T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ EVRELEMESİNDE EBUS-TBNA DUYARLILIĞININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Orkun Eray TERZİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2024

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ EVRELEMESİNDE EBUS-TBNA DUYARLILIĞININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Orkun Eray TERZİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN

BURSA-2024

İÇİNDEKİLER

Tablolar Listesi……...……..iii
Şekiller Listesi……....……...v
Kısaltmalar.....vi
Özet……..…….....viii
İngilizce Özet…….....x
1.Giriş ve Amaç……...…1
2.Genel Bilgiler…….....3
2.1. Akciğer Kanseri ile İlgili Genel Bilgiler……..……...….3
2.1.1. Epidemiyoloji…..……...… 3
2.1.2. Etiyoloji…….…….....4
2.1.2.1 Tütün Ürünleri Kullanımı…….....4
2.1.2.2 Çevresel ve Mesleksel Maruziyet..…….....6
2.1.2.3 Beslenme ve Diyet…….....…….……...….7
2.1.2.4 Akciğer Hastalıkları ve HIV……..…….....7
2.1.2.5 Genetik…….……...…..8
2.1.3. Semptomlar ve Bulgular…….…….....8
2.1.4. Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri…….....10
2.1.4.1. Görüntüleme Yöntemleri.....10
2.1.4.1.1. Akciğer Grafisi…….....10
2.1.4.1.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT).....11
2.1.4.1.3. Pozitron Emisyon Tomografisi/
Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT).....12
2.1.4.2. Temel Bronkoskopik Yöntemler…..……....14
2.1.5. Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflaması…….....15
2.1.5.1. Adenokarsinom…….....18
2.1.5.2. Skuamöz Hücreli Karsinom……...…….....18
2.1.5.3. Büyük Hücreli Karsinom…….....18
2.1.5.4. Adenoskuamöz Karsinom…….....19
2.2. Akciğer Kanserinin Evrelemesi…….....19

2.2.1. İnvaziv Mediastinal Evreleme…….....32
2.2.1.1. EBUS Bronkoskopi…….....34
2.2.1.2. Cerrahi…….....38
3.Gereç ve Yöntem…….....….40
3.1. Çalışma Grubu…….....40
3.2. EBUS Bronkoskopi İşlemi……..…….41
3.3.Verilerin Toplanması……....44
3.4. İstatistiksel Analiz……....45
4.Bulgular…….....46
4.1. Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri……....47
4.2. Hastaların PET/BT Bulguları ve Klinik Evreleri……49
4.3. Tümör ve Lenf Nodlarının Ultrasonografik Özellikleri ve Patolojik İnceleme Bulguları…….....52
4.4 Yapılan Cerrahi İşlem ve Patoloji Özellikleri……63
4.5 Multidisipliner Değerlendirme, Cerrahi, EBUS ve PET/BT ile Mediastinal Evrelemenin Karşılaştırılması…….....64
5.Tartışma……....71
6.Sonuç.....81
7.Kaynakça…….....83
8.Teşekkürler…….....97
9.Özgeçmiş.....98

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. 2021 Dünya Sağlık Örgütü torasik malign epitelyal tümörler ve prekürsörlerinin sınıflandırması
Tablo 2. 8.TNM sınıflamasına göre T faktörü
Tablo 3. Dört kompartmanlı modele göre mediasten bölümleri ve içinde yer alan yapılar
Tablo *4*. IASCL lenf nodu haritasına göre lenf nodlarının anatomik sınırları
Tablo 5. TNM sınıflamasında N faktörü
Tablo 6. TNM sınıflamasında M faktörü
Tablo 7. 8. TNM sistemine göre akciğer kanseri evrelemesi
Tablo 8. İnvaziv mediastinal evrelemede kullanılabilecek yöntemler ve örneklenebilecek lenf nodları
Tablo 9. Uluslararası rehberlerde invaziv mediastinal evreleme önerileri
Tablo 10. Hastaların demografik ve klinik özellikleri
Tablo 11. Olguların PET/BT özellikleri
Tablo 12. Olguların PET/BT'ye göre TNM sınıflaması
Tablo 13. Olguların PET/BT'ye göre TNM evreleri
Tablo 14. Ana kitle ve lenf nodu istasyonlarında örneklenen lezyon sayıları
Tablo 15. Örneklerin ultrasonografik özellikleri, işlem sayısı ve komplikasyonlar
Tablo 16. EBUS ile örneklenen lenf nodlarının istasyonlara göre dağılımının ultrasonografik özellikleri
Tablo 17. Malign ve benign/non-diagnostik tüm örneklerin ultrasonografik özelliklerinin karşılaştırılması
Tablo 18. Malign ve benign/non-diagnostik lenf nodlarının ultrasonografik özelliklerinin karşılaştırılması
Tablo 19. Lenf nodu metastazını öngörmede tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları
Tablo 20. EBUS ile ölçülen lenf nodu uzun aks ve kısa aks değerlerinin lenf nodu metastazını öngörmede ROC analizi sonuçları

Tablo 21. Malign lenf nodlarının PET/BT'de istasyon ve SUV≥2.5 değerine göre dağılımı
Tablo 22. Malign ve benign/non-diagnostik lenf nodlarının lenf nodu istasyonlarına göre dağılımı ve ultrasonografik özelliklerinin karşılaştırılması
Tablo 23. Tüm örneklerdeki yayma, sıvı bazlı ve hücre bloğu patolojilerinin patolojik tanılara göre dağılımı
Tablo 24. Lenf nodlarındaki yayma, sıvı bazlı ve hücre bloğu patolojilerinin patolojik tanılara göre dağılımı
Tablo 25. İstasyonlara göre yayma, sıvı bazlı ve hücre bloğu patolojilerinin patolojik tanılara göre karşılaştırılması
Tablo 26. Cerrahi evreleme yapılan hastaların özellikleri
Tablo 27. MDD sonucunda karar verilen hastalık evrelerine göre hastaların demografik özellikleri PET/BT ve EBUS evrelerinin karşılaştırılması
Tablo 28. MDD Evre 2-3 öngören PET/BT bulgularının tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları
Tablo 29. PET/BT'de ölçülen ana kitle uzun aks ve kısa aks değerlerinin MDD evre N2/N3 öngörmede ROC analizi sonuçları
Tablo 30. EBUS-TBİA ile PET/BT mediastinal-hiler lenf nodu evreleme korelasyon analizi ve karşılaştırması
Tablo 31. EBUS-TBİA ve cerrahi mediastinal-hiler lenf nodu evreleme karşılaştırması
Tablo 32. EBUS-TBİA, PET/BT ve MDD mediastinal-hiler lenf nodu evreleme karşılaştırması
Tablo 33. EBUS ve MDD evreleri uyumlu ve uyumsuz hastaların karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dört kompartman modeline göre mediasten bölümleri
Şekil 2. Üç kompartman modeline göre mediasten bölümleri
Şekil 2. IASCL lenf nodu haritası ve bölgelere göre sınıflandırması
Şekil 4. Çalışma akış şeması
Şekil 5. EBUS-TBİA ve PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve tanı doğruluğu karşılaştırılması

KISALTMALAR

ADH: Antidiüretik Hormon
AUC: Area Under Curve
BAL: Bronkoalveolar Lavaj
BL: Bronş Lavajı
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CHEST: The American College of Chest Physicians
DNA: Deoksiriboz Nükleik Asit
DM: Diabetes Mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EBUS: Endobronşial Ultrasonografi
EBUS-TBİA: Endobronşial Ultrasonografi-Transbronşial İnce İğne Aspirasyonu
EKG: Elektrokardiografi
ERS: European Respiratory Society
ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy
ESTS: European Society of Thoracic Surgeons
EUS: Endoskopik Ultrasonografi
EUS-İA: Endoskopik Ultrasonografi-İğne Aspirasyonu
FB: Fleksibl Bronkoskopi
FDG: F-18 Fluoro-2-Deoksi-Glikoz
FDG-6: F-18 Fluoro-2-Deoksi-Glikoz-6-Fosfat
GM: Genişletilmiş Mediastinoskopi
HIV: Human Immunodeficiency Virus
IASCL: International Association for the Study of Lung Cancer (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği)
İV: İntravenöz
KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KP-EBUS: Konveks Prob Endobronşial Ultrasonografi

LN: Lenf Nodu

MDD: Multidisipliner Değerlendirme

MLND: Mediastinal Lenf Nodu Disseksiyonu

MR: Manyetik Rezonans

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NICE: The National Institute Of Health And Care Excellence

NPV: Negatif Prediktif Değer

PCR: Polymerase Chain Reaction- Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PPV: Pozitif Prediktif Değer

PTH: Parathormon

RB-EBUS: Radial Prob Endobronşial Ultrasonografi

ROSE: Rapid On-Site Evaluation (Yerinde Hızlı Sitolojik Değerlendirme)

SM: Servikal Mediastinoskopi

SUV: Standartlaştırılmış Uptake Değeri

SVH: Serebrovasküler Hastalık

TBB: Transbronşial Biyopsi

TBİA: Transbronşial İğne Aspirasyonu

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

TEMLA: Transservikal Genişletilmiş Mediastinal Lenfadenektomi

TTF-1: Tiroid Transkripsiyon Faktörü 1

US: Ultrasonografi

VAMLA: Video-Yardımlı Mediastinoskopik Lenfadenektomi

VATS: Video Aracılı Torakoskopik Cerrahi

VCSS: Vena Cava Süperior Sendromu

ÖZET

Endobronşial ultrasonografi (EBUS), mediastinal yapıları değerlendirmek için ultrasonun kullanıldığı bronkoskopik bir teknik olup küçük hücre dışı akciğer kanserinin (KHDAK) mediastinal evrelemesi için en uygun yöntemdir.

Çalışmamızda amacımız; merkezimizdeki multidisipliner değerlendirmeye (MDD) göre KHDAK'inde N2/N3 hastalık için EBUS işleminin duyarlılığı, özgüllüğü, negatif prediktif değerini (NPD) ve pozitif prediktif değerini (PPD) belirlemektir. Ayrıca malignite ile ilişkili olabilecek ultrasonografik (US) özelliklerin, MDD ve EBUS evrelerinde farklılıklara yol açan faktörlerin belirlenmesini amaçladık. Çalışmamıza akciğeri tanı ve evreleme endikasyonu ile EBUS yapılan ve KHDAK tanısı olan 114 hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, PET/BT özellikleri ve evreleri, EBUS ile elden edilen US özellikleri, patolojik sonuçları, EBUS evreleri ve nihai MDD evreleri tespit edildi. MDD evre N2/N3'e göre EBUS-TBİA duyarlılığı %82, özgüllüğü %93, NPD %65, PPD %97 ve tanı doğruluk oranı %85 olarak bulundu. US özelliklerine göre maligniteyi öngörmede ise sadece lenf nodunun kısa aksının boyutu anlamlı olarak bulundu. MDD sonrası nihai evrelerine göre hastalar iki gruba ayrılmıştır. (Grup 1: MDD evre N0/N1, Grup 2: MDD evre N2/N3). Grup 2'yi öngörmek için hastaların klinik, demografik ve görüntüleme bulguları tek ve çok değişkenli analizde incelendi ve tek öngörücü faktörün PET/BT'deki N2/N3 hastalık olduğu görüldü. EBUS ve MDD evreleri uyumlu ve uyumsuz olan hastalar iki gruba ayrılarak tekrardan değerlendirilmiştir. Uyumsuz grubun primer tümör boyutu ve PET/BT'ye göre N evreleri daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamız sonuçlarına göre EBUS, mediastinal evreleme için en uygun yöntem olarak görünmektedir ve KHDAK'de operabilite kararının verilmesinde anahtar role sahiptir. EBUS'un yanlış pozitiflik ve yanlış negatifliklerinin olması sebebiyle yüksek şüphe olduğu durumlarda cerrahi veya MDD ile hastaların tekrardan değerlendirilmesi gerekebilir.

Anahtar kelimeler: EBUS, akciğer kanseri, mediastinal evreleme

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF EBUS-TBNA SENSITIVITY IN STAGING OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Endobronchial ultrasound (EBUS) is a bronchoscopic technique utilizing ultrasound to evaluate mediastinal structures, which is the optimal method for staging non-small cell lung cancer (NSCLC) in the mediastinum.

The aim of our study is to determine the sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV) of EBUS for N2/N3 disease in NSCLC compared to multidisciplinary assessment (MDA). Additionally, we aim to identify parameters associated with malignancy based on ultrasonographic (US) features, determine the factors affecting the discrepancies with EBUS and MDA staging. The study included 114 patients who underwent EBUS for lung cancer diagnosis and staging indications. Patient demographics, clinical and demographic characteristics, PET/CT features and stages, EBUS-derived US features, pathological results, EBUS stages, and MDA stages were recorded. EBUS-TBNA sensitivity was found to be 82%, specificity 93%, NPD 65%, PPD 97%, and diagnostic accuracy 85% according to MDA stage N2/N3. Malignancy prediction based on US features showed that only the large short-axis diameter of the lymph node was statistically significant. After MDA evaluation, patients were categorized into two groups (Group 1: MDA stage N0/N1, Group 2: MDA stage N2/N3). For predicting Group 2, clinical, demographic, and imaging findings were analyzed through both univariate and multivariate analyses, and the sole predicting factor was N2/N3 disease in PET/CT. Patients with inconsistent EBUS and MDA TNM stages underwent reassessment, categorized into two groups. In patients with incompatible TNM stages have larger primary tumor diameter and higher N stages compared with PET/CT.

In conclusion, based on the results of our study, EBUS appears to be the most suitable method for mediastinal staging and has a key role for operability decision-making in NSCLC. However, in cases of high suspicion of lymph node metastasis, re-evaluation of the patients, confirmation with surgery or MDA may be necessary.

Keywords: EBUS, lung cancer, mediastinal staging

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) evreleme, tanı ve prognoz açısından önem arz etmektedir. Güncel olarak 8. TNM evreleme sistemine göre evreleme yapılmakta olup, 'T' (tümör) ve 'M' (metastaz) görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilebilmektedir. 'N'- mediastinal evreleme öncelikle toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile değerlendirilmektedir. Fakat her iki yöntemin de duyarlılık ve özgüllüğü yüksek değildir. Bu durum KHDAK hastalarında mediastinal evreleme için farklı yöntemlerin kullanılmasını gerektirmektedir. Minimal invaziv bir işlem olan endobronşial ultrasonografi (EBUS), hava yolları, akciğer ve mediastinal yapıları değerlendirmek için ultrasonun kullanıldığı bronkoskopik bir tekniktir. Yüksek özgüllük ve duyarlılık değerlerinin yanında komplikasyon oranının düşük olması sebebiyle rehberlerde KHDAK mediastinal evrelemesinde ilk yapılması önerilen tetkik olarak göze çarpmaktadır. Cerrahi evreleme ise yüksek komplikasyon oranları sebebiyle her hastaya uygulanamamaktadır.

Mevcut literatürde çalışmaların primer sonlanım noktaları ve çalışmaya dahil edilen popülasyona bağlı olarak EBUS-TBİA KHDAK evrelemesinde duyarlılık ve özgüllük oranları arasında farklılık gözlenmektedir. Görüntüleme yöntemleri sonucu mediastinal metastaz saptanan ve/veya lokal ileri evre KHDAK olan hasta gruplarında EBUS-TBİA duyarlılık ve özgüllük değerleri daha yüksek çıkmaktadır. Özellikle lokal hastalığı olan gruplarda duyarlılık oranlarında düşme gözlenmiştir. Yanı sıra, EBUS ile mediastinal metastaz bulgusu saptanmamasına rağmen cerrahi olarak mediastinal metastaz saptanan hasta grupları da bulunmaktadır.

Bu çalışmada amacımız; merkezimizde 2016 yılından beri yapılmakta olan EBUS işleminin KHDAK evrelemesinde duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerlerini saptamak, ultrasonografik özelliklere dayanarak malignite ile ilişkili olabilecek parametrelerin saptanmasıdır. KHDAK olgularında mediastinal metastaza sebep olabilecek klinik, radyolojik ve

radyolojik parametrelerin belirlenmesi, EBUS ve multidisipliner değerlendirme ile belirlenen nihai evreleri uyumsuz vakaların ve buna sebep olabilecek nedenlerin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri ile İlgili Genel Bilgiler

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri sebep olduğu morbidite, mortalite ve iş gücü kaybı sebebiyle tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her iki cinsiyet ve tüm yaş grupları değerlendirildiğinde akciğer kanseri, 2020 yılında dünyada meme kanserinden sonra en sık görülen ve mortalitesi en yüksek kanser türüdür (1). Dünya'da 2020 yılında 2.206.771 yeni akciğer kanseri vakası bildirilmiş olup bu sayı aynı yıl bildirilen tüm kanser vakalarının %11,7'sini oluşturmaktadır (1). Akciğer kanseri nedenli ölüm sayısı 2020 yılında 1.196.144 (aynı yıl bildirilen kansere bağlı ölümlerin %18'si) olmuştur (1). Tüm yaş grupları dahil edildiğinde dünyada ve ülkemizde erkeklerde insidans ve mortalitesi en yüksek kanser tipidir. Dünyada kadınlarda en sık görülen üçüncü, Türkiye'de ise en sık görülen dördüncü kanser türü olan akciğer kanseri, meme kanserinden sonra mortalitesi en yüksek ikinci malignitedir (2,3). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan ''2017 Kanser İstatistikleri'ne göre, akciğer kanseri ülkemizde de erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100.000'de 56,7'dir. Kadınlarda da dördüncü sıklıkta görülen kanser türü ve yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 11,1/100.000'dir (4).

Akciğer kanser insidansı yaş ile birlikte artmakta, her iki cinste ortalama tanı alma yaşı 70 yaş civarı bildirilmektedir (5). Elli yaş üstü ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan malignitedir (6). Nispeten daha genç olgular (20-50 yaş) çoğunlukla kadınlardan oluşmaktadır (7). Tüm dünyada kadın ve erkekler arasında yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı arasındaki farkın büyüklüğü geçmiş yıllara göre kapanmaya başlamıştır. Erkeklerde insidans hızı düşmeye devam ederken, kadınlarda bu hız sabit kalmakta veya minimal düşme göstermektedir (8–10). Türkiye insidans verileri 2013-2017 yılları arasında dalgalı bir seyir göstermektedir (4). Yaşa göre standardize edilmiş

insidans hızındaki düşmeye rağmen vaka sayıları global olarak artış göstermektedir. Amerikan Kanser Derneği, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2023 yılı için yaklaşık 238.340 yeni akciğer kanseri vakası (117.550 erkek ve 120.790 kadın), buna bağlı yaklaşık 127.070 ölüm (erkeklerde 67.160 ve kadınlarda 59.910) beklediğini açıklamıştır (6). DSÖ ise 2040 yılında yaklaşık 9 milyon yeni akciğer kanseri vakası ve yaklaşık 3 milyon akciğer kanseri nedenli ölüm öngörmektedir. Bu durum günümüzle karşılaştırılınca insidans hızında %58 ve mortalitede %63 artış anlamına gelmektedir (11).

Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %50-60'ında tanı anında uzak metastaz saptandığı bildirilmiştir (5,12,13). Beş yıllık sağkalım oranları ise 1970'lerde %12, 2000'lerin başında ise %18 civarındadır. Hastalığın evresi ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakılacak olursa 5 yıllık sağkalım oranı uzak metastazı olan akciğer kanseri hastaları için %4 civarındadır (7). Türkiye'de 2013-2017 yılları arasında, en sık görülen patolojik alt tip cinsiyet farkı olmaksızın adenokarsinomdur. Adenokarsinomu sırasıyla skuamöz hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri izlemektedir (13). Özellikle adenokarsinom tipinde akciğer kanseri prognozunun kadınlarda daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14–17). Küçük hücreli akciğer kanseri sıklığı her iki cinsiyette benzer, skuamöz hücreli akciğer kanseri erkeklerde daha sık görülmektedir (13).

2.1.2. Etiyoloji

2.1.2.1. Tütün Ürünleri Kullanımı

Tütün ürünleri (özellikle sigara) kullanımı akciğer kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Sigara dumanı en az 69 tane kanıtlanmış kanserojen ve 7.000'den fazla toksik madde ve kimyasal içermektedir (18). Sigara içenlerin yaklaşık %15'i akciğer kanserine yakalanmakta ve akciğer kanserinin %80-90'ı tütün kullanımına bağlı gelişmektedir (19). Günde 10 adetten az sigara içmek akciğer kanseri gelişme riskini yaklaşık 5 kat artırırken, günde 20 taneden fazla sigara içmek ise riski yaklaşık 15 kat artırmaktadır (20). Sigara içme süresi ve günde içilen sigara sayısı, akciğer kanseri riskinin en güçlü belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (21). Ellili yaşlarında 30 yıldır günde bir

paket sigara kullanan bir kişinin, hiç sigara içmeyen bir kişiye göre akciğer kanser riski yaklaşık 50 kat daha fazladır (19). Sigarayı bırakmak, göreceli olarak riski azaltmaktadır (22). On beş yıl ve üzerinde sigarayı bırakmış olanlarda, halen sigara içenlere kıyasla akciğer kanseri riskinde %80-90 oranında azalma olduğu gözlenmiştir (23). Akciğer kanseri tanısı alındığında dahi sigarayı bırakmak sağkalım süresini uzatmaktadır (24). Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riskini etkileyebilecek diğer faktörler arasında, sigaraya başlama yaşı, dumanı içe çekiş şekli ve miktarı, sigaranın katran içeriği, nikotin miktarı ve filtresiz sigara kullanımı sayılabilir (25).

Farklı popülasyonlarda hiç sigara içmemiş akciğer kanseri vakaları, tüm akciğer kanserlerinin (akciğer kanserine sebep olan diğer etmenlerin varlığına bağlı olarak) %10-40'ını oluşturmaktadır (26–28). Bu oran erkeklerde %15-20 arasında iken kadınlarda %50'nin üstüne çıkabilmektedir (29). Hiç sigara içmemiş akciğer kanseri hastalarında en sık görülen alt tip adenokarsinomdur. Ayrıca 40 yaş altında her iki cinsiyette de en sık görülen histopatolojik tip adenokarsinom olup, bu grubun da sigara içme oranları diğer alt tiplere göre daha düşüktür (28,30–33). Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) sebebiyle opere edilen, sigara içen ve içmeyen hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada da sigara içmeyen akciğer kanserlerinin daha sık üst lobta yerleştiği bulunmuştur (31). Sözü geçen araştırmada tümör boyutu, mediastinal LN metastazı ve histopatolojik hücre tipinin hiç sigara içmeyenlerde sigara içenlere göre mortalite ve kanser nüksünün daha önemli belirteçleri olduğu belirtilmiştir (31).

Çevresel tütün dumanına maruz kalmakla (pasif veya ikinci el maruziyet) akciğer kanseri arasında nedensel ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (22). Özellikle ev ve işte istemsiz sigara dumanı maruziyet riskinin fazla olması sebebiyle tütün dumanına maruziyet daha erken yaşta başlayabilmekte böylece kanserojenlere maruziyet süresi uzayabilmektedir. Nikotinin ve onun metaboliti olan kotininin sigara içmeyen ancak ikinci el sigara dumanına maruz kalan kişilerin idrarında da bulunduğu gösterilmiştir (34). Bir meta-analizde, hiç sigara içmeyenler arasında ikinci el sigara dumanına maruz kalan bireylerin akciğer kanseri riskinin 1,31 kat daha

yüksek olduğu bulunmuştur (35). Dört yıl sonra yayınlanmış başka bir meta-analizde ise ikinci el sigara dumanına maruz kalan bireylerde hiç sigara içmeyenlere kıyasla akciğer kanseri riskinde %25 artış gözlenmiştir (36).

2.1.2.2. Çevresel ve Mesleksel Maruziyet

Çok sayıda mesleki ve çevresel kanserojen akciğer kanseri riskini artırdığından farklı endüstrilerde çalışan milyonlarca insanda akciğer kanseri riski artmıştır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada mesleki ajanlara bağlı gelişen akciğer kanseri sıklığının %14,5 olduğu bulunmuştur (37). Bu kanserojenlerden en iyi bilinen iki tanesi asbest ve radondur. Tüm farklı asbest formları insan akciğeri için kanserojen özellik göstermektedir. Asbestle ilişkili hastalıklardaki olası mekanizma net olmasa da asbest aracılığı ile gelişen oksidatif stres, kronik enflamasyon, hücresel toksisite ve genetik/epigenetik değişiklikler akciğer kanseri patogenezine dolaylı veya doğrudan katkı sağlamaktadır (38). On yedi binin üzerinde akciğer kanseri vakası ve 21.813 sağlıklı kontrolün dahil edildiği vaka kontrol çalışmasında, asbeste sürekli maruz kalmanın akciğer kanseri gelişiminde erkeklerde %24, kadınlarda ise %12 risk artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (39). Radon, "Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı" tarafından akciğer kanserinin ikinci en önemli sebebi olarak kabul edilmektedir. Radon toprakta, kayalarda ve yer altı sularında birikebilir. Bu sebeple radon ile ilgili asıl endişe ev içi maruziyetten kaynaklanmaktadır. Avrupa'da yapılan bir meta-analizde evde tespit edilen radon miktarı ile akciğer kanseri gelişme riski arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (40). İyonize radyasyon kaynağı olan radon haricinde; özellikle Hodgkin lenfoma ve meme kanseri için radyoterapi alan hastalarda akciğer kanseri riski ciddi oranlarda artmaktadır (41,42). Akciğer kanseri ile ilişkilendirilen diğer maruziyetler arasında arsenik, bis (klorometil) eter, krom, formaldehit, iyonlaştırıcı radyasyon, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, sert metal tozu ve vinil klorür yer almaktadır (43). Bu faktörlerin çoğu, akciğer kanseri için tütün dumanı ile sinerjistik etki etmekte ve ayrıca sigara içmeyenlerde de akciğer kanseri gelişimi için bağımsız risk faktörleri arasında sayılmaktadır.

İşlenmemiş biomass yakıtların iç mekanlarda yakılması Türkiye dahil olmak üzere dünyanın birçok yerinde yemek pişirmek ve ısınmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Çin'de yapılan ve 27.000'den fazla kişinin dahil edildiği bir çalışmada, biomass maruziyeti olan kişilerde, 70 yaşından önce akciğer kanserine bağlı mortalite riski yaklaşık %20 olarak bulunmuştur (44). Yine Türkiye'de hiç sigara içmemiş ve yaklaşık 30 yıl biomassa maruz kalan 42 kadının incelendiği bir çalışmada, kadınların %35'inde akciğer kanseri gözlenmiştir (45). Avrupa'da 300.000'i aşkın kişinin değerlendirildiği bir araştırmada ise hava kirliliği ve akciğer kanseri arasındaki pozitif korelasyon saptanmıştır (46). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (The International Agency for Research on Cancer), hava kirliliğini akciğer için kanserojen olarak sınıflandırmaktadır (47).

2.1.2.3 Beslenme ve Diyet

Antioksidandan zengin beslenmenin oksidatif DNA hasarını engelleyerek kansere karşı koruyucu etki sağladığı düşünülmektedir. Bu sebeple meyve ve sebzeden zengin diyetin akciğer kanserine karşı koruyucu olduğunu öne süren vaka kontrol çalışmaları olmasına rağmen prospektif çalışmalardan alınan veriler bununla tam olarak örtüşmemektedir (48,49). Diyetle alınan yüksek miktarda özellikle kızartılmış veya iyi pişmiş kırmızı et, pişirme sırasında nitrozamin oluşumu ile ilişkili olarak akciğer kanseri riskini artırabilir (50,51). Birçok kültürde alkol tüketimi ve sigara içimi arasındaki güçlü bağlantı sebebiyle alkolün akciğer kanserindeki rolünü aydınlatmak zordur. Vücut kitle indeksi ile akciğer kanseri arasında ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte çalışmaların güvenirliği yeterli değildir (52,53).

2.1.2.4 Akciğer Hastalıkları ve HIV

Kronik inflamasyon ile seyreden akciğer hastalıkları artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. KOAH, sigaradan sonra akciğer kanseri için en yaygın risk faktörü olup riski 2-5 kat, astım 1,8 kat, idiopatik pulmoner fibrozis ise 8-14 kat artırmaktadır (54–57). Amfizem, sigaradan bağımsız olarak akciğer kanseri riskini 6,3 kat artırmaktadır (58). Geçirilmiş pnömoni öyküsünde %30-40, tüberküloz öyküsünde ise %48 oranında artmış akciğer kanseri riski mevcuttur (59–61). HIV pozitif hastalar arasında en sık görülen

ikinci kanser türünün akciğer kanseri olduğu ve HIV pozitif olgularda akciğer kanseri riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir. Fakat HIV'ın onkojenik yapısının yanında, HIV pozitif hastaların normal popülasyona göre daha yüksek oranda sigara içim oranlarının olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (62–64).

2.1.2.4 Genetik

Akciğer kanseri olan hastaların akrabalarında akciğer kanseri riski artmaktadır. Birinci derece akrabalarda 2,5-4,3 kat, ikinci derece akrabalarda ise bu oran 1,41-4,76 arasında değişmektedir ve akciğer kanserli akraba sayısının artması riski artırmaktadır (65). Akciğer kanser riski özellikle genç yaşta akciğer kanseri teşhisi konan ve birden çok akrabası tanı almış hastaların yakınlarında en yüksektir (66).

2.1.3. Semptomlar ve Bulgular

Akciğer kanseri vakalarının %20'si lokal hastalık ile tanı almaktadır (5,12,13). Semptomlar, tümörün lokal etkilerinden, bölgesel veya uzak metastazlardan veya paraneoplastik sendromlardan kaynaklanabilir. Semptomlar geniş bir yelpazede görülebilmekle birlikte en sık karşılaşılanlar öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hemoptizidir (67). Öksürük hastaların %50-75'inde görülmekle birlikte daha çok santral hava yollarında yerleşen skuamöz hücreli ve küçük hücreli akciğer kanserinde görülmektedir (67). Müsinöz adenokarsinomu olan hastalarda ise bronkore veya ince, yoğun mukoid sekresyonların ekspektorasyonu görülebilir (67). Hemoptizisi olan hastalarda, akciğer kanseri oranı farklı çalışmalarda %3-34 arasında bulunmuştur (68). Akciğer kanseri tanılı olgularda hemoptizi görülme oranları %15-30, göğüs ağrısı sıklığı %20-40 arasında değişmektedir (67). Göğüs ağrısının karakterizasyonu oldukça değişkenlik göstermesine rağmen, tipik olarak ağrı ile kitle aynı tarafta bulunmaktadır. Plöretik ağrılar ise doğrudan plevra tutulumuna bağlı olabileceği gibi, pnömoni ve pulmoner emboli gibi ikincil tanılarla ilişkili de olabilir. Nefes darlığı, akciğer kanserli hastalarda tanı anında sık görülmekte olup vakaların yaklaşık %25-40'ında mevcuttur (67). Nefes darlığının sebebi, hava yolu obstrüksiyonu, pnömoni, atelektazi, lenfanjitik yayılım, pulmoner emboli, pnömotoraks, plevral efüzyon veya

perikardiyal tamponad/efüzyon olabilir. Ek olarak tümörün frenik sinire basısı sonucu ortaya çıkan diyafragma paralizisine bağlı olarak da nefes darlığı oluşabilmektedir (69). Tümörün etkilerine bağlı olarak plevrada kalınlaşma, nodülarite veya malign plevral efüzyon görülebilir. Malign plevral efüzyon tanı anında hastaların %10-15'inde görülmektedir (67). Plevral sıvıda malign-benign ayrımı yapılması önemlidir. Çünkü malign plevral efüzyon M1a kategorisinde yer almakta ve cerrahi açıdan inoperabl olarak değerlendirilmektedir. Fizik muayenede siyanoz, baş ve boyunda şişlik, üst gövde, omuz ve kollarda dilate ve torsiyone venler ile pletorik görünüm tespit edildiğinde VCSS akla gelmelidir. Vena cava süperior basısına bağlı olarak oluşan VCSS, nefes darlığı ve baş-boyun bölgesinde dolgunluk ve ağrı ile kendini gösterebilir. Tümörün direk basısına, tümörün mediasten invazyonuna ve lenfatik yayılım sonucu LN basısına bağlı olarak gelişebilir.

Akciğer kanseri vücudun herhangi bir yerine metastaz yapabilir fakat en sık uzak metastaz bölgeleri karaciğer (%3-50), adrenal bezler (%40), kemikler (%12-40) ve beyindir (%10-30) (70–77). Kemik metastazları genellikle semptomatik olup sırt, göğüs veya ekstremitelerde ağrıya neden olarak, alkalen fosfataz seviyelerinde artış ile seyreder. Osteolitik radyolojik değişiklikler daha sıklıkla görülmekle birlikte en sık kemik metastaz yeri vertebradır. Adrenal bez metastazları nadiren semptomatiktir. Beyin metastazlarına bağlı olarak baş ağrısı, kusma, görme kaybı, hemiparezi ve nöbet gibi nörolojik semptomlar görülebilir. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinden adenokarsinomun beyin metastazı sıklığı skuamöz hücreli kansere göre daha fazladır (73). Metastaz riski ise tümör boyutu büyüdükçe ve mediastinal LN metastazı arttıkça artmaktadır (73). Semptomatik karaciğer metastazları; hastalığın erken dönemlerinde nadirdir. Genel olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma veya görüntüleme yöntemleri ile fark edilirler.

Tümörün paraneoplastik etkileri, doğrudan invazyon, obstrüksiyon veya metastaz ile ilgili olmayan uzak etkiler olup tümörün salgıladığı çeşitli mediyatörler sebebiyle meydana gelir. En sık görülenler hiperkalsemi (%6) ve uygunsuz ADH salgılanmasına bağlı olarak hiponatremidir (78–80). Akciğer kanserli hastalarda hiperkalsemi, paratiroid hormonu ile ilişkili proteinin

salgılanmasından veya daha az yaygın olarak yaygın kemik metastazlarından veya primer hiperparatiroidizmden kaynaklanabilir. En sık skuamöz hücreli akciğer kanserinde görülmektedir (78). Uygunsuz ADH sendromu sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserinden kaynaklanır (79,80). Cushing sendromu nadir görülmekte, en sık olarak küçük hücreli akciğer kanseri, büyük hücreli nöroendokrin karsinom veya akciğerin karsinoid tümörleri olan hastalarda görülür (81). Akciğer kanseri, paraneoplastik nörolojik sendromlarla ilişkili en yaygın kanser türü olup en sık küçük hücreli akciğer kanseri ile birlikte görülmektedir. Nörolojik hastalıklar arasında başlıca Lambert-Eaton miyastenik sendromu (küçük hücreli akciğer kanserinde %3) yer almaktadır. Ayrıca serebellar ataksi, duyusal nöropati, limbik ensefalit, ensefalomiyelit, otonomik nöropati, retinopati ve opsomiyoklonus da görülebilir (82,83). Akciğer kanserli hastalarda çok sayıda hematolojik bozukluk gelişebilir. Bunlar arasında en sık görülenler; anemi, lökositoz, trombositoz, eozinofili ve hiperkoagülabilite bozukluklarıdır. Hipertrofik pulmoner osteoartopati, dermatomyozit ve polimyozit ise romatolojik paraneoplastik sendromlar olup akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir.

2.1.4. Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri

Akciğer kanseri şüphesi varlığında ilk hedef, tanısal doku biyopsisi, evreleme ve tedaviyi yönlendirmek için yeterli klinik/radyolojik bilgi elde etmektir.

2.1.4.1. Görüntüleme Yöntemleri

2.1.4.1.1. Akciğer Grafisi

Akciğer kanseri riski taşıyan veya akciğer kanseri ile ilgili semptom ve/veya bulguları olan kişilerde ilk yapılacak görüntüleme yöntemi iki yönlü akciğer grafisidir. İngiltere'de akciğer kanseri için; 40 yaşını geçmiş, sigara içen ve solunumsal 2 non-spesifik semptomu (öksürük, balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kilo kaybı) olan hastalarda 2 hafta içinde akciğer grafisi ile ilk değerlendirilmenin yapılması önerilmektedir (84). Akciğer grafisi nispeten ucuz, daha kolay erişilebilir ve daha düşük radyasyon dozuna (0.1mSv) sahiptir. Farklı ülkelerden alınan verilerle yapılan bir sistematik derlemede

akciğer grafisinin akciğer kanseri için duyarlılığının %40 ile %100 arasında değiştiği gözlenmektedir (85). Buradaki farklılık çalışmaların primer sonlanım noktaları ve örneklem büyüklüğünden kaynaklanmaktadır. Danimarka, İngiltere ve İrlanda'da birinci basamak hekimler üzerinden yürütülen ve primer sonlanım noktası akciğer kanserini saptamak olan üç ayrı araştırmada akciğer grafisinin duyarlılığı sırası ile %79,3, %76,8 ve %79,7 olarak bulunmuştur (85–87). Bu sonuçlar, daha sonra akciğer kanseri teşhisi alan kişilerin %20'sinden fazlasında akciğer kanserinin başlangıçta akciğer grafisi ile tespit edilemediğini göstermektedir. Başka bir çalışmada ise akciğer kanseri tanısı alan hastaların %10'unun göğüs grafilerinin normal olduğu ve bunların %50'sinin ileri evre hastalık olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada akciğer grafisi ile akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda kanser varlığı ise %57 bulunmuştur (88). Ayrıca daha sık akciğer grafisi ile değerlendirilen hastaların daha erken evrede tanı aldığı da bir başka araştırmada gösterilmiştir (89). Akciğer grafisinde direkt akciğer kanserini düşündüren bulguların yanı sıra akciğer kanseri şüphesi taşıyan lezyonlar arasında atelektazi, rezolüsyonu geciken ya da tekrarlayan pnömoni ile uyumlu infiltrasyon, apikal kalınlaşma, mediastinal genişleme, hiler dolgunluk, plevral efüzyon ve diyafragma yüksekliği sayılabilir.

2.1.4.1.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Toraks BT, akciğer kanseri tanısında önemli bir rol oynamaktadır. Akciğer kanseri şüphesi olan her hastaya kontrastlı toraks BT çekilmelidir. Çekimin kontrastlı yapılma sebebi iv kontrast uygulamasının, mediastinal invazyon, LN tutulumu, plevra ve perikardın yanı sıra göğüs duvarı, karaciğer, adrenal bezler ve yumuşak dokularda olabilecek metastazların daha iyi değerlendirilmesini sağlamaktır.

Akciğer kanserinde ilk değerlendirmede toraks BT, tümörün yeri, boyutu ve invazyon derecesinin değerlendirilmesi açısından değerlidir. Bu bilgiler ile histopatolojik tanı için en uygun yöntem seçilebilir. Aynı zamanda mediastinal LN metastazları (lokal) ve bölgesel metastazların değerlendirilmesini de sağlamaktadır. Bu değerlendirmelerin yanı sıra BT, atelektazi veya postobstrüktif pnömoni gibi tümör ile ilişkili durumların, cerrahi veya

kemoterapi/radyoterapi gibi tedavileri etkileyebilecek eşlik eden hastalıkların (amfizem, interstisyel akciğer hastalıkları vb.) belirlenmesinde yol göstericidir.

Toraks BT'nin en büyük kısıtlılığı, mediastinal LN evrelemesinde olup, 2013 yılında yapılan bir meta-analizde BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %55 ve %81 olarak bulunmuştur (90). Mediastinal LN metastazı lehine kabul edilen bulgu, LN kısa aksının 1 cm'nin üstünde olmasıdır. Tüm bu sonuçlara bakılarak mediastinal LN evrelemesi için BT'nin güvenli bir yöntem olmadığı söylenebilir.

2.1.4.1.3. Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

PET/BT, temelde neoplastik hücrelerin biyolojik aktivitelerine dayanan bir yöntemdir. Malign hücreler, normal hücrelere oranla daha fazla glukoz tüketirler (91). Fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG), glikozun radyoaktif işaretlenmiş formudur, hücrelerde glukoza benzer şekilde glikolize uğrayıp fluoro-2-deoksi-glikoz-6-fosfata (FDG-6) dönüşür. Bu oluşan izotop PET kamerasında görülebilir. Metabolik aktivitenin ölçülmesinde en yaygın kullanılan parametre, vücut ağırlığına (veya yağsız vücut ağırlığına) göre normalleştirilmiş enjekte edilen doz ile dokudaki radyoaktivite konsantrasyonu oranını ifade eden "standartlaştırılmış uptake değeri" (SUV) olarak bilinir. Metabolik heterojenite veya düzensiz tümör sınırları nedeniyle pratikte en çok kullanılan maksimum SUV (SUVmax), tümördeki SUV değerlerinin en yüksek piksel değeridir. Fakat SUVmax, yalnızca bir piksel değerinden elde edildiği için, tümörün tam metabolik yükünü temsil etmez. Aynı nedenle, SUVmax görüntü gürültüsüne duyarlı olup çeşitli hasta özellikleri ve görüntüleme parametrelerinden etkilenebilir (92). Öncesinde PET/BT ile değerlendirilip SUVmax'a göre mediastinal metastaz saptanmayan ancak histolojik olarak mediastinal LN metastazı saptanan hasta oranının %8-58 arasında değiştiği gözlenmiştir (93,94). Bu sebeple volüm bazlı PET/BT parametrelerinin metabolik aktiviteyi daha iyi yansıttığı, prognozu göstermede daha başarılı olduğu öne sürülmüştür (95).

PET/BT'te SUVmax değerinin 2.5 ve üzeri olması malignite lehine anlamlı kabul edilse de benign lezyonların da (enfeksiyon, inflamasyon,

granülamatöz hastalık) yüksek SUV sonuçları olabileceği, bazı kanser türlerinin de FDG tutulumu göstermeyebileceği göz önünde bulundurmalıdır. Seçilmiş vakalarda, yaygın atelektazi ile ilişkili tümörleri belirlemede BT'ye göre avantajlı olabilmektedir. PET/BT ile ölçülen tümör hacminin, hastaların %13-17'sinde BT ile ölçülen tümör hacminden daha küçük olduğu gözlemlenmiştir (96). Ayrıca PET/BT, BT ile tanımlanmayan invazyon alanlarını saptayabilir. Yine de PET/BT, primer odağın 8-10 mm'den küçük olduğu olgularda, müsinöz adenokarsinom, karsinoma in-situ ve minimal invaziv adenokarsinomda yanlış negatif sonuçlanabilir (97).

Mediastinal evrelemede PET/BT görüntülemenin BT'ye göre üstünlüğü bulunmaktadır. Yakın zamanlı yapılan bir meta-analizde PET/BT'nin lenf nodları için duyarlılığı %62, özgüllüğü %92, evreleme için ise duyarlılığı %67, özgüllüğü %97 olarak bulunmuştur (98). Aynı meta-analizde PET/BT'nin LN metastazını doğrulamak veya dışlamak için yeterli olmadığı da gösterilmiştir (98). Patolojik olarak kanıtlanmış T1 subsolid KHDAK tanılı olguların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise duyarlılık %16,7 olarak bulunmuştur (99). İki bin üzerinde KHDAK tanılı hastanın değerlendirildiği 2013 yılında yayınlanmış bir meta-analizde ise PET/BT için duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sırasıyla %62, %90, %63 ve %90'dır (90). Hastalığın T evresi yükseldikçe NPD düşmektedir (100). Yanlış pozitiflik oranı ise popülasyonlara bağlı olarak, %30'a kadar çıkabilmektedir (101). PET/BT özellikle 1cm'den küçük veya mikroskobik metastaz olan lenf nodlarının değerlendirilmesinde yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir (102,103). Metastatik lenf nodları primer tümöre yakın SUVmax tutulumu gösterseler de düşük FDG tutulumu olan tümörlerin mediastinal evrelemesinde sorun yaşanabilmektedir (104). Akciğer kanseri tanısı almış ve PET/BT ile N1 olarak değerlendirilen hastaların yaklaşık %20'si daha sonra patolojik N2 olarak değerlendirilmiştir (105). Evre 1 olarak değerlendirilen, PET/BT'de mediastinal metastazı bulunmayan ancak sonrasında patolojik olarak mediasten metastazı saptanan hasta oranı yaklaşık %4'tür (106,107). Bir meta-analizde, 3 cm'den büyük ve küçük tümörler mediastinal metastaz açısından karşılaştırıldığında NPD'ler arasında anlamlı fark gözlenmiş olup (%89-%94), 3 cm'den büyük tümörlerin, 3 cm'den

küçük tümörlere göre NPD değeri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (100). Patolojik N2 varlığı, PET/BT N0 olan santral tümörlerde periferik tümörlere kıyasla yüksek bulunmuştur (%21,6-%2,9) (108). PET/BT mediastinal metastaz açısından negatif sonuçlansa da mediastinal evreleme için minimal invaziv ya da invaziv işlemler gerekmektedir. Akciğer kanserli hastalarda mediasteni değerlendirmek için en uygun invaziv olmayan yöntem PET/BT'dir.

Küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarının ilk klinik değerlendirmesinde anormal semptomlar, fizik muayene bulguları ve rutin kan incelemelerindeki değişiklikler, metastaz olasılığı ile ilişkilidir (109). Uzak metastaz varlığını araştırmada konvansiyonel yöntemler (MR ve BT) ve PET/BT veya PET kullanılabilir. Fakat iki yöntemin de en büyük eksikliği, metastazların saptanabilmesi için makroskopik boyuta ulaşması gerekliliğidir. Yedi yüz seksen akciğer kanserli hastanın incelendiği bir meta-analizde uzak metastaz için PET/BT'nin duyarlılığı %93, özgüllüğü %96, PPD %28,4 ve NPD %0,08 olarak bulunmuştur (110). PET/BT malign plevral efüzyonu belirlemede yüksek tanı gücüne sahip iken plevral efüzyon olmaksızın nodüler plevral metastazların FDG tutulumu yapmayabileceği unutulmamalıdır (111,112). Kranial metastaz varlığının araştırılmasında kontrastlı kranial MR'ın PET'e göre üstünlüğü bulunmaktadır. Kranial metastazı değerlendirmek için altın standart yöntem kontrastlı kranial MR olup PET/BT'nin duyarlılığı %20 civarındadır (113,114). Kemik metastazları değerlendirildiğinde ise hem PET/BT'nin hem de PET'in MR ve kemik sintigrafisine göre metastazları daha iyi saptadığı bildirilmiştir (115). Adrenal metastazlar için ise PET/BT'nin duyarlılığı %89, özgüllüğü %90 olarak bulunmuştur (116). Uzak metastazı düşündüren bir görüntüleme bulgusu olan hastada, tedaviye başlamadan önce klinik evreyi patolojik olarak doğrulamak için doku örneklemesi önerilmektedir (90). Multipl metastaz varlığında tanı için öncelikle primer odak olan akciğerden örnekleme yapılmalıdır. Bu amaçla uygulanacak yöntemlerin başında bronkoskopi yer almaktadır.

2.1.4.2. Temel Bronkoskopik Yöntemler

İlk bronkoskopi 1880'lerde Almanya'da terapötik amaçlarla kullanılmışken, fleksibl bronkoskopi (FB) 1968'de Ikeda tarafından geliştirilmiş

ve akciğer kanseri şüpheli olguları değerlendirmek için kullanılmıştır (117,118). Tanısal verim, kitlenin boyutu ve lokalizasyonuna göre değişebilmektedir. Santral endobronşial lezyonlarda tanı oranı daha yüksek iken, periferik lezyonlarda tanı oranı daha düşüktür. Sitolojik ve/veya histolojik olarak hangi işlemler ve bunların kombinasyonlarının optimum tanı verimi sağladığı sorusu kesin olarak cevaplanamamıştır. Rutin teknikler arasında bronş lavajı (BL), bronkoalveolar lavaj (BAL), endobronşiyal fırçalama ve biyopsiler (endobronşiyal biyopsi, transbronşial biyopsi (TBB) ve transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA)) yer almaktadır.

Santral kitlelerin tanısında genellikle bronşiyal lavaj, fırça ve endobronşiyal biyopsilerin kombinasyonu ile örnekleme yapılmaktadır. Endobronşiyal biyopsilerde, tanı gücü yaklaşık %90 olup bu oran ekzofitik lezyonlarda en yüksektir. Submukozal lezyonlarda, yüzey nekrozu ve ezilme artefaktı sebebiyle tanı verimi düşmekte, bu sebeple tanı verimini artırmak için endobronşiyal iğne aspirasyonu yapılması önerilmektedir (119–121). Santral endobronşiyal tümörler için en yüksek tanı duyarlılığı %74 ile endobronşiyal biyopsi ile saptanmış iken bronşiyal fırçalamada %59, bronşiyal lavaj ile %48 ve bu yöntemleri kombinasyonu ile duyarlılık %88 olarak bulunmuştur (121).

Periferik lezyonlar genellikle bronşiyal lavaj, fırça, TBB ve TBİA kombinasyonu ile örneklenir. Periferik lezyonlar için bronkoskopinin tanısal verimi, lezyon boyutu, lezyonun hilusa uzaklığı ve bronş işareti varlığı ile ilişkilidir. Çapı 3 cm'den küçük lezyonlar için konvansiyonel bronkoskopinin tanı oranı %14-50 arasında değişirken, lezyon >3 cm olduğunda bu oran %46-80 civarında saptanmaktadır (122,123). Periferik lezyonların tanısında duyarlılık oranları, fırça biyopsisi, TBB, bronş lavajı için sırasıyla %52, %46 ve %43'tür (124).

2.1.5. Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflaması

Akciğer kanserlerinin histopatolojik alt tipe göre sınıflandırılması prognoz açısından önemli ve optimal tedavi için gereklidir. Akciğer kanserlerinin sınıflandırılmasında kullanılan yöntem öncelikle immüno-histokimyasal boyamalarla desteklenen morfolojik inceleme ve sonrasında

moleküler inceleme tekniklerinin kullanılmasıdır. DSÖ tarafından 2015 yılında yapılan güncelleme ile immüno-histokimyasal inceleme için özel bir vurgu yapılmıştır (125). DSÖ, 2021 yılında akciğer kanseri sınıflamasına yeni bir güncelleme getirmiş, fakat bu sınıflama 2015 sınıflamasına çok benzer olup daha çok moleküler inceleme tekniklerine odaklanılmıştır (126). Histolojik sınıflandırma Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. 2021 Dünya Sağlık Örgütü torasik malign epitelyal tümörler ve prekürsörlerinin sınıflandırması (126)

Prekürsör Glandüler Lezyonlar	**Sarkomatoid Karsinomlar**

▪ Atipik Adenomatöz Hiperplazi
▪ Adenokarsinoma in situ
▪ Adenokarsinoma in situ, non-müsinöz
▪ Adenokarsinoma in situ, müsinöz
	▪ Pleomorfik Karsinom
	  ▪ Dev Hücreli Karsinom
	  ▪ İğsi Hücreli Karsinom
	▪ Karsinosarkom
	▪ Pulmoner Blastom

Adenokarsinomlar	**Diğer Epitelyal Tümörler**

▪ Minimal İnvaziv Adenokarsinom
  ▪ Non-müsinöz
  ▪ Müsinöz
▪ İnvaziv Non-Müsinöz Adenokarsinom
  ▪ Lepidik
  ▪ Asiner
  ▪ Solid
  ▪ Papiller
  ▪ Mikropapiller
▪ İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom
  ▪ Miks İnvaziv Müsinöz ve Non-Müsinöz
▪ Fetal Adenokarsinom
▪ Kolloid Adenokarsinom
▪ Adenokarsinom, Enterik Tip
▪ Adenokarsinom, NOS
	▪ NUT Karsinom
	▪ Torasik SMARCA4 Eksikliği olan İndiferansiye Tümör

Skuamöz Prekürsör Lezyonlar	Tükürük Bezi Tipi Tümörler
▪ Skuamöz Hücreli Karsinom in situ ▪ Hafif Skuamöz Displazi ▪ Orta Skuamöz Displazi ▪ Şiddetli Skuamöz Displazi	▪ Adenoid Kistik Karsinom ▪ Epitelyal-Myoepitelyal Karsinom ▪ Mukoepidermoid Karsinom ▪ Myoepitelyal Karsinom ▪ Hyalinize Şeffaf Hücreli Karsinom
Skuamöz Hücreli Karsinomlar	**Akciğer Nöroendokrin Neoplazmalar**

▪ Skuamöz Hücreli Karsinoma, NOS
  ▪ Skuamöz Hücreli Karsinoma, keratenize
  ▪ Skuamöz Hücreli Karsinoma, non-keratenize
  ▪ Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinoma
▪ Lenfoepitelyal Karsinom
	▪ Perküsör Lezyon
	  ▪ Diffüz İdiyopatik Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi

Büyük Hücreli Karsinomlar	**Nöroendokrin Tümörler**

▪ Büyük Hücreli Karsinom	▪ Karsinoid Tümör, NOS/Nöroendokrin Tümör, NOS
	  ▪ Tipik Karsiboid/Nöroendokrin Tümör, Grade 1
	  ▪ Atipik Karsiboid/Nöroendokrin Tümör, Grade 2

Adenoskuamöz Karsinomlar	**Nöroendokrin Karsinomlar**
▪ Adenoskuamöz Karsinom	▪ Küçük Hücreli Karsinom ▪ Kombine Küçük Hücreli Karsinom ▪ Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

	▪ Kombine Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom
NUT: Nuclear protein in testis (Testisteki nükleer protein), NOS: Not otherwise specified (Başka türlü belirtilmemiş)	

Tüm Dünya'da akciğer kanserlerinin yaklaşık %40'ını adenokarsinom, %30'unu skuamöz hücreli karsinom, %10'unu ise büyük hücreli karsinom olmak üzere toplamda %80-85'ini küçük hücre dışı akciğer kanseri, geriye kalan akciğer kanseri olgularının büyük çoğunluğunu da küçük hücreli akciğer kanseri oluşturmaktadır.

2.1.5.1. Adenokarsinom

Akciğer kanserinin en sık görülen tipi olup, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (127). Sigara içmeyen hastalarda da en sık görülen akciğer kanseri türüdür (128). Sıklıkla subplevral veya periferik yerleşim gösterirler. Adenokarsinomun histolojik tanısı, neoplastik gland formasyonu varlığı, pnömosit belirteç ekspresyonu (tiroid transkripsiyon faktörü 1 [TTF-1] +/- napsin) veya intrasitoplazmik müsin varlığıyla gösterilir. DSÖ sınıflamasında doku örneklerinin yalnızca patolojik tanı için değil, aynı zamanda belirli hasta alt grupları için hedefe yönelik tedaviler açısından değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

2.1.5.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

1980'lerin başında yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda skuamöz hücreli karsinom en sık görülen histolojik akciğer tümörü tipiyken şu an en sık görülen ikinci sıradaki akciğer tümör tipidir. Skuamöz hücreli karsinomların çoğu trakeobronşiyal ağacın proksimal kısımlarında skuamöz metaplazi-displazi-karsinom in situ sekansıyla ortaya çıkmasına rağmen, periferik lezyonların sıklığı da giderek artmaktadır. Skuamöz hücreli karsinomlar, kavitasyonla sonuçlanan yaygın nekroz gösterebilirler. Tanı, tümör hücreleri ve/veya hücreler arası desmozomlar tarafından keratin üretiminin varlığına veya skuamöz hücreli karsinom ile uyumlu immünohistokimyasal analizlere (p40, p63, CK5, CK5/6, desmoglein ekspresyonu) dayanır.

2.1.5.3. Büyük Hücreli Karsinom

Genellikle belirgin nekrozu olan büyük bir periferik kitle olarak kendini gösterir. Tanıda ışık mikroskobunda glandüler, skuamöz veya nöroendokrin farklılaşma olmaması, immünohistokimyasal olarak p40 ve TTF-1 ile boyanmaması ve küçük hücreli karsinomun sitolojik özellikleri taşımaması önemlidir. Bir dışlama tanısı olduğundan az miktarda biyopsi ve sitoloji örnekleri ile tanı koymak uygun güçtür.

2.1.5.4. Adenoskuamöz Karsinom

Adenoskuamöz karsinom agresif bir tümör olup, adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinomdan daha kötü bir prognoza sahiptir. Tüm karsinomların %0,4-4'ünü oluşturmaktadır (129,130). Histolojik tanısında, tümörün yüzde 10'dan fazla malign glandüler ve skuamöz bileşenlerden oluşması önemlidir.

2.2. Akciğer Kanserinin Evrelemesi

Akciğer kanserinde tümör (T), lenf nodu (N), metastaz(M), TNM evreleme sistemi, hastalığın yaygınlığını değerlendirmek için kullanılan uluslararası kabul görmüş bir sistemdir (131). Bu sistem, tedavi ve prognozu benzer hasta gruplarının birleştirilmesini sağlamaktadır. Fakat klinik uygulamada evre, tedavi ve prognoz arasındaki bağlantılar daha karmaşıktır. Bu sebeple herhangi bir hasta için en uygun tedavi; TNM evrelemesinin, hastanın sosyoekonomik durumunun, klinik özelliklerinin ve tümör moleküler özelliklerinin değerlendirilmesi ile yapılmalıdır. Bu özellikler hastanın prognozunu da etkileyen en önemli faktörlerdir.

Akciğer kanseri hastaları genellikle iki ayrı değerlendirme ile evreleme açısından değerlendirilirler.

1. Klinik-Tanısal Evreleme: Bu evrelemede, EBUS gibi minimal invaziv biyopsi işlemleri ve/veya toraks BT, PET/BT gibi görüntüleme yöntemleri yer almaktadır.

2. Cerrahi-Patolojik Evreleme: Cerrahi rezeksiyon veya primer tümör ve lenf nodlarının eksplorasyonundan elde edilen bulgular ile klinik

görüntüleme yöntemlerinden elde edilen sonuçların birleştirilmesini ifade etmektedir.

Her iki evrelemede de, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından yayınlanan 8.TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (131). Yeni 9.TNM evreleme sisteminin 2024 yılı içerisinde yayınlanması beklenmektedir. Cerrahi ve klinik evreleme arasındaki uyum tartışmalıdır. Norveç'te 2020 yılında yapılan bir çalışmada klinik ve patolojik evreler karşılaştırılmıştır. T faktörü için uyum %53, N faktörü için %88, TNM evresi içinse %48 olup, %6,2 hastada klinik olarak fark edilmeyen fakat sonrasında patolojik olarak tanı konan N2 hastalık yani metastaz saptanmıştır (132). KHDAK tanılı 698 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada klinik ve patolojik evre arasındaki uyumsuzluk %48 olarak bulunmuştur (133). Klinik olarak hastaların %34'ü daha düşük, %14'ü ise daha ileri evrede değerlendirilmiştir (133).

8.TNM evreleme sisteminde tümör (T), lenf nodu (N), metastaz (M) faktörü aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmaktadır (131).

T Faktörü: T sınıflandırmasında birincil ayrım tümör boyutudur. Ek olarak proksimal hava yollarının invazyonu, mediastinal tutulum, plevral tutulum, diyafram veya göğüs duvarı boyunca yayılma gibi diğer özellikler de sınıflandırma için göz önüne alınmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. 8.TNM sınıflamasına göre T faktörü (131)

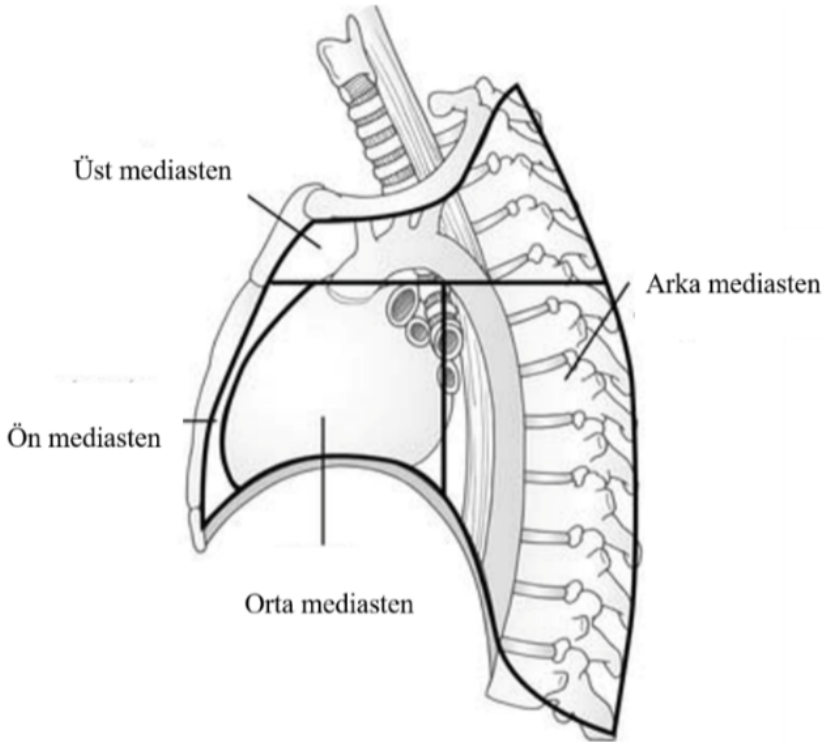
PRİMER TÜMÖR	TANIMLAR
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar.
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm, bronkoskopik

		olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan)[a]
	T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom[b]
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm[b]
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör[c] - 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, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 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, özofagus, vertebra gövdesi, karina - Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
[a]Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeyel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır. [b]Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyuttaolmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan		

[c]Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

N Faktörü: Mediasten, yukarıda torasik inlet, aşağıda diyafragma, önde sternumun arka duvarı ve kostaların kıkırdakları ile arkada torasik vertebraların sınırladığı kompleks bir anatomik bölgedir. Yanlarda ise her iki akciğerin mediastinal plevrası tarafından sınırlandırılır. Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, sinir ve lenfatikler dahil olmak üzere birçok hayati yapıyı barındırır. Ayrıca göğüs kafesi içinden geçen birçok yapı için de koruma işlevi görür.

İçinde bulunan yapıların karmaşıklığı da göz önüne alındığında klinisyen, radyolog ve anatomistler, mediastenin bölümlere ayrılması gerektiğini belirtmişlerdir. Böyle bir ayrım yapmak; ayırıcı tanının daha yüksek oranda doğru yapılmasını sağlamakta ve mediastinal bir anomalide doğru cerrahi yaklaşımın belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Mediastinal bölmelerin Grey's tarafından 4 bölüme ayrıldığı tanımda, mediasten önce alt ve üst olarak ikiye ayrılmakta, sonrasında ise alt mediasten kendi arasında ön,orta ve arka olmak üzere üçe ayrılmaktadır (Şekil 1) (134). Üst ve alt mediasteni sternal açı ve T4 vertebranın inferior kenarından geçen sanal horizontal bir düzlem ayırır. Alt mediasteni ise perikard üç kompartmana ayırır. Sınırlar ve içinden geçen yapılar Tablo 3'de gösterilmiştir (135).



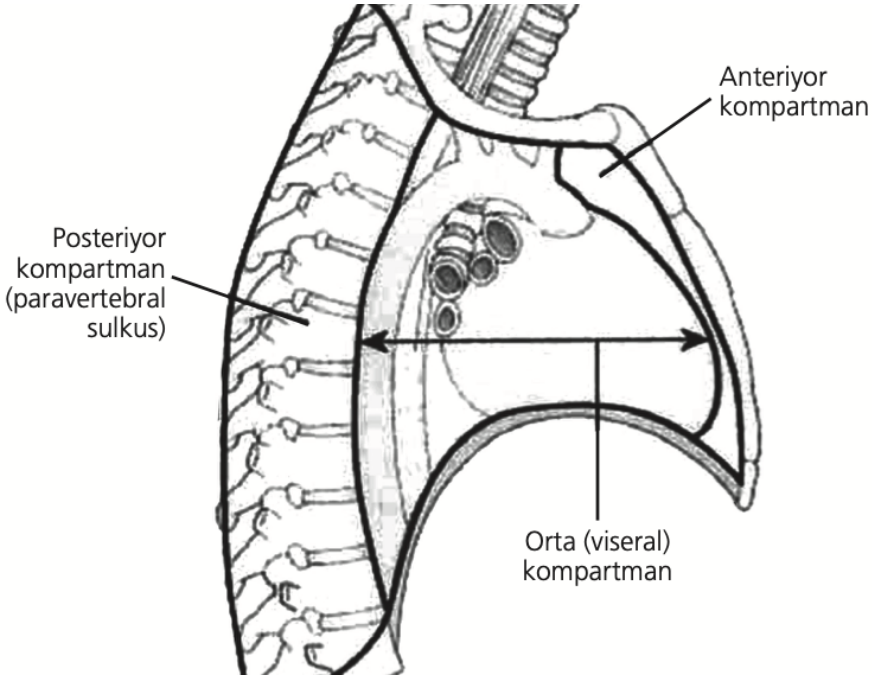
Şekil 1. Dört kompartman modeline göre mediasten bölümleri (134)

Tablo 3. Dört kompartmanlı modele göre mediasten bölümleri ve içinde yer alan yapılar (135)

MEDİASTENİN BÖLÜMLERİ	SINIRLAR	İÇİNDE YER ALAN YAPILAR
ÜST MEDİASTEN	Ön: Sternum ve kostal kartilajlar, Arka:Vertebral kolon Üst: Torasik inlet Alt: Angulus sterniden (Louis açısı) 4-5. torakal vertebralara uzanan hayali çizgi	Özofagus, trakea, ductus torasikus, arkus aorta ve dalları, sempatik trunkus, vena kava süperior, timus ve artıkları, vena brakiosefalika, nervus laringeus rekürrens, nervus vagus, nervus frenikus

ALT MEDİASTEN	**ÖN**	Üst: Brakiosefalik damarlar Ön: Sternumun arka yüzü Arka: Büyük damarlar ve perikardiyum, Yanlar: Parietal plevranın mediastinal bölümü Alt: Diyafragma	Timus, arter-ven mammaria internia, lenf nodları, yağ ve bağ dokusu
	ORTA	Üst: Torasik inlet Alt: Diyafragma Ön-Arka: Perikard	Kalp, perikard, vena kava süperior proksimali, vena azigosun distali, trakea bifurkasyonu, ana bronşlar, trunkus pulmonalis, arter-ven pulmonalis, çıkan aort, duktus torasikus
	ARKA	Üst: Transvers torasik düzlem Alt: Diyafragma Anterior: Perikardın arka yüzü Posterior: Torakal 5-12. vertebralar,	İnen aort, özefagus, duktus torasikus, trunkus sempatikus, bronşiyal arterler, vena azigos, vena hemiazigos, arter-ven interkostalis posterior, nervus interkostalis posterior, sağ nervus vagus

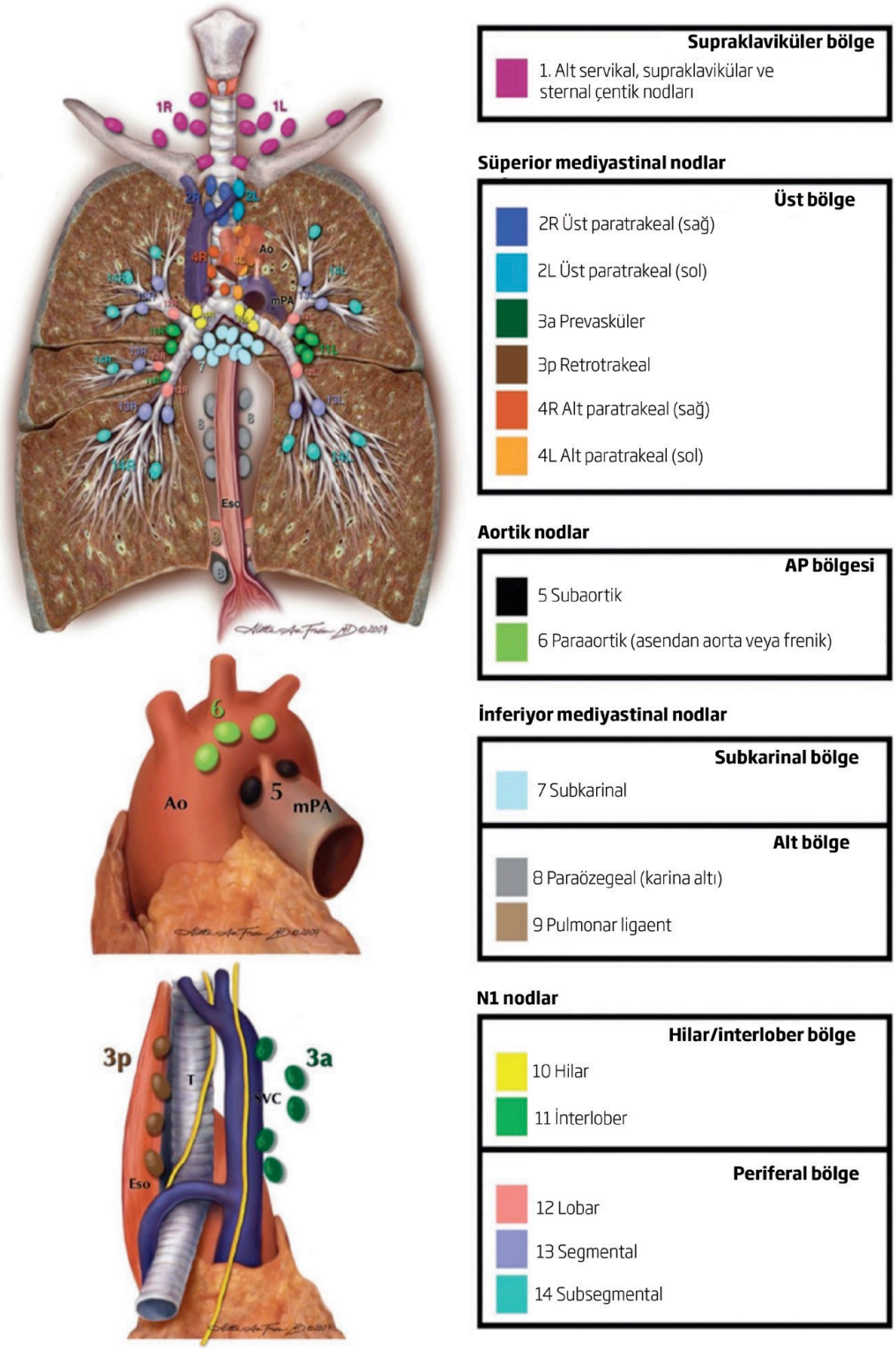
Shields'in 1972 yılında önerdiği modelde mediastinal boşluk, ön ve visseral kompartman olarak ikiye ayrılmakta, paravertebral oluklar ise üçüncü bir bölüm olarak incelenmektedir (136). Bu model, mediastende görülen hastalıkların orijin aldığı bölgelerin sınıflandırılması açısından daha kullanışlıdır. Bu modeldeki üç kompartman da üstte torasik inlet, altta diyafram ve lateralde plevra ile çevrilidir (Şekil 2) (134).



Şekil 2. Üç kompartman modeline göre mediasten bölümleri (134)

Mediasteni bölümlere ayırmak ve mediastinal anormallikleri sınıflandırmak için bu bölümleri kullanmak pratik olsa da farklı mediastinal kompartımanlar arasında gerçek anatomik sınırlar olmadığı ve mediastinal kitlelerin zaman zaman birden çok kompartımanda görülebileceği unutulmamalıdır.

Bronkopulmoner lenf nodlarının yanı sıra akciğerin lenfatik drenajı açısından önemli olan mediastinal lenf nodları, birbirleriyle ilişkili olan dört farklı gruba bölünmektedir. Klinik kulanım için farklı haritalar önerilmiş ve kullanılmış olsa da günümüzde Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği'nin (IASLC) 2009 yılında yayınladığı LN haritası kullanılmaktadır. Bu güncel haritalama ile sağ kalıma etkinin gösterilebilmesi amacıyla, lenf nodlarının bölgeler (zonlar) halinde gruplandırılması önerilmiştir (Şekil 3, Tablo 4) (137,138).



Şekil 3. IASCL lenf nodu haritası ve bölgelere göre sınıflandırması (139)

Tablo 4. IASCL lenf nodu haritasına göre lenf nodlarının anatomik sınırları (131)

LENF NODU İSTASYONU	İSİMLENDİRME	ANATOMİK SINIRLAR
1 (Sağ/Sol) Trakea orta hattının sağında kalanlar: 1R Trakea orta hattının solunda kalanlar: 1L	Alt Servikal, Supraklavikular, Sternal Çentik Nodları	Üst Sınır: Krikoid kartilajın alt sınırı Alt Sınır: Bilateral klavikulalar ve ortada manibrumun üst sınırı
2 (Sağ/Sol)	Üst Paratrakeal Lenf Nodları	2R; Üst Sınır: Sağ akciğer ve plevral boşluğun, orta hatta manibrumun üst sınırı Alt Sınır: Trakea ile brakiosefalik venin kesişimi 2L; Üst Sınır: Akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibrumun üst sınırı Alt Sınır: Arkus aortanın üst sınırı
3	Prevasküler ve Retrotrakeal Lenf Nodları	3A (Prevasküler); Sağda Üst Sınır: Toraksın üst kısmı Alt Sınır: Karina seviyesi Ön Sınır: Sternumun arkası Arka Sınır: Vena kava superiorun önü Solda; Üst Sınır: Toraksın üst kısmı Alt Sınır: Karina seviyesi Ön Sınır: Sternumun arkası Arka Sınır: Sol karotis arter 3P (Retrotrakeal); Üst Sınır: Toraksın üst kısmı Alt Sınır: Karina

4 (Sağ/Sol) Trakea sol lateral sınırının sağında kalanlar: **4R** Trakea sol lateral sınırının solunda ve ligamentum arteriosumun medialinde kalanlar: **4L**	Alt Paratrakeal Lenf Nodları	4R; Üst Sınır: Trakea ile brakiosefalik venin kesişimi Alt Sınır: Azigos venin alt sınırı 4L; Üst Sınır: Arkus aortanın üst sınırı Alt Sınır: Sol ana pulmoner arterin üst kenarı
5 Ligamentum arteriosumun lateralindekiler	Subaortik (Aortikopulmoner) Lenf Nodlar	Üst Sınır: Arkus aortanın alt sınırı Alt Sınır: Sol ana pulmoner arterin üst kenarı
6 Arkus aorta ve inen aortun lateralinde ve önündekiler	Paraaortik Nodlar (İnen Aort ya da Frenik)	Üst Sınır: Arkus aortanın üstünden teğet geçen çizgi Alt Sınır: Arkus aortanın alt sınırı
7	Subkarinal Lenf Nodları	Üst Sınır: Karina Alt Sınır: Sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı
8 (Sağ/Sol) Özofagus orta hattının sağında ve solunda özofagus duvarına bitişik lenf nodları	Paraözofageal Lenf Nodları	8R; Üst Sınır: Sağ intermedier bronşun alt sınırı Alt Sınır: Diyafragma 8L; Üst Sınır: Sol alt lob bronşunun üst sınırı Alt Sınır: Diyafragma
9 (Sağ/Sol) Pulmoner ligament boyunca uzananlar	Pulmoner Ligament Lenf Nodları	9R, 9L; Üst Sınır: Sağ/sol inferior pulmoner ven Alt Sınır: Diyafragma

10 (Sağ/Sol) Ana bronşlar ile ana pulmoner arter ve venin proksimal kısmını içeren, hiler damarlara bitişik lenf nodları	Hiler Lenf Nodları	10R; Üst Sınır: Sağda azigos venin üst kenarı 10L; Üst Sınır: Solda pulmoner arterin üst kenarı Alt Sınır: Her iki tarafta interlober bölge
11 (Sağ/Sol) Lober bronşlar arasında kalan lenf nodları	İnterlober Lenf Nodları	Lober bronşlar arasında kalan lenf nodları 11Rs (Süperior); Sağda üst lob bronşu ile intermedier bronş arasında 11Ri (İnferior); Sağda alt lob bronşu ile orta lob bronşu arasında
12	Lober Lenf Nodları	Lober bronşa bitişik lenf nodları
13	Segmental Lenf Nodları	Segment bronşuna bitişik lenf nodları
14	Subsegmental Lenf Nodları	Subsegment bronşuna bitişik lenf nodları

Lenf nodları, lenf düğümünün primer tümörün hiler, mediastinal, kontralateral hiler, skalen ve supraklaviküler bölgelerdeki lenf noduna metastazına göre değerlendirilir (Tablo 5).

Tablo 5. TNM sınıflamasında N faktörü (131)

LENF NODU	TANIMLAR
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal 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, hiler, İpsilateral/ kontralateral skalen ve/veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

M Faktörü: Bu sınıflama torasik ve/veya ekstratorasik metastaz varlığına bağlı olarak yapılmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. TNM sınıflamasında M faktörü (131)

UZAK METASTAZ		TANIMLAR
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon[a]
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz[b]
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz
[a]Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskobik 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. [b] Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.		

8. TNM sistemine göre akciğer kanseri evre grupları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. 8. TNM sistemine göre akciğer kanseri evrelemesi (131)

EVRE	T	N	M

Gizli (Okült) Evre		Tx	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
		T1b	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
		T4	N1	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
	IIIC	T3	N3	M0
		T4	N3	M0
Evre IV	**IVA**	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a

		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c
Tis:in-situ karsinoma. T1a(mi): Minimal invaziv adenokarsinom				

2.2.1. İnvaziv Mediastinal Evreleme

İnvaziv mediastinal evreleme, PET veya BT ile evreleme yapılan hastaların, mediastinal metastazlarının patolojik olarak doğrulanmasını ifade eder. PET/BT ile mediastinal metastaz değerlendirilmesi ile yanlış negatiflik ve pozitiflik oranının %38 ve %10 olması invaziv mediastinal evreleme gereksiniminin ana sebebidir (90). Yetersiz evreleme, sistemik tedavinin atlanmasına, gereksiz lokal tedaviye (ameliyat veya radyoterapi) neden olabilirken, fazla evreleme ise gereksiz sistemik tedaviye, lokal tedavinin atlanmasına yol açabilir. Doğru mediastinal evreleme akciğer kanserli hastaların tedavisinde anahtar rol oynamaktadır.

İnvaziv mediasten evreleme için kullanılacak tekniklerin mümkün olduğunca az invaziv olması ve aynı zamanda doğruluğunun da yüksek olması gerekmektedir. Bu sebeple öncelikle cerrahi tekniklerden daha az invaziv olan tekniklerin kullanılması önerilmektedir. EBUS-TBİA ve EUS-İİA kombinasyonu evreleme için ilk öneridir (84,90,139,140). EBUS/EUS kombinasonu yapılamıyorsa mediasten evreleme için yapılacak minimal invaziv işlem EBUS-TBİA olmalıdır. Bu işlemlerden elde edilen negatif sonuçları doğrulamak için ise mediastinoskopi veya daha kapsamlı cerrahi prosedürler kullanılmaktadır. Cerrahi ve cerrahi olmayan invaziv mediastinal işlemler ile farklı mediasten istasyonlarından örnekler alınabilir (Tablo 8).

Tablo 8. İnvaziv mediastinal evrelemede kullanılabilecek yöntemler ve örneklenebilecek lenf nodları (167)

Yöntem	2r	2L	3a	3p	4R	4L	5	6	7	8	9	10R	10L	11R	11L
EBUS-TBİA	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+

EUS-İİA	+/-	+/-	-	+	+/-	+	+/-	-	+	+	+	+/-	+/-	-	-
SM	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-
GM	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Sol VATS	-	-	-	-	-	+/-	+	+	+	+	+	-	+	-	+
Sağ VATS	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-
VAMLA	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
TEMLA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-

+: Ulaşılabilir -: Ulaşılamaz

EBUS-TBİA: Endobronşial ultrasonografi-tranbronşial iğne aspirasyonu

EUS-İİA: Endoskopik ultrasonografi-ince ince aspirasyonu

SM: Servikal mediastinoskopi

GM: Genişletilmiş mediastinsokopi

VATS: Video aracılı torakoskopik cerrahi

VAMLA: Video-yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi

TEMLA: Transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi

Küçük hücreli akciğer kanserinin invaziv mediastinal evrelemesinde 2010 yıllarının başlarından beri farklı rehberler yayınlanmıştır (84,90,139,140). Rehberlerde farklı öneriler olsa da PET/BT veya BT'de mediastinal metastaz ile uyumlu görüntülerin olması, primerin tümörün santral veya >3cm olması durumunda metastaz şüphesinin yüksek olması sebebiyle invaziv mediastinal evreleme önerilmektedir. CHEST, NICE ve ETS/ ERS/ ESGE rehberlerine göre ise invaziv mediastinal evreleme için ilk tercih edilecek yöntem EBUS/EUS kombinasyonu veya EBUS olmalıdır (84,90,139,140). Rehberlere özgü mediastinal evreleme için endikasyonlar ve evreleme için ilk tercih edilecek ilk yönteme ilişkin öneriler Tablo 9'da gösterilmiştir (84,90,139,140).

Tablo 9. Uluslararası rehberlerde invaziv mediastinal evreleme önerileri

	CHEST 2013 (90)	**NICE 2015 (84)**	**ETS/ ERS/ ESGE 2015 (140)**	**NCCN 2023 (139)**
Mediastinal Evreleme İçin Endikasyonlar				
Tümör>3cm	Evet	Öneri yok	Evet	Evet
Santral tümör[a]	Evet	Öneri yok	Evet	Evet
PET'te tutulum yapmayan tümör	Öneri yok	Öneri yok	Evet	Öneri yok
Lenfoadenopati	Evet	Evet	Evet	Evet
PET'te lenf nodu tutulumu olması	Evet	Evet	Evet	Evet
İnvaziv Mediastinal Evreleme İçin İlk Tercih Edilecek Yöntem				
EBUS	Evet	Evet	Evet	-
EBUS/EUS	Evet	Evet	Evet	-
Mediastinoskopi	-	-	-	-
Herhangi bir metod[b]	-	-	-	Evet

[a]Santral tümör tanımı; CHEST ve ETS/ ERS/ ESGE tarafından santral bölgedeki 1/3, NCCN tarafından santral bölgedeki 2/3'lük alan önerilmiştir.
[b]EBUS,EUS, mediastinoskopi, BT eşliğinde LN örneklenmesi veya kombinasyon

2.2.1.1. EBUS Bronkoskopi

EBUS, hava yolları, akciğer ve mediastinal yapıları değerlendirmek için ultrasonun kullanıldığı bronkoskopik bir tekniktir. Akciğer kanserinde mediastinal evreleme, mediastinal yeniden evreleme ve moleküler inceleme için örnek elde edilmesi başlıca endikasyonlarıdır. Ayrıca etiyolojisi bilinmeyen mediastinal lenfadenopati/kitlelerin tanısında ve endobronşiyal/peribronşiyal

lezyonların örneklenmesinde, sarkoidoz ve tüberküloz lenfadenit tanılarında kullanılmaktadır.

Radial prob EBUS (RP-EBUS) ve konveks prob EBUS (KP-EBUS) farklı iki yöntemdir. RB-EBUS ile hava yolunun duvarları ayrıntılı olarak değerlendirilebilir, distal hava yollarına ulaşabilirliği nedeniyle periferik lezyonların değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. İlk geliştirilen RP-EBUS ile ultrason görüntüsüyle eş zamanlı TBİA yapılamazken, 2004 yılında Yasufuku ve arkadaşları gerçek zamanlı TBİA yapılmasına olanak veren KP-EBUS ile ilgili verileri yayınlamışlardır (141). KP-EBUS ile ultrasonografik görüntü ile bronkoskopik görüntünün aynı anda elde edilmesi sayesinde gerçek zamanlı örnekleme yapılabilmektedir. KP-EBUS ile mediastene ve büyük hava yollarına komşu lezyonların örneklenmesi mümkündür.

Akciğer kanserinde EBUS-TBİA ile sistematik evreleme (PET/BT'de pozitif olsun ya da olmasın US ile değerlendirilen ve ≥5 mm ölçülen N3'ten N1'e doğru tüm lenf nodlarının örneklenmesi) veya hedefe yönelik evreleme (PET/BT'de tutulum olan lenf nodlarının örneklenmesi) yapılabilmektedir. Sistematik ve hedefe yönelik evreleme yapılan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, sistematik evreleme ile 14 hastanın mediastinal evresinin değiştiği saptanmıştır (142). Hedefe yönelik evreleme ile karşılaştırıldığında, sistematik mediastinal evreleme, mediastinal nodal metastazların teşhisi için EBUS-TBİA'nın duyarlılığını artırmakta ve mediastinal hastalığın boyutunu daha doğru bir şekilde belirlemektedir (142–144). Akciğer kanseri olup evreleme yapılacak mediastinal metastaz ile uyumlu radyolojik görüntüleri olan hastalarda sistematik evreleme ile tanı gücü artmaktadır. İşlem boyunca aynı iğne seti kullanılacağından kontaminasyonu önlemek için evreleme N3 lenf nodlarından başlanarak N2 ve N1 sırasıyla yapılmalıdır

Yapılan ilk çalışmalarda mediastinal evreleme için EBUS-TBİA duyarlılığı %89-93, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur (145–147). İlk araştırmalara dayanılarak yapılan bir meta-analizde ise duyarlılık %90, özgüllük %99 olarak bulunmuştur (148). Günümüzde yapılan bir meta-analizde ise KHDAK'inde mediastinal evrelemede tanı duyarlılığı %89, özgüllüğü %97 olarak gözükmektedir (149). Yaklaşık iki bin beş yüz hastanın dahil edildiği ve

N2/3 malign mediastinal lenf nodlarının değerlendirildiği bir meta-analizde EBUS-TBİA ile duyarlılık %89, özgüllük %100, NPD %86 olarak bulunmuştur (90). Radyolojik evrelemede (PET/BT ile) N0/1 olarak değerlendirilen fakat patolojik evresi N2/3 olan hastaların değerlendirildiği bir meta-analizde patolojik N2/3 hastalık prevalansı %15, N2-3 hastalığı belirlemedeki EBUS-TBİA'nın duyarlılığı %49, özgüllüğü %100, NPD'i %91 olarak bulunmuştur (150). Çalışmalara dahil edilen hastaların özellikleri ve primer sonlanım noktalarındaki farklılıklardan dolayı duyarlılık oranlarında farklılıklar gözlenmektedir. Doğrudan opere olabilecek KHDAK (N0-1) hastalarının incelendiği bir meta-analizde evreleme açısından EBUS-TBİA duyarlılığı %81, özgüllüğü ise %100 olarak değerlendirilmiştir (151). Ayrıca, mediastinal ve hiler/interlober/lober lenf nodları karşılaştırıldığında EBUS-TBİA tanı performansı benzer bulunmuştur (152).

EBUS bronkoskopi sırasında lenf nodlarından elde edilen ultrasonografik verilerin malign lenf nodları metastazı hakkında bilgi verebileceği düşünülmüştür. Fujiwara ve arkadaşlarının araştırmasına göre ultrasonografik olarak lenf nodunun oval şekli, belirsiz marjini, homojen ekojeniteye sahip olması ve koagülasyon nekrozunun mevcut olmaması lenf nodunun benign olduğuna işaret etmektedir (153). Bu veriler ışığında yapılan başka bir çalışmada ise oval şekil, belirsiz marjin, homojen ekojenite ve koagülasyon nekrozunun olmamasının benign lenf nodunu belirlemek için duyarlılığı %93, özgüllüğü %76 ve NPD'i %95 olarak bulunmuştur (154). Lenf nodunun kısa aksının 1cm'den büyük olması, yuvarlak şekil, belirgin marjin, heterojen ekojenite ve koagülasyon nekrozunun varlığı maligniteyi düşündürmektedir (153). Yine benzer şekilde Lin ve arkadaşları tarafından kısa aks uzunluğunun, şekil, marjin ve ekojenitenin metastaz için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (155). Başka bir çalışmada, santral hiler yapı olmaması ve heterojen ekojenite genellikle malignite ile ilişkili olup, diğer sonografik özellikler için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (156).

EBUS bronkoskopi, oldukça güvenli bir işlemdir. Sedasyona bağlı hipoksemi ve hipotansiyon, bronkoskopiye bağlı bronkospazm, laringospazm,

bulantı, kusma, skop travmasına bağlı hemoraji, kardiyak aritmiler, vazo-vagal senkop ve enfeksiyon görülebilir. EBUS bronkoskopiye özgü komplikasyonlar ise pnömotoraks ve kanamadır. Yüksek vaka sayısı ile yapılan araştırmalar göstermiştir ki EBUS bronkoskopi ilişkili ciddi komplikasyon oranı %0,05 civarındadır (157,158).

EBUS-TBİA ile elde edilen doku miktarı cerrahi biyopsiler ile elde edilen doku miktarından daha az ve hatta bazı durumlarda tanı veya moleküler değerlendirme için yetersiz kalabilmektedir. Bu sebeple aspirasyon sayısını artırmanın tanı verimini artırabileceği düşünülmektedir. Lee ve arkadaşları en yüksek tanı verimini üç aspirasyonla elde edildiğini göstermişler, bir ya da ikinci aspirasyonda doku alındıysa iki aspirasyonun da kabul edilebilir olduğunu belirtmişlerdir (159). Yarmus ve arkadaşları ise moleküler değerlendirme için imkan var ise ROSE (yerinde hızlı sitolojik değerlendirme) ile dört örnek almayı önermiştir (160). ROSE, işlem sırasında elde edilen sitolojik materyalin hızlı yöntemlerle boyanması ve derhal sitopatolog tarafından işlemin yeterliliği yani elde edilen materyalin lenf nodunu yansıtır nitelikte olup olmadığının belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Görüntüleme eşliğinde yapılmayan biyopsilerde tanı verimliliğine katkısı varken EBUS-TBİA ile tanıya katkısı tam olarak net değildir. Bir meta-analizde ROSE'un tanı değerini artırmadığı veya işlem süresini kısaltmadığı, sadece yapılan aspirasyon sayısını azalttığı gözlenmiştir (161). CHEST(The American College of Chest Physicians) uzman görüşü raporunda EBUS-TBİA'nın ROSE olmadığı durumlarda en az 3 aspirasyon ile yapılmasını önermiştir (162). CHEST uzman raporu mevcut literatürün moleküler inceleme yapılabilmesi için gerekli aspirasyon sayısını belirlemede yetersiz olduğunu belirtmiş, 2014 yılında yayınlanmış bir rehber ise moleküler inceleme için Yarmus ve arkadaşlarının çalışmasını temel alarak minimum 4 aspirasyon ve olanak var ise ROSE ile değerlendirme yapılmasını önermiştir (160,162,163). EBUS bronkoskopide tanı verimini etkileyebilecek bir başka faktör de sedasyondur. Bilinçli sedasyonun tanı verimi ve güvenlik profili bakımından derin sedasyon ile benzer olduğu gösterilmiştir (164). CHEST uzman raporunda hem derin hem de bilinçli sedasyonun kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir (162). KHDAK tanı oranı ile

EBUS iğne boyutu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır. KHDAK tanı duyarlılığı 19-G iğne (%92,9), 21-G iğne (%89,4) ve 22-G (%82,1) iğne için benzerdir, 19-G iğne ile moleküler ve immünohistokimyasal testler için daha iyi örnek yeterliliği sağlanmıştır (165).

EBUS bronkoskopi ile subaortik (5 numaralı istasyon), paraaortik (6 numaralı istasyon), paraözofageal (8 numaralı istasyon) ve pulmoner ligaman lenf nodlarına (9 numaralı istasyon) erişim sağlanamazken, EUS ile paraözofageal ve pulmoner ligaman (8 ve 9 numaralı istasyon) ve bazen subaortik (5 numaralı istasyon) lenf nodlarına erişim sağlanmaktadır. EUS'un mediastainal evreleme için duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %74 ve % %99'dur (149). Mediasten evrelemede EBUS ve EUS birlikteliğinin özgüllüğe ve tanı gücüne ek katkısı mevcut olup özgüllüğü %12 artırdığı gözlenmiştir (166). Yaklaşık 3000 olgunun değerlendirildiği bir meta-analizde EBUS/EUS kombinasyonunun evrelemedeki duyarlılığı %86, özgüllüğü %99 olarak bulunmuştur (149). Bu tekniklerin her ikisinin kullanılması ile subaortik (5 numaralı istasyon) ve paraaortik (6 numaralı istasyon) lenf nodları hariç tüm mediastinal/hiler lenf nodlarına erişim sağlanmaktadır.

2.2.1.2. Cerrahi

Bazı olgularda evreleme için cerrahi ihtiyacın hala devam edebileceği gösterilmiştir (167). Bunun sebebi de EBUS ve/veya EUS ile patolojik tanıya ulaşılamadığında mediastinal metastaz saptanma ihtimalinin %14 civarında bulunmasıdır (168). En sık kullanılan cerrahi yaklaşımlar VATS ve servikal mediastinoskopidir.

Bazı araştırmalarda EBUS-TBİA'nın mediastinoskopiden üstün ya da benzer tanı gücü olabileceği öne sürülmektedir (140,169,170). Yapılan iki araştırmada, EBUS-TBİA tanı gücünün mediastinoskopiye göre daha yüksek olduğu saptanmış olup sol hiler (4L numaralı istasyon) ve subkarinal (7 numaralı istasyonlar) lenf nodlarında mediastinoskopiye üstünlüğü gösterilmiştir (169,170). Bu araştırmalarda vaka gruplarının küçük olması, yanlış negatif olarak bildirilen sonuçların bir kısmının mediastinoskopi ile ulaşılamayan lenf nodlarından elde edilmesi sonuçları etkilemiştir. KHDAK şüphesi ile değerlendirilen ve tamamı operabl olan hastalara mediastinoskopi

ve öncesinde EBUS bronkoskopinin yapıldığı bir çalışmada, her iki yöntemin de duyarlılığı, tanı gücü ve NPD'i benzer bulunmuştur (171). Her iki işlemin de uygulandığı, yüksek N2 hastalık riski taşıyan hastaların retrospektif incelemesinde, mediastinoskopi ile karşılaştırıldığında, EBUS-TBİA'nın daha yüksek oranda tanısal olmayan sonuçlarının olduğu gösterilmiştir (172). Cerrahi ve endosonografik stratejilerin karşılaştırıldığı ASTER çalışmasında, endosonografik yaklaşımın cerrahiye göre duyarlılığı daha yüksek, maliyeti daha düşük bulunmuştur (168).

Servikal mediastinoskopi, KHDAK mediastinal LN evrelemesi için %78-90 arasında bildirilen duyarlılıklarla altın standart tanı yöntemidir (90,173–175). Servikal mediastinoskopi ile 1,2,3,4,7 ve 10 numaralı LN istasyonlarından örnekler alınabilir. Mediastinoskopiyi video yardımcılı yapmak, alınan örneklerin kalitesini artıracak ve daha duyarlı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır (90,176). VATS, primer tümörün (T) faktörünü de değerlendirmek için doğru bir yöntemdir. Ayrıca plevral invazyonun (M1a) değerlendirilmesini sağlar. VATS ile mediastinal lenf nodları (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14) örneklenebilir, ancak bunların bazıları sadece tümörün olduğu taraftaki lenf nodlarıdır. Bu sebeple bilateral VATS yapılabilir, fakat bu da cerrahinin mortalitesi ve morbiditesini arttırmaktadır. VAMLA ve TEMLA ise yaygın olmayan evreleme işlemleridir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Retrospektif olarak tasarlanan çalışmamızın protokolü, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.05.2021 tarihli toplantı ve 2021-8/30 nolu karar ile onay alınarak gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışmasına, 29.04.2016-03.02.2023 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 'akciğer kanseri tanı ve/veya evreleme' endikasyonu ile EBUS yapılmış tüm hastalar dahil edilmiştir. EBUS bronkoskopi işlemleri sadece iki bronkoskopist tarafından yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır. Çalışmamızda 16.05.2021 tarihi öncesi olgular hasta kayıtları retrospektif incelenerek, 16/05/2021 tarihi itibarıyle de yeni olguların klinik, radyolojik bulguları ve EBUS sonuçları kaydedilerek dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri hastalar
- EBUS ile KHDAK tanısı almış olgular
- KHDAK tanısı olup evreleme amacıyla EBUS yapılan olgular

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Ekstratorasik malignite tanısı olan olgular
- Küçük hücreli akciğer kanseri dahil akciğer nöroendokrin tümör tanısı olan olgular
- Akciğere ait sarkomatoid karsinomlar ve tükrük bezi tipi tümör tanısı olan hastalar
- Lenfoma tanısı olan olgular
- Daha önceden akciğer kanseri sebebiyle tedavi alan hastalar
- Akciğer kanseri nedenli yeniden evreleme amacıyla EBUS yapılan hastalar

3.2. EBUS Bronkoskopi İşlemi

EBUS-bronkoskopi 29.04.2016 tarihi itibariyle merkezimizde yapılmakta olup, öncesinde hastanın işleme uygunluğunun değerlendirilmesi, işlemin yapılması, sonrasında derlenme ve gözlem ile tamamlanan bir süreçtir. Akciğer kanseri ön tanısı ile tanı ve evreleme amaçlı EBUS endikasyonu olan hastalar veya yeni akciğer kanseri tanısı olup hastanemizdeki multidisipliner değerlendirme toplantısında evreleme amaçlı EBUS bronkoskopi yapılma kararı verilen hastalar sedasyon açısından değerlendirilmek üzere uygun kan tetkikleri, akciğer grafisi ve EKG ile anestezi polikliniğine yönlendirilmiştir. Göğüs hastalıkları polikliniğinde hastalara; işlemin yapılma nedeni, işlemin nasıl yapıldığı ve olası komplikasyonlar hakkında bilgi verilmiştir. İşlem öncesi uygun açlık süresi (berrak sıvılar sonrası 4 saat, hafif yiyecek sonrası 6 saat, yağlı ve kızarmış yiyecek için 8 saat, kullanmakta olduğu antikoagülan/antiagregan tedavinin önerilen zamanda kesildiği doğrulanmış hastalar işleme alınmıştır. Merkezimizde tüm EBUS bronkoskopi işlemleri ameliyathane ortamında yapılmaktadır. İşlem günü hastalar; işlem öncesi tekrar muayane edilerek vital parametrelerin takibi yapılır ve uygun olanlar işleme alınır. Hastanemiz anestezi ekibi tarafından belirlenen protokol çerçevesinde midazolam 0,2 mg/kg, remifentanil-propofol 100 mcg ile bilinçli sedasyon, vokal kordlara ve hava yollarına %10 lidokain sprey ile topikal anestezi uygulanır. İşlem sırasında tüm hastalara nazal airway ile havayolu açıklığı ve oksijen desteği sağlanmaktadır. Çalışmamızda; işlem fleksibl ultrasonik bronkoskop ve 7.5MHz frekansta lineer ultrason transduser aracılığıyla (BFUC180F; Olympus, Tokyo, Japan) yapılmıştır. Bu şekilde hem bronkoskopik hem de ultrasonografik görüntü aynı anda edilmekte ve görüntüleme eşliğinde gerçek zamanlı örnekleme yapılmaktadır. EBUS bronkoskopi ile sadece PET/BT'de anlamlı metabolik aktivite artışı (SUV max≥ 2.5) olarak değerlendirilen ana kitle ve lenf nodları değil, EBUS ile ulaşılabilen tüm mediastinal, hiler ve interlober lenf nodları sistematik olarak değerlendirilerek örneklenmektedir. Olguların hepsine sistematik mediastinal evreleme yapılmaktadır. Sağ ya da sol nazal orifisten veya ağız içine

yerleştirilen ağızlık yardımı ile oral orifisten geçilerek epiglot tabanı, aritenoid kıkırdaklar ve bilateral vokal kordlar değerlendirilip trakeobronşial sisteme ulaşılır. Tanı ve evreleme yapılacak hastada işlem boyunca aynı iğne seti kullanılacağından tümör ekimi olmaması ve buna bağlı olarak da yanlış evreleme olasılığını azaltmak için örneklemeye N3'ten başlanır sonrasında N2 ve en son N1 lenf nodları örneklenir. Hedeflenen istasyondaki çapı en geniş olan lenf nodları örnekleme öncesinde sonografik görüntüler doğrultusunda lokalizasyonu, kısa aks x uzun aks ölçümleri, şekli, marjini, nekroz, yağlı hilus varlığı, vaskularitesi ve ekojenitesi kaydedilir. Lenf nodlarının US görüntüleri Fujiwara ve ark. (153) belirlediği kriterlere ve doppler US'nin kalitatif sonuçlarına göre değerlendirilmektedir.

1-) Boyut

2-) Şekil

3-) Marjin

4-) Nekroz

5-) Yağlı Hilus Varlığı (Santral Yapı Varlığı)

6-) Vaskularite

7-) Ekojenite

Lenf nodlarının kısa/uzun aks oranı>1.5 ise oval, <1.5 ise yuvarlak olarak adlandırılır. Lenf düğümünün ultrason görüntüsünde sınırları>%50 net izleniyorsa marjini düzenli, eğer sınırları keskin izlenmiyor ise marjini düzensiz olarak nitelendirilir. Nekroz varlığı LN merkezinde kan akımı olmayan hipoekoik bir alan bulunması olarak kabul edilir. Yağlı hilus varlığı ise; lenf nodunun merkezinde bulunan doğrusal, düz, hiperekoik alan olarak tanımlanmaktadır. Eğer lenf nodunda ana vasküler yapılar haricinde değişken ekojeniteye sahip çok sayıda küçük alan mevcut ise heterojen, aksi halde homojen olarak değerlendirilir. Doppler US ile lenf nodundaki kan akımı va damar dağılımı değerlendirilmektedir. Grade 0,1,2,3 ve BA olarak kayıt altına alınmaktadır. Grade 0: Kan akımı yok. Grade 1: Az miktarda kan akımı, bir veya iki nokta şeklinde veya kısa çubuk şeklinde renkli akım sinyali. Grade 2: Orta miktarda akım, bir ana damar veya birkaç küçük damar. Grade 3: Zengin

kan akımı. BA: Bronşial arterden LN'a doğru kan akışı varlığını ifade etmektedir (177).

Ultrasonografik değerlendirme sonrasında tüm olgulara 22-gauge sitoloji iğnesi ile (NA-201SX-4022; Olympus, Tokyo, Japan) ultrasonik bronkofibervideoskop ve renkli doppler kılavuzluğunda gerçek zamanlı örnekleme yapılmıştır. İğne, hedeflenen LN içerisinde ultasonografik olarak görüldüğünde internal stilenin 2/3'ü nazikçe çıkarılarak aspirasyon yapılmaktadır. Yeterli örnek elde edilemediği düşünülüyorsa internal stile tamamen çıkarılarak VacLoc (20 ml) şırınga negatif basınç oluşturmak için iğneye yerleştirilmekte ve aspirasyon boyunca kalmaktadır. İğne her hastada LN içerisinde 20 kez ileri geri hareket ettirilmektedir. Her LN için yapılan işlem sayısı kayıt altına alınmakta olup en az 3 işlem yapılması ya da moleküler inceleme planlanıyorsa 4 işlem yapılması hedeflenmektedir. İşlem yerinde halihazırda patolog bulunmamaktadır. Elde edilen materyal hücre bloğu ve sıvı bazlı sitoloji örneği oluşturmak için daha önceden hava çekilen enjektör yardımı ile hücre koruyucu solüsyon içeren (1,5 ml %10 formaldehit ile 1,5 ml %96 alkol karışımı) küçük şişe içine aktarılır. Sonrasında iğne içinde kalan materyal lamlara püskürtülür, lamlar birbirinin üzerine 180 derece açı ile yerleştirilip birbirinin üstünden ters yönde çekilerek direkt yayma preperatı oluşturulur. Elde edilen sitolojik materyaller uygun şartlarda patoloji laboratuvarına gönderilir. Ayrıca rutin olarak her hastadan mikobakteriyel kültür ve *Mycobacterium tuberculosis* PCR için mikrobiyoloji laboratuvarına steril kaplarda örnekler gönderilmektedir.

İşlem sonrasında, en az 2 saat izlemden sonra semptomu olmayan ve vital bulguları stabil olan hastalar göğüs hastalıkları polikliniğine kontrol randevusu belirlenerek taburcu edilirler.

Hastaların tamamı, nihai evreleme ve tedavi kararından önce göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, onkoloji ve radyasyon onkolojisinden en az bir hekimin bulunduğu ekip tarafından multidisipliner değerlendirmeye tabi tutulur. Hastaların toraks BT, PET/BT görüntüleri, EBUS-TBİA sonuçları ve varsa cerrahi evreleri değerlendirilip, ortak bir karar ile evre ve tedavi kararı verilmektedir. Çalışmamızda başlangıçta multidisipliner ekip tarafından malign

kabul edilen lenf nodları, tedavi (cerrahi, kemoterapi, kemoradyoterapi) sonrası elde edilen PET/BT görüntülerinde lenf nodu SUVmax <2,5 olarak bulunmuş ise tedaviye yanıt olarak değerlendirilmiş ve malign olarak kabul edilmiştir.

3.3.Verilerin Toplanması

Çalışmaya alınan hastaların; yaş, cinsiyet, komorbidite, antikoagülan/antiagregan ilaç kullanım öyküleri, semptomları, sigara kullanım öyküleri ve labarotuvar değerleri Bursa Uludağ Üniversitesi Hastane Bilgi Sistemi'ndeki kayıtlarından elde edildi. PET/BT görüntülerinin raporları hastane bilgi sistemi ve e-nabız sistemlerinden elde edilerek kayıt altına alındı. EBUS işlemi sırasında örneklenen lenf nodları, lenf nodlarının ultrasonografik özellikleri ve işlem komplikasyonları rutin olarak raporlanmaktadır. Bu veriler hastane bilgi sisteminden elde edilerek not edilmiştir.

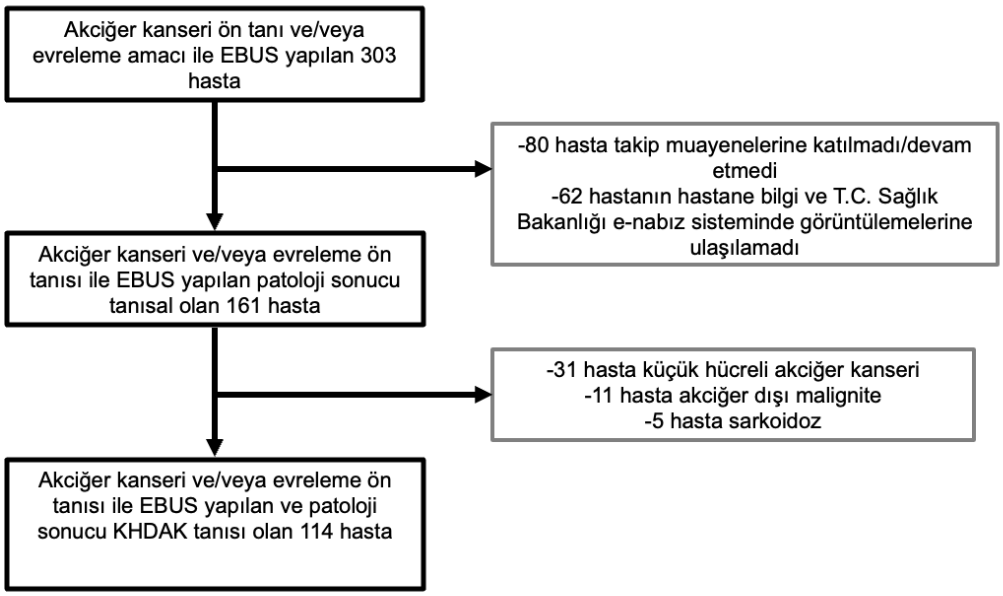
İşlem sonrasında alınan materyellerin patolojik sonuçları hastane bilgi sistemlerinden elde edildi. Hastalar, hastanemiz "Pulmoner Onkoloji Multidisipliner Olgu Konseyinde" EBUS sonuçları ile ileri işlem ihtiyacı açısından değerlendirilmektedir. Evreleme amaçlı ileri işlem ihtiyacı olan hastalar göğüs cerrahisi tarafından cerrahi evreleme için opere edilmektedir. Hastalar elde edilen güncel patoloji verileri ile evreleme ve tedavi kararı için aynı konseyde değerlendirmektedir. Cerrahi evreleme amaçlı yapılan işlemler ve patoloji verileri hastane bilgi sisteminden kayıt altına alındı. Klinik evreleme amacıyla MDD sonuçları hastane bilgi sistemindeki poliklinik notlarından elde edildi. Hastaların klinik, patolojik ve MDD sonrasında elde edilen evreleri değerlendirilerek, KHDAK olgularında EBUS-TBİA işleminin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri bulundu. Evreler arasında uyumsuzluğa sebep olabilecek faktörler araştırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 28.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel histogram ve olasılık grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılıma uyan sürekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile belirtilirken; normal dağılıma uymayan sürekli sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum) ile gösterilmiştir. Kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası yapılan karşılaştırmalarında iki grup olması durumunda bağımsız çift örneklem t-testi ya da Mann Whitney U testi, grup sayısının ikiden fazla olması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında ise ki-kare veya Fisher's exact testlerinden biri kullanılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analiziyle incelenmiştir. İncelenen değişkenlerin prediksiyon performanslarının incelenmesinde duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve Kappa uyum sonuçları incelenmiştir. Ultrasonografik özelliklerin LN metastazı ve MDD evre 2/3 için potansiyel risk faktörlerini araştırmak ve hastaların klinik sonuçlarının bağımsız belirleyicilerini belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Model uyumunu ölçmek için Hosmer-Lemeshow uyum iyiliği istatistikleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analiziyle incelenmiştir. EBUS ile ölçülen lenf nodunun kısa ve uzun aks değerlerinin LN metastazını saptamadaki yerini ve PET/BT'de ölçülen ana kitle uzun aks ve kısa aks değerlerinin MDD evre N2/N3 öngörmedeki yerini saptamak için ROC analizleri yapılmıştır. İdeal kesim noktasının (cutt-of değeri) belirlenmesinde Youden İndeksi kullanılmış ve bu değere karşılık gelen özgüllük, duyarlılık, PPD, NPD, +LR, -LR değerleri sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, p değerinin 0,05'in altında olması sınır kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda değerlendirilen ve akciğer kanseri tanı/evreleme amacıyla EBUS kararı verilen, Haziran 2016-Ocak 2023 tarihleri arasında iki ayrı operatör tarafından EBUS yapılmış olan 303 hasta değerlendirildi. 80 hasta takip muayanelerine devam etmediğinden, 62 hasta ise hastane bilgi sisteminde ve T.C. Sağlık Bakanlığı e-nabız sistemlerinde radyolojik görüntülerine ulaşılamadığından dışlandı. Patolojik inceleme sonucu KHAK olarak sonuçlanan 31 hasta, akciğer dışı malignite tanısı olan 11 hasta ve sarkoidoz tanısı almış 5 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 114 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Çalışma akış şeması

4.1. Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 114 hastanın 18'i (%15,8) kadın, 96'sı (%84,2) erkek idi. Hastaların ortanca yaşı 64 [21-82] bulundu. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 10'da özetlenmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel inceleme sonucunda, hastaların %64,9'unda en az bir komorbidite olduğu belirlendi. Komorbiditeler içinde ilk üç sırada hipertansiyon (%34,9), KOAH (%20,2) ve DM (%18,4) yer alıyordu. Daha önceden akciğer dışı malignite tanısı alıp, tedavisi tamamlanmış, kür olan ve çalışma popülasyonunda yer alan 8 (%7,0) hasta mevcuttu. Bu hastalarda görülen en sık ekstratorasik kanser türleri; kolon ve larinks kanseriydi. Hastaların %88,8 (n=101)'nin tarafımıza başvuru sırasında en az bir yakınması vardı. En sık görülen yakınmalar öksürük (%53,5), dispne (%48,2) ve balgam çıkarma (%29,8) idi. Hastaların çoğunluğunda sigara öyküsü vardı; hiç sigara içmeyen hasta sayısı 17 (%14,8) iken 63 hasta (%55,3) aktif sigara içicisi, 34 (%29,8) hasta sigarayı bırakmıştı. Antikoagülan (n=2) ve/veya antiagregan (n=23) kullanımı hastaların 25 (%21,9)'inde mevcuttu. Akciğer kanseri alt tipleri incelendiğinde 63 olguda (%55,2) adenokarsinom, 46'sında (%40,4) skuamöz hücreli karsinom ve 1 hastada (%0,9) ise adenoskuamöz karsinom saptandı. Hastaların 4'ünde (%3,5) patolojik inceleme, alt tiplendirme yapılamadan KHDAK olarak sonuçlandı. Hastaların demografik ve klinik özellkleri Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Hasta sayısı (n=114)
Yaş (Yıl) *	64 [21-82]
Cinsiyet	
Erkek	96 (%84,2)
Komorbidite	74 (%64,9)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	23 (%20,2)
Astım	5 (%4,4)
İnterstisyel akciğer hastalığı	2 (%1,8)
Koroner arter hastalığı	19 (16,7)

Konjestif kalp yetmezliği	2 (%1,8)
Ritm bozukluğu	3 (%2,6)
Diabetes mellitus	21 (%18,4)
Kronik böbrek yetmezliği	1 (%0,9)
Hipertansiyon	34 (%29,8)
Otoimmün hastalık	3 (%2,6)
Serebrovasküler hastalık	3 (%2,6)
Akciğer dışı malignite	8 (%7,0)
Diğer	14 (%12,2)
Sigara	
Aktif içici	63 (%55,3)
Hiç içmemiş	17 (%14,9)
Bırakmış	34 (%29,8)
Paket/Yıl*	40 [8-144]
Sigara bırakma süresi (Yıl)*	12 [0.5-45]
Tüberküloz öyküsü varlığı	7 (%6,1)
Semptom/Bulgular	101 (%88,6)
Öksürük	61 (%53,5)
Balgam	34 (%29,8)
Ateş	5 (%4,4)
Dispne	55 (%48,2)
Hemoptizi	15 (%13,2)
Kilo kaybı (vücut ağırlığının %10'dan fazlası)	14 (%12,3)
Göğüs ve/veya sırt ağrısı	21 (%18,4)
Yüz veya boyunda şişme	1 (%0,9)
Antikoagülan/antiagregan ilaç kullanımı	25 (%21,9)
Akciğer kanseri histopatolojik tip	
Alt tiplendirme yapılamayan küçük hücre dışı	4 (%3,5)
Skuamöz hücreli karsinom	46 (%40,4)
Adenokarsinom	63 (%55,2)
Adenoskuamöz karsinom	1 (%0,9)

* Değerler median [minimum-maksimum] olarak verilmiştir.

4.2. Hastaların PET/BT Bulguları ve Klinik Evreleri

Hastaların PET/BT sonuçları değerlendirildiğinde, primer tümörün ortanca boyutu uzun aks 30 mm [12-90] kısa aks 25,5 mm [10-93], SUVmax 9,75 [1,8-38,88] olarak bulundu. Ana kitle SUVmax değeri 2,5 altında olan sadece bir vaka saptandı. Tümörün uzun aksı ile SUVmax arasında Spearman's korelasyon testinde pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü. (r=0,556, p<0,001). Tümör PET/BT boyutları ile EBUS ile ölçülen boyutları karşılaştırıldığında PET/BT'de ölçülen çap daha geniş bulunmuştur (p<0,001). Tümörlerin %65,8'i sağ akciğer, %34,2'si ise sol akciğer kaynaklı olup, üst lob yerleşimli tümörlerin oranı %61,4'dür. En sık görülen tümör yerleşim lokalizasyonları sağ akciğer üst lob (%33,3) ve sol akciğer üst lob (%28,1) iken en nadir lokalizasyon sol akciğer alt lob olmuştur (%6,1). PET/BT'de SUVmax ≥ 2,5 olan hiler ve mediastinal lenf nodları değerlendirildiğinde en sık sağ alt paratrakeal (4R) (%54,4) ve subkarinal (7) (%43,9) lenf nodlarında artmış metabolik aktivite saptamıştır. Retrotrakeal (3P) ve sağ/sol lober (12R-12L) lenf nodları dışında bütün lenf nodlarında metabolik aktivite artışı mevcuttu. T faktörüne göre 42 hasta (%36,8) T1, 38 hasta (%33,3) T2, 12 hasta (%10,5) T3 ve 22 hasta (19,3) T4 olarak değerlendirildi. N faktörüne göre ise hastaların 14'ünde (%12,3) mediastinal metastaz saptanmazken (N0), 9 hasta (%7,9) N1, 51 hasta (%44,7) N2 ve 40 hasta (%35,1) N3 olarak belirlendi. Hastaların 20'sinde (%17,5) PET/BT'de toraks dışı metastaz saptanmıştır (Tablo 11). TNM evresine göre ise hastaların 7'si (%6,0) evre I, 5'i (%4,1)'i evre II, 78'si (%68,4) evre III ve 24'ü ise (%21,0) evre IV olarak değerlendirildi (Tablo 13). Olguların PET/BT ile TNM sınıflamasına göre evrelemesi Tablo 12 ve Tablo 13'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 11. Olguların PET/BT özellikleri

PET/BT bulguları	Hasta sayısı (n=114)
Ana kitle	
Uzun aks (mm) *	30 [12-90]
Kısa aks (mm) *	25.5 [10-73]
SUVmax *	9.75 [1,8-38,88]

Ana kitle lokalizasyon	
Sağ akciğer üst lob	38 (%33,3)
Sağ akciğer orta lob	27 (%23,7)
Sağ akciğer alt lob	10 (%8,8)
Sol akciğer üst lob	32 (%28,1)
Sol akciğer alt lob	7 (%6,1)
SUVmax ≥ 2.5 LN dağılımı	
Sağ üst paratrakeal (2R) LN	18 (%15,8)
Sol üst paratrakeal (2L) LN	4 (%3,5)
Prevasküler (3A) LN	12 (%10,5)
Retrotrakeal (3P) LN	0 (%0,0)
Sağ alt paratrakeal (4R) LN	62 (%54,4)
Sol alt paratrakeal (4L) LN	14 (%12,3)
Subaortik (5) LN	16 (%14,0)
Paraaortik (6) LN	5 (%4,4)
Subkarinal (7) LN	50 (%43,9)
Paraözofagial (8) LN	11 (%9,6)
Pulmoner ligament (9) LN	2 (%1,8)
Sağ hiler (10R) LN	32 (%28,1)
Sol hiler (10L) LN	7 (%6,1)
Sağ interlober (11R) LN	30 (%26,3)
Sol interlober (11L) LN	34 (%29,8)
Sağ lober (12R) LN	0 (%0,0)
Sol lober (12L) LN	0 (%0,0)
T evresi	
T1b	25 (%21,9)
T1c	17 (%14,9)
T2a	30 (%26,3)
T2b	8 (%7,0)
T3	12 (%10,5)
T4	22 (%19,3)
N evresi	
N0	14 (%12,3)
N1	9 (%7,9)
N2	

N3	51 (%44,7) 40 (%35,1)
M evresi	
M0	90 (%78,9)
M1a	0 (%0,0)
M1b	4 (%3,5)
M1c	20 (%17,5)
Konsolidasyon varlığı	50 (%43,9)

* Değerler median [minimum-maksimum] olarak verilmiştir.

Tablo 12. Olguların PET/BT'ye göre TNM sınıflaması

	N0	**N1**	**N2**	**N3**
T1a	0	0	0	0
T1b	4	1	13	4
T1c	1	2	4	5
T2a	2	1	9	8
T2b	0	0	2	3
T3	1	0	6	4
T4	6	0	7	7
M1a	0			
M1b	4			
M1C	20			

Tablo 13. Olguların PET/BT'ye göre TNM evreleri

EVRE I	**7**
Evre IA2	4
Evre IA3	1
Evre IB	2
EVRE II	**5**

Evre IIB	5
EVRE III	**78**
Evre IIIA	34
Evre IIIB	33
Evre IIIC	11
EVRE IV	**24**
Evre IVB	4
Evre IVC	20

4.3. Tümör ve Lenf Nodlarının Ultrasonografik Özellikleri ve Patolojik İnceleme Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 114 hastanın 57'sine (%50) EBUS işlemi öncesinde FB yapılmış, FB yapılanların %47'si (n=23) KHDAK tanısı almıştır. EBUS-TBİA ile 29 kitle ve 425 lenf nodu 1427 kere örneklendi. Hastaların 1'inde (%0,08) sadece kitleden, 28'inde (%24,6) kitle ve lenf nodundan örnek alınırken, 85 (%74,6) hastada sadece mediastinal lenf nodu örneklemesi yapılmıştır. En sık örnek alınan kitleler sağ üst lob kitleleri iken en çok örnek alınan lenf nodu subkarinal lenf nodudur. Dört hastada PET/BT'de saptanan sol üst paratrakeal (2L) lenf nodu EBUS ile saptanmamıştır. Sağ üst paratrakeal (2R) lenf nodu 3 hastada, sol hiler lenf nodu (10L) ise 2 hastada örneklenmiştir (Tablo 14). Kitle ve lenf nodları birlikte değerlendirildiğinde 100 (%87,7) hastada üç veya daha fazla bölgeden örnek alınmıştır. Hastalardan, ana kitleler de dahil edildiğinde her bir EBUS işlemi sırasında 4,00 [1,00-6,00] farklı bölgeden örnek alınmıştır. Bir lenf nodundan 3 [1,00-6,00] örnekleme, ana kitleden 3,00 [2,00-7,00] örnekleme yapılmıştır.

Tablo 14. Ana kitle ve lenf nodu istasyonlarında örneklenen lezyon sayıları

	Örneklenen lezyonlar
Ana kitle	29 (%6,4)
2R	3 (%0,3)

4R	82 (%18,1)
4L	44 (%9,7)
7	105 (%23,1)
10R	44 (%9,7)
10L	2 (%0,4)
11R	68 (%15,0)
11L	77 (%17,0)
Toplam	454 (%100)

Lezyonlar EBUS ile değerlendirildiğinde lenf nodlarının ortanca uzun aksı 15,8 [4,20-39,10], kısa aksı 10,35 [3,10-36,70], kitlelerin ortalama uzun aksı 28,05±7,57, kısa aksı 24,59±7,96 olarak bulunmuştur (Tablo 14). Boyutu ölçülen lenf nodlarının %88,1'nin (n=354) çapı 1 cm'den büyük olmakla birlikte uzun aksı 1 cm'den küçük olan lenf nodlarının oranı %11,9'dur (n=48). EBUS sırasında ultrasonografik özellikleri kaydedilen len nodlarının ayrıntıları (uzun aks, kısa aks, şekil, marjin, nekroz, yağlı hilus, ekojenite ve vaskularite-grade) Tablo 15'te belirtilmiştir. Toplam 16 (%14,0) hastada komplikasyon görülmüş olup en sık görülen komplikasyon minör hemorajidir (n=10, %62,5). Hastaların 3'ünde aritmi, 3 hastada ise hipoksemi görülmüştür. İki hastada işlem sırasında, ana pulmoner arterlerde pulmoner emboli ile uyumlu görüntü saptanmıştır. İşlem sonrasında komplikasyon nedenli hiçbir hastanın hospitalizasyon ihtiyacı olmamıştır.

Tablo 15. Örneklerin ultrasonografik özellikleri, işlem sayısı ve komplikasyonlar

	Lenf nodu (n=425)	**Ana kitle (n=29)**
Uzun aks (mm)	15,20 [4,20-39,10] *	28,05±7,57
Kısa aks (mm)	10,35 [3,10-36,70] *	24,59±7,96
Şekil, Yuvarlak (n, %)	251 (%59,1)	22 (%75,8)
Marjin, Ayrı (n, %)	164 (%38,6)	14 (%48,2)
Nekroz, Var (n, %)	62 (%14,6)	13 (%44,8)

Yağlı Hilus, Yok (n, %)	170 (%40,0)	17 (%58,6)
Ekojenite, Heterojen (n, %)	189 (%44,5)	18 (%62,0)
Grade, 3-BA (n, %)	69 (%16,3)	14 (%48,2)

* Değerler median [minimum-maksimum] olarak verilmiştir.

Lenf nodu istasyonları arasında boyut (p<0,001) ve şekil (p<0,001) dışında diğer ultrasonografik özellikler gruplar arasında benzerdir. Lenf nodlarının IASCL mediastinal lenf nodu haritasına göre dağılımları, işlem sayıları ve US özellikleri Tablo 16'da gösterilmiştir (137).

Tablo 16. EBUS ile örneklenen lenf nodlarının istasyonlara göre dağılımının ultrasonografik özellikleri

4R (n=82)	
Uzun aks (mm)*	16,00 [6,90-37,70]
Kısa aks (mm)*	10,30 [3,70-36,70]
Şekil, Yuvarlak (n, %)	38 (%46,3)
Marjin, Ayrı (n, %)	35 (%42,7)
Nekroz, Var (n, %)	9 (%11,0)
Yağlı hilus, Yok (n, %)	30 (%36,6)
Ekojenite, Heterojen (n, %)	39 (%47,9)
Grade, 3-BA (n, %)	9 (%11,0)
4L (n=44)	
Uzun aks (mm)*	13,20±4,97
Kısa aks (mm)	8,15 [4,00-18,60]
Şekil, Yuvarlak (n, %)	23 (%52,3)
Marjin, Ayrı (n, %)	17 (%38,6)
Nekroz, Var (n, %)	7 (%15,9)
Yağlı hilus, Yok (n, %)	15 (%34,1)
Ekojenite, Heterojen (n, %)	17 (%38,6)
Grade, 3-BA (n, %)	2 (%4,5)
7 (n=105)	
Uzun aks (mm)	20,22±6,51

Kısa aks (mm)*	15,50 [4,80-32,30]
Şekil, Yuvarlak (n, %)	75 (%71,4)
Marjin, Ayrı (n, %)	39 (%37,1)
Nekroz, Var (n, %)	22 (%21,0)
Yağlı hilus, Yok (n, %)	46 (%43,8)
Ekojenite, Heterojen (n, %)	47 (%44,8)
Grade, 3-BA (n, %)	24 (%22,8)
10R (n=44)	
Uzun aks (mm)*	13,10 [6,80-36,40]
Kısa aks (mm)	10,46±4,37
Şekil, Yuvarlak (n, %)	30 (%68,2)
Marjin, Ayrı (n, %)	17 (%38,6)
Nekroz, Var (n, %)	6 (%13,6)
Yağlı hilus, Yok (n, %)	19 (%43,2)
Ekojenite, Heterojen (n, %)	20 (%45,5)
Grade, 3-BA (n, %)	8 (%18,1)
11R (n=68)	
Uzun aks (mm)*	13,50 [6,50-35,40]
Kısa aks (mm)*	10,00 [4,20-28,50]
Şekil, Yuvarlak (n, %)	46 (%67,6)
Marjin, Ayrı (n, %)	26 (%38,2)
Nekroz, Var (n, %)	6 (%8,8)
Yağlı hilus, Yok (n, %)	30 (%44,1)
Ekojenite, Heterojen (n, %)	31 (%45,6)
Grade, 3-BA (n, %)	16 (%23,5)
11L (n=77)	
Uzun aks (mm)*	14,00 [7,50-34,60]
Kısa aks (mm)*	9,45 [3,80-32,80]
Şekil, Yuvarlak (n, %)	36 (%46,8)
Marjin, Ayrı (n, %)	28 (%36,4)
Nekroz, Var (n, %)	12 (%15,6)
Yağlı hilus, Yok (n, %)	29 (%37,7)
Ekojenite, Heterojen (n, %)	33 (%42,9)
Grade, 3-BA (n, %)	10 (%13,0)

* Değerler median [minimum-maksimum] olarak verilmiştir.

EBUS-TBİA'dan elde edilen patoloji sonuçlarına göre kitle ve lenf nodlarının %42,1'i (n= 191) malign, %47,6'sı (n=216) benign ve %10,4'ü (n=47) non-diagnostik olarak sonuçlanmıştır. Tüm örnekler malign ve benign/non-diagnostik olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak malign ve benign/non-diagnostik gruplar karşılaştırıldığında malign grupta yuvarlak şekil (p<0,001), artmış boyut (p<0,001), nekroz varlığı (p=0,013) ve artmış grade (p=0,024) saptanan örnek sayısı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (Tablo 17).

Tablo 17. Malign ve benign/non-diagnostik tüm örneklerin ultrasonografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Malign (n=191)	**Bening/Non-diagnostik (n=263)**	**p değeri**
Uzun aks (mm)*	19,90 [6,10-39,50]	14,10 [4,20-34,60]	<0,001
Kısa aks (mm)*	14,00 [3,70-37,60]	9,50 [3,10-28,10]	<0,001
Şekil, Yuvarlak (n, %)	128 (%67,0)	145 (%55,1)	<0,001
Marjin, Ayrı (n, %)	81 (%42,4)	97 (%36,9)	0,052
Nekroz, Var (n, %)	41 (%21,5)	34 (%12,9)	0,013
Yağlı hilus, Yok (n, %)	84 (%44,0)	103 (%39,2)	0,152
Ekojenite, Heterojen (n, %)	90 (%47,1)	117 (%44,5)	0,394
Grade, 3-BA (n, %)	45 (%23,5)	38 (%14,5)	0,008

* Değerler median [minimum-maksimum] olarak verilmiştir.

EBUS-TBİA'dan elde edilen patoloji sonuçlarına göre lenf nodlarının 164'ü (%38,6) malign, 214'ü (%61,4) benign, 47'si (%11,1) ise non-diagnostik olarak sonuçlanmıştır. Malign ve benign/non-diagnostik lenf nodlarının US özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 18'de gösterilmiştir. Bu karşılaştırmaya göre artmış boyut (p<0,001), yuvarlak şekil (p=0,006) ve ayrı marjin (p=0,026) olan lenf nodları malign grupta anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Malign ve benign/non-diagnostik lenf nodlarının ultrasonografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Malign (n=164)	**Bening/Non-diagnostik (n=261)**	**p değeri**
Uzun aks (mm)*	17,90 [6,10-39,10]	14,10 [4,20-34,60]	<0,001
Kısa aks (mm)*	13,10 [3,70-36,70]	9,50 [3,10-28,10]	<0,001
Şekil, Yuvarlak (n, %)	108 (%65,9)	143 (%54,8)	0,007
Marjin, Ayrı (n, %)	68 (%41,5)	96 (%36,8)	0,026
Nekroz, Var (n, %)	29 (%17,7)	33 (%12,6)	0,121
Yağlı hilus, Yok (n, %)	68 (%41,5)	102 (%39,1)	0,310
Ekojenite, Heterojen (n, %)	73 (%44,5)	116 (%44,4)	0,651
Grade, 3-BA (n, %)	32 (%19,5)	37 (%14,1)	0,079

* Değerler median [minimum-maksimum] olarak verilmiştir.

Tek değişkenli analizde lenf nodu metastazı ile ilişkili tespit edilen değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Çok değişkenli analizde sadece kısa aksın boyutu, lenf nodu için maligniteyi ön görmede bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Kısa aksta her 1 mm'lik büyüme malignite riskini 1.192 kat artırmaktadır (Tablo 19). Uzun ve kısa aksın, maligniteyi ön görmedeki tanısal değerleri ROC analizi ile incelenmiş, Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 19. Lenf nodu metastazını öngörmede tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları

	Tek değişkenli analiz		**Çok değişkenli analiz**	
	OR (%95 CI)	**p değeri**	**OR (%95 CI)**	**p değeri**
Kısa aks (mm)	1,168 (1,118-1,1220)	<0,001	**1,192 (1,107-1,283)**	<0,001
Şekil, Yuvarlak	1,793 (1,172-2,743)	0,007	0,693 (0,315-1,526)	0,363

Marjin, Ayrı	2,833 (1,099-7,304)	0,031	2,668 (0,928-7,671)	0,069
Nekroz, Var	1,624 (0,878-3,002)	0,122	0,866 (0,415-1,811)	0,703
Yağlı hilus, Yok	0,600 (0,222-1,623)	0,314	-	-
Ekojenite, Heterojen	2,517 (0,276-22,964)	0,413	-	-
Grade, 3-BA	1,709 (0,937-3,118)	0,081	1,337 (0,665-2,686)	0,415

Tablo 20. EBUS ile ölçülen lenf nodu uzun aks ve kısa aks değerlerinin lenf nodu metastazını öngörmede ROC analizi sonuçları

	Cut-Off	**AUC**	**Duyarlılık**	**Özgüllük**	**PPD**	**NPD**	**+LR**	**-LR**
Kısa aks (mm)	10,7	0,713	67,97	66,80	55,2	76,7	2,05	0,48
Uzun aks (mm)	19,4	0,694	46,36	86,85	68,0	72,9	3,53	0,62

EBUS-TBİA ile malign tanısı konulan 164 lenf nodunun 116'sının (%70,7) PET/BT'de SUVmax değeri 2,5 ve üstünde, 48'inin (%29,3) ise 2,5 altındadır. Benign lenf nodlarında ise PET/BT'de SUVmax değeri 2,5 ve üstünde olanların sayısı 85'tir (%32,6). Malign lenf nodlarının PET/BT'de istasyonlara göre dağılımı ve SUV 2.5 cut off değeri ile ilişkisi Tablo 21'de gösterilmiştir. PET/BT'de lenf nodunun SUVmax ≥ 2,5 olması lenf nodu metastaz riskini 5 kat artırmaktadır (p<0,001, OR (%95 CI) (3,273-7,650)). SUVmax 2.5 ve üzeri değerlerde her bir birimlik artış ise metastaz riskini 1,18 kat artırmaktadır (p<0,001, OR (%95 CI) (1,077-1,305)). Malign lenf nodları boyutlarına göre değerlendirildiğinde 10 mm'nin altındaki lenf nodlarında PET/BT'nin duyarlılığı %58,5 (24/41), 10 mm ve üzerindeki lenf nodlarında ise %72,7 (104/143) olarak bulunmuştur.

Tablo 21. Malign lenf nodlarının PET/BT'de istasyon ve SUV≥2.5 değerine göre dağılımı

	4R	**4L**	**7**	**10R**	**11R**	**11L**
SUVmax ≥ 2,5	35 (%83)	3 (%15)	32 (%78)	14 (%78)	15 (%60)	15 (%94)
SUVmax ≤ 2,5	7 (%17)	17 (%85)	9 (%22)	4 (%22)	10 (%40)	1 (%6)
Toplam	42 (%100)	20 (%100)	41 (%100)	18 (%100)	25 (%100)	16 (%100)

IASCL mediastinal lenf nodu haritasına göre istasyonlara göre değerlendirmede; sol alt paratrakeal lenf nodu (4L) dışında bütün istasyonlarda malign ve benign/non-diagnostik lenf nodları arasında boyut olarak anlamlı fark mevcuttur (Tablo 22). Malign ve benign/nondiagnostik lenf nodları karşılaştırıldığında şekil, sağ alt paratrakeal (4R) ve sağ hiler (10R) lenf nodlarında, nekroz subkarinal lenf nodunda (7), grade ise sol interlober lenf nodunda (11L) istatistiksel olarak malignite lehine anlamlı bulunmuştur (Tablo 22).

Tablo 22. Malign ve benign/non-diagnostik lenf nodlarının lenf nodu istasyonlarına göre dağılımı ve ultrasonografik özelliklerinin karşılaştırılması

EBUS Özellik	**Malign**	**Benign/ Nondiagnostik**	p değeri
4R	42	40	
Uzun aks (mm)	20,77±7,21	14,81±4,14	<0,001
Kısa aks (mm)	15,42±7,83	7,20 [4,60-17,00]*	<0,001
Şekil, Yuvarlak (n, %)	24 (%57,1)	14 (%35,0)	0,009
Marjin, Ayrı (n, %)	19 (%45,2)	16 (%40,0)	0,106
Nekroz, Var (n, %)	4 (%9,5)	5 (%12,5)	1,000
Yağlı hilus, Yok (n, %)	17 (%40,5)	13 (%32,5)	0,127
Ekojenite, Heterojen (n, %)	19 (%45,2)	20 (%50,0)	1,000
Grade, 3-BA (n, %)	5 (%11,9)	4 (%10,0)	0,709
4L	20	24	

Uzun aks (mm)	14,75±5,82	11,93±3,81	0,066
Kısa aks (mm)	9,98±4,04	8,30±2,98	0,079
Şekil, Yuvarlak (n, %)	9 (%45,0)	14 (%58,3)	0,492
Marjin, Ayrı (n, %)	11 (%55,0)	6 (%25,0)	0,389
Nekroz, Var (n, %)	4 (%20,0)	3 (%12,5)	1,000
Yağlı hilus, Yok (n, %)	8 (%40,0)	7 (%29,2)	0,245
Ekojenite, Heterojen (n, %)	11 (%55,0)	6 (%25,0)	0,389
Grade, 3-BA (n, %)	2 (%10,0)	0 (%0,0)	0,657
7	41	64	
Uzun aks (mm)	23,82±6,71	17,90±5,36	<0,001
Kısa aks (mm)	19,28±6,24	12,60 [4,80-28,10]*	<0,001
Şekil, Yuvarlak (n, %)	32 (%78,0)	43 (%67,2)	0,096
Marjin, Ayrı (n, %)	17 (%41,5)	22 (%34,4)	0,496
Nekroz, Var (n, %)	14 (%34,1)	8 (%12,5)	0,006
Yağlı hilus, Yok (n, %)	19 (%46,3)	27 (%42,2)	1,000
Ekojenite, Heterojen (n, %)	19 (%46,3)	28 (%43,8)	1,000
Grade, 3-BA (n, %)	10 (%24,4)	14 (%21,9)	0,375
10R	18	26	
Uzun aks (mm)	13,75 [6,80-36,40]*	12,80 [8,20-26,90]*	0,694
Kısa aks (mm)	11,60 [6,20-27,00]*	9,28±3,45	0,037
Şekil, Yuvarlak (n, %)	17 (%94,4)	13 (%50,0)	0,003
Marjin, Ayrı (n, %)	6 (%33,3)	11 (%42,3)	0,521
Nekroz, Var (n, %)	1 (%5,6)	5 (%19,2)	0,613
Yağlı hilus, Yok (n, %)	6 (%33,3)	13 (%50,0)	1,000
Ekojenite, Heterojen (n, %)	6 (%33,3)	14 (%53,8)	1,000
Grade, 3-BA (n, %)	2 (%11,1)	6 (%23,1)	1,000
11R	25	43	
Uzun aks (mm)	15,95 [9,90-35,40]*	12,71±3,42	<0,001
Kısa aks (mm)	11,70 [6,60-28,50]*	9,45±2,81	<0,001
Şekil, Yuvarlak (n, %)	18 (%72,0)	28 (%65,1)	0,566
Marjin, Ayrı (n, %)	7 (%28,0)	19 (%44,2)	1,000
Nekroz, Var (n, %)	3 (%12,0)	3 (%7,0)	0,320
Yağlı hilus, Yok (n, %)	9 (%36,0)	21 (%48,8)	1,000
Ekojenite, Heterojen (n, %)	9 (%36,0)	22 (%51,2)	1,000
Grade, 3-BA (n, %)	7 (%28,0)	9 (%21,0)	0,426

11L	16	61	
Uzun aks (mm)	18,24±5,83	14.17±4.29	0,002
Kısa aks (mm)	10,80 [6,80-32,80]*	9.41±3.27	0,018
Şekil, Yuvarlak (n, %)	8 (%43,8)	29 (%47,5)	0,818
Marjin, Ayrı (n, %)	7 (%43,8)	21 (%34,4)	1,000
	3 (%18,8)	9 (%14,8)	
Nekroz, Var (n, %)	8 (%50,0)	21 (%34,4)	1,000
Yağlı hilus, Yok (n, %)	8 (%50,0)	25 (%41,0)	0,345
Ekojenite, Heterojen (n, %)	6 (%37,6)	4 (%6,5)	1,000
Grade, 3-BA (n, %)			0,021

* Değerler median [minimum-maksimum] olarak verilmiştir.

Hastalardan elde edilen numunelerden 451 tane yayma, 446 tane sıvı bazlı sitoloji ve 422 tane hücre bloğu örneği elde edildi. Yaymaların %31,7'si, sıvı bazlı örneklerin %32,1'i ve hücre bloğunun %34,1'inin sonucu malign olarak sonuçlanmıştır (Tablo 23). Üç yöntemin kendi arasında pozitif korelasyonu mevcuttur (r=0,580, p=0,000). EBUS-TBİA'dan elde edilen sonuçlara göre yayma, sıvı bazlı sitoloji ve hücre bloğunun özgüllüğü sırası ile %75,61, %76,88 ve %82,26 olarak bulunmuştur.

Tablo 23. Tüm örneklerdeki yayma, sıvı bazlı ve hücre bloğu patolojilerinin patolojik tanılara göre dağılımı

	Yayma (n=451)	**Sıvı bazlı (n=446)**	**Hücre bloğu (n=422)**
Benign (n, %)	239 (%53,0)	232 (%52,0)	225 (%53,3)
Malign (n, %)	143 (%31,7)	143 (%32,1)	144 (%34,1)
Non-Diagnostik (n, %)	69 (%15,3)	71 (%15,9)	53 (%12,6)

Sadece lenf nodları değerlendirildiğinde, örneklerden 423 tane yayma, 417 tane sıvı bazlı ve 395 tane hücre bloğu patoloji örneği elde edildi. Yaymaların %30'u, sıvı bazlı örneklerin %29'u ve hücre bloğunun %37,9'unun sonucu malign olarak sonuçlanmıştır (Tablo 24). Üç yöntemin kendi arasında pozitif korelasyonu mevcuttur (r=0,585, p=0,000). EBUS-TBİA'dan elde edilen

sonuçlara göre yayma, sıvı bazlı sitoloji ve hücre bloğu örneklerinin özgüllüğü sırası ile %77,91, %76,10 ve %80,66 olarak bulunmuştur. Lenf nodlarında nekroz varlığı yayma preparatlarında tanı elde etme olasılığını azaltmakta ve yayma örneklerinde nekroz varlığı ile nihai tanı oranları arasında uyumsuzluk istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006).

Tablo 24. Lenf nodlarındaki yayma, sıvı bazlı ve hücre bloğu örneklerinin patolojik tanılara göre dağılımı

	Yayma (n=423)	**Sıvı bazlı (n=417)**	**Hücre bloğu (n=395)**
Benign (n, %)	229 (%54,1)	228 (%54,7)	221 (%55,9)
Malign (n, %)	127 (%30,0)	121 (%29,0)	121 (%30,6)
Non-Diagnostik (n, %)	67 (%15,8)	68 (%16,3)	53 (%13,4)

Lenf nodu istasyonlarına göre yayma, sıvı bazlı ve hücre bloğu örnekleri arasındaki fark ve patolojik yöntemlerin arasındaki korelasyon Tablo 25'de gösterilmiştir. Yöntemler arasında korelasyon en fazla sağ interlober lenf nodunda (11R) bulunmuştur. Ana kitle için yöntemler arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 25. İstasyonlara göre yayma, sıvı bazlı ve hücre bloğu patolojilerinin patolojik tanılara göre karşılaştırılması

	Yayma n (%)	**Sıvı bazlı n (%)**	**Hücre bloğu n (%)**	**p değeri**
Ana Kitle	28 (%100)	29 (%100)	27 (%100)	
Benign	10 (%35,7)	4 (%13,8)	4 (%14,8)	r=0,200
Malign	16 (%57,1)	22 (%75,9)	23 (%85,2)	p=0,320
Non-Diagnostik	2 (%7,2)	3 (%10,3)	0 (%0,0)	
4R	82 (%100)	81 (%100)	74 (%100)	
Benign	39 (%47,5)	40 (%49,4)	36 (%48,6)	r=0,680
Malign	35 (%42,7)	35 (%43,2)	35 (%47,3)	p=0,000
Non-Diagnostik	8 (%9,8)	6 (%7,4)	3 (%4,1)	

4L	44 (%100)	44 (%100)	41 (%100)	
Benign	24 (%54,6)	24 (%54,6)	22 (%53,7)	r=0,463
Malign	14 (%31,8)	14 (%31,8)	13 (%31,7)	p=0,000
Non-Diagnostik	6 (%13,6)	6 (%13,6)	6 (%14,6)	
7	104 (%100)	103 (%100)	98 (%100)	
Benign	61 (%58,6)	53 (%51,5)	51 (%52)	r=0,596
Malign	27 (%26,0)	32 (%31,1)	33 (%33,7)	p=0,000
Non-Diagnostik	16 (%15,4)	18 (%17,4)	14 (%14,3)	
10R	43 (%100)	44 (%100)	42 (%100)	
Benign	16 (%37,2)	26 (%59,1)	28 (%66,7)	r=0,434
Malign	17 (%39,5)	11 (%25,0)	10 (%23,8)	p=0,000
Non-Diagnostik	10 (%23,3)	7 (%15,9)	4 (%9,5)	
11R	68 (%100)	65 (%100)	62 (%100)	
Benign	40 (%58,8)	36 (%55,4)	34 (%54,8)	r=0,710
Malign	21 (%30,9)	19 (%29,2)	20 (%32,3)	p=0,000
Non-Diagnostik	7 (%10,3)	10 (%15,4)	8 (%12,9)	
11L	77 (%100)	75 (%100)	74 (%100)	
Benign	45 (%58,4)	47 (%62,7)	48 (%64,9)	r=0,455
Malign	12 (%15,6)	8 (%10,7)	9 (%12,2)	p=0,000
Non-Diagnostik	20 (%20,6)	20 (%26,7)	17 (%23,0)	

EBUS-TBİA'dan elde edilen patoloji sonuçlarına göre hastaların %33,3'ü (N=38) N0 hastalık iken, N2-N3 hastalık %62,3 (N=71) hastada saptanmıştır.

4.4 Yapılan Cerrahi İşlem ve Patoloji Özellikleri

Hastaların 21'ine (%18,4) EBUS öncesinde veya sonrasında cerrahi işlem uygulanmıştır. Beş hastaya sadece VATS wedge yapılmış ve mediastinal evreleme yapılmamıştır. En sık yapılan cerrahi işlemler lobektomi+ MLND ve VATS wedge+MLND olup, cerrahi ile en sık metastaz saptanan lenf nodu ise sağ alt paratrakeal (4R) lenf nodudur. Cerrahi yapılan hastaların büyük çoğunluğunda mediastinal metastaz saptanmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26. Cerrahi evreleme yapılan hastaların özellikleri

Cerrahi İşlem n, (%)	21 (%100)
Lobektomi+MLND	10 (%47,6)
VATS wedge+MLND	5 (%23,8)
VATS wedge	3 (%14,3)
Mediastinoskopi	3 (%14,3)
Ana Kitle, Malign n, (%)	18 (%100)
4R, Malign n, (%)	3 (%25,0)
5, Malign n, (%)	1 (%20,0)
7, Malign n, (%)	1 (%6,7)
11R, Malign n, (%)	1 (%16,7)
Cerrahi N n, (%)	
N0	16 (76.2)
N2	5 (%23,8)

VATS:Video aracılı torakoskopik cerrahi, MLDN:Mediastinal Lenf Nodu Disseksiyonu

4.5 Multidisipliner Değerlendirme, Cerrahi, EBUS ve PET/BT ile Mediastinal Evrelemenin Karşılaştırılması

Hastaların tamamı, nihai evreleme ve tedavi kararından önce göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, onkoloji ve radyasyon onkolojisinden en az bir hekimin bulunduğu ekip tarafından multidisipliner olarak değerlendirilmiştir. Bu ekibin ortak kararına göre nihai evre ve tedavi kararı verilmiştir.

Olgular MDD ile yapılan N evrelerine göre N0/N1 (Grup 1), N2/N3 (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Olguların %26,3'ü N0/N1 (Grup 1), %73,7'si N2/N3 (Grup 2) olarak değerlendirildi. Demografik özellikler bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. PET/BT özelliklerine göre kitlenin uzun aksı (p=0,024), T evresi (p=0,040), N evresi (p<0,001) ve nodal metastaz varlığı (N1/N2/N3) (<0,001) ile her iki grup arasında anlamlı fark görülmüştür (Tablo 27).

Tablo 27. MDD sonucunda karar verilen hastalık evrelerine göre hastaların demografik özellikleri PET/BT ve EBUS evrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 MDD evre N0/N1 (n=30)	**Grup 2 MDD evre N2/N3 (n=84)**	**p değeri**
Demografik özellikler			
Cinsiyet, Erkek	27 (%90)	69 (%82,1)	0,393
Yaş	67±6,49	65±5,43	0,124
Komorbidite varlığı	19 (%63,3)	55 (%65,5)	0,833
Solunumsal semptom varlığı	24 (%80,0)	77 (%91,7)	0,100
Sigara öyküsü	27 (%90,0)	70 (%83,3)	0,553
Sigara (Paket/Yıl)	35.78 [15.00-144.00]*	39.72±21.09	0,730
PET/BT özellikleri			
Lokalizasyon; Üst lob	28 (%93,3)	69 (%82.1)	0,231
Kitle, uzun aks (mm)*	26,00 [12,00-75,00]	30,00 [13,00-90,00]	0,024
Kitle, kısa aks (mm)*	22,50 [12,00-47,00]	30,00 [10,00-73,00]	0,032
Kitle, SUVmax	9,95±4,99	9,85 [2,60-38,80]*	0,483
T evresi, T3/T4	4 (%13,3)	30 (%35,7)	0,021
N evresi, N2/N3	16 (%53,3)	75 (%89,3)	<0,001
Nodal metastaz varlığı (N1/N2/N3)	20 (%66,7)	80 (%95,2)	<0,001

* Değerler median [minimum-maksimum] olarak verilmiştir.

MDD evre N2/N3 ile ilişkili olabilecek PET/BT ile ilgili değişkenler tek değişkenli analiz ile incelendi. Tek değişkenli analiz ile tespit edilen değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Çok değişkenli analizde sadece PET/BT N2-N3'ün MDD evre N2-N3'ü ön görmede bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (Tablo 28).

Tablo 28. MDD Evre 2-3 öngören PET/BT bulgularının tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları

	Tek değişkenli analiz		**Çok değişkenli analiz**	
	OR (%95 CI)	**p değeri**	**OR (%95 CI)**	**p değeri**
PET/BT ana kitle lokalizasyon, Üst lob	0,329 (0,070-1,532)	0,156	0,262 (0,050-1,378)	0,114
PET ana kitle kısa aks (mm)	1,063 (1,017-1,111)	0,006	1,050 (0,997-1,106)	0,065
PET ana kitle SUVMax	1,037 (0,958-1,123)	0,371		
PET T3-T4 evresi	3,611 (1,151-11,329)	0,028	2,365 (0,541-10,335)	0,253
PET N2-N3 evresi	7,292 (2,693-19,747)	<0,001	9,104 (2,880-28,782)	<0,001

Tümörün uzun ve kısa aksının, MDD evre N2/N3'ü öngörmedeki tanısal değeri ROC analizi ile incelenmiş, Tablo 29'da gösterilmiştir. Tümör kısa aksın ROC analizinde AUC=0.667 olarak hesaplandı. Kısa aks cut-off değer 28 mm olarak alındığında MDD ile kararlaştırılan N2/N3 hastalık için duyarlılığı %53,5, özgüllüğü %80 bulundu. MDD evre N0-N1 olarak değerlendirilen tüm olgularda tümör uzun aks <12 mm olarak saptandı.

Tablo 29. PET/BT'de ölçülen ana kitle uzun aks ve kısa aks değerlerinin MDD evre N2/N3 öngörmede ROC analizi sonuçları

	Cut-Off	**AUC**	**Duyarlılık**	**Özgüllük**	**PPD**	**NPD**	**+LR**	**-LR**
Kısa aks (mm)	28	0,667	53,57	80,00	88,2	38,1	2,68	0,58
Uzun aks (mm)	34	0,639	42,86	86,87	90,0	35,1	3,21	0,66

AUC:Area Under Curve, PPD:Pozitif Prediktif Değer, NPD:Negatif Prediktif Değer, LR:Likehood Ratio (Olabilirlik Oranı)

PET/BT ‘N’ evresi ve EBUS-TBİA ile doğrulanmış ‘N’ evresi arasında pozitif ancak zayıf korelasyon olduğu gözlenmiştir (r=0,284, p<0,001) (Tablo 30). PET/BT ile mediastinal evreleme yapılan hastaların %50’sinin (n=57) EBUS-TBİA ‘N’ evreleri farklılık göstermektedir. PET/BT ve EBUS ile evreleme ayrıntıları Tablo 30’da gösterilmiştir. PET/BT’de mediastinal metastaz saptanmayan fakat EBUS ile mediastinal metastaz saptanan hasta oranı %4,3 (n=5), PET/BT’de N0-N1 olan fakat EBUS N2-N3 hastaların oranı ise %7,9 (n=9) olarak bulunmuştur.

Tablo 30. EBUS-TBİA ile PET/BT mediastinal-hiler lenf nodu evreleme korelasyon analizi ve karşılaştırması

	PET/BT evre N0	**PET/BT evre N1**	**PET/BT evre N2**	**PET/BT evre N3**	
EBUS evre N0	9	3	17	9	r=0,284
EBUS evre N1	1	1	1	2	p<0,001
EBUS evre N2	3	5	28	10	
EBUS evre N3	1	0	5	19	

EBUS-TBİA’den elde edilen sonuçlarla PET/BT’deki lenf nodları karşılaştırıldı. PET/BT’de SUVMax ≥ 2.5 olan lenf nodları malign olarak kabul edildi. EBUS-TBİA sonuçlarına göre lenf nodları değerlendirildiğinde PET/BT’nin duyarlılığı %70,7, özgüllüğü %67,4, PPD %57,1 ve NPD ise %78,5 olarak bulundu.

Cerrahi evreleme yapılan 18 hasta ile EBUS ‘N’ evrelemesinin uyumsuz olduğu 5 hasta saptanmıştır. Daha önceden EBUS-TBİA ile evrelenen 3 (%16,7) hastanın cerrahi ‘N’ evresi daha yüksek, 2 hastanın (%11,1) ise daha düşük bulunmuştur. Cerrahi ve EBUS-TBİA evreleme ayrıntıları Tablo 31’de gösterilmiştir.

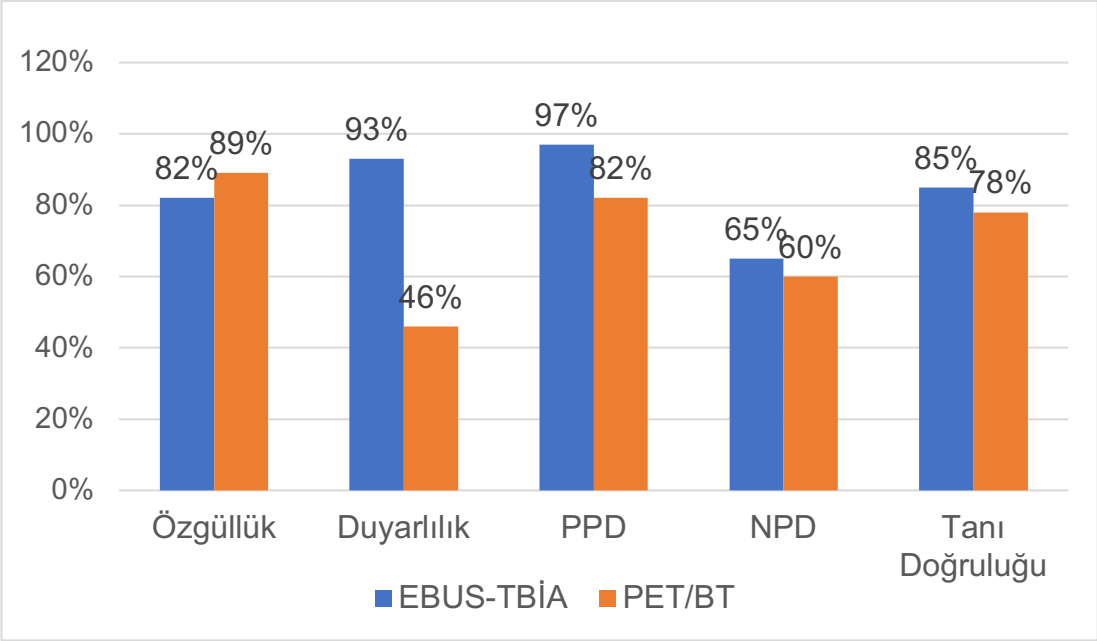
Tablo 31. EBUS-TBİA ve cerrahi mediastinal-hiler lenf nodu evreleme karşılaştırması

	Cerrahi evre N0	**Cerrahi evre N1**	**Cerrahi evre N2**	**Cerrahi evre N3**
EBUS-TBİA evre N0	11	0	3	0
EBUS-TBİA evre N1	0	0	0	0
EBUS-TBİA evre N2	2	0	2	0
EBUS-TBİA evre N3	0	0	0	0

N2/N3 hastalık için MDD sonuçlarına göre EBUS-TBİA duyarlılığı %82, özgüllüğü %93, NPD %65, PPD %97 ve tanı doğruluk oranı %85, PET/BT'nin duyarlılığı %89, özgüllüğü %46, NPD'i %60, PPD'i %82 ve tanı doğruluk oranı %78 olarak bulunmuştur (Tablo 32). MDD evreye göre EBUS-TBİA ve PET/BT'nin özgüllük, duyarlılık, PPD, NPD ve tanı doğruluk oranları Şekil 5'de gösterilmiştir.

Tablo 32. EBUS-TBİA, PET/BT ve MDD mediastinal-hiler lenf nodu evreleme karşılaştırması

	MDD evre N2/N3	**MDD evre N0/N1**
EBUS evre N2/N3	69	2
EBUS evre N1/N0	15	28
PET evre N2/N3	75	16
PET evre N1/N0	9	14



Şekil 5. EBUS-TBİA ve PET/BT'nin özgüllük, duyarlılık, PPD, NPD ve tanı doğruluğu karşılaştırılması

MDD ile, EBUS mediastinal evreleme yapılan 17 hastanın (%14,9) evresi değişmiştir. EBUS-TBİA ile evrelenen 2 (%1,8) hasta MDD evre ile downstage, 15 (%13,1) hasta ise MDD evre upstage olarak değerlendirilmiştir. Downstage olarak değerlendirilen iki hasta, cerrahi evreleme ile evresi değişen iki hastadır. EBUS-TBİA ile evre N0 olarak değerlendirilen üç hasta cerrahi olarak evre N2 olarak bulunmuştur. Bir hastada EBUS tarafından örneklenemeyen subaortik (5) lenf nodu malign olarak sonuçlanmıştır. PET/BT ile evre N2/N3 olarak evrelenen, EBUS evresi N0/N1 olarak bulunan on iki hasta, MDD tarafından evre N2/N3 olarak kabul edilmiştir ve kemoterapi ve/veya kemoradyoterapi almıştır. Bu hastaların tümünün takiplerinde kemoterapi ve veya kemoradyoterapi sonrası PET/BT'deki mediastinal lenf nodlarındaki SUVmax değerlerinin 2,5 altına gerilediği gözlenmiştir. PET/BT ile mediastinal evreleme yapılan 25 hastanın (%21,9) MDD evresi farklılık göstermektedir. PET/BT'de mediastinal metastaz saptanmayan 4 (%3,5) hasta ve evre N1 olarak değerlendirilen 5 (%4,3) hasta, MDD evre olarak N2/N3 olarak kabul edilmiştir. PET/BT'de evre N2/N3 olarak kabul edilen 16

hasta ise (%14,0) MDD sonrası evre N0/N1 olarak değerlendirilmiş olup bu hastaların 13 tanesi cerrahi olarak doğrulanmıştır.

EBUS-TBİA ve MDD evreleri uyumlu ve uyumsuz olan hastalar iki gruba ayrıldı. Uyumlu ve uyumsuz vakalar karşılaştırıldığında; ana kitlenin uzun aksı ve PET/BT'deki 'N' evresi her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo-33).

Tablo 33. EBUS ve MDD evreleri uyumlu ve uyumsuz hastaların karşılaştırılması

	EBUS-MDD 'N' evreleri uyumlu hastalar (n=97)	**EBUS-MDD 'N' evreleri uyumsuz hastalar (n=17)**	**p değeri**
Demografik özellikler			
Cinsiyet, Erkek	81 (%83,5)	15 (%88,2)	0,737
Yaş	64,57±8,40	63.63±7.79	0,124
Komorbidite varlığı	62 (%63,9)	12 (%70,6)	0,595
Solunumsal semptom varlığı	86 (%88,7)	15 (%88,2)	1,000
Sigara öyküsü	81 (%83,5)	16 (%94,1)	0,461
Sigara (Paket/Yıl)	40,00 [8,00-120,00]*	40,00 [10,00-144,00]*	0,730
PET/BT özellikleri			
Lokalizasyon; Üst lob	83 (%85,6)	14 (%82,4)	1,000
Tümör kısa aks (mm)	25,00 [12,00-73,00]*	33,88±15.62	0,250
Tümör uzun aks (mm)	30,00 [12,00-90,00]*	39,56±17,48	0,024
Tümör SUVmax	9,50 [1,81-24,10]*	10,50 [4,20-38,88]*	0,483
T evresi, T3/T4	28 (%28,9)	6 (%35,3)	0,593
N evresi, N2/N3	74 (%76,3)	17 (%100)	0,022
Nodal metastaz varlığı, N1/N2/N3	83 (%85,6)	17 (%100)	0,124

* Değerler median [minimum-maksimum] olarak verilmiştir.

5.TARTIŞMA

Akciğer kanserini tanı ve evreleme endikasyonu ile EBUS bronkoskopi yapılan ve KHDAK tanısı olan olguların dahil edildiği çalışmamızda N2/N3 hastalık için multidisipliner olarak yapılan nihai değerlendirme sonuçlarına göre EBUS-TBİA duyarlılığı %82, özgüllüğü %93, NPD %65, PPD %97 ve tanı doğruluk oranı %85 olarak bulunmuştur. MDD ve EBUS ile yapılan kanser evreleme sonuçları arasında uyumsuzluk bulunan hasta oranı yaklaşık %15 olup, uyumsuz vakaların PET/BT primer kitle boyutları ve PET/BT mediastinal metastaz oranı daha yüksek saptanmıştır.

KHDAK olgularında invaziv mediastinal evreleme, PET/BT ile yanlış pozitiflik oranının %38, yanlış negatiflik oranının ise %10 düzeylerinde olması sebebiyle bir gereklilik haline gelmiştir (90). EBUS; minimal invaziv bir yöntem olması, altın standart kabul edilen mediastinoskopi ile tanı oranlarının benzer, komplikasyon oranının düşük olması sebebiyle invaziv evreleme için rehberlerde ilk sırada önerilen yöntemdir (84,90,139,140).

Türkiye'de 2017 yılında tüm akciğer kanseri olgularının %81,51'i erkek, %18,49'u kadın olarak bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da bu oran %84,2 ve %15,8 bulunmuştur. Ortanca tanı yaşının 64 olarak saptandığı araştırmamızda, tüm dünyada ortalama tanı yaşı erkek ve kadınlar için 70'tir (5). Türkiye'de en sık görülen akciğer kanseri patolojik alt tipi adenokarsinomdur, ikinci sırada ise skuamöz hücreli karsinomdur (13). KHDAK'lerin incelendiği çalışmamızda da adenokarsinom en sık görülen alt tip olarak göze çarpmaktadır.

Akciğer kanseri ve komorbidite birlikteliği sık görülmektedir. Ortak risk faktörlerinin olması, lokal-sistemik inflamasyon ve komorbiditelerin akciğer kanseri için risk faktörü olması bu birlikteliğinin nedenleri arasında sayılabilir. Japonya'da akciğer kanserli hastalarda en sık görülen komorbiditeler; hipertansiyon, DM ve KOAH, Almanya'da ise KOAH, periferik damar hastalıkları ve DM olarak bulunmuştur (178,179). Bizim çalışmamızda da komorbiditeler içinde en sık görülenler hipertansiyon, KOAH ve DM idi.

Sigara içme süresi ve günde içilen sigara sayısı, akciğer kanseri riskinin en güçlü belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (21). Akciğer kanseri gelişimi için sigara içme süre ve sayısı hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada akciğer kanseri olan olguların sigara içme oranı %85, ortalama paket/yıl ise 44 olarak bulunmuştur (180). Bizim çalışmamızda da sigara içme oranı %85,1 ve median paket/yıl 40 olarak bulunmuş olup, bu oran erkeklerde yaklaşık %92, kadınlarda ise %45 olup dünya verileri ile benzerdir (erkeklerde %81-99, kadınlarda %5-91) (181). Dünyada hiç sigara içmeyen akciğer kanseri olguların oranı farklı risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak popülasyonlar arasında değişmekte ve %10-40 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Çalışmamızda da hiç sigara içmeyen akciğer kanseri oranı yaklaşık %15 olarak bulunmuştur.

Akciğer kanserinde semptomlar lokal etki, metastazlar veya paraneoplastik sendrom kaynaklı olabilmektedir. Akciğere özgü semptomlar tümörün lokal etkilerine bağlı görülmektedir. Bir meta-analizde KHDAK hastalarında en sık karşılaşılan semptomlar öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hemoptizidir (67). Hastalarımızda en sık görülen semptomlar öksürük, nefes darlığı ve balgamdır. Yine aynı çalışmada %15-30 arasında bildirilen hemoptizi sıklığı, çalışmamızda %15 civarındadır.

PET/BT, KHDAK'de invaziv olmayan mediastinal evreleme için en uygun yöntemdir. Çalışmamızda PET/BT ile saptanan primer tümörlerin boyutları, EBUS ile ölçülen boyutlara oranla daha geniş bulunmuştur. Bu durum, büyük çaptaki kitlelerin PET-BT ile üç boyutlu değerlendirilmesi, EBUS ile ölçümde kitlenin bir kısmının probun görüş açısı dışında kalması ve ölçümlerin görüntülenebilen kısımdan alınması ile açıklanabilir. Doksan binin üzerinde Evre I-IIIA KHDAK hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kanserlerin %60'ı sağ akciğer kaynaklı bulunmuştur (182). Türkiye'de yapılan başka bir araştırmada da sağ akciğer kaynaklı tümörlerin oranı %53,2 olup en sık rastlanan tümör lokalizasyonları sağ akciğer ve sol akciğer üst lobtur (183). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlarla uyumlu olarak tümörlerin yaklaşık %66'sı sağ akciğer kaynaklı olmak üzere en sık görülen tümör yerleşim lokalizasyonları sağ akciğer üst lob ve sol akciğer üst lob olarak bulunmuştur.

PET/BT özellikle müsinöz adenokarsinom ve minimal invaziv adenokarsinomda yanlış negatif sonuçlanabilmektedir (97). Çalışmamızda sol akciğerde PET/BT'de mediastinal metastazı bulunmayan 12 mm boyutunda santral yerleşimli ve SUVmax 1.8 olan bir adenokarsinom olgusu VATS/mediastinoskopi ile tanı almıştır. Bu hasta hariç bütün hastaların primer tümörlerinin SUVmax değeri 2.5 üzerindedir. Çalışmamızda PET evrelemesinde en sık görülen T evresi T1, N evresi ise N2'dir. PET/BT'ye göre uzak metastaz saptanan olgu oranı ise %21'dir. Türkiye verilerinde akciğer kanseri için ilk tanı anında uzak metastaz varlığı %50'nin üstündedir (13). Dünya verilerine bakıldığında tanı anında KHDAK'de uzak metastaz varlığı %30-40 arasında değişmektedir (184,185). Türkiye verileri tüm akciğer kanserlerini kapsamakta ve özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde, küçük hücre dışı kansere göre uzak metastaz oranı daha yüksektir. Çalışmamızdaki %21 olan uzak metastaz oranının son yıllarda akciğer kanseri farkındalığına yönelik çalışma ve bilgilendirilmelerin artırılması ile ilgili olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda 114 hastanın sadece 29'unda EBUS bronkoskopi ile primer kitleden örnek alınmıştır. EBUS işlemi öncesi FB ile KHDAK tanısı alan hastaların varlığı sebebiyle sayının az olduğu görülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan toplam 425 lenf nodu örneklenmiştir. IASCL lenf nodu haritalamasına göre en çok örneklenen lenf nodları sırasıyla subkarinal (7) ve sağ alt paratrakeal (4R) lenf nodları olarak bulunmuştur. Sol üst paratrakeal (2L) ve lober (12R ve 12L) lenf nodları ise örneklenmeyen lenf nodlarıdır. Çok sayıda çalışmada da benzer şekilde subkarinal ve paratrakeal lenf nodlarının daha çok örneklendiği görülmektedir (170,186,187). EBUS bronkoskopinin yaygın olarak kullanılmadığı zamanlarda ideal örnekleme sayısı için çalışmalar yapılmış, 7 örneklemeye kadar tanısal verimin olabileceği belirtilmiştir (188). Ancak sonrasında daha az sayıda örnekleme ile tanı veriminin benzer olduğu gösterilmiştir (159,189). Uluslararası uzman görüşü raporunda 2016 yılında, EBUS-TBİA'nın ROSE olmadığı durumlarda en az 3 aspirasyon ile yapılması önerilmiştir (162). Çalışmamızda da lenf nodlarından ve kitlelerden median 3 kez örneklem yapılmıştır.

EBUS sırasında değerlendirilen ultrasonografik özelliklerin malign ve benign lenf nodlarının ayrımında kullanabileceği uzun yıllardır tartışılmaktadır. Fujiwara ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada kısa aks > 10 mm, yuvarlak şekil, sınırları belirli marjin, heterojen ekojenite ve koagülasyon nekrozu varlığı, yağlı hilus yokluğu malignite lehine anlamlı saptanmakla birlikte çok değişkenli analizde sadece yuvarlak şekil, sınırları belirli marjin, heterojen ekojenite ve koagülasyon nekrozu varlığının malignite için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (153). Bizim sonuçlarımızda da Türkiye'de yapılan bir başka çalışma ile Fujiwara ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde tek değişkenli analizde yuvarlak şekil, nekroz varlığı, vaskularite malignite lehine anlamlı bulunmuştur (153, 190). Araştırmamızda çok değişkenli analizde ise sadece çap artışı maliginte açısından anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda yine diğer çalışmalarla benzer olarak, benign lenf nodlarının kısa aksının çapı <10mm (9,5 mm) bulunmuştur (153,191,192). Lenf nodu boyutunda 10 mm değerinin sınır değer olarak alınmama sebebi <10 mm lenf nodu sayısının çok az (%11) olmasıdır. Bunun yerine malign ve benign lenf nodlarının EBUS ile ölçülen boyutları direkt karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlar yukarıda bahsedilen, lenf nodunun kısa aksının >10 mm olmasının malignite ile ilişkili olabileceği görüşünü desteklemektedir. Çalışmamıza göre, EBUS ile kısa akstaki her 1 mm'lik büyüme malignite riskini yaklaşık 1,2 kat arttırmaktadır. Lenf nodları ROC analizi ile değerlendirildiğinde 10 mm eşik değerinin duyarlılığı %73,20, özgüllüğü %58,10 olarak bulunmuştur. Bizim analizimizde cut-off değer 10.7 mm olarak bulunmuş olup, %67,97 duyarlılığa ve %66,80 özgüllüğe sahiptir.

PET/BT'de lenf nodlarının SUVmax değeri ile malignite ilişkisi uzun süre araştırılmıştır. Bir çalışmada lenf nodu metastazı için SUVmax değerinin akciğer kanserli hastalarda ≥2,5 olarak eşik değer alınmasının nedeni yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranlarının en düşük düzeyde bulunmuş olmasıdır (193). ROC analizleri ile SUVmax eşik değerini farklı değerlerde bulan çalışmalar da mevcuttur (194,195). Çalışmamızda SUVmax <2,5 olan malign lenf nodlarının oranı %29,3, SUVmax ≥2,5 olan benign lenf nodlarının oranı ise %32,6'dır. İstasyona göre değerlendirildiğinde sol alt paratreal lenf nodunda (4L) malign lenf nodlarının %85'nin SUVmax<2,5'tir. PET/BT'nin 10

mm altındaki malign lenf nodları için duyarlılığı, 10 mm ve üzeri lenf nodlarına göre daha düşüktür (196,197). Bizim çalışmamızda da boyutu <10 mm olan malign lenf nodlarının PET/BT duyarlılığı %58,5 olup 10 mm ve üzeri lenf nodlarına (duyarlılık %72,7) göre daha düşük bulunmuştur. Sol alt paratreal lenf nodunun kısa aks ortalama değerinin 9,98 mm olması, PET/BT duyarlılığının düşük saptanmasını açıklayabilir. Eşik değer için optimal bir değer bulunamasa da malign lenf nodlarının benign lenf nodlarından daha yüksek SUVmax değeri olduğu bilinmekte ve çalışmamızda da bu sonuç desteklenmektedir (198). Aynı zamanda SUVmax değerindeki her birimlik artışın malignite riskini yaklaşık 1,2 kat artırdığı bulunmuştur.

EBUS-TBİA ile elde edilen örnekler yayma, sıvı bazlı örnek ve hücre bloğu yöntemi gibi farklı patolojik yöntemlerle incelenmektedir. Van der Heijden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, literatürde doğru tanı oranını artırmak için uygulanacak patolojik yöntem konusunda görüş birliğine varılamamış, hangi yöntemin ve kombinasyonlarının tercih edileceğinin merkezler arasında farklılık gösterdiği belirtilmiştir (163). Yöntemlerin hiçbirinin diğerine üstünlüğü bulunmamaktadır (199,200). Bizim çalışmamızda da patolojik yöntemlerin tanı doğruluk oranları birbirine yakın bulunmakla birlikte, en yüksek tanı doğruluk oranı hücre bloğu inceleme yöntemi ile elde edilmiştir. Özellikle yayma örnekleri ile malign tanısı primer kitlelerin sadece %57'sine tanı konulabilmiştir. İstatistiksel analizde nekroz varlığının yayma örneklerinde yanlış tanıya sebep olabileceği görülmüştür. Bu sebeple özellikle nekroz içeren lezyonlarda örnekleme yapılan alana dikkat edilmesi önemlidir. Nihai tanıya ulaşmada patolojik yöntemlerin birlikte değerlendirilmesi doğru tanı için önemlidir.

İşlem güvenliği açısından değerlendirildiğinde tüm hastalarda komplikasyon oranı %14 olarak bulunmuştur. En sık görülen komplikasyonlar benzer çalışmalarda olduğu gibi desatürasyon ve hemorajidir. EBUS'un güvenli bir işlem olduğu bilinmektedir ve komplikasyon oranları değişiklik göstermektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada minör komplikasyon oranı %1,23 bulunurken, bir sistematik derlemede ciddi komplikasyon oranı %0,05 olarak bulunmuştur (158,201). İşlem sırasında mortalite gözlenmemiş, işlem

sonrasında ise hiçbir hastada hospitalizasyon ihtiyacı olmamıştır. Çalışmamızda literatürde genellikle bildirilenden daha fazla komplikasyon oranı gözlenmiştir. Bunun sebebi işlem sırasında komplikasyonların hemen kaydedilmesi, hasta başına örneklenen istasyon sayısının fazla olması olabilir. Bunun haricinde tüm komplikasyonlar minör ve geçicidir. Ek olarak hastaların %21'inin antikoagülan/antiagregan ilaç kullanım öyküsü mevcuttu, fakat 2 hastada antikoagülan/antiagregan tedavisinin kesilmesi yüksek trombotik komplikasyon riski nedeniyle uygun görülmediğinden, tedavi altında EBUS işlemi yapılmıştır. EBUS sırasında ana pulmoner arterler de değerlendirildiğinden literatür ile uyumlu olarak insidental pulmoner arterde trombüs ile uyumlu görünüm saptanan 2 hasta olgu mevcuttur (202). Akciğer kanserli hastalarda pulmoner emboli için artmış risk mevcuttur, ek olarak tümörün vasküler invazyonu tedavi yaklaşımını değiştirebilmektedir. Bu sebeple pulmoner vasküler yapıların EBUS sırasında değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Hastaların PET/BT, EBUS ve yapıldı ise cerrahi işlem sonuçları multidisipliner ekip tarafından değerlendirildi. Değerlendirme sonrası hastaların tedavi ve takip stratejileri belirlendi. Bu ekibin MDD sonucuna göre hastaların %26,3'ü N0/N1, %73,7'si N2/N3 olarak değerlendirildi. MDD evre N2/N3 ile ilişkili olabilecek demografik, klinik ve radyolojik değişkenler incelenmiş ve çok değişkenli analiz sonucunda MDD N2/N3'ü ön görmede sadece PET N2/N3 evresi bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Gullon ve arkadaşlarının KHDAK kanserinde N2/N3 evreyi öngörmek için yaptığı çalışmada santral yerleşimli primer tümör, lenf nodu boyutu, lenf nodunun SUVmax değeri, BT veya PET ile radyolojik N evresi, tek değişkenli analizde N2/N3 evre ile ilişkilendirilmiş ancak lojistik regresyon modelinde, yalnızca BT veya PET ile radyolojik N evresi N2/N3 evre için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (203). HAL ve HOMER çalışmalarında ise N2-N3 hastalık için daha genç yaş, adenokarsinom histolojisi, kitlenin santral konumu ve PET/BT ile daha yüksek nodal evre bağımsız risk faktörleridir (204,205). HAL ve HOMER çalışmalarının validasyonları yapılmış, birden çok kurumda iyi performans gösterdiği görülmüştür (204). Hasta sayısı görece az olan

çalışmamızda ve Gullon ve arkadaşlarının araştırmasında benzer sonuçlar çıkmasına rağmen, popülasyon büyüdükçe sonuçların değiştiği görülmektedir. Yine aynı şekilde çalışmamızda ve Gullon ve arkadadaşların çalışmasında N2-N3 hasta sayıları benzer iken, HAL ve HOMER araştırmalarında N0-N1 hasta sayısı daha fazladır. Çalışmamızda N0-N1 hastaların azlığı sebebiyle bu grubun sonuçlarının dikkatli yorumlanması gerektiğini düşünüyoruz. Retrospektif bir gözlem çalışması planladığımız için pozitif EBUS-TBİA sonuçları cerrahi olarak doğrulanmamış olsa da, fakat EBUS'un yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları olması sebebiyle nihai sonuç üzerine ciddi etkisi olmadığını düşünmekteyiz. PET/BT görüntülemelerin birden farklı merkezde yapılması sebebiyle yorum farkları olabileceği ve bazı hastaların bu sebeple PET/BT'ye göre yanlış sınıflandırılmış olabileceği düşüncesindeyiz. Retrospektif bir analiz olması ve çalışma hasta sayımıza yakın sayıda görüntülemelerine ulaşılamayan ve çalışma dışı bırakılan hastalar olması sebebiyle seçime bağlı bir yanlılık olabilir.

Güncel kılavuzlar eşliğinde >30 mm büyük olan tümörlerin gizli ya da aşikar lenf nodu metastazı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (84,90,139,140). Çalışmamızda, ROC analizi duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sırası ile %53,57, %80,00, %88,2, %38,1 ile optimal değer 28 mm olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar rehberleri destekler nitelikte olup, sadece N1 lenf nodlarının değil, N2 ve N3 lenf nodlarının da metastaz açısından değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmaktadır. Periferik 3cm'den küçük akciğer kanserlerinde mediastinal tutulum yoksa doğrudan cerrahi endikasyonu mevcuttur (90,139,140). Fakat santral tümörler için boyut ile ilgili bir sınır bulunmamaktadır. Santral tümörlerin periferik tümörlere oranla N2 hastalık riskinin daha yüksek olması sebebiyle, radyolojik değerlendirme sonrası mediastinal tutulum olsun ya da olmasın invaziv mediastinal örnekleme önerilmektedir (90,139,140). Çalışmamızda 12 mm'den küçük tümörlerde N2-N3 hastalık saptanmamıştır. Bu durumda, santral ve periferik akciğer kanserinde kısa aksı<12 mm ise doğrudan cerrahi için endikasyon oluşturabilir. Çalışmamız; santral tümörlerin de periferik tümörlere benzer şekilde invaziv mediastinal değerlendirme öncesinde primer kitlenin boyutuna

göre değerlendirme yapılması ve seçilecek yöntemin belirlenmesine yönelik çalışmaların başlangıcı olabilir.

EBUS ve PET/BT'de 'N' evrelerinin karşılaştırılmasında hastaların %50'sinin N evresinde farklılıklar gözlenmiştir. İki yöntem arasında zayıf pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Yaklaşık onbirbin lenf nodunun değerlendirildiği bir meta-analizde PET/BT ile incelemenin lenf nodu için duyarlılığı %62, özgüllüğü %92 olarak bulunmuştur (98). Asya'da yapılan bir meta-analizde bu oranlar sırası ile %69 ve %93 olarak bulunmuştur (206). Bizim çalışmamızda ise EBUS sonuçlarına göre PET/BT'nin lenf nodu için duyarlılığı %70,7, özgüllüğü %67,4 olarak bulunmuştur. Duyarlılık diğer çalışmalara oranla benzer görülürken, özgüllük oranlarının farklılığı, çalışmaya dahil edilen hastaların PET/BT çekimlerinin farklı merkezlerde yapılması, burada kullanılan ekipman ve yazılımların farklılıkları, çalışma popülasyonun sayıca düşük olması ve nihai patolojik tanıların EBUS-TBİA sonuçlarına göre karar verilmesine bağlı olabilir.

EBUS 'N' evresi, PET/BT 'N' evresine göre yüksek olan hastaların oranı %13,2'dir. Sistematik ve hedef odaklı EBUS-TBİA evrelemenin karşılaştırıldığı 107 hastayı içeren bir çalışmada, sistematik evrelemenin çalışmamız ile benzer şekilde %13 hastada ek bilgi sağladığı gözlenmiştir (142). Merkezimizde de sistematik EBUS-TBİA evreleme yapılmakta olup sistematik evrelemenin, hedef odaklı evrelemeye göre EBUS-TBİA duyarlılığını artırdığı görülmektedir. Çalışmamızda PET/BT ile mediastinal metastaz saptanmayan fakat EBUS ile mediastinal metastaz saptanan hasta oranı %4,3, PET/BT evre N0-N1 olan ancak EBUS evre N2-N3 hastaların oranı ise %7,9 olarak bulunmuştur. Radyolojik sonuçlara göre normal mediastinum olarak değerlendirilen KHDAK hastaların incelendiği bir meta-analizde EBUS ile tespit edilen mediastinal metastaz oranı %12,8 olarak bulunmuştur (207). KHDAK tanılı PET/BT ile N0-N1 olarak evrelenen 174 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada EBUS ile hastaların %12'si N2 olarak evrelenmiştir, EBUS ile hiç N3 hastalık olarak bulunmamıştır (208). Benzer başka bir çalışmada ise bu oran %6 olarak bulunmuştur (209). Çalışmamızda bu oranlar literatür verileri benzerdir.

Araştırmamızda, cerrahi evreleme yapılan 18 hasta bulunmaktadır. EBUS ile mediastinal metastaz saptanmayan 3 (%16,7) hasta sonrasında mediastinoskopi ile N2 olarak evrelenmiştir. Cebral ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, EBUS ile mediastinal metastaz saptanmayan 42 KHDAK olgusu değerlendirilmiş; 8 hastada (%19) cerrahi olarak N2 hastalık saptanmıştır (210). Vaka sayımız az olsa da oranlar birbirine yakın gözükmektedir. İki hastamızda ise EBUS ile N2 hastalık saptanmasına rağmen mediastinoskopi ile N0 hastalık bulunmuştur. EBUS evreleme N3'den N2'ye doğru yapılmaktadır. Ancak çalışmamız retrospektif olduğundan bu sonuç sebebiyle kontaminasyon riski gözönünde bulundurulmalıdır.

N2/N3 hastalığın EBUS bronkoskopi ile değerlendirildiği önemli çalışmalardan biri de SCORE çalışmasıdır. SCORE çalışmasında N2/N3 hastalık için EBUS-TBİA duyarlılığı %77, NPD ise %84 olarak bulunmuştur (143). Bir meta-analizde ise duyarlılık ve NPD sırasıyla %72 ve %88 olarak bulunmuştur. KHDAK tanılı 101 hastanın değerlendirildiği 2021 yılında yapılmış bir çalışmada ise duyarlılık, özgüllük, NPV ve tanı doğruluğu sırası ile %80, %85,7, 85,7 ve 83,3'tür (211). Çalışmamızda duyarlılık %82, özgüllük %93, NPD %65, PPD %97 ve tanı doğruluk oranı %85 olarak bulunmuştur. Popülasyondaki N2/N3 hastalık oranı artığı zaman duyarlılıkta yükselme ve NPD'de düşme gözlenmektedir (166). Duyarlılığın daha yüksek olmasının sebebinin, N2/N3 hastalık oranın fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. NPD oranındaki düşüklük ise popülasyonun küçüklüğüne, nihai tanı olarak MDD evrelemenin kullanılmış olmasına, cerrahi olarak evrelenen hasta sayısının azlığına, N2/N3 ve N0/N1 evrelerdeki hasta sayıları arasındaki farka bağlanabilir.

Çalışmamızda EBUS ve MDD evreleri uyumsuz 17 hasta bulunmuştur. Uyumlu ve uyumsuz gruplar karşılaştırıldığında; PET/BT'de tümörün uzun aksı, PET/BT'deki N evresi uyumsuz grupta istatiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. EBUS ile N0/N1 olarak evrelenen 182 KHDAK hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; santral tümör, BT'de lenf nodu büyümesi ve PET/BT'de N2/N3 tutulum EBUS'taki yanlış negatiflik arasında ilişki bulunmuştur (212). Uyumsuz olan 17 hastanın 5 tanesi cerrahi olarak

doğrulanmıştır. On iki hasta ise PET/BT ile N2/N3 olarak evrelenip EBUS sonuçları ise N0/N1 olarak bulunmuştur. MDD yapan ekip bu hastaların PET/BT sonuçlarını göz önünde bulundurarak nihai kararını vermiştir. Uyumsuz grubun PET/BT'de ölçülen primer kitle boyutlarının da daha büyük bulunduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda tüm işlemler sadece iki bronkoskopist tarafından yapılmış, patolojik inceleme patolog tarafından kör olarak yapılmıştır. Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda kaydedilen verilerin bir kısmında eksiklikler olması ve popülasyon büyüklüğümüzün istenilen düzeyde olmaması çalışmamızdaki en büyük kısıtlıklardır. Buna ek olarak EBUS araştırmalarının en büyük kısıtlılıklardan biri EBUS-TBİA sonuçlarının altın standart olmamasıdır. Bu nedenle çalışmamızda son tanı MDE tarafından konulmuş, tedavi protokollerine karar verilmiş, hastaların takip görüntülemeleri incelenip, son evrelerine karar verilmiştir. Burada şu kısıtlılık ortaya çıkmaktadır; PET/BT çekimlerinin farklı hastanelerde yapılması, buradaki teknik, yazılım ve yorumlama farklılıkları sebebiyle PET/BT evrelerinin değerlendirilmesinde standart bir yöntem izlenememiştir. Patolojik tanıları olan fakat görüntülemelerine ulaşılamayan hastaların olması bir yanlılık olarak gözükebilir. Çalışmamızda verilerin toplanması ve kaydedilmesi aynı kişi tarafından yapıldığından bu durumun belirgin bir etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda MDD sonuçlarına göre EBUS N2/N3 hastalık için yüksek duyarlılık, literatüre göre daha düşük NPD gözlenmiştir. KHDAK olgularında operabilite açısından değerlendirme için EBUS, PET/BT'deki yanlış pozitiflik ve negatiflik oranları, mediastinoskopideki komplikasyon oranının yüksekliği göz önüne alındığında evreleme için ideal yöntemdir. EBUS ile elde edilen US sonuçlardan sadece lenf nodu boyutu malignite ile ilişkili bulunmuş olup, diğer US özelliklerin malignite ile ilişkisi saptanmamıştır. EBUS-TBİA ile elde edilen sonuçların yanlış negatiflik ve pozitiflik oranları sebebiyle, sonuçların tek başına değil, PET/BT evrelemesi ve varsa cerrahi evreleme ile birlikte bir ekip tarafından multidisipliner değerlendirmenin daha uygun olacağını kanısındayız.

6.SONUÇ

Akciğer kanseri, tüm dünyada kansere bağlı mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir. KHDAK, akciğer kanserinin en sık görülen alt türüdür. Doğru evreleme, tedavi ve prognoz için önem arz etmektedir. Güncel olarak 8.TNM sınıflamasına göre evreleme yapılmaktadır. 'T' ve 'M' görüntüleme yöntemleri ile doğru olarak değerlendirilebilirken, 'N' evrelemesi için görüntüleme yöntemleri yetersiz kalabilmektedir. Bu sebeple 'N' evrelemesi için invaziv mediastinal evreleme önerilmekte ve öncelikli yöntem olarak EBUS gelmektedir.

Çalışmamız ile MDD ile nihai evrelemenin altın standart kabul edildiği çalışmamızda EBUS ile evrelemenin N2/N3 hastalık için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu tekrar gösterilmiştir. PET/BT görüntüleme yönteminin EBUS'a göre duyarlılık değeri belirgin olarak düşük saptanmıştır. Operabilite kararı için EBUS ile invaziv mediastinal değerlendirme en uygun yöntem olarak gözükmektedir. Lenf nodlarının ultrasonografik özellikleri değerlendirildiğinde sadece kısa aksta çap artışı malignite ilişkili olarak saptanmıştır. EBUS-TBİA ile elde edilen materyaller, farklı patolojik yöntemler ile incelenmiştir. Hiçbir yöntemin diğerine üstünlüğü saptanmamıştır ancak yine de hücre bloğu yönteminin duyarlılığı en yüksek saptanmıştır. N2/N3 evrenin belirlenmesi operabilite açısından önem arz etmektedir. N2/N3 hastalık ile ilişkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amacıyla olguların demografik, klinik ve görüntüleme bulguları değerlendirilmiş, sadece PET/BT'de N2/N3 varlığı ile nihai tanıda N2/N3 hastalık arasında ilişki bulunmuştur. Hastaların MDD ile nihai evrelerine karar verilmiş ve bu sonuçlar EBUS evreleri ile karşılaştırılmıştır. Olguların 17'sinde EBUS ve MDD evreleri arasında uyumsuzluk saptanmış, bu hastaların PET/BT'deki primer kitle boyutları ve PET/BT 'N' evreleri istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında KHDAK "N" evrelemesinde ve dolayısıyla operasyon kararı için değerlendirmede EBUS güvenilir ve doğru bir yöntem olarak gözükmektedir. Fakat EBUS ile elde edilen sonuçların yanlış pozitiflik ve negatiflik oranları sebebiyle, bu sonuçların

tek başına değil görüntüleme ve varsa cerrahi sonuçlarla birlikte bir ekip tarafından multidisipliner değerlendirmesi uygun olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Global Cancer Observatory. Globocan; 2020. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf (Erişim Tarihi: 19 Mart 2023)
2. Global Cancer Observatory. Globocan; 2020. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf (Erişim Tarihi: 19 Mart 2023)
3. Global Cancer Observatory. Globocan; 2020. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D (Erişim Tarihi: 19 Mart 2023)
4. 2017 TNCS https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017_OZETLI.pdf (Erişim Tarihi: 19 Mart 2023)
5. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. In: Ahmad A, Gadgeel S, editors. vol. 893. Springer; Cham: 2016. Lung cancer statistics; pp. 1–19.
6 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA A Cancer J Clinicians. 2023;73(1):17–48.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7-30.
8. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Chest. 2005;127(3):768-777.
9. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. Chest. 2005;128(1):370–81.
10. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. J Natl Cancer Inst. 2005;97(19):1407–27.
11. Global Cancer Observatory. Globocan; 2020. https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?cancers=15 (Erişim Tarihi: 19 Mart 2023)
12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, 2013
13. Cangır AK, Yumuk PF, Sak SD, et al. Lung Cancer in Turkey. Journal of Thoracic Oncology. 2022;17(10):1158–70.
14. Wisnivesky JP, Halm EA. Sex differences in lung cancer survival: do tumors behave differently in elderly women? J Clin Oncol. 2007;25(13):1705–12.
15. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathologic stage I,

II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. Chest. 2006;130(6):1796–802.
16. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2009;4(7):792–801.
17. Wheatley-Price P, Blackhall F, Lee SM, et al. The influence of sex and histology on outcomes in non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of five randomized trials. Ann Oncol. 2010;21(10):2023–8.
18. Hiscock R, Bauld L, Amos A, Fidler JA, Munafò M. Socioeconomic status and smoking: a review: Hiscock et al. Annals of the New York Academy of Sciences. 2012;1248(1):107–23.
19. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
20. O'Keeffe LM, Taylor G, Huxley RR, et al. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2018;8(10):e021611.
21. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004;328(7455):1519.
22. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004;83:1-1438.
23. Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. BMJ. 2000;321(7257):323–9.
24. Caini S, Del Riccio M, Vettori V, et al. Quitting Smoking At or Around Diagnosis Improves the Overall Survival of Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Thoracic Oncology. 2022;17(5):623–36.
25. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. BMJ. 2004;328(7431):72.
26. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127(12):2893–917.
27. Scagliotti GV, Longo M, Novello S. Nonsmall cell lung cancer in never smokers. Current Opinion in Oncology. 2009;21(2):99–104.
28. Toh CK, Wong EH, Lim WT, et al. The Impact of Smoking Status on the Behavior and Survival Outcome of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Chest. 2004;126(6):1750–6.
29. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2005;55(2):74–108.
30. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers — a different disease. Nat Rev Cancer. 2007;7(10):778–90.
31. Toh CK, Gao F, Lim WT, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. J Clin Oncol. 2006;24(15):2245-2251
32. Yano T, Miura N, Takenaka T, et al. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: Clinicopathologic features and survival. Cancer.

2008;113(5):1012–8.
33. Liu NS, Spitz MR, Kemp BL, et al. Adenocarcinoma of the lung in young patients: the M. D. Anderson experience. Cancer. 2000;88(8):1837–41.
34. Hackshaw AK. Lung cancer and passive smoking. Stat Methods Med Res. 1998;7(2):119–36.
35. Kim CH, Lee YCA, Hung RJ, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). Int J Cancer. 2014;135(8):1918–30.
36. Kim AS, Ko HJ, Kwon JH, Lee JM. Exposure to Secondhand Smoke and Risk of Cancer in Never Smokers: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(9):1981.
37. Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L, et al. Occupational cancer burden in Great Britain. Br J Cancer. 2012;107(S1):S3–7.
38. Huang SX, Jaurand MC, Kamp DW, Whysner J, Hei TK. Role of mutagenicity in asbestos fiber-induced carcinogenicity and other diseases. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2011;14(1-4):179-245.
39. Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J, et al. Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. Epidemiology. 2017;28(2):288-99.
40. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. BMJ. 2005;330(7485):223.
41. Huang YJ, Huang TW, Lin FH, et al. Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. J Thorac Oncol. 2017;12(5):782–90.
42. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Lancet Oncol. 2005;6(10):773–9.
43. ARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chemical agents and related occupations. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt F):9-562.
44. Barone-Adesi F, Chapman RS, Silverman DT, et al. Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: retrospective cohort study. BMJ. 2012;345:e5414.
45. Gunbatar H, Sertogullarindan B, Ozbay B, et al. Chronic effects of environmental biomass smoke on lung histopathology in turkish non-smoking women: a case series. Archives of Industrial Hygiene and Toxicology. 2012;63(3):357–65.
46. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). Lancet Oncol. 2013;14(9):813–22.
47. Loomis D, Huang W, Chen G. The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: focus on China. Chin J Cancer. 2014;33(4):189–96.
48. Vieira AR, Abar L, Vingeliene S, et al. Fruits, vegetables and lung

cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology. 2016;27(1):81–96.
49. Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, et al. Cruciferous Vegetable Consumption and Lung Cancer Risk: A Systematic Review. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2009;18(1):184–95.
50. Sinha R, Kulldorff M, Curtin J, et al. Fried, well-done red meat and risk of lung cancer in women (United States). Cancer Causes Control. 1998;9(6):621-630.
51. Sinha R, Kulldorff M, Swanson CA, et al. Dietary heterocyclic amines and the risk of lung cancer among Missouri women. Cancer Res. 2000;60(14):3753–6.
52. Tammemagi CM, Pinsky PF, Caporaso NE, et al. Lung cancer risk prediction: Prostate, Lung, Colorectal And Ovarian Cancer Screening Trial models and validation. J Natl Cancer Inst. 2011;103(13):1058–68.
53. Zhou W, Liu G, Hung RJ, et al. Causal relationships between body mass index, smoking and lung cancer: Univariable and multivariable Mendelian randomization. Int J Cancer. 2021;148(5):1077–86.
54. Hopkins RJ, Duan F, Chiles C, et al. Reduced Expiratory Flow Rate among Heavy Smokers Increases Lung Cancer Risk. Results from the National Lung Screening Trial-American College of Radiology Imaging Network Cohort. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(3):392–402.
55. Santillan AA. A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). Cancer Causes and Control. 2003;14(4):327–34.
56. Qu YL, Liu J, Zhang LX, et al. Asthma and the risk of lung cancer: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(7):11614–20.
57. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(1):5–8.
58. Henschke CI, Yip R, Boffetta P, et al. CT screening for lung cancer: Importance of emphysema for never smokers and smokers. Lung Cancer. 2015;88(1):42–7.
59. Søgaard KK, Farkas DK, Pedersen L, et al. Pneumonia and the incidence of cancer: a Danish nationwide cohort study. J Intern Med. 2015;277(4):429–38.
60. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2011;6(3):e17479.
61. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. Am J Epidemiol. 2012;176(7):573–85.
62. Engels EA, Brock MV, Chen J, et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. J Clin Oncol. 2006;24(9):1383–8.
63. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, et al. Cigarette Smoking Prevalence Among Adults With HIV Compared With the General Adult Population in the United States: Cross-sectional Surveys. Ann Intern Med. 2015;162(5):335–44.
64. Sigel K, Makinson A, Thaler J. Lung cancer in persons with HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12(1):31–8.
65. Cannon-Albright LA, Carr SR, Akerley W. Population-Based Relative

Risks for Lung Cancer Based on Complete Family History of Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2019;14(7):1184–91.
66. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. Br J Cancer. 2005;93(7):825–33.
67. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. Lung Cancer. 2015;87(2):193–200.
68. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. Chest. 1997;112(2):440–4.
69. Piehler JM, Pairolero PC, Gracey DR, Bernatz PE. Unexplained diaphragmatic paralysis: a harbinger of malignant disease? J Thorac Cardiovasc Surg. 1982;84(6):861–4.
70. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest. 2003;123(1 Suppl):137S-146S.
71. Schumacher T, Brink I, Mix M, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. Eur J Nucl Med. 2001;28(4):483–8.
72. Stenbygaard LE, Sørensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung--a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. Acta Oncol. 1997;36(3):301–6.
73. Mujoomdar A, Austin JHM, Malhotra R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. Radiology. 2007;242(3):882–8.
74. Doyle TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979. Cancer. 1982;50(4):752–4.
75. Jereczek B, Jassem J, Karnicka-Młodkowska H, et al. Autopsy findings in small cell lung cancer. Neoplasma. 1996;43(2):133–7.
76. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. Thorax. 1994;49(1):14–9.
77. Li J, Zhu H, Sun L, Xu W, Wang X. Prognostic value of site-specific metastases in lung cancer: A population based study. J Cancer. 2019;10(14):3079–86.
78. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. Lung Cancer. 2004;43(3):301–7.
79. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. Lung Cancer. 2010;68(1):111–4.
80. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1986;4(8):1191–8.
81. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of

Health. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4955–62.
82. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:22.
83. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54(9):764–7.
84. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Suspected cancer: recognition and referral; 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/recommendations-organised-by-site-of-cancer#lung-and-pleural-cancers (Erişim tarihi: 24 Mart 2023)
85. Bradley SH, Abraham S, Callister ME, et al. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. Br J Gen Pract. 2019;69(689):e827–35.
86. Bjerager M, Palshof T, Dahl R, Vedsted P, Olesen F. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice. Br J Gen Pract. 2006;56(532):863–8.
87. Stapley S, Sharp D, Hamilton W. Negative chest X-rays in primary care patients with lung cancer. Br J Gen Pract. 2006;56(529):570–3.
88. Foley RW, Nassour V, Oliver HC, et al. Chest X-ray in suspected lung cancer is harmful. Eur Radiol. 2021;31(8):6269–74.
89. Bradley SH, Kennedy MPT, Callister MEJ. Early-stage lung cancer associated with higher frequency of chest x-ray up to three years prior to diagnosis. Prim Health Care Res Dev. 2022;23:e66.
90. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer. Chest. 2013;143(5):e211S-e250S.
91. Nolop KB, Rhodes CG, Brudin LH, et al. Glucose utilizationin vivo by human pulmonary neoplasms. Cancer. 1987;60(11):2682–9.
92. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? Nucl Med Mol Imaging. 2018;52(1):5–15.
93. Iskender I, Kadioglu SZ, Cosgun T, et al. False-positivity of mediastinal lymph nodes has negative effect on survival in potentially resectable non-small cell lung cancer. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2012;41(4):874–9.
94. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(11):CD009519.
95. Cheng G, Huang H. Prognostic Value of 18 F-Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography in Non–Small-Cell Lung Cancer. PET Clinics. 2018;13(1):59–72.
96. Lavrenkov K, Partridge M, Cook G, Brada M. Positron emission tomography for target volume definition in the treatment of non-small cell lung cancer. Radiotherapy and Oncology. 2005;77(1):1–4.
97. Greenspan BS. Role of PET/CT for precision medicine in lung cancer: perspective of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Transl Lung Cancer Res. 2017;6(6):617–20.
98. Pak K, Park S, Cheon GJ, et al. Update on nodal staging in non-small

cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. Ann Nucl Med. 2015;29(5):409–19.
99. Lee SM, Park CM, Paeng JC, et al. Accuracy and predictive features of FDG-PET/CT and CT for diagnosis of lymph node metastasis of T1 non-small-cell lung cancer manifesting as a subsolid nodule. Eur Radiol. 2012;22(7):1556–63.
100. Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Clin Lung Cancer. 2012;13(2):81-89.
101. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. Chest. 2000;117(3):773–8.
102. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. J Nucl Med. 1996;37(6):943–8.
103. Higashi K, Ueda Y, Seki H, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. J Nucl Med. 1998;39(6):1016–20.
104. Farsad M. FDG PET/CT in the Staging of Lung Cancer. Curr Radiopharm. 2020;13(3):195-203.
105. Gao SJ, Kim AW, Puchalski JT, et al. Indications for invasive mediastinal staging in patients with early non-small cell lung cancer staged with PET-CT. Lung Cancer. 2017;109:36–41.
106. Herth FJF, Ernst A, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. European Respiratory Journal. 2006;28(5):910–4.
107. Herth FJF, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Lymph Nodes in the Radiologically and Positron Emission Tomography-Normal Mediastinum in Patients With Lung Cancer. Chest. 2008;133(4):887–91.
108. Lee PC, Port JL, Korst RJ, et al. Risk Factors for Occult Mediastinal Metastases in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. The Annals of Thoracic Surgery. 2007;84(1):177–81.
109. Borrego-Dorado I, López-García C, Vázquez-Albertino R, Ginel-Cañamaque A, Barrot-Cortés E. Evaluation of efficacy and clinical impact of FDG-PET on patients with potentially resectable non-small cell lung cancer. Rev Esp Med Nucl. 2007;26(6):335-344.
110. Li J, Xu W, Kong F, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: Accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. Surgical Oncology. 2013;22(3):151–5.
111. Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Integrated PET/CT and the Dry Pleural Dissemination of Peripheral Adenocarcinoma of the Lung: Diagnostic Implications. Journal of Computer Assisted Tomography. 2006;30(1):70–6.
112. Nakajima R, Abe K, Sakai S. Diagnostic Ability of FDG-PET/CT in the Detection of Malignant Pleural Effusion. Medicine. 2015;94(29):e1010.
113. Krüger S, Mottaghy MF, Buck KA, et al. Brain metastasis in lung cancer:

Comparison of cerebral MRI and 18F-FDG-PET/CT for diagnosis in the initial staging. Nuklearmedizin. 2011;50(03):101–6.
114. Lee HY, Lee KS, Kim BT, et al. Diagnostic Efficacy of PET/CT Plus Brain MR Imaging for Detection of Extrathoracic Metastases in Patients with Lung Adenocarcinoma. J Korean Med Sci. 2009;24(6):1132.
115. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A meta-analysis of 18FDG-PET–CT, 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. European Journal of Radiology. 2012;81(5):1007–15.
116. Wu Q, Luo W, Zhao Y, Xu F, Zhou Q. The utility of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. Nuclear Medicine Communications. 2017;38(12):1117–24.
117. Ohata M. History and Progress of Bronchology in Japan. JJSB 1998; 20: 539–546.
118. Becker HD, Ernst A. A Short History of Bronchoscopy. In: Ernst A, Herth FJF, editors. Introduction to Bronchoscopy. 2nd ed. Cambridge University Press; 2017. https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316084182%23CT-bp-1/type/book_part (Erişim tarihi: 23 Mayıs 2023)
119. Wilson RW, Frazier AA. Pathological and radiological correlation of endobronchial neoplasms: Part II, Malignant tumors. Annals of Diagnostic Pathology. 1998;2(1):31–54.
120. Simoff MJ. Endobronchial Management of Advanced Lung Cancer. Cancer Control. 2001;8(4):337–43.
121. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. Chest. 2003;123(1 Suppl):115S-128S.
122. Govert JA, Dodd LG, Kussin PS, Samuelson WM. A prospective comparison of fiberoptic transbronchial needle aspiration and bronchial biopsy for bronchoscopically visible lung carcinoma. Cancer. 1999;87(3):129–34.
123. Gasparini S. Bronchoscopic biopsy techniques in the diagnosis and staging of lung cancer. Monaldi Arch Chest Dis. 1997;52(4):392–8.
124. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer. Chest. 2007;132(3):131S-148S.
125. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-1260.
126. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. J Thorac Oncol. 2022;17(3):362-387.
127. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al (eds). Cancer incidence in five continents. Volume IX. IARC Sci Publ. 2008.
128. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer. 2001;31(2–3):139–48.
129. Cooke DT, Nguyen DV, Yang Y, et al. Survival comparison of adenosquamous, squamous cell, and adenocarcinoma of the lung after lobectomy. Ann Thorac Surg. 2010;90(3):943–8.

130. Filosso PL, Ruffini E, Asioli S, et al. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis. Lung Cancer. 2011;74(1):25–9.
131. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(1):39–51.
132. Solberg S, Nilssen Y, Terje-Brustugun O, et al. Concordance between clinical and pathology TNM-staging in lung cancer. Lung Cancer. 2022;171:65-69.
133. Navani N, Fisher DJ, Tierney JF, et al. The Accuracy of Clinical Staging of Stage I-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer. Chest. 2019;155(3):502–9.
134. Gezer S. Mediyastenin Cerrahi Anatomisi. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni. 2010;1(3):197-8.
135. Shields TW. The mediastinum, its compartments and the me- diastinal lymph nodes. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. General Thoracic Surgery, vol 2, 7th ed. Phi- ladelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Walters Kluwer Business 2009: 2055-8.
136. Raymond DP, Daniel TM. Mediastinal Anatomy and Mediasti- noscopy. In Sellke FW, del Nido PJ, Swanson SJ, ed. Sabiston & Spencer Surgery of the Chest, 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005: Chapter 39.
137. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(12):1675–84.
138. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2009;4(5):568–77.
139. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines® Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(4):340-350.
140. Vilmann P, Clementsen P, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). Endoscopy. 2015;47(06):545–59.
141. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Mediastinal and Hilar Lymph Nodes. Chest. 2004;126(1):122–8.
142. Sanz-Santos J, Serra P, Torky M, et al. Systematic Compared With Targeted Staging With Endobronchial Ultrasound in Patients With Lung Cancer. The Annals of Thoracic Surgery. 2018;106(2):398–403.
143. Crombag LMM, Dooms C, Stigt JA, et al. Systematic and combined endosonographic staging of lung cancer (SCORE study). Eur Respir J. 2019;53(2):1800800.
144. Cole AJ, Hardcastle N, Turgeon GA, et al. Systematic endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration improves radiotherapy planning in non-small cell lung cancer. ERJ Open Res. 2019;5(3):00004–2019.
145. Gomez M, Silvestri GA. Endobronchial ultrasound for the diagnosis and

staging of lung cancer. Proc Am Thorac Soc. 2009;6(2):180–6.
146. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Cancer. 2009;45(8):1389–96.
147. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. Thorax. 2009;64(9):757–62.
148. Dong X, Qiu X, Liu Q, Jia J. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in the Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. The Annals of Thoracic Surgery. 2013;96(4):1502–7.
149. Liu X, Yang K, Guo W, Ye M, Liu S. Mediastinal Nodal Staging Performance of Combined Endobronchial and Esophageal Endosonography in Lung Cancer Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Surg. 2022;9:890993.
150. Leong TL, Loveland PM, Gorelik A, Irving L, Steinfort DP. Preoperative Staging by EBUS in cN0/N1 Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. 2019;26(3):155–65.
151. Figueiredo VR, Cardoso PFG, Jacomelli M, et al. EBUS-TBNA versus surgical mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging in potentially operable non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Bras Pneumol. 2020;46(6):e20190221.
152. Wi S, Kim B, Shin SH, et al. Clinical utility of EBUS-TBNA of hilar, interlobar, and lobar lymph nodes in patients with primary lung cancer. Thoracic Cancer. 2022;13(17):2507–14.
153. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, et al. The Utility of Sonographic Features During Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Lymph Node Staging in Patients With Lung Cancer. Chest. 2010;138(3):641–7.
154. Fujiwara T, Nakajima T, Inage T, et al. The combination of endobronchial elastography and sonographic findings during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for predicting nodal metastasis. Thorac Cancer. 2019;10(10):2000–5.
155. Lin CK, Chang LY, Yu KL, et al. Differentiating metastatic lymph nodes in lung cancer patients based on endobronchial ultrasonography features. Med Ultrason. 2018;20(2):154.
156. Hylton DA, Turner J, Shargall Y, et al. Ultrasonographic characteristics of lymph nodes as predictors of malignancy during endobronchial ultrasound (EBUS): A systematic review. Lung Cancer. 2018;126:97–105.
157. Varela-Lema L, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. Eur Respir J. 2009;33(5):1156–64.
158. von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication Rate of Endosonography (Endobronchial and Endoscopic Ultrasound): A Systematic Review. Respiration. 2014;87(4):343–51.
159. Lee HS, Lee GK, Lee HS, et al. Real-time Endobronchial Ultrasound-

Guided Transbronchial Needle Aspiration in Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. Chest. 2008;134(2):368–74.
160. Yarmus L, Akulian J, Gilbert C, et al. Optimizing Endobronchial Ultrasound for Molecular Analysis. How Many Passes Are Needed? Annals ATS. 2013;10(6):636–43.
161. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. Impact of Rapid On-Site Cytological Evaluation (ROSE) on the Diagnostic Yield of Transbronchial Needle Aspiration During Mediastinal Lymph Node Sampling. Chest. 2018;153(4):929–38.
162. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. Chest. 2016;149(3):816–35.
163. Van Der Heijden EHFM, Casal RF, Trisolini R, et al. Guideline for the Acquisition and Preparation of Conventional and Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Specimens for the Diagnosis and Molecular Testing of Patients with Known or Suspected Lung Cancer. Respiration. 2014;88(6):500–17.
164. Aswanetmanee P, Limsuwat C, Kabach M, Alraiyes A, Kheir F. The role of sedation in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Systematic review. Endosc Ultrasound. 2016;5(5):300.
165. Lee-Mateus AY, Garcia-Saucedo JC, Abia-Trujillo D, et al. Comparing diagnostic sensitivity of different needle sizes for lymph nodes suspected of lung cancer in endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration: Systematic review and meta-analysis. Clin Respir J. 2021;15(12):1328–36.
166. Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF, et al. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 2016;4(12):960–8.
167. Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A. Mediastinal staging for non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2021;10(1):496–505.
168. Sharples LD, Jackson C, Wheaton E, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial. Health Technol Assess. 2012;16(18):1-iv.
169. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJF. Diagnosis of Mediastinal Adenopathy—Real-Time Endobronchial Ultrasound Guided Needle Aspiration versus Mediastinoscopy. Journal of Thoracic Oncology. 2008;3(6):577–82.
170. Um SW, Kim HK, Jung SH, et al. Endobronchial Ultrasound versus Mediastinoscopy for Mediastinal Nodal Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(2):331–7.
171. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;142(6):1393-1400.e1.
172. Defranchi SA, Edell ES, Daniels CE, et al. Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration. Ann Thorac Surg. 2010;90(6):1753–7.

173. Mentzer SJ, Swanson SJ, DeCamp MM, Bueno R, Sugarbaker DJ. Mediastinoscopy, thoracoscopy, and video-assisted thoracic surgery in the diagnosis and staging of lung cancer. Chest. 1997;112(4 Suppl):239S-241S.
174. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest. 2009;136(1):260–71.
175. Detterbeck F, Puchalski J, Rubinowitz A, Cheng D. Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer. Chest. 2010;137(2):436–42.
176. Call S, Rami-Porta R. Cervical mediastinoscopy and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for the staging of non-small cell lung cancer. Mediastinum. 2019;3:31–31.
177. Nakajima T, Anayama T, Shingyoji M, et al. Vascular Image Patterns of Lymph Nodes for the Prediction of Metastatic Disease During EBUS-TBNA for Mediastinal Staging of Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2012;7(6):1009–14.
178. Lee K, Kang S, Hwang J. Lung Cancer Patients' Characteristics and Comorbidities Using the Korean National Hospital Discharge In-depth Injury Survey Data. J Epidemiol Glob Health. 2022;12(3):258–66.
179. Hernandez D, Cheng CY, Hernandez-Villafuerte K, Schlander M. Survival and comorbidities in lung cancer patients: Evidence from administrative claims data in Germany. Oncology Research. 2022;30(4):173–85.
180. Uzun K, Özbay B, Ceylan E. Akciğer Hastalarında Sigara İçme Sıklığı. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2000;48(1): 40-46.
181. Koo LC, Ho JH. Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in nonsmokers. Int J Epidemiol. 1990;19(Suppl 1):S14-S23
182. Xie X, Li X, Tang W, Xie P, Tan X. Primary tumor location in lung cancer: the evaluation and administration. Chinese Medical Journal. 2022;135(2):127–36.
183. Geredeli Ç. Does Tumor Localization of Operated NSCLC Have an Effect on Relapse and Survival. Okmeydanı Tıp Dergisi 2018;34(2):71-75
184. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, Govindan R. Trends in Stage Distribution for Patients with Non-small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Survey. Journal of Thoracic Oncology. 2010;5(1):29–33.
185. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2008: A Study of 25 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2014;44(4):388–96.
186. Chung F, Kuo C, Chen H, et al. Roles of EBUS-TBNA in non–small cell lung cancer. Thoracic Cancer. 2012;3(2):182–7.
187. Lee BE, Kletsman E, Rutledge JR, Korst RJ. Utility of endobronchial ultrasound–guided mediastinal lymph node biopsy in patients with non–small cell lung cancer. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2012;143(3):585–90.
188. Chin R, McCain TW, Lucia MA, et al. Transbronchial Needle Aspiration in Diagnosing and Staging Lung Cancer: How Many Aspirates Are Needed? Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(3):377–81.
189. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, et al. Transbronchial needle

aspirates: how many passes per target site? European Respiratory Journal. 2006;29(1):112–6.
190. Guler N, Tertemiz KC, Gurel D. A valuable endobronchial ultrasound scoring system predicting malignant lymph nodes. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2023;31(3):358-366.
191. Schmid-Bindert G, Jiang H, Kähler G, et al. Predicting malignancy in mediastinal lymph nodes by endobronchial ultrasound: A new ultrasound scoring system. Respirology. 2012;17(8):1190–8.
192. Shafiek H, Fiorentino F, Peralta AD, et al. Predicción en tiempo real de la malignidad de ganglios linfáticos mediastínicos mediante ecografía endobronquial. Archivos de Bronconeumología. 2014;50(6):228–34.
193. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, et al. 18F-FDG PET for Mediastinal Staging of Lung Cancer: Which SUV Threshold Makes Sense? Journal of Nuclear Medicine. 2007;48(11):1761–6.
194. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. J Clin Oncol. 1998;16(6):2142-9.
195. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, Ojha B. Maximum Standard Uptake Value of Mediastinal Lymph Nodes on Integrated FDG-PET-CT Predicts Pathology in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. The Annals of Thoracic Surgery. 2006;82(2):417–23.
196. Al-Sarraf N, Gately K, Lucey J, et al. Lymph node staging by means of positron emission tomography is less accurate in non-small cell lung cancer patients with enlarged lymph nodes: analysis of 1,145 lymph nodes. Lung Cancer. 2008;60(1):62-8.
197. Billé A, Pelosi E, Skanjeti A, et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;36(3):440-5.
198. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, et al. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. Thorax. 2007;62(8):696–701.
199. Navani N, Brown JM, Nankivell M, et al. Suitability of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration Specimens for Subtyping and Genotyping of Non–Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Study of 774 Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(12):1316–22.
200. Steinfort DP, Russell PA, Tsui A, et al. Interobserver agreement in determining non-small cell lung cancer subtype in specimens acquired by EBUS-TBNA. Eur Respir J. 2012;40(3):699–705.
201. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, et al. Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. Respir Res. 2013;14(1):50.
202. Juul AD, Laursen CB, Christophersen A, et al. Endobronchial Ultrasound for the Screening of Pulmonary Embolism in Patients with Suspected Lung Cancer: A Prospective Cohort Study. Respiration. 2023;102(8):601–7.

203. Gullón JA, Villanueva MA, Sánchez-Antuña AA, et al. Predictors of mediastinal staging and usefulness of pet in patients with stage IIIA (N2) or IIIB (N3) lung cancer. Clinical Respiratory J. 2021;15(1):42–7.
204. Martinez-Zayas G, Almeida FA, Simoff MJ, et al. A Prediction Model to Help with Oncologic Mediastinal Evaluation for Radiation: HOMER. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(2):212–23.
205. O'Connell OJ, Almeida FA, Simoff MJ, et al. A Prediction Model to Help with the Assessment of Adenopathy in Lung Cancer: HAL. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(12):1651–60.
206. Sun J, Li Y, Gong F, et al. The diagnostic value of PET/CT for the lymph node metastasis in Asian patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Hell J Nucl Med. 2022;25(2):196–204.
207. El-Osta H, Jani P, Mansour A, Rascoe P, Jafri S. Endobronchial Ultrasound for Nodal Staging of Patients with Non–Small-Cell Lung Cancer with Radiologically Normal Mediastinum. A Meta-Analysis. Annals ATS. 2018;15(7):864–74.
208. Serra P, Centeno C, Sanz-Santos J, et al. Is it necessary to sample the contralateral nodal stations by EBUS-TBNA in patients with lung cancer and clinical N0 / N1 on PET-CT? Lung Cancer. 2020;142:9–12.
209. Naur TMH, Konge L, Clementsen PF. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Staging of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer without Mediastinal Involvement at Positron Emission Tomography-Computed Tomography. Respiration. 2017;94(3):279–84.
210. Cabral D, Rodrigues C, Antunes M, et al. Lymph Node Upstaging After Surgery in Patients With Negative Mediastınal Staging By EBUS. Port J Card Thorac Vasc Surg. 2022;28(4):25-30.
211. Al-Ibraheem A, Hirmas N, Fanti S, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT, CT and EBUS/TBNA on preoperative mediastinal nodal staging of NSCLC. BMC Med Imaging. 2021;21(1):49.
212. Yazdi MT, Egberts J, Schinkelshoek MS, et al. Endosonography for lung cancer staging: predictors for false-negative outcomes. Lung Cancer. 2015;90(3):451–6.

8. TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bana çok şey öğreten, yetişmemde emeği büyük olan çok değerli tez hocam Doç. Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN başta olmak üzere öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum tüm saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ, Prof. Dr. Esra UZASLAN, Prof. Dr. Ahmet URSAVAŞ, Prof. Dr. Funda COŞKUN, Doç. Dr. Dane EDİGER, Doç. Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI'ya

Eğitimim süresince yardımlarını, tecrübelerini esirgemeyen ve kapılarını her çaldığımda içtenlikle karşılayan ablalarım Dr. Öğr. Üyesi Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK ve Doç. Dr. Özge AYDIN GÜÇLÜ'ye,

Asistanlık sürecimi renklendiren, geliştiren Nazlı Çetin Beyaz'a

Eğitimim boyunca birlikte çalışma imkânı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma; kliniğimizde ve polikliniğimizde görev yapan tüm hemşire, sekreter, teknisyen ve personelimize,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık hayatımda da bana karşı güven ve desteği ile her zaman yanımda olan, beni koşulsuz seven canım annem, kardeşim ve babama

Hayatımdaki en büyük şansım olan, en zor anlarda bile güç veren ve her zaman yanımda olan çok sevgili eşim Zeynep'e

Sonsuz teşekkür ederim.

9.ÖZGEÇMİŞ

Lefkoşa/KKTC'de 26.07.1994 tarihinde doğdu. İlk ve orta okulunu 2000-2004 yılları arasında İzmir Gazikent İlköğretim Okulu ve 2004-2008 yıllarında 50.Yıl İzzet Baysal İlkokulunda okudu. Lise öğretimini 2008-2012 yılları arasında Kırklareli Lüleburgaz Anadolu Lisesinde tamamladı. 2012 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı ve 2018 yılında mezun oldu. Eylül 2018-Aralık 2018 arasında Kırklareli Babaeski Devlet Hastanesi pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra uzmanlık eğitimi için Aralık 2018'te Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında asistan olarak çalışmaya başladı.