1216.
- [76] E. Cetinkaya *et al.*, “Value of real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle

- aspiration,” *Ann. Thorac. Med.*, vol. 6, no. 2, pp. 77–81, Apr. 2011, doi: 10.4103/1817-1737.78422.
- [77] B. Çağlayan *et al.*, “Sensitivity of Convex Probe Endobronchial Sonographically Guided Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnosis of Granulomatous Mediastinal Lymphadenitis,” *J. Ultrasound Med.*, vol. 30, no. 12, pp. 1683–1689, Dec. 2011, doi: 10.7863/jum.2011.30.12.1683.
- [78] O. F. Erer, S. Erol, C. Anar, Z. Aydoğdu, and S. Aktoğu Özkan, “Contribution of cell block obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of malignant diseases and sarcoidosis,” *Endosc. Ultrasound*, vol. 6, no. 4, pp. 265–268, Jul. 2017, doi: 10.4103/2303-9027.180763.
- [79] M. Plit, R. Pearson, A. Havryk, J. Da Costa, C. Chang, and A. R. Glanville, “Diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with transbronchial and endobronchial biopsy for suspected sarcoidosis,” *Intern. Med. J.*, vol. 42, no. 4, pp. 434–438, Apr. 2012, doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02446.x.
- [80] W. Ye, R. Zhang, X. Xu, Y. Liu, and K. Ying, “Diagnostic efficacy and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in intrathoracic tuberculosis: A meta-analysis,” *J. Ultrasound Med.*, vol. 34, no. 9, pp. 1645–1650, Sep. 2015, doi: 10.7863/ultra.15.14.06017.
- [81] N. Kiral *et al.*, “Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis,” *Med. Ultrason.*, vol. 17, no. 3, pp. 333–338, 2015, doi: 10.11152/mu.2013.2066.173.nki.
- [82] A. Senturk *et al.*, “Rapid diagnosis of mediastinal tuberculosis with polymerase chain reaction evaluation of aspirated material taken by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration,” *J. Investig. Med.*, vol. 62, no. 6, pp. 885–889, Aug. 2014, doi: 10.1097/01.JIM.0000446837.75352.3b.
- [83] S. Iqbal *et al.*, “Endobronchial ultrasound and lymphoproliferative disorders: A retrospective study,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 94, no. 6, pp. 1830–1834, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.08.051.
- [84] M. T. Moonim, R. Breen, P. A. Fields, and G. Santis, “Diagnosis and subtyping of de novo and relapsed mediastinal lymphomas by endobronchial ultrasound needle aspiration,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 188, no. 10, pp. 1216–1223, Nov. 2013, doi: 10.1164/rccm.201303-0462OC.
- [85] M. P. Kennedy *et al.*, “Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma,” *Thorax*, vol. 63, no. 4, pp. 360–365, Apr. 2008, doi: 10.1136/thx.2007.084079.
- [86] K. S. Nason *et al.*, “Endobronchial Ultrasound-Transbronchial Needle Aspiration for Lymphoma in Patients with Low Suspicion for Lung Cancer and Mediastinal Lymphadenopathy,” in *Annals of Thoracic Surgery*, May 2016, vol. 101, no. 5, pp. 1856–1863, doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.12.019.
- [87] O. F. Erer, S. Erol, C. Anar, Z. Aydoğdu, and S. Aktoğu Özkan, “Diagnostic yield of EBUS-TBNA for lymphoma and review of the literature,” *Endosc. Ultrasound*, vol. 6, no. 5, pp. 317–322, Sep. 2017, doi: 10.4103/2303-9027.180762.

- [88] A. Senturk *et al.*, “Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma,” *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, vol. 15, no. 10, pp. 4169–4173, 2014, doi: 10.7314/APJCP.2014.15.10.4169.
- [89] “Nükleer tıp fiziği ve klinik uygulamaları - Mustafa Demir - Google Kitaplar.” [https://books.google.com.tr/books/about/Nükleer\\_tıp\\_fiziği\\_ve\\_klinik\\_uygulama.html?id=nvFMnQAACAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.com.tr/books/about/Nükleer_tıp_fiziği_ve_klinik_uygulama.html?id=nvFMnQAACAAJ&redir_esc=y) (accessed Sep. 23, 2020).
- [90] M.A. Özgüven ve ark., “Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik uygulamalar” GATA Basimevi, Ankara, 2004.
- [91] Z. Brady *et al.*, “The clinical application of PET/CT: A contemporary review,” *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine*, vol. 31, no. 2. Australasian Coll. of Phys. Scientists and Engineers, pp. 90–109, 2008, doi: 10.1007/BF03178584.
- [92] C. Cohade, M. Osman, L. T. Marshall, and R. L. Wahl, “PET-CT: Accuracy of PET and CT spatial registration of lung lesions,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 30, no. 5, pp. 721–726, May 2003, doi: 10.1007/s00259-002-1055-3.
- [93] Y. Nakamoto, M. Tatsumi, C. Cohade, M. Osman, L. T. Marshall, and R. L. Wahl, “Accuracy of image fusion of normal upper abdominal organs visualized with PET/CT,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 30, no. 4, pp. 597–602, Apr. 2003, doi: 10.1007/s00259-002-1080-2.
- [94] R. Kumar, P. Sharma, H. Singh, and S. Basu, “Positron emission tomography-computed tomography in the management of lung cancer: An update,” *South Asian J. Cancer*, vol. 2, no. 3, p. 171, 2013, doi: 10.4103/2278-330x.114148.
- [95] R. Savaş, “PET / BT Uygulamaları” 2020.
- [96] Ter-Pogossian MM. “Historical perspective of PET. In: Clinical positron emission tomography” Hubner KF, Collmann J, Buonocore E, Kabalka GW, St. ouis, Mosby Year Book, 1992:1-3.
- [97] Uğur Ö. “XIII.TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi. Pozitron emisyon tomografisi.” 55-57, 2004.
- [98] J. F. Vansteenkiste and S. G. Stroobants, “The role of positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology,” *Eur. Respir. J.*, vol. 17, no. 4, pp. 802–820, 2001, doi: 10.1183/09031936.01.17408020.
- [99] D. P. Schuster, “The evaluation of lung function with PET,” *Semin. Nucl. Med.*, vol. 28, no. 4, pp. 341–351, 1998, doi: 10.1016/S0001-2998(98)80037-8.
- [100] C. Schimmer, K. Neukam, and O. Elert, “Staging of non-small cell lung cancer: Clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 5, no. 4, pp. 418–423, Aug. 2006, doi: 10.1510/icvts.2006.129478.
- [101] C. Greco, K. Rosenzweig, G. L. Cascini, and O. Tamburrini, “Current status of PET/CT for tumour

- volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC),” *Lung Cancer*, vol. 57, no. 2. Lung Cancer, pp. 125–134, Aug. 2007, doi: 10.1016/j.lungcan.2007.03.020.
- [102] A. S. Bryant and R. J. Cerfolio, “The Maximum Standardized Uptake Values on Integrated FDG-PET/CT Is Useful in Differentiating Benign From Malignant Pulmonary Nodules,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 82, no. 3, pp. 1016–1020, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.03.095.
- [103] D. W. Kim, W. H. Kim, and C. G. Kim, “Dual-time-point FDG PET/CT: Is It Useful for Lymph Node Staging in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer?,” *Nucl. Med. Mol. Imaging (2010)*, vol. 46, no. 3, pp. 196–200, Sep. 2012, doi: 10.1007/s13139-012-0141-0.
- [104] C. C. Xu, W. Lei, J. H. Jiang, Z. R. Wang, C. J. Ni, and J. A. Huang, “Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration can improve the diagnostic accuracy of positron emission tomography/computed tomography in hilar and/or mediastinal lymphadenopathy,” *J. Cancer Res. Ther.*, vol. 15, no. 7, pp. 1490–1495, Oct. 2019, doi: 10.4103/jert.JCRT\_17\_19.
- [105] Q. Gan, J. M. Stewart, E. Valik, G. Eapen, and N. P. Caraway, “Cytologic evaluation of positron emission tomography-computed tomography-positive lymph nodes sampled by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Experience at a large cancer center,” in *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 2019, vol. 143, no. 10, pp. 1265–1270, doi: 10.5858/arpa.2018-0483-OA.
- [106] H. Wang, Q. K. Li, M. Auster, and G. Gong, “PET and CT features differentiating infectious/inflammatory from malignant mediastinal lymphadenopathy: A correlated study with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration HHS Public Access,” *Radiol Infect Dis*, vol. 5, no. 1, pp. 7–13, 2018, doi: 10.1016/j.jrid.2018.01.002.
- [107] J. Lee *et al.*, “Clinical characteristics of false-positive lymph node on chest CT or PET-CT confirmed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in lung cancer,” *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, vol. 81, no. 4, pp. 339–346, Oct. 2018, doi: 10.4046/trd.2017.0121.
- [108] J. A. Barta, C. A. Powell, and J. P. Wisnivesky, “Global epidemiology of lung cancer,” *Annals of Global Health*, vol. 85, no. 1. Ubiquity Press, 2019, doi: 10.5334/aogh.2419.
- [109] B. C. Bade and C. S. Dela Cruz, “Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention,” *Clinics in Chest Medicine*, vol. 41, no. 1. W.B. Saunders, pp. 1–24, Mar. 01, 2020, doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
- [110] E. Demirdöğen, A. Ursavaş, Ö. Aydın Güçlü, N. A. Acet Öztürk, G. Özkaya, and M. Karadağ, “Diagnostic performance of ebus-tbna and its interrelation with pet-ct in patients with extra-thoracic malignancies,” *Tuberk. Toraks*, vol. 68, no. 3, pp. 285–292, 2020, doi: 10.5578/tt.70045.
- [111] S. Fernández-Bussy, G. Labarca, I. Caviedes, E. Folch, and A. Majid, “Ultrasonografía bronquial con aspiración por aguja fina en el estudio lesiones adyacentes a la vía aérea central,” *Rev. Med. Chil.*, vol. 144, no. 3, pp. 341–346, Mar. 2016, doi: 10.4067/S0034-98872016000300009.

- [112] J. Cho *et al.*, “Ratio of Mediastinal Lymph Node SUV to Primary Tumor SUV in 18F-FDG PET/CT for Nodal Staging in Non-Small-Cell Lung Cancer,” *Nucl. Med. Mol. Imaging (2010)*, vol. 51, no. 2, pp. 140–146, Jun. 2017, doi: 10.1007/s13139-016-0447-4.
- [113] H. Nakamura *et al.*, “Standardized Uptake Values in the Primary Lesions of Non-Small-Cell Lung Cancer in FDG-PET/CT Can Predict Regional Lymph Node Metastases,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 22, pp. 1388–1393, Dec. 2015, doi: 10.1245/s10434-015-4564-6.
- [114] E. B. Bernhardt and S. I. Jalal, “Small cell lung cancer,” in *Cancer Treatment and Research*, vol. 170, Kluwer Academic Publishers, 2016, pp. 301–322.
- [115] B. D. Hutchinson, G. S. Shroff, M. T. Truong, and J. P. Ko, “Spectrum of Lung Adenocarcinoma,” *Semin. Ultrasound, CT MRI*, vol. 40, no. 3, pp. 255–264, Jun. 2019, doi: 10.1053/j.sult.2018.11.009.
- [116] D. Fielding and N. Kurimoto, “Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Diagnosis and Staging of Lung Cancer,” *Clinics in Chest Medicine*, vol. 39, no. 1. W.B. Saunders, pp. 111–123, Mar. 01, 2018, doi: 10.1016/j.ccm.2017.11.012.
- [117] A. D. Lerner and D. Feller-Kopman, “Bronchoscopic techniques used in the diagnosis and staging of lung cancer,” *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 15, no. 5. Harborside Press, pp. 640–647, May 01, 2017, doi: 10.6004/jnccn.2017.0065.
- [118] D. P. Steinfort and L. B. Irving, “Sarcoidal reactions in regional lymph nodes of patients with non-small cell lung cancer: Incidence and implications for minimally invasive staging with endobronchial ultrasound,” *Lung Cancer*, vol. 66, no. 3, pp. 305–308, Dec. 2009, doi: 10.1016/j.lungcan.2009.03.001.
- [119] N. H. Langer, T. N. Christensen, S. W. Langer, A. Kjaer, and B. M. Fischer, “PET/CT in therapy evaluation of patients with lung cancer,” *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 14, no. 5. Expert Reviews Ltd., pp. 595–620, 2014, doi: 10.1586/14737140.2014.883280.
- [120] A. Caulo, S. Mirsadraee, F. Maggi, L. Leccisotti, E. J. R. Van Beek, and L. Bonomo, “Integrated imaging of non-small cell lung cancer recurrence: CT and PET-CT findings, possible pitfalls and risk of recurrence criteria,” *European Radiology*, vol. 22, no. 3. Eur Radiol, pp. 588–606, Mar. 2012, doi: 10.1007/s00330-011-2299-8.
- [121] D. Hellwig *et al.*, “18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: Which SUV threshold makes sense?,” *J. Nucl. Med.*, vol. 48, no. 11, pp. 1761–1766, Nov. 2007, doi: 10.2967/jnumed.107.044362.
- [122] A. S. Bryant, R. J. Cerfolio, K. M. Klemm, and B. Ojha, “Maximum Standard Uptake Value of Mediastinal Lymph Nodes on Integrated FDG-PET-CT Predicts Pathology in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 82, no. 2, pp. 417–423, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.12.047.