

**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**RECEP TAYYİP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ**

**AKCİĞER KANSERİ TANISINDA KULLANDIĞIMIZ GİRİŞİMSEL
YÖNTEMLERİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. ABDURRAHMAN KOTAN

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AZİZ GÜMÜŞ**

**UZMANLIK TEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RİZE-2021
Her Hakkı Saklıdır.**

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



AKCİĞER KANSERİ TANISINDA KULLANDIĞIMIZ GİRİŞİMSEL
YÖNTEMLERİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. ABDURRAHMAN KOTAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AZİZ GÜMÜŞ

UZMANLIK TEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RİZE-2021
Her Hakkı Saklıdır.

BEYAN

Bu tez çalışmasının Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eseri olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bilgi ve yorumlara kaynak gösterildiğini ve kullanılan kaynak listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığını beyan ederim.

Dr. Abdurrahman KOTAN

Aralık 2021

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları ihtisasım boyunca usta-çırak ilişkisi içerisinde bilgi ve becerilerimi artırmaktan zevk aldığım alanların başında girişimsel pulmonoloji gelmiştir. Akciğer kanseri özelinde girişimsel işlemler konusunu incelemekten mutluluk duydum. Tez hazırlığı sürecimin her aşamasında desteğini hissettiğim, çırağı olmaktan onur duyduğum, tez danışmanından öte bir mentor olarak gördüğüm Prof. Dr. Aziz GÜMÜŞ'e

Mesleki eğitim ve kişisel gelişimimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ünal ŞAHİN olmak üzere, Doç. Dr. Songül ÖZYURT'a, Doç. Dr. Dilek KARADOĞAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Bilge YILMAZ KARA'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÖZÇELİK'e

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, zor günleri paylaştığımız sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Sebih ALP, Uzm. Dr. Melek MEMOĞLU ÇAKAL, Uzm. Dr. Semih ALTUNSOY, Uzm. Dr. Hüseyin KOŞAK, Uzm. Dr. Serdanur ÖZDEMİR, Dr. Derya TOPRAK, Dr. Hasan Veysel KESKİN, Dr. Muzaffer ŞENOL, Dr. Esin Bilgin KONYALIHATİPOĞLU, Dr. Neşe Merve GÜNER ZIRIH, Dr. İnci SELİMOĞLU, Dr. Kübra UYAR ER, Dr. Elvin KARAHACIOĞLU, Dr. Hasan GÖKSUN, Dr. İsmail KAVAK'a

Ekibimizin vazgeçilmez parçaları olan hemşirelerimiz, sekreterlerimiz, uyku teknisyenlerimiz ve personelimize,

Ömrünün baharında hayata veda eden babam Zeki KOTAN'ın yokluğunu bizlere hissettirmeyen hem analık hem babalık hakkı ödenmez değerli annem Permin KOTAN'a ve canım kardeşim Uzm. Dr. Pınar FAKİRULLAHOĞLU'na

Ve tüm emeklerimi anlamlı kılan, hayat arkadaşım, can yoldaşım, en büyük destekçim ve biricik eşim Dr. Elif AKYÜZ KOTAN'A

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMLE...

Dr. Abdurrahman KOTAN

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akciğer kanseri 20. yüzyılın ortalarından itibaren, özellikle sigara kullanımının artmasıyla önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Akciğer kanseri kanserojen maruziyeti ve genetik yatkınlığın kombinasyonu olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Akciğer kanserinin yıllık insidansı gelişmiş ülkelerde 100 000’de 19.6, gelişmekte olan ülkelere 100 000’de 11.1 olarak bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelere erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere akciğer kanseri erkeklerde mortalite oranında ilk sırada yer almaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu tanı anında ileri evre olmaktadır ve cerrahi şansı bulunmamaktadır. Akciğer kanseri tanısı konulan hastalarda kullanılan tanı yöntemlerinin başında fiberoptik bronkoskopi (FOB) gelmektedir. Günümüzde transtorasik iğne aspirasyon biyopsi (TTİAB) kullanım sıklığı giderek artan bir diğer tanı yöntemidir. Çalışmamızda; kliniğimizde tanı konulan akciğer kanseri vakalarının epidemiyolojik özelliklerin belirlenmesi, tanı konulma sürecinde kullanılan yöntemlerin etkinliğinin saptanması ve bu yöntemlerin başarısını etkileyen faktörlerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniği’ne başvurup, akciğer kanseri tanısı konulan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Demografik bilgiler, yaşamsal veriler, görüntüleme ve işlem raporları dahil tüm hasta verilerine elektronik hasta kayıt sisteminden ulaşılmıştır. Ayrıca kliniğimiz bronkoskopi ünitesinde arşivlenen hasta kayıt defterlerinden ilgili tarihler arasındaki verilere ulaşılmıştır. Hastalarda 8. TNM sistemine göre evreleme yapılmıştır. Bronkoskopik bulgular İkedo sınıflamasına göre çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Akciğer kanseri tanısı ile araştırmaya dahil edilen 297 hastanın 279 (%93.9)’u erkek, 18 (%6.1)’i kadın hastadır. Hastaların yaş ortalaması 65.92 ± 8.98 yıldır. Sigara anamnezi değerlendirildiğinde aktif içici 116 (%39.1) kişi, bırakmış 171 (%57.6) kişi, hiç içmemiş 10 (%3.3) kişi olarak kaydedildi. Akciğer kanseri tanısı konulan hastaların %96.7’sinde sigara öyküsü saptanmıştır. En sık eşlik eden ek hastalıklar hipertansiyon (%31.6) ve koroner arter hastalığı (%26.9) olarak tespit edilmiş olup, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) oranı ise %10.8’dir. Kliniğimize ilk başvuru şikayetlerinin ilk üçü sırasıyla nefes darlığı (%40.1), göğüs ağrısı (%39.4) ve öksürük (%33) olarak belirlenmiştir. Akciğer kanseri tanısı konulan 297 hastada en sık görülen kanser tipleri %41.4’ü

adenokanser, %38.7'si skuamöz hücreli kanser, %15.2'si küçük hücreli kanserdir. Tümöral lezyonların Toraks bilgisayarlı tomografide %59.6 oranında santral yerleşimli, %40.4 oranında ise periferik yerleşimli olduğu görülmektedir. Toraks BT değerlendirmesinde kitlelerin boyutu 51.6 ± 22.9 mm idi ve akciğer kanserlerinin %38 oranında sağ üst lob ve %26.5 oranında sol üst lob yerleşimli olduğu tespit edilmiştir. Hastalarımızın %54.2'sinin tanı anında Evre 4 olduğu belirlenmiştir. Kliniğe başvuru ile tanı koyma süresi arasında geçen süre 19.3 ± 13.8 gün olarak bulunmuştur. Tanısal yöntem olarak sadece FOB kullanılan hastalarımızın ortalama tanı süresi 12.7 ± 6.6 gündür. Çalışmamızda patolojik doku tanısı elde edilen tanısal yöntemler sıklık sırası ile şöyledir; FOB (%46.5), TTİAB (%41.1), EBUS (%8.1), metastaz biyopsi (%2.3), rezeksiyon (%2). Genel toplamda 230 defa yapılan FOB işlemi en sık yapılan ve en yüksek oranda tanı elde ettiğimiz yöntemdir. FOB uygulanan hastalarımızın %82.2'sine bronş lavajı (BL), %70.9'una endobronşial forseps biyopsi (EFB), %22.6'sına fırça biyopsi (BF), %5.7'sine endobronşial iğne aspirasyon (EBİA) uyguladığımız sonucu çıkmıştır. Çalışmamızda uygulanan bronkoskopik yöntemlerinin tanı başarısı direkt tümör bulguları olan hastalarda EFB %86.8, BL %48.9, BF %68.4, EBİA %85.7 şeklindedir. Direkt bulgulardan kitle bulgusu saptanan hastalarda, radyolojik olarak santral yerleşimli lezyonlarda EFB istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda endobronşial forseps biyopsi, FOB ile yapılan örnekleme prosedürleri içerisinde en yüksek tanı oranına sahip işlemdir. Forseps biyopsi endoskopik inspeksiyonla kitle bulgusu saptanan ve radyolojik olarak santral yerleşimli lezyonlarda istatistiksel başarılı bulunmuştur. Forseps biyopsi ile birlikte yapılan bronş lavajı ve fırça biyopsisinin tanı konulmasında ilave bir katkısının olmadığı görülmüştür. Bronkoskopik biyopsi işlemlerinde birden fazla tekniğin birlikte kullanılmasıyla tanısal etkinliğin nasıl artırılabilceğine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, fiberoptik bronkoskopi, tanısal işlem

ABSTRACT

Objective: Lung cancer has become an important public health problem since the middle of the 20th century, especially with the increase in smoking. Lung cancer is a disease that occurs as a combination of carcinogen exposure and genetic predisposition. The annual incidence of lung cancer is reported as 19.6 per hundred thousand in developed countries and 11.1 per hundred thousand in developing countries. It is the most common type of cancer in men in developing countries. In developed and developing countries, lung cancer ranks first in mortality rate in men. Most of the patients are in the advanced stage at the time of diagnosis and there is no chance of surgery. Fiberoptic bronchoscopy (FOB) is the leading diagnostic method used in patients diagnosed with lung cancer. Today, transthoracic needle aspiration biopsy (TTIAB) is another diagnostic method that is increasingly used. In our study, we aimed to examine the contribution of biopsy types to the diagnosis, especially in patients diagnosed with pathological tissue with FOB. Our aim is to contribute to the rapid and effective pathological diagnosis in the light of the obtained data.

Materials and Methods: In our study, patients who applied to the Rize Recep Tayyip Erdoğan University Chest Diseases Clinic between January 2019 and December 2020 and were diagnosed with lung cancer were retrospectively examined. All patient data, including demographic information, vital data, imaging and procedure reports, were accessed from the electronic patient record system. In addition, data between the relevant dates were obtained from the patient records archived in the Bronchoscopy Unit. The patients were staged according to the 8th TNM system. Bronchoscopic findings were included in the study according to the Ikeda classification.

Findings: Of the 297 patients included in the study, 279 (93.9%) were male and 18 (6.1%) were female. The mean age of the patients is 65.92 ± 8.98 years. When the cigarette history was evaluated, 116 (39.1%) active smokers, 171 (57.6%) people who quit, and 10 (3.4%) never smoked people were recorded. It is evaluated that 96.7% of patients diagnosed with lung cancer have a smoking history. The most common comorbidities were hypertension (31.6%) and coronary artery disease (26.9%). The rate of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is 10.8%. Shortness of breath (40.1%), chest pain (39.4%) and cough (33%) were the most common complaints. The most common cancer types among 297 patients diagnosed with lung cancer are adenocarcinoma in 41.4%, squamous cell cancer in 38.7% and small-cell cancer in 15.2%. On Thorax CT, tumoral lesions are seen to be centrally

located in 59.6% and peripherally in 40.4%. In the thorax CT evaluation, the mean size of the masses was 51.6 ± 22.9 mm, and it was determined that 38% were located in the right upper lobe and 26.5% in the left upper lobe. It was determined that 54.2% of our patients were Stage 4 at the time of diagnosis. Our mean time to diagnose was found to be 19.34 ± 13.8 days. The mean diagnosis time of our patients who used only FOB as a diagnostic method was 12.73 ± 6.69 days. In our study, the diagnostic methods obtained in the diagnosis of pathological tissue are as follows, in order of frequency; FOB (46.5%), TNB (41.1%), EBUS (8%), metastasis biopsy (2.4%), resection (2%). FOB procedure, which is performed 230 times in total, is the most common method and the highest rate of diagnosis. As bronchoscopic sampling procedure, bronchial lavage (BL) was applied to 45% of the patients, endobronchial forceps biopsy (EFB) to 39%, bronchial brushing (BB) to 13% and endobronchial needle aspiration (EBNA) to 3% of the patients. The diagnostic values of the bronchoscopic diagnostic methods used in our study were EFB 84%, BL 38.6%, BB 61.5%, EBNA 53.8%. EFB was found to be statistically significant in patients with mass findings and in centrally located lesions radiologically ($p < 0.05$).

Results: In our study, endobronchial forceps biopsy is the procedure with the highest diagnosis rate among sampling procedures performed with FOB. Forceps biopsy was found to be a statistically significant success in lesions that were found to have a mass by endoscopic inspection and centrally located radiologically. It was observed that bronchial lavage and brush biopsy performed together with forceps biopsy did not make any additional contribution to the diagnosis. Studies are needed on how to increase the diagnostic efficiency by using more than one technique together in bronchoscopic biopsy procedures.

Keywords: Fiberoptic bronchoscopy, lung cancer, diagnostic procedure

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akciğer Kanseri	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.1.3. Sınıflandırma ve Patoloji	5
2.1.4. Semptom ve Bulgular	9
2.1.5. Tanı Yöntemleri	11
2.1.6. Evreleme	14
2.2. Girişimsel Yöntemler	21
2.2.1. Bronkoskopi	21
2.2.2. Endobronşial Ultrasonografi	31
2.2.3. Perkütan Transtorasik Biyopsi	32
2.2.4. Torasik Cerrahi İşlemler	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	37
4.2. Akciğer Kanseri Bulguları	39
4.3. Tanısal Yöntem Bulguları	44
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	66
7. KAYNAKÇA	69
ETİK KURUL ONAYI	77

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2015 DSÖ Sınıflamasına göre akciğer karsinomlarının histopatolojik subtipleri	6
Tablo 2. Akciğer kanserinde semptom ve bulguların sıklığı	10
Tablo 3. Akciğer Kanserinde Görülen Uzak Organ Metastazlarının Sıklığı.....	11
Tablo 4. Tümör, nod ve metastaz evreleme sisteminin sekizinci versiyonuna göre “T” tanımları.....	15
Tablo 5. Tümör, nod ve metastaz evreleme sisteminin sekizinci versiyonuna göre “N” tanımları	16
Tablo 6. Tümör, nod ve metastaz evreleme sisteminin sekizinci versiyonuna göre “M” tanımları.....	17
Tablo 7. Akciğer kanseri 8. TNM evreleme sistemi evre grupları	18
Tablo 8. Evrelere göre beş yıllık sağkalım oranları.....	20
Tablo 9. Fiberoptik Bronkoskopi Tanısal Endikasyonları.....	23
Tablo 10. Fiberoptik Bronkoskopi Terapötik Endikasyonları	24
Tablo 11. Bronkoskopi Kontrendikasyonları	25
Tablo 12. Malignite Ön Tanısında Endobronşiyal Lezyonlarda Ikeda Tanımlaması	27
Tablo 13. Bronkoskopik Tanı Yöntemlerinin Sınıflandırılması.....	28
Tablo 14. Endobronşial forseps biyopsinin akciğer kanseri farklı histolojik alt tipleri için tanı oranları.....	29
Tablo 15. EBUS-TBİA endikasyonları.....	32
Tablo 16. Perkütan Transtorasik Biyopsi Kontrendikasyonları	33
Tablo 17. Hastaların demografik özellikleri	37
Tablo 18. Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı	39

Tablo 19. Toraks BT lezyon Yerleşimi	41
Tablo 20. Akciğer Kanseri Tiplerinin Analizi	42
Tablo 21. Akciğer Kanseri Tiplerinin Hastalarının Evrelere Göre Dağılımı	43
Tablo 22. FOB Bulguları İkedâ Sınıflaması	45
Tablo 23. Toraks BT lezyon yerleşimi	46
Tablo 24. Forseps Biyopsi Analizi	48
Tablo 25. Fırça Biyopsi Analizi.....	50
Tablo 26. Bronş Lavajı Analizi	51
Tablo 27. Direkt ve İndirekt Tümör Bulgusu Olanlarda Bronkoskopik İşlemlerin Tanı başarısı.....	53
Tablo 28. FOB ve TTİAB ile Tanı Konulan Hastaların Kıyaslaması	54
Tablo 29. FOB ile tanı konulan ve konulamayan hastaların inspeksiyon bulguları	55
Tablo 30. FOB ve TTİAB ile Patolojik Sonuç Analizi	56
Tablo 31. Tanı Gün Süresi ve Tanısal Yöntem Analizi.....	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sigara içme durumuna göre hasta dağılımları	38
Şekil 2. Katılımcıların Ek Hastalıkları.....	38
Şekil 3. Akciğer Kanseri Tiplerinin Dağılımı.....	40
Şekil 4. Kanserin türü ve yerleşim yerleri	40
Şekil 5. Tanısal İşlem Dağılımı	44
Şekil 6. FOB ile Yapılan İşlem Dağılımı.....	46
Şekil 7 FOB ile yapılan tanısal yöntemlerin kanser tanısı konulan ve konulamayan hasta sayıları	47
Şekil 8. Forseps biyopsi yöntemi ile akciğer kanseri tanısı konulan ve konulamayan hastalardaki alınan örnek sayılarının karşılaştırması.....	49
Şekil 9. Forseps biyopsisi ile fırça biyopsisinin, forseps biyopsisi ile lavajın ve forseps biyopsisi ile TBİAB'nin akciğer kanseri tanısı koymadaki etkinlikleri	52

KISALTMALAR DİZİNİ

FOB:	Fiberoptik bronkoskopi
EBUS:	Endobronşial ultrasonografi
EUS-İA:	Endoskopik ultrason ile iğne aspirasyon
EFB:	Endobronşial forseps biyopsi
EBİA:	Endobronşial iğne aspirasyon
BL:	Bronş lavajı
BF:	Fırça biyopsi
PTB:	Perkütan transtorasik biyopsi
VATS:	Video yardımcı torakoskopi
VAMLA:	Mediastinoskopik lenfadenektomi
TEMLA:	Transservikal mediastinal lenfadenektomi
TTİAB:	Transtorasik iğne aspirasyon biyopsi
TBAB:	Transbronşiyal akciğer biyopsi
SF:	Serum fizyolojik
DSÖ:	Dünya sağlık örgütü
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
TB:	Tüberküloz
KHAK:	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK:	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KT:	Kemoterapi
RT:	Radyoterapi
DDBT:	Düşük doz bilgisayarlı tomografi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
FDG:	Florodeoksiglukoz
SUVmax:	Standardize edilmiş maksimum tutulum değerleri

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri 20. yüzyılın ortalarından itibaren, özellikle sigara kullanımının artmasıyla önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Günümüzde de sıklığı giderek artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde erkeklerde akciğer kanseri prostat kanserinin ardından ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür. Gelişmekte olan ülkelerde ise erkeklerde en sık görülen kanser türü akciğer kanseridir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki erkeklerde mortalite oranında akciğer kanseri ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda akciğer kanseri görülme oranı gelişmiş ülkelerde meme ve kolo-rektal kanserlerden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1).

Dünya genelinde her yıl 1 590 000 kişi akciğer kanseri nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Dünyada kanser nedeni ile meydana gelen ölümlerin %19'unun nedeni akciğer kanseridir (2). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu ile açıklanan 2017 yılı verilerine göre, ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100 000'de 52.5'tir (3). Akciğer kanseri genellikle tanı anında ileri evredir. Erken tanı mortaliteyi azaltmak için büyük önem arz etmektedir. Erken tanı yüksek riskli hastaların taranması veya semptomatik hastanın hızla değerlendirilmesi ile mümkün olabilmektedir.

Akciğer kanseri tanısı konulan hastalarda kullanılan tanı yöntemlerinin başında fiberoptik bronkoskopi (FOB) gelmektedir. Akciğer kanseri epidemiyolojisinde son 20 yıl içinde tümör tipi sıklığında belirgin değişiklik gözlenmiştir. Bu değişiklik ile paralel biçimde transtorasik iğne aspirasyon biyopsi (TTİAB) ve endobronşial ultrasonografi (EBUS) kullanım sıklığı giderek artan diğer tanı yöntemleridir. Konvansiyonel biyopsi yöntemlerinin kombinasyonu ile FOB'un akciğer kanserindeki tanı duyarlılığının %85-94 arasında olduğu bildirilmektedir (4). Yöntemlerin tek başına tanı koydurma oranları çalışmalarda farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda; kliniğimizde tanı konulan akciğer kanseri vakalarının epidemiyolojik özelliklerin belirlenmesi, tanı konulma sürecinde kullanılan yöntemlerin etkinliğini saptanması ve bu yöntemlerin başarısını etkileyen faktörleri ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

Kanser kelimesi dilimize Latince'den geçmiş olup anlamı itibariyle “yengeç” demektir. Yengeç gibi kısılcına aldığı nesneleri sıkı sıkıya tutup bırakmaması benzetmesi sebebiyle hastalığa bu isim verilmiştir. Akciğer kanseri, kanser kelimenin etimolojisi ile benzer şekilde en sık görülen ve en çok ölüme neden olan kanser türüdür.

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri kanserojen maruziyet ve genetik yatkınlık kombinasyonundan kaynaklanan karmaşık ve çok aşamalı bir süreçle ortaya çıkan bir hastalıktır. 20. yüzyılın ortalarından itibaren, özellikle sigara kullanımının artmasıyla önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Günümüzde de sıklığı giderek artmaktadır. Akciğer kanserinin yıllık insidansı gelişmiş ülkelerde 100 000’de 19.6, gelişmekte olan ülkelere 100 000’de 11.1’dir (5). Gelişmiş ülkelere erkeklerde akciğer kanseri prostat kanserinin ardından ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür. Gelişmekte olan ülkelere ise erkeklerde en sık görülen kanser türü akciğer kanseridir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeleredeki erkeklerde mortalite oranında akciğer kanseri ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda akciğer kanseri görülme oranı gelişmiş ülkelere meme ve kolo-rektal kanserlerden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelere meme, jinekolojik kanserlerden sonra üçüncü sırada gelmektedir (5).

Dünya genelinde her yıl 1 820 000 kişiye akciğer kanseri tanısı konmakta ve her yıl 1 590 000 kişi akciğer kanseri nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Dünyada kanser nedeni ile meydana gelen ölümlerin %19’unun nedeni akciğer kanseridir (2). Akciğer kanserinin en sık görüldüğü ülkeler arasında Macaristan, Sırbistan ve Kuzey Kore yer alırken, Türkiye 17’nci sırada yer almaktadır (6).

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu ile açıklanan 2017 yılı verilerine göre, ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100 000’de 52.5’tir. Tüm yaş grupları için erkeklerde görülen kanserlerin %21’i akciğer kanseridir. Akciğer kanseri kadınlarda en sık görülen beşinci kanser türü olup, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100 000’de 9’dur (3).

Akciğer kanseri görülme sıklığı bakımından ilgi çeken bir başka özellik, akciğer kanseri sıklığının ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ile ilişkili olmasıdır. Erkeklerde ve

kadınlarda akciğer kanseri insidansı en yüksek ülkeler insani gelişmişlik düzeyi en yüksek olan ülkelerdir. Akciğer kanseri insidansı en düşük ülkelerin de insani gelişmişlik düzeyi düşük ülkeler olduğu dikkat çekmektedir. Akciğer kanseri mortalite hızları bakımından da ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre benzer durum saptanmıştır (2).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Akciğer kanserinin risk faktörleri arasında en iyi bilinen sigara kullanımıdır ve değiştirilebilir bir durum olması sebebiyle akciğer kanserini diğer kanser türlerinden ayırmaktadır. Akciğer kanseri tanısı konulan kişilerin %90'ından fazlasında sigara öyküsü bulunmaktadır (7). Her bir sigara nefesi, nikotin ile birlikte kanserojen ve toksik maddelerin karışımının yayılmasına neden olur. Sigara dumanı içinde bulunan ve sayıları 4000'den fazla olan çeşitli kimyasal maddeler arasında 50 kadarının kanserojen etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ömür boyu sigara içenlerde akciğer kanseri gelişimi için kümülatif risk %30 iken, hiç sigara kullanmamış olanlarda bu risk %1'den daha az bulunmuştur (8).

Akciğer kanseri riski hem günlük içilen sigara sayısı hem de yaşam boyu sigara içme süresi ile artar. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme olasılığını etkileyebilecek diğer faktörler arasında sigaraya başlama yaşı, soluma derecesi, filtresiz sigara kullanımı, sigaraların katran ve nikotin içeriği yer alır (9). Sigara içme anamnezi paket-yıl olarak alınır. 20 paket-yıldan sonra kanser gelişme riskinde belirgin artış görülmektedir. Akciğer kanseri gelişme riski sigara bırakıldıktan sonra hızlıca azalmaktadır. Sigarayı bıraktıktan 10 yıl sonra, akciğer kanseri riskinin %50 oranında azaldığı görülmüştür (10). Meydana gelen zararlı etki yalnızca sigarayı içen kişilerle sınırlı değildir, sigara içmediği halde sigara dumanını soluyan kişilerde de akciğer kanseri riski yüksektir. Çevresel tütün dumanına maruz kalmak pasif içicilik veya "ikinci el" sigara maruziyeti olarak adlandırılmaktadır. Son yıllarda sigara içmediği halde akciğer kanseri tanısı alan kadın hastaların sayısı giderek artmaktadır. Bu durumun sigara dumanından pasif olarak etkilenmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. Çevresel tütün dumanına maruz kalma, yaşamda aktif sigara içmeye göre daha erken başlayabilir ve kanserojenlere maruz kalma daha uzun bir süre boyunca gerçekleşir. Maruz kalma yoğunluğu ile akciğer kanserinin göreceli riski arasında bir doz-yanıt ilişkisi vardır. Elektronik sigaralar (e-sigaralar), genellikle nikotin içeren sıvıyı ısıtan ve kullanıcının soluduğu bir buhar üreten pille çalışan cihazlardır. E-sigaraların akciğer kanseri insidansı üzerine etkisi, e-sigaranın karışık etkileri nedeniyle tam olarak belirlenememiştir.

Çok sayıda mesleki ve çevresel kanserojen akciğer kanseri riskini artırır. En iyi bilinen faktörler asbest ve radondur. Akciğer kanseri ile ilişkilendirilen diğer maruziyetler arasında arsenik, klorometil, krom, formaldehit, iyonlaştırıcı radyasyon, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, sert metal tozu ve vinil klorür bulunur (11). Bu faktörlerin çoğu, akciğer kanseri oluşturmak için tütün dumanı ile sinerjistik olarak hareket eder ve ayrıca sigara içmeyenlerde bağımsız risk faktörleridir. Mesleki ve çevresel risk faktörleri arasında en bilineni asbesttir. Halk arasında 'Ak toprak' adı verilen bu mineral özellikle yalıtım amacıyla kullanılmaktadır. Asbest ile mesleki maruziyet ve sonrasında akciğer kanseri gelişimi arasında açık bir ilişki vardır. Akciğer kanseri riski doza bağlıdır ancak asbest lifinin türüne göre değişir. Özellikle krizotil liflerine maruz kalanlarda akciğer kanseri gelişme oranı daha yüksek saptanmıştır (12). Tütün kullanıcısı ve asbest maruziyeti olanlarda akciğer kanseri riskinde belirgin bir artış meydana gelmektedir (12).

Endüstrinin yoğun olduğu kentlerde, trafik yoğunluğunun yaşandığı yerlerde oluşan hava kirliliğinin akciğer kanseri meydana gelmesinde etkisi bulunmaktadır. Son yıllarda emisyon değerlerinin hesaplanandan çok daha yüksek olduğu ortaya çıkan dizel motor egzoz dumanına maruz kalmanın kanser riskini artırdığı tespit edilmiştir (13). Bir diğer akciğer kanseri riskinde küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir artışla ilişkili madde radon gazıdır. Radon toprakta, kayalarda ve yeraltı sularında bulunur ve evlerde birikebilir. İç ortam hava kirliliği artışı yine akciğer kanseri gelişim riskini artırmaktadır. İç ortam hava kirliliğinin sebepleri ev içinde içilen sigara, biyomas yakıtların kapalı ortamda yakılması, pişirme ve ısıtmadan kaynaklanan duman ve ev yapımında kullanılan materyallerden kaynaklanan kanserojenlerdir (asbestos ya da radon gazı gibi).

Akciğer kanseri riski üzerinde etkisi olabilen belli başlı bazı durumlar ve hastalıklar da mevcuttur. Akciğer dışı malignitelerin tedavisinde uygulanan radyoterapinin de akciğer kanseri riskini artırdığı bilinmektedir. Riskteki bu artış en çok sigara içenlerde belirgindir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pnömonkonyozlar, tüberküloz (TB), bronşektazi, interstisyel akciğer hastalıkları gibi inflamasyon ve skarla ilişkili hastalıklar artan akciğer kanseri riski ile ilişkilidir (14). KOAH akciğer kanseri için sigara içmek dışında en yaygın bağımsız risk faktörüdür ve akciğer kanseri riskini 2 ila 5 kat artırır (15). Genetik faktörlerin rolü tam olarak anlaşılamamakla birlikte akciğer kanserli bireylerin birinci derece akrabalarında akciğer kanseri gelişme riski yüksektir. Alfa-1 antitripsin eksikliği için bir aleli (genellikle S veya Z aleli) taşıyanların akciğer kanseri riski yaklaşık iki kat artmaktadır

(16). Taze sebze ve meyve tüketmek antioksidan etkisi sebebiyle kanser gelişme riskini azaltmaktadır. Dolayısıyla bu diyetten yoksun beslenen insanlarda akciğer kanseri riski artmaktadır. Vücut kitle indeksi ile akciğer kanseri gelişimi arasında ters bir orantı olduğunu belirten çalışmalar olmakla birlikte netleştirmek için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (17).

Tüm bu sıralanan nedenlerin dışında akciğer kanseri ile ilişkilendirilebilecek daha farklı sebepler de bulunmaktadır. Bu faktörlerin akciğer kanseri riski ile önemli ölçüde ilişkisi olmasına rağmen, akciğer kanseri nedenselliğine olan katkılarının sigara içmenin etkileriyle karşılaştırıldığında niceliksel olarak nispeten küçük olduğu unutulmamalıdır. Yapılan bir çalışmada risk faktörlerinin sıklık sıralaması ; sigara (%91.5), çevresel asbest maruziyeti (%11.6), aile öyküsü (%9.6) ve TB ilişkili fibrotik skar (%7.6) olarak saptanmıştır (18).

2.1.3. Sınıflandırma ve Patoloji

Akciğer kanseri dünya çapında en yaygın kanserdir ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre kanser ölümlerinin çoğundan sorumludur. Akciğer kanserinin sınıflaması histopatolojik subtipleri ortaya koymamızı sağlayarak klinisyenlerin ortak bir dil oluşturmasını sağlar. Bu ortak dil sayesinde benzer hasta grupları ve tedavi protokolleri oluşturulur. Böylelikle hastalığın doğası daha iyi anlaşılabilir. Sonuçta daha iyi bir akciğer kanseri yönetimi oluşturulabilir. Akciğer tümörlerinin 2015 DSÖ sınıflandırması akciğer kanseri sınıflandırması için temel alınmaktadır. 2004 yılına ait sınıflama patologlar tarafından oluşturulmuştur ve rezeksiyon materyalindeki tümörleri kapsamaktadır. Klinik ve genetik bilgi içermemektedir. 2004 yılından 2015 sınıflamasına kadar aradan geçen sürede multidisipliner yaklaşımın artması, adjuvan kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerdeki gelişmeler mevcut terminolojinin geçerliliğini yitirmesine sebep olmuştur. DSÖ tarafından güncellenen 2015 yılı sınıflamasında çeşitli değişiklikler ile revize edilmiştir. Özellikle adenokarsinom subtipinde sürücü mutasyonların tespiti, moleküler yollardaki ilerlemeler dikkate alınmıştır.

2015 DSÖ Sınıflamasına göre akciğer karsinomlarının histopatolojik subtipleri Tablo 1'de gösterilmiştir (19).

Tablo 1. 2015 DSÖ Sınıflamasına göre akciğer karsinomlarının histopatolojik subtipleri

Adenokarsinom	Skuamöz hücreli	Nöroendokrin tümörler	Diğer karsinomlar
A. Preinvaziv lezyonlar • Atipik adenomatöz hiperplazi • Adenokarsinoma in situ B. Minimal invaziv adenokarsinom (İnvazyonu 5 mm altında baskın lepidik paterni olan tümörler) C. İnvaziv adenokarsinom İnvazyonu 5 mm üzerinde olan baskın lepidik paternli tümörler • Asiner baskın tip • Papiller baskın tip Mikropapiller baskın tip • Solid baskın tip (Müsin oluşturan) D. İnvaziv adenokarsinom varyantları • İnvaziv müsinöz adenokarsinom • Kolloid • Düşük ve yüksek dereceli fetal adenokarsinom • Enterik	A. Preinvaziv lezyonlar Skuamöz karsinoma in-situ B. Skuamöz hücreli karsinom Keratinize Nonkeratinize Bazaloid	A. Preinvaziv lezyonlar Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi B. Küçük hücreli karsinom C. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom D. Karsinoid tümör	A. Büyük hücreli karsinom B. Adenoskuamöz karsinom C. Sarkomatoid karsinom -Pleomorfik,dev hc’li ve spindle hücreli karsinom -Karsinosarkom -Pulmoner blastom D. Sınıflanamayan karsinomlar -Lenfoepitelyoma benzeri karsinom -NUT karsinoma E. Tükürük bezi kökenli karsinomlar -Mukoepidermoid karsinom -Adenoidkistik karsinom -Epitelyal-miyoepitelyal karsinom

2.1.3.1. Adenokarsinom

Adenokarsinom, güncel bilgilerimize göre en yaygın akciğer kanseri türüdür ve akciğer kanseri vakalarının yaklaşık yarısını oluşturur (19). Sigara içmeyen kişilerde ve kadınlarda en sık görülen tiptir. Adenokarsinom insidansının artmasının, “light” olarak

adlandırılan düşük katranlı filtreli sigaralardan kaynaklandığı düşünülmektedir, ancak böyle bir nedensellik kanıtlanmamıştır. Alveoler yüzey epiteli ya da bronş mukoza bezlerinden köken almaktadır. Akciğer parankiminde var olan skar dokusundan gelişebilir. Son yıllarda giderek önem kazanan genotipe yönelik tedavi anlayışı özellikle adenokanserde sürücü mutasyonlarının çalışılmasını önermektedir. Başta epidermal büyüme faktörü reseptörü, anaplastik lenfoma kinaz translokasyonu olmak üzere sayıları her geçen gün artan sayıda mutasyon analizi için doku örneklerinin yalnızca patolojik tanı için değil hedefe yönelik tedaviler içinde saklanması gerekmektedir. Güncel sınıflamada adenokarsinom prognozunu belirlemede tümör boyutundan ziyade içerdiği invazyon boyutu ön plana çıkmıştır. Genellikle periferik ve subplevral alanlarda yerleşim gösterir. Radyolojik olarak iyi sınırlı lobüle veya spikule konturlu lezyonlar veya soliter pulmoner nodül şeklinde görülebilirler. Nonmüsinöz komponent varlığında kitle radyolojik olarak pür buzlu cam dansitesinde veya semisolid, müsinöz komponent arttıkça solid lezyon veya konsolidasyon şeklinde tespit edilebilmektedir. Solid komponentin oranı arttıkça lenf nodu metastazı sıklığı artmaktadır. Toraks BT’de buzlu cam dansitesi içinde solid komponentin varlığı, spikule kontür, plevral retraksiyon ve bronkovasküler intertisyumda kalınlaşma maligniteyi düşündürür (20).

2.1.3.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom, eskiden yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda en sık görülen histolojik akciğer tümörü tiptiydi. Şimdilerde adenokarsinom özellikle kadınlarda, skuamöz hücreli karsinomdan daha yaygındır (21). Ülkemizde yoğun sigara kullanımı sebebiyle halen sık görülen akciğer kanseri tiplerindendir. Skuamöz hücreli karsinom tanısı, tümör hücreleri ve/veya hücreler arası desmozomlar tarafından keratin üretiminin varlığına dayanır. Skuamöz hücreli karsinom %60-80 oranında trakeobronşiyal ağacın proksimal kısımlarında ortaya çıkar. Merkezi ve periferik skuamöz hücreli karsinomlar, kavitasyonla sonuçlanan geniş merkezi nekroz gösterebilir. Bu durum özellikle balgama çok hücre karışmasına yol açar ve tanıyı kolaylaştırır. Gelişen ekzofitik, endobronşiyal, papiller lezyonlar tipik olarak inatçı öksürük, tekrarlayan hemoptizi veya hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlara sebep olurlar. Ekzofitik endobronşiyal skuamöz hücreli karsinomlu hastaların çoğu, erken evrede tanı alabilmektedir. Bu durumun prognoza olumlu etkisi vardır; beş yıllık sağkalım oranları % 60'ın üzerindedir (22).

Sigara kullanımı ile doğrudan ilişkisi ispatlanmıştır. Tipik olarak santral yerleşimli ve 4 cm’den büyük lezyonlardır. Yavaş büyüme eğiliminde olup metastazlarını geç dönemde

yaparlar. 3 cm'nin altındaki tümörlerde mediastinal lenf noduna metastaz oranı %10'dur (23).

2.1.3.3. Nöroendokrin Tümörler

Küçük Hücreli Kanser

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm bronkojenik karsinomların yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur. Sigara içimi ile güçlü bir korelasyon gösterir ve hiç sigara içmemiş kişilerde son derece nadirdir. KHAK hızlı büyüyen ve erken metastaz yapan bir türdür. Sıklıkla lenf noduna ve komşu yapılara invazyon gösterir ve lenfatik yayılır. Paraneoplastik sendromların en sık görüldüğü akciğer kanseri tipidir. Bu durum ektopik hormon salgılamasına bağlı gelişmektedir. Genellikle lobar ve ana bronşlarda santral yerleşimlidir. Periferik yerleşimli KHAK'ların prognozu daha kötüdür. Çoğu hasta tanı anında ileri evre hastalığa sahiptir ve cerrahi şansı olmaz. Cerrahi rezeksiyon sınırlı hastalık, soliter pulmoner nodül aşamasında tanı konan KHAK hastalarında mümkün olur. KT ve RT'ye yanıt çok iyi olup, tümör çoğu zaman tamamen kaybolur ancak kısa süre sonra nüks gelişir ve yaygın hastalık şeklinde tekrar ortaya çıkar.

Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom immünohistokimyasal olarak nöroendokrin markerların pozitif olduğu tümörlerdir. Nöroendokrin diferansiyasyonun bulunduğu aynı zamanda nöroendokrin morfoloji içeren KHAK ve adenokarsinomların spektrumunu içinde yer alan heterojen tümörlerdir. Bu tümörler genellikle yüksek derecelidir, en sık olarak periferik akciğerde bulunur ve agresif bir klinik seyir ile ilişkilidir.

Karsinoid Tümör

Karsinoid tümörler büyük hücreli nöroendokrin veya küçük hücreli kanserden daha düşük dereceli nöroendokrin epitelyal malignitelerdir. Tipik (düşük dereceli) veya atipik (orta dereceli) nöroendokrin tümörler olarak sınıflandırılabilirler. Tipik karsinoid tümörler mitoz içeriği az ve nekroz gözlenmeyen tümörler olup atipik karsinoidler ise daha fazla mitoz ve/veya nekroz içeriğine sahip tümörlerdir. Tipik karsinoid olguların yaklaşık %5-20'sinde lenf nodu veya uzak organ metastazı görülür. Atipik karsinoid tümörlerde lenf nodu ve uzak organ metastaz oranı yaklaşık %40'dır. Klasik bilgi olarak tipik karsinoid tümörlerin yaşam süresi atipiklerden daha iyidir.

2.1.3.4. Adenoskuamöz Karsinom

Adenoskuamöz karsinomlar, %10'dan fazla malign glandüler ve skuamöz bileşenlerden oluşan tümörler olarak tanımlanır. Adenoskuamöz karsinom agresif bir tümördür ve adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinomdan daha kötü bir prognoza sahip gibi görünmektedir (24).

2.1.3.5. Sarkomatoid Kanser

Sarkomatoid karsinomlar sarkom ya da sarkoma benzeyen diferansiyasyon gösteren az diferansiye kanserlerdir. Bütün akciğer karsinomlarının % 1'inden azını oluşturur (25). Genellikle sigara içicisi, erkek ve ortalama olarak 65 yaşında hastalardır. Genellikle üst lob ve periferik yerleşir, göğüs duvarını invaze ederler. Bu tümörler kötü prognozlu olup kemoterapilere yanıtları azdır (26).

2.1.3.6. Büyük Hücreli Kanser

Büyük hücreli kanser nöroendokrin farklılaşması olmayan ve küçük hücreli karsinomun sitolojik özelliklerinden yoksun olan malign bir epitelyal tümördür. Genellikle belirgin nekrozlu büyük bir periferik kitle olarak ortaya çıkar. Sigara ile yakın ilişkilidir. Hızlı büyürler ve erken evrede mediasten ve beyin metastazı yaparlar (27).

2.1.4. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserli hastaların çoğunluğu klinik başvuru anında ileri evredir. Bu durum hastalığın agresif patofizyolojisi ve metastatik hastalık mevcut olana kadar semptom göstermemesinden kaynaklanır. Semptomlar tümörün lokal etkilerinden, bölgesel ve uzak yayılımdan veya metastazlarla ilgili olmayan paraneoplastik sendromlardan kaynaklanabilir. Asemptomatik hastalar genellikle başka bir nedenle yapılan akciğer görüntülemesinde tespit edilen lezyonların ileri incelemesiyle tanı almaktadır. KHDAK tanısı alan 2000'den fazla hastadan elde edilen belirtiler ve sıklığı Tablo 2'de görülmektedir (28).

Tablo 2. Akciğer kanserinde semptom ve bulguların sıklığı

Semptom ve bulgular	Görülme Sıklığı (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Çomak parmak	0-20

Akciğer kanserinde oluşabilecek semptomlar, intratorasik klinik belirtiler, ekstratorasik metastaz klinik belirtileri ve paraneoplastik durumlar olmak üzere 3 ana başlık altında değerlendirilebilir. İntratorasik klinik belirtiler öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı ve nefes darlığıdır. Öksürük, başvuru anında akciğer kanseri hastalarının % 65'inden fazlasında mevcuttur ve merkezi hava yollarını tutma eğilimleri nedeniyle en sık skuamöz hücreli ve küçük hücreli kanser hastalarda ortaya çıkar (29). Hemoptizili bir hastada, akciğer kanseri olasılığı, hastanın yaşına ve sigara içme öyküsüne bağlı olarak farklı serilerde %3-34 arasında değişir (30). Göğüs ağrısı karakter olarak oldukça değişken olabilir ve genç hastalarda yaşlı hastalara göre daha sık görülür. Göğüs ağrısı tipik olarak primer tümör ile aynı tarafında bulunur.

Akciğer kanserinde ekstratorasik metastaz bölgeleri karaciğer, adrenal bezler, kemikler ve beyindir. Akciğer kanserinde görülen uzak organ metastazları Tablo 3'de gösterilmiştir (31).

Tablo 3. Akciğer Kanserinde Görülen Uzak Organ Metastazlarının Sıklığı

Tutulan organ	Görülme Sıklığı (%)
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35

Paraneoplastik sendromlar tümörün doğrudan invazyon, obstrüksiyon veya metastaz ile ilgili olmayan etkileridir. Paraneoplastik sendromların yaygınlığı tümörün boyutu ile ilişkili değildir. Başlıca paraneoplastik sendromlar hiperkalsemi, uygunsuz anti-diüretik hormon salınımı, nörolojik sendromlar ve hematolojik belirtilerdir. Paraneoplastik sendromların mekanizması bilinmemekle birlikte ya tümörün oluşturduğu sitokinler, hormon benzeri peptidler ya da tümöre cevap olarak oluşan biyolojik aktif maddeler (antikor, immünkompleksler vb.) aracılığıyla meydana gelmektedir.

Akciğer kanserli hastalar, ileri evre hastalığın varlığını düşündüren spesifik olmayan semptomlarla da başvurabilirler. Bu semptomlar kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik ve yorgunluğu içerir ancak bunlarla sınırlı değildir.

2.1.5. Tanı Yöntemleri

Akciğer kanseri genellikle tanı anında ileri evrededir. Erken tanı mortaliteyi azaltmak için büyük önem arz etmektedir. Erken tanı yüksek riskli hastaların taranması veya semptomatik hastanın hızla değerlendirilmesi ile mümkün olabilir. Birçok hastada tanı süreci herhangi bir nedenle istenen görüntülemelerde tesadüfen görülen lezyonlar nedeniyle başlar.

Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi istatistik verilerine göre ülkemizde akciğer kanserli olgular %14.8 oranında erken evrede tanı almaktadır (32). Akciğer kanserinde sağkalımı artırmak için geçmişten günümüze çeşitli tarama modelleri uygulanmıştır. Özellikle yoğun

sigara içiciliğinin etiyolojideki yeri belirlendikten sonra ülkemizde ve dünyada balgam sitolojisi ve akciğer grafisi ile çeşitli tarama protokolleri denenmiştir. Fakat mortalite üzerine anlamlı bulunmamıştır. Bilgisayarlı tomografide kaydedilen gelişmeler daha düşük radyasyon dozu daha yüksek çözünürlükte görüntüler elde edebilmemizi sağlamıştır. Düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile akciğer grafisine göre çok daha fazla sayıda nodül ve akciğer kanserine tanı konulabileceğini ortaya koymuştur (33). DDBT ile tarama yapılması üzerine ABD ve Avrupa’da çeşitli çalışmalar başlatılmıştır. Risk grubunun belirlenmesi, radyasyon uzun dönem etkileri, maliyet etkinlik ve yaş grubu gibi konularda tarama protokolleri henüz evrensel düzeyde netleştirilememiştir. ABD çalışması “National Lung Screening Trial” (NLST) en büyük hasta sayısına ulaşan çalışma olup ilk sonuçlar mortalite üzerine %20 pozitif etki sağladığı yönündedir. Çalışmanın sonuçları akciğer kanseri taramasında önemli referans teşkil etmektedir (34).

Genel olarak akciğer kanserinde lezyonun hacminin iki katına çıkma süresi 90 ila 180 gündür. Bazı hastalarda süreç çok daha hızlı ilerlemektedir ve tanı alma sürecinde progresyon izlenebilmektedir. Dolayısıyla akciğer kanserine yönelik tanısız çalışmaların altı hafta içerisinde bitirilmesi, tetkiklerin üzerinden sekiz haftadan fazla zaman geçmesi durumunda tekrarlanması önerilmektedir (35).

2.1.5.1. Akciğer Grafisi

Akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda ilk istenecek tetkik akciğer grafisidir. Akciğer grafisi uzun yıllardır kullanılan ulaşımı kolay ve ucuz bir tekniktir. Postero-anterior akciğer grafisine ek olarak bazen yan grafi de istenebilmektedir.

Hiler bölgede dolgunluk, genişleme, radyoopasite artışı, kitle görünümüleri ana bronшта yerleşik lezyonun etkisiyle görülen değişikliklerdir. Bunların morfolojik olarak hilus yerleşimli olup olmadıkları silüet işareti yapıp yapmadıklarına göre ayırt edilebilir. Akciğer kanseri varlığında parankim görüntülemelerinde değişiklikler izlenebilmektedir. Kitle, nodül, kavite, konsolidasyon, infiltrasyon bu parankimal değişikliklerin bazılarıdır. Parankimde yerleşik 3 cm’den büyük lezyonlar kitle, 3 cm’nin altındaki tek lezyonlar ise soliter pulmoner nodül olarak ifade edilir. Nodülün büyüklüğü, büyüme hızı, kalsifikasyon içerip içermemesi, nodülün vasküler yapılarla olan ilişkisi, spiküler görüntüsü benign-malign ayrımında dikkat edilmesi gereken özelliklerdir. Tümörün lenfatik dolaşım sistemi yoluyla akciğer parankiminde mikronodüler yayılmasına lenfanjitis karsinomatoza denir. Endobronşial yerleşik lezyonlar lümen içinde daralmaya sebep olarak post-obstrüktif

pnömoniye sebep olabilmektedir. Tedavi ile gerilemeyen veya aynı yerde tekrarlayan pnömoni olgularında akla akciğer kanseri gelmelidir. Plevral efüzyon, plevral kalınlaşma, atelektazi alanları akciğer kanseri varlığında görülebilmektedir. Normal bir akciğer grafisi akciğer kanseri varlığını dışlamaz.

2.1.5.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi

Akciğer grafisinde kanser veya kansere bağlı komplikasyonları düşündüren bulguları mevcut hastalar için uygun görüntüleme yöntemi toraks ve üst abdominal kesitlerini de içeren kontrastlı bilgisayarlı tomografisidir (BT). Primer tümörün veya metastatik lenf nodlarının mediastinal invazyonunu vasküler yapılardan ayırt etmek için intravenöz kontrast madde verilerek çekilen BT tercih edilir. BT'nin en büyük avantajı, toraks içindeki tümörün doğru anatomik tanımını sağlaması ve sonuç olarak histopatolojik tanı ve evreleme için doku biyopsisini yönlendirmesidir. Olguların büyük kısmında BT taraması tümörün boyutunu (T), lenf nodlarını (N), anatomik konumunu ve boyutunu, plevra, karaciğer ve adrenal bezlerin metastatik (M) hastalığını değerlendirmeyi sağlar. BT'nin en büyük kısıtlılığı, mediastinal lenf nodu metastazlarının tanımlanmasındaki düşük duyarlılığıdır. Bu düşük duyarlılık sebebiyle çoğu durumda lenf bezi tutulumunu doğrulamak için doku örnekleme gerekir.

2.1.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) toraks değerlendirmesinde BT kadar iyi olmamakla beraber özellikle göğüs duvarı, mediasten, diyafragma invazyonunu BT'den daha iyi gösterdiği bilinmektedir. Superior sulkus tümörleri ile brakial plexus invazyonu şüphesi varlığında ve beyin metastazlarını göstermede MRG kullanılmaktadır.

2.1.5.4. Pozitron Emisyon Tomografisi

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) tanı ve evreleme amaçlı oldukça yaygın bir uygulama haline gelmiştir. PET ile 1 cm'e kadar benign ve malign lezyonların ayrımı yapılabildiği gibi, uzak metastazların ayrımında da kullanılabilmektedir. Mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesinde BT ile karşılaştırıldığında PET'in daha üstün olduğu bildirilmektedir (36).

Rutin uygulamada genellikle PET'e BT entegre edilmektedir. PET-BT tek başına PET'e göre mediasten, vasküler, hiler ve endobronşiyal yerleşim, invazyon, komşuluk özelliklerine ilişkin daha ayrıntılı bilgi sağlanmaktadır (37).

PET-BT tümör hücrelerinin metabolik aktivitesini Florodeoksiglukoz (FDG) kullanarak ölçme metoduna dayanmaktadır. Enfeksiyonlar, inflamasyon ve granülomatöz hastalık gibi metabolik aktivitenin arttığı durumlar yanlış pozitifliklere sebep olabilmektedir.

2.1.5.5. Balgam Sitolojisi

Akciğer kanserinde balgam sitolojisi diğer tanısal prosedürlere giremeyen veya bu işlemleri yaptırmak istemeyen maligniteden şüphelenilen küçük bir hasta popülasyonunda tanı değeri olan invaziv olmayan bir yöntemdir. Evreleme bilgisi sağlamaz, immünohistokimyasal veya moleküler çalışmalar için ideal örnekler sağlaması da olası değildir. İşlemin tanısal duyarlılığı primer tümörün konumuna göre değişir. Duyarlılık büyük veya merkezi yerleşimli lezyonlar için en yüksek iken, daha küçük veya periferik lezyonlar için daha düşük olur (38). En az üç balgam numunesi gereklidir. Negatif bir balgam sitoloji örneği maligniteyi tamamen dışlayamaz. Bu nedenle ikinci bir prosedür gerekli olacaktır. Benzer şekilde pozitif sonuçlanan balgam sitoloji örnekleri içinde mediastinal veya uzak metastaz değerlendirmesi için ek testler gerekli olacaktır. Pratikte balgam sitolojisi biyopsiden kaçınmanın gerektiği hastalar için tipik olarak en faydalıdır. Tanısal balgam sitolojisi biyopsi ile ilişkili risk olmaksızın palyatif veya başka bir tedaviye izin verebilir.

2.1.5.6. Biyokimyasal Analizler

Serum tümör belirteçlerinin akciğer kanseri düşünülen hastalarda geniş bir klinik kullanıma sahip olduğu gösterilmemiştir ve rutin kullanımları önerilmemektedir. Nonspesifik anemi, kemik iliği tutulumuna bağlı trombositopeni ve lökopeni görülebilir. Muhtemelen karaciğer metastazına bağlı karaciğer fonksiyon testi anormallikleri, kemik metastazı ve/veya primer tümörün paraneoplastik sendromuna ilişkin kalsiyum ve alkalin fosfataz yükselmesi olabilir.

2.1.6. Evreleme

Akciğer kanserinde evreleme sağkalımın başlıca göstergesi olduğundan tanı anında doğru evreleme çok önemlidir. Evreleme aynı hastalığa sahip benzer düzeydeki hastaların gerek tedavisinin planlanmasında gerekse prognoz öngörüsünde kullanılan kanserin anatomik boyutunun bir tanımını sağlamaktır. Evrelemede Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu'nun belirlediği T (Tümör), N (Lenf nodu), M (Metastaz) sistemi

kullanılmaktadır. Son güncelleme 2017 yılında yapılmış olup 8. TNM evrelemesi kullanıma girmiştir (39). T faktörü değerlendirmesinde tümör boyutu, tümörün lokal invazyonu, tümör ve ilişkili nodüller değerlendirilir. T tanımlamaları Tablo 4’de görülmektedir.

Tablo 4. Tümör, nod ve metastaz evreleme sisteminin sekizinci versiyonuna göre “T” tanımları

T: Birincil Tümör

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	En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örneğin: ana bronшта olmayan) T1mi Minimal invaziv adenokarsinom T1a Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm 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 • Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör • Visseral plevra invazyonu • Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstruktif 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 metastatik 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)

N tanımlayıcısı; lenf bezi metastaz tanımları Tablo 5 'da verilmiştir. Patolojik lenf bezi sayısı, yerleşim yeri, skip metastazın olup olmamasının prognozu belirlemede önemli olduğu ortaya konmuştur.

Tablo 5. Tümör, nod ve metastaz evreleme sisteminin sekizinci versiyonuna göre “N” tanımları

N: Bölgesel lenf nodları

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, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

M tanımlayıcısı, Tablo 6’de görüldüğü üzere bölgesel lenf bezlerinin dışında metastatik hastalığı tanımlar. Sekizinci evreleme için olgular değerlendirildiğinde, toraks dışında tek metastazı bulunan olgularda prognozun çok sayıda metastaza göre daha iyi olduğu gösterilmiş, bu nedenle oligometastatik hastalık M1b olarak evrenmiştir.

Tablo 6. Tümör, nod ve metastaz evreleme sisteminin sekizinci versiyonuna göre “M” tanımları

M: Uzak metastaz

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
M1b Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
M1c Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

Evre grupları ile ilgili şemalar Tablo 7’de görüldüğü gibidir.

Tablo 7. Akciğer kanseri 8. TNM evreleme sistemi evre grupları

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) Karsinom		TX	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre 1	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre 2	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre 3	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

Tablo 7'nin devamı

EVRE		T	N	M
Evre 3	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 4	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.1.6.1. Evrelemeye Ait Özel Durumlar

- Vagusun rekürren dalının invazyonu sonucu ortaya çıkan vokal kord paralizisi, süperior vena kava obstrüksiyonu, trakea veya özefagus invazyonu (primer tümör veya metastatik lenf bezi invazyonu sonucu) T4 olarak tanımlanır.
- Büyük damar invazyonu ile T4 kapsamında; aorta, süperior vena kava, inferior vena kava, ana pulmoner arter (turunkus), sağ veya sol pulmoner arterin intraperikardiyal bölümü, süperior ve inferior pulmoner venlerin intraperikardiyal bölümü vardır. Pulmoner arter ve venlerin daha distaldeki invazyonu T4 olarak tanımlanmaz.
- Süperior sulkus tümörlerinde; tümör spinal kanal, subklavian damarlar, vertebra korpusu, brakial pleksusun C8 ve üzerinde invazyonu söz konusu ise T4, bu kriterleri taşııyorsa T3 olarak sınıflandırılır.
- Parietal perikard tutulumu T3, visseral perikard tutulumu T4 olarak sınıflandırılır.
- Kosta tutulumu T3 lezyondur.

2.1.7. Prognoz

Dünya çapında, akciğer kanseri 2020'de yaklaşık 1 800 000 kişinin ölümüne neden oldu (1). 1950'li yıllardan itibaren akciğer kanseri erkeklerde kanser ölümlerinin en yaygın nedeni haline geldi. Akciğer kanseri 1980'li yıllardan itibaren kadınlarda da kanser ölümlerinin önde gelen nedeni haline gelmiştir. Genel olarak akciğer kanseri meme, prostat, kolorektal ve beyin kanserlerinin toplamından daha fazla ölüme neden olmaktadır (40). Bununla birlikte, tedavideki gelişmelere bağlı olarak sağkalımda iyileşme görülmektedir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) beş yıllık sağkalım %10-15 arasındadır. Bunun başlıca nedeni hastaların yaklaşık %70'inin ya lokal olarak ilerlemiş (evre III) ya da uzak metastatik (evre IV) hastalık ile gelmesidir. Yedinci TNM evreleme sistemi kullanılarak yapılan prognoza ilişkin kapsamlı bir araştırmada, klinik evre ilerledikçe sağkalımın giderek azaldığı gözlemlenmektedir. Evrelere göre beş yıllık sağkalım oranlarını içeren veriler Tablo 8'da görülmektedir (41).

Tablo 8. Evrelere göre beş yıllık sağkalım oranları

KLİNİK EVRE	5 YILLIK SAĞKALIM
1A	%50
1B	%43
2A	%36
2B	%25
3A	%19
3B	%7
4	%2

Hastanın kötü performans durumu ve kilo kaybı daha kısa sağkalım ile ilişkilidir. Histopatolojik subtiplerde tespit edilebilen sürücü mutasyonlar sağkalım üzerine giderek artan olumlu katkılar sunmaktadır (42). Genotipe yönelik tedaviler üzerine birçok araştırmalar halen devam etmektedir.

2.2. Girişimsel Yöntemler

2.2.1. Bronkoskopi

2.2.1.1. Tarihçe

Hava yollarının ilk endoskopik işlemi 1897 yılında Almanya’da Freiburg Üniversitesi Tıp Okulu, Kulak Burun Boğaz profesörü Dr. Gustav Killian tarafından yapıldığı kabul edilmektedir (43). Dr.Killian bir alın aynası ışık kaynağı kullanarak rijit özefagoskop ve bir uzun forseps yardımıyla yaklaşık 11 mm’lik bir kemik parçasını hava yollarından çıkarmayı başaramıştır (44). Dr.Gustav Killian, deneyimlerinden sonra bronkoskopinin temel özelliklerini “ elastik, hafif fleksibl, az da olsa genişleyebilen içi boş bir tüp olmalı ve karinayı rahat geçebilmeli “ olarak tanımlamıştır. Avrupa’da bronkoskopi işlemi tanınmaya başlarken aynı yıllarda Amerika’da Philadelphia’da Dr.Chevalier Jackson tarafından bronkoskopi uygulanmaya başlanmıştır. Kendisi 1904 yılında ilk rijit bronkoskop prototipini oluşturmayı başarmıştır (45). Dr.Jackson içi boş rijit bir tüpün alt ucuna ışık kaynağı yerleştirerek daha net bir aydınlanma elde etmeyi ve sekresyon temizliği için aspiratör kullanmayı başarmıştır (46). Geliştirilen bu yöntemlerde amaç trakeobronşial ağaçtan yabancı cisimleri çıkarmaktır. Ekipman içinden geçirilen teleskop kullanılarak daha net görüntü elde edilmesi sağlanmıştır. Yöntem 1960’lı yılların sonuna kadar hava yollarının değerlendirilmesinde en temel enstrüman olarak kullanılmıştır.

1964 yılında Japonya’da Dr.Shigeto Ikeda tarafından ilk fleksibl bronkoskop fikri öne sürülmüştür. 1968’de ilk prototipleri denenmeye başlanmış ve 1970’li yıllardan itibaren fleksibl bronkoskop kliniklerde tanı amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (47). 1987’de de Dr. Ikeda’nın önerisiyle ilk olarak videobronkoskop üretilmiş, kullanıma sunulmuş ve yıllar içinde hem rijit hem de fleksibl bronkoskopinin tanı ve tedavi amacıyla kullanımı gittikçe yaygın hale gelmiştir (46, 47).

Ülkemizde ilk rijit bronkoskopi uygulamaları 1953 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği’nde Dr.Selahattin Akkaynak ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği’nde Dr.Rauf Saygın tarafından başlatılmıştır. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi’nde Dr.Nilüfer Başözdemir, Ankara’da Atatürk Sanataryum’da Dr.Hasan Alın, Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Dr.Kemal Balcı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Dr.İlhan Vidinel bronkoskopinin Türkiye’deki öncülerindendir. İlk fleksibl

fiberoptik bronkoskopi uygulaması ilk kez Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden Dr.Sumru Beder tarafından 1978 yılında uygulanmaya başlanmıştır.

2.2.1.2. Rijit Bronkoskopi

Rijit bronkoskopi, trakea ve bronş ağacının proksimal kısımlarını görüntüleyen bir tekniktir. Genellikle ameliyathane ortamında genel anestezi altında yapılır. Rijit bronkoskopun geniş lümeni aspirasyonu ve aspirasyon materyalinin çıkarılmasını kolaylaştırır. Hava yolu stentlerinin yerleştirilmesi gibi girişimsel prosedürler için kullanılmaktadır (48). Başlıca kullanım endikasyonları yabancı cisim aspirasyonu, hemoptizi, santral hava yolu obstrüksiyonu, trakeaobronşial stenoz ve bazı terapötik işlemlerdir. Günümüzde zorunlu haller dışında yerini fiberoptik bronkoskopi (FOB) almıştır.

2.2.1.3. Fiberoptik Bronkoskopi

Fiberoptik bronkoskopi (FOB) burundan itibaren farinks, larinks, vokal kordlar ve trakeobronşial ağacın görüntülediği invaziv bir işlemdir. Yaygın olarak göğüs hastalıkları uzmanları, göğüs cerrahları ve özel olarak çocuk göğüs hastalıkları tarafından kullanılmaktadır. Genellikle nazal yoldan girilerek kullanılmakla birlikte hastanın durumuna ve ihtiyaca binaen oral ya da trakeostomi kanülünden uygulanmaktadır. Geleneksel beyaz ışıklı FOB en yaygın türüdür. Geleneksel bir bronkoskopun üç bölümü vardır: kontrol kolu, esnek şaft ve distal uç. Kontrol kolu operatör tarafından tutulur ve bronkoskopun distal ucunu esnetmek veya uzatmak için bir kol içerir. Aynı zamanda, bir emme ağzına ve içinden aletlerin (forseps, fırçalar, vb.) çalışma kanalına yerleştirildiği bir açıklığa sahiptir. Esnek şaft, kol üzerindeki mekanizmayı ittirerek bronkoskopun distal ucunun fleksiyona ve ekstansiyona izin veren bir kılıf içine yerleştirilmiş kabloları içerir. Distal uç, bronkoskopun hastanın hava yolundan geçmesini sağlayan kısmıdır. Bir görüntü alma elemanı (yani kamera), bir aydınlatma bileşeni (yani ışık) ve çalışma kanalının uç kısmını içerir. Esnek yapısı sayesinde tüm lobların segment ve subsegment bronşları gözlenebilmekte ve işlem yapılabilir. Rijit bronkoskopi genel anestezi altında, ameliyathane şartlarında yapılırken, FOB hafif sedasyon ve lokal anestezi ile bronkoloji ünitelerinde, serviste hasta başında, yoğun bakımda uygulanabilmektedir.

2.2.1.4. Fiberoptik Bronkoskopi Endikasyonları

Tanısal bronkoskopi endikasyonları Tablo 9'da ve terapötik bronkoskopi endikasyonları Tablo 10'da görülmektedir (43).

Tablo 9. Fiberoptik Bronkoskopi Tanısal Endikasyonları

Maligniteler • Akciğer kanserlerinin tanısı • Akciğer kanserlerinin evrelemesi • Akciğer kanseri tedavisi sonrası yeniden evreleme • Balgam sitolojisinde anormal hücre varlığı • Akciğer kanseri tedavisi sonrası takip • Baş-boyun kanserli hastaların değerlendirilmesi • Özefagus kanserli hastaların değerlendirilmesi • Mediastinal kitle varlığı • Metastatik kitle varlığı
İnfeksiyonlar • Rezolüsyonu gecikmiş ya da tekrarlayan pnömoni • Bağışıklığı baskılanmış hastada gelişen infiltrasyon • Kaviter lezyon
İnterstisyel akciğer hastalıkları
Açıklanamayan atelektazi
Hemoptizi
Öksürük • Açıklanamayan kronik öksürük • Bilinen bir hastalığa bağlı ancak karakteri değişen öksürük • Sigara bırakılması sonrasında devam eden öksürük
Lokelize wheezing-ronküs
Stridor
Yabancı cisim aspirasyonu
Toraks travması
Nedeni bilinmeyen plevral sıvıda endobronşial lezyon olasılığı varsa
Akciğer nakli sonrası takip
Endotrakeal entübasyon
Trakeobronşial striktür-stenoz değerlendirilmesi
Horlama ya da vokal kord paralizi
Maligniteye sekonder süperior vena kava sendromu
Fistül değerlendirilmesi
Persistan pnömotoraks
Bronkografi

Tablo 10. Fiberoptik Bronkoskopi Terapötik Endikasyonları

Bronş temizliği
Yabancı cisim aspirasyonu
Obstrüktif endobronşial doku çıkarılması
Stent yerleştirilmesi
Bronkoalveolar lavaj
Kist aspirasyonu
Abse drenajı
Atelektazi açılması
Lezyon içine enjeksiyon
Bronkoplevral fistül onarımı
Hava yolu açıklığının sağlanması
Bronkoskopik volüm azaltılması
Gen tedavisi
Bronşial termoplasti

2.2.1.5. Fiberoptik Bronkoskopi Kontrendikasyonları

Bronkoskopinin çok az sayıda kontrendike olduğu durum vardır. Bu durumlar Tablo 11’de görülmektedir (43).

Tablo 11. Bronkoskopi Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar • İşlem sırasında yetersiz oksijenasyon • Rijit bronkoskopi için instabil boyun problemi, ciddi ankiroz, temporomandibuler eklem hastalığı
Rölatif kontrendikasyon • Malign aritmi • Instabil kardiyak durum • Refrakter hipoksemi • Kanama diyatezi ya da ciddi trombositopeni Komplikasyon riski yüksek durumlar • Kooperasyonu bozuk hasta • Yakın dönemde instabil anjina • Instabil astım • Orta ya da ağır hipoksemi • Hiperkapni • Üremi • Trombositopeni • Pulmoner hipertansiyon • Akciğer absesi • İmmünsupresyon • Süperior vena kava sendromu • Debilite, malnütrisyon

2.2.1.6. Hasta Hazırlama ve Fiberoptik Bronkoskopi Uygulaması

Sözlü ve yazılı bilgilendirmeye başlayan süreç hastanın bronkoskopiye karşı olan direncini artırabilmektedir. Bu sebeple hastanın endişelerini gidermek oldukça önemlidir. İşlem öncesi ve esnasında yapılan konuşmaların, sergilenen tavırların hasta üzerinde sakinleştirici etki bırakması önemlidir. Bronkoskopi öncesi hastaların anamnez, fizik muayene ve laboratuvar sonuçları bronkoscopist tarafından dikkatle incelenmelidir. İşlem planlanan her hastaya akciğer grafisi çekilmesi zorunludur (49). Hastada klinik önem arz eden solunum yetmezliği şüphesi yoksa, solunum fonksiyon testi yapmak veya arteriyel kan gazı almak gerekmez. Transbronşial biyopsi yapılmadan önce trombosit sayısı, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı gibi parametreler gözden geçirilmelidir. Oral antikoagülan işlemde en az üç gün önce kesilmeli, devam edilmesi gereken durumlarda heparin başlanmalı ve INR takibi yapılmalıdır. Klopidoğrel biyopsiden beş ila yedi gün önce kesilmelidir (50). Aspirin de trombosit fonksiyonunu bozmaktadır. Aspirinin 650 mg bir dozundan sonra ortalama dört gün kanama zamanında artış devam edebilir. Bronkoskopi

yapılacak hastada bazı durumların yüksek risk taşıması nedeniyle gözden geçirilmesi önemlidir. Hayatı tehdit eden aritmiler, son altı hafta içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü, tedaviye cevap vermeyen dirençli hipoksemi, pıhtılaşma bozuklukları, trombosit sayısının 50 000'in altında olması, ağır böbrek yetmezliği, bulaş riski yüksek enfeksiyonu olan hastalar (aktif akciğer tüberkülozu, COVID-19) gibi durumlarda bronkoskopi öncesi kar-zarar hesabının dikkatli yapılması gerekmektedir. Asplenik, kalp kapağı protezi olanlar, endokardit veya sistemik-pulmoner şant ameliyatı öyküsü olan hastalara işlem öncesi profilaktik antibiyotik verilmelidir (50). Endikasyonlar, riskler ve hastanın değerlendirilmesi tamamlandıktan sonra hastadan bilgilendirilmiş onamı alınmalıdır. Onam alınamaması, bronkoskopi için kontrendikasyon teşkil eder. Hastaların bronkoskopiden dört saat önce katı gıda ve iki saat önce sıvı gıda almaması gerekir (50). Bronkoskopi işlemi için genellikle orta derecede sedasyon (bilinçli sedasyon) yeterli olmaktadır. Hasta ile iş birliği içinde sedasyon, anksiyoliz, amnezi ve antitüssif etki oluşturmak amaçlanmalıdır. Astım veya bronş hiperreaktivitesi olan hastalarda işlemden 15 dakika önce nebulizatör ile kısa etkili beta-2 agonist verilmelidir. Lidokain önerilen lokal anesteziktir. Total doz 7 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde uygulanması önerilmektedir. Hızlı etki başlangıcı, kısa süre etki göstermesi nedeniyle midazolam (0.06-0.07 mg/kg) öncelikli önerilen benzodiazepin ajandır. Fentanil bronkoskopide öncelikli önerilen opiyoid ajandır (43). Hastanın pozisyonu bronkoskopistin tercihine bağlıdır. Hasta yatar (supin) veya oturur pozisyonda iken, hastanın karşısında veya hastanın başının arkasında uygulanabilir. Oksijen saturasyonunun en az %90 olması aritmi gelişme riskini azaltır. FOB genellikle nazal pasajdan uygulanır, küçük nazal pasajı olanlarda oral yol tercih edilebilir. FOB'un transnazal yol ile yapılması nazal kavite, nazofarenks ve larenks değerlendirilmesi gibi avantajlar sağlar. Lokal anestezi maddenin etkisi işlemden sonra yaklaşık iki saat sürmesinden dolayı, bu süre zarfında hastanın katı veya sıvı gıda almaması gerekmektedir. Sedasyon uygulanan hastaların 24 saat süresince araba veya makine kullanmaması ve yasal yönden bağlayıcı evraklara imza atmaması yönünde uyarılmaları gerekmektedir.

2.2.1.7. Fiberoptik Bronkoskopi Tanısal Ekipmanları ve Örnek Alma Teknikleri

Yaygın kullanılan FOB genellikle 58 cm uzunluğunda, dış çapı 3.5-6.0 mm, iç çapı 2.2-2.8 mm çapında aksesuarların geçişine izin veren bir çalışma kanalına sahip bir cihazdır. Bronkoskopide ilk yapılacak işlem inspeksiyondur. Bronkoskopun geçtiği bölgeler üst solunum yolundan başlayarak dikkatle incelenmelidir. Vokal kord paralizisi açısından

değerlendirilmelidir. Vokal kord paralizisi genellikle tiroid patolojilerine sekonder olmakla birlikte arkus aortanın altında yerleşik bronş karsinomlarının invazyonu neticesinde oluşabilmektedir. Bronş mukozası normalde pürüzsüz ve pembedir, ana karina ve subkarinalar genellikle keskindir (51). Bronş mukoza ve submukozasının irritasyonlara veya enfeksiyon etkenlerine karşı oluşturduğu reaksiyon vaskülerite artışı, kırmızılaşma (hiperemi), ödem, düzensizlik ve artmış mukus sekresyonları şeklindedir.

Bronkoskopinin Göğüs Hastalıkları pratiğindeki önemi akciğer kanseri tanısında kullanılmasıdır. Gerek direkt ve indirekt inspeksiyon bulgularının elde edilmesi, gerekse tümörden doku örneği alınması FOB'un akciğer kanseri tanısındaki en önemli enstrüman olmasını sağlamaktadır. Akciğer kanserinin inspeksiyon bronkoskopik bulguları Ikeda tarafından tanımlanmıştır (Tablo 12) (52).

Tanısal amaçlı yapılan işlemlerde, bronşlardan alınan örneklerin tanı koyduracak vasıfta numuneler olması beklenir. Bronkoskopik tanı yöntemleri Tablo 13' de sınıflandırılmıştır (51).

Tablo 12. Malignite Ön Tanısında Endobronşiyal Lezyonlarda Ikeda Tanımlaması

Direkt bulgular ○ Tümör ▪ Kitle ▪ Kitle ve nekroz ○ İnfiltrasyon ▪ Mukoza düzensizliği ▪ Eritem ▪ Damarlanmada artış
İndirekt bulgular • Bronşlarda daralma • Dıştan bası • Ödem • Mukozal kalınlaşma

Tablo 13. Bronkoskopik Tanı Yöntemlerinin Sınıflandırılması

Endoskopik inspeksiyon
Santral örnekleme (bronş içi) • Endobronşiyal forseps biyopsisi • Endobronşiyal iğne aspirasyonu • Bronşiyal fırçalama • Bronş lavajı • Otofloresans bronkoscopi
Periferik örnekleme • Transbronşiyal akciğer biyopsisi • Elektromanyetik yön güdümlü bronkoscopi • Bronkoalveolar lavaj
Bronş dışı örnekleme • Transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi • Endobronşiyal ultrasonografi

Endobronşiyal forseps biyopsi (EFB) bronş mukozasından ve mukoza duvarından örnek alınmasını sağlar. Biyopsi forsepsleri kesici kepçeli yuvarlak veya standart, elipsoid, iğneli elipsoid veya timsah ağızlı olabilir. Tümör dokusunun üzeri çoğu zaman yumuşak ve nekrotik doku olduğu için alınan örnekler histolojik anlam ifade etmez. Örnek almadan önce forsepsle bu dokunun bertaraf edilmesi gerekmektedir. Uygun doku örneğinden en az üç ya da dört örnek alınır ve örnekler forsepsin açık ucu %10 formalin içinde çalkalanarak toplanır. Endoskopik olarak görülebilen lezyonlarda EFB'nin tanısal verimliliği ortalama %80 (%51-97)'dir. Bronkoskopinin indirekt bulguları olan hastalarda tanısal verimliliği daha düşüktür. Endobronşiyal forseps biyopsinin akciğer kanseri farklı histolojik alt tipleri için tanı oranları Tablo 14'de gösterilmiştir (53). Endoskopik olarak görülebilen tümörden alınan bir adet biyopsideki malignite pozitiflik oranı %65.2 iken, beş veya daha fazla alınan biyopsi tanısal verimlilikte %90'ın üzerinde bir artış sağlayabilir (54).

Tablo 14. Endobronşial forseps biyopsinin akciğer kanseri farklı histolojik alt tipleri için tanı oranları

Histolojik Alt tip	Ortalama (%)	Alt-Üst Sınır (%)
Skvamöz hücreli karsinom	88	88-96
Küçük hücreli karsinom	85	70-100
Adenokarsinom	71	46-82
Büyük hücreli karsinom	31	20-38

Endobronşiyal iğne aspirasyonu (EBİA), forseps biyopsi ile kanama riski yüksek ve kolay parçalanabilen tümörlerde, özellikle submukozal ve peribronşiyal hastalıkta yarar sağlar. Trakea ve bronşlara dıştan bası belirtileri, karina genişlemeleri gibi indirekt durumlarda kullanılabilir. Endobronşiyal iğneler, mukoza ve bronş duvarını kolaylıkla delip geçerek, tümörün iç kısmından örneklerin alınmasına olanak sağlar. Yapılan çalışmalarda tanısal verimliliği %68.6 ve %64.8 olarak saptayan çalışmalar mevcuttur (55,56).

Bronşiyal fırçalama (BF), daha yaygın olarak endobronşiyal lezyonlardan ve nadiren parankimal lezyonlardan sitolojik örnekler elde etmek için kullanılır. Numuneler kültür, sitolojik ve bazen de gen analizi için gönderilir. Bronşiyal fırçalama bronkoskopik görüntüleme alanının ötesindeki bir parankimal lezyondan numune elde etmek için de kullanılabilir. Tekrarlanabilme imkanının olması, tümoral lezyonun ötesine geçip daha fazla malign hücre elde edebilme imkanı sağlaması avantajlarıdır. Bronkoskopi işleminin uzaması, kanama ve fırçaların tek kullanımlık olması nedeniyle pahalı olmak gibi dezavantajları bulunmaktadır. Tanısal verimliliğinin %31.6 ve %28.4 olarak saptayan çalışmalar mevcuttur (55,56).

Bronş lavajı (BL) bronkoskopun hava yolunda ilerletilip, yaklaşık 5 ila 20 mL steril serum fizyolojik (SF) verilmesi ve ardından verilen SF'in steril numune kabına hızla aspire edilmesiyle elde edilir. Bronş yıkamaları bronko alveolar lavaja (BAL) benzer, ancak

yıkamalar bronkoskopun kama (wedge) yapılmasını gerektirmez ve daha küçük hacimde steril SF gerektirir. Alınan örnek sitolojik inceleme ve/veya mikrobiyolojik etken araştırılması için ilgili laboratuvarlara gönderilir. BL bazen lobar kollapsı veya hipoksemiye neden olan atelektazisi olan hastalarda atelektazi alanlarını açmak için kullanılabilir. Bronş lavajı materyal almada ucuz, basit ve en az travmatik yoldur ancak tanısal verimliliği düşüktür. Tanısal verimliliği %21.1-63.1 aralığındadır (56).

Transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB), endoskopik görüş alanı dışında kalan diffüz parankimal veya lokalize infiltratif lezyonlardan yapılan örnekleme işlemidir (51). Genellikle TBAB işlemleri floroskopik, ultrasonografi kılavuzluğu yardımıyla veya kör biyopsi şeklinde yapılır. En sık tercih edilen forsepsler timsah ağızlı ve çanak çeneli olanlardır. Forseps periferik kadar ilerletildikten sonra, bir iki santim geri çekilir. Hasta derin nefes alıp ekspirasyonu tamamlarken forseps kapatılır. Hasta ilgili tarafta göğüs ve omuz ağrısı tarif etmezse forseps yavaşça çekilir. Örnekleme dört beş kez tekrarlanmalıdır. Pnömotoraks (%1-2) ve kanama (%2) komplikasyonları nedeniyle işlem sonrası mutlaka akciğer grafisi çekilmelidir (57). Transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) pulmoner, hiler ve mediastinal lezyonların tanısında teşhis etme ve evrelemesinde için kullanılmaktadır. İğne aspirasyonu ayrıca sarkoidoz gibi malign olmayan patolojiler için minimal invaziv bir şekilde, endobronşiyal hastalık yokluğunda bile değerlendirme fırsatı sağlar. Özellikle Wang ve ark.'nın geliştirdikleri yöntemle mediastinal lenfadenopatilerden örnek alınması kolaylaşmıştır (58). Genellikle 19 gauge (G) iğne kullanılması önerilir. İğnenin ucu fleksibl bronkoskopun distalinde tutulur. Daha sonra bronkoskop hedef bölgeye ilerletilir ve iğnenin ucu >45 derecelik bir iğne-duvar açısı ile hava yolu duvarına mümkün olduğunca dik bir şekilde nüfuz edecek şekilde kıkırdaklı boşluğa sabitlenir ve hızlı bir manevra ile batırılır. Enjektör ile proksimalden aspirasyon yapılır, kan gelmez ise yaklaşık 5 mm ileri geri iğne hareket ettirilir. Kateter dışarı çıkarılarak alınan örnek, lama yayılarak sitolojik incelemeye gönderilir.

2.2.1.8. Fiberoptik Bronkoskopinin Komplikasyonları

Bronkoskopi genel itibarıyla güvenli bir işlemdir ve ciddi komplikasyonu nadirdir. Bronkoskopiye bağlı mortalite yaklaşık %0.01-0.5 civarındadır ve çoğunlukla kullanılan anesteziye maddeye bağlıdır (59). FOB sırasında saturasyonda düşme gözlemlenebilir. Bu düşüş bronkoskopun hava yollarını tıkamasına, yıkama amaçlı verilen SF'e veya bronkospazma bağlı olabilir. 100 mL'ye kadar havayollarına verilen SF saturasyonda % 7 civarında, 200

mL kadar SF % 15 civarında bir düşüşe sebep olabilir (60). Oksijen desteği sağlanırken hiperkarbik hastalarda dikkatli olunmalıdır. İşlemin riskli olduğu hipoksemik ve hiperkarbik hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon desteği ile işlem yapılabilir. FOB esnasında gelişen hipoksemi genellikle işlemden iki saat sonra düzelir. İşlem sonrası hastalar kanama, solunum depresyonu, hipoksemi, pnömotoraks, anesteziik maddelere karşı anafilaksi gibi komplikasyonlar açısından bir süre gözlenmelidir. İşlemin yapıldığı yerde komplikasyonların tedavisinde ve acil müdahalede kullanılacak ekipmanlar hazır bulundurulmalıdır. Biyopsi yerinden 50 mL'den fazla kanama olursa bronkoskopun ucu ile kanayan bölgeye tampon uygulanabilir. Soğuk SF ve 1 mL epinefrin kanayan bölgeye uygulanabilir. Kanama devam ederse balon tamponad veya selektif entübasyon benzeri prosedürlere ihtiyaç olabilir. Hastaya işlemden sonra ilk 24 saatte ateş yüksekliği olabileceği söylenmelidir. Bu geçici ateş yüksekliği salınan sitokinlere bağlıdır (60). İşlem sonrası ateş, öksürük, pürülan balgam oluşması işleme bağlı infeksiyonu akla getirmelidir. Pnömotoraks çok sık rastlanan bir komplikasyon değildir ancak TBAB yapılan hastalarda kontrol akciğer grafisi çekilmesi önerilmektedir.

2.2.2. Endobronşial Ultrasonografi

Endobronşial Ultrasonografi (EBUS) bronkoskopinin çalışma kanalından gönderilen bir ultrason yardımıyla trakea ve hava yollarının incelenmesidir. EBUS hava yollarının, hava yolu duvar yapıları içindeki ve etrafındaki yapıların, akciğer parankiminin görüntülenmesine imkan sağlamaktadır. Hava yolu duvarı dışındaki patolojiler, mediastinal lenf nodları ve periferik akciğer lezyonlarının incelenmesinde minimal invaziv bir işlemdir. EBUS, subaortik (istasyon 5-6) ve paraözofageal (istasyon 8) dışındaki lenf nodlarını değerlendirmekte oldukça kullanışlıdır. Yerini aldığı cerrahi biyopsi, mediastinoskopi modalitelerine göre yalancı negatiflik oranı yüksektir. Radial prob ve konveks prob EBUS olmak üzere iki çeşit EBUS tipi bulunmaktadır. Aralarındaki temel fark radial prob ile önce lezyonun görüntülenmesi sağlanıp daha sonra örnek alma işlemi yapılırken, konveks prob ile gerçek zamanlı görüntüleme ile biyopsi alınma işlemi yapılmaktadır. Bronkoskopi ile benzer şekilde lokal anestezi ve derin, bilinçli sedasyon ile yapılabilmektedir. EBUS ile yapılan TBİA endikasyonları Tablo 15'de belirtilmiştir (43). Kontrendikasyonları FOB'dan farklı değildir. Komplikasyonları FOB ile benzer olmakla birlikte farklı olarak mediastinit, bakteriyel perikardiyal efüzyon gelişebilmektedir.

Tablo 15. EBUS-TBİA endikasyonları

Mediastinal veya hiler büyümüş lenf nodlarının tanısı
Santral hava yollarına komşu lezyonların tanısı
Akciğer kanseri evrelemesi
Akciğer kanserinde primer tedavi sonrası mediasteninin yeniden evrelemesi
Santral pulmoner embolinin saptanması

Endoskopik Ultrason ile İğne Aspirasyonu (EUS-İA) özofagoskopi ile ultasonografik görüntüleme sağlayıp biyopsi yapılmasıdır. Subkarinal, aortapulmoner, paraözefageal ve pulmoner ligament boyunca olan lenf nodlarının örneklenmesi yapılabilir. Yani EBUS ile örneklenemeyen lenf nodlarının değerlendirilmesini sağlamaktadır. Gelecekte EBUS ve EUS için tek bir skop ile uygulanabilen hibrit cihazlar geliştirilmesi beklenmektedir.

2.2.3. Perkütan Transtorasik Biyopsi

Perkütan transtorasik biyopsi (PTB) görüntü rehberliğinde (genellikle bilgisayarlı tomografi) bir iğnenin dokuyu aspire etmek (TTİA) veya biyopsi (TTİAB) yapmak için perkütan yoldan geçirilmesini içerir. Genellikle radyologlar tarafından uygulanır, ucuz ve doğruluğu yüksek bir tanı yöntemidir. PTB yöntemiyle lezyondan sitolojik ve/veya histopatolojik örnek alınabildiği gibi serolojik-bakteriyolojik örnekleme de yapılabilmektedir. Yöntem daha çok periferik lezyonlar için başka bir prosedür ile tanı elde edilemediğinde tercih edilmektedir. Hastanın video yardımlı torakoskopik cerrahi veya servikal mediastinoskopi komplikasyonları açısından yüksek risk altında olduğu durumlarda santral ve mediastinal lezyonlarda da yapılabilmektedir. PTB için genellikle tercih edilen kılavuz yöntem BT'dir. Lezyonun konumuna göre ultrasonografi (USG) veya MRG kılavuz yöntem olarak kullanılabilir. Transtorasik biyopsi yapılması planlanan hastada işlem zamanı önemlidir. İşlemin kemoterapi veya radyoterapi sonrasında yapılması planlanıyorsa yeterli doku örneği alınamayabilir. Bu durumlarda PET-BT görüntülemesi kılavuz yöntem olarak kullanılabilir. USG genellikle plevra tabanlı lezyonlar için kullanılmaktadır. PTB için kontrendikasyonların çoğu görecelidir. İşlemin getireceği yarar ve kontrendikasyonlar her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. İşlemin kontrendikasyonları Tablo 16'da gösterilmiştir (61). Fokal buzlu cam nodüllerin tanısında PTB'nin yeri tartışmalıdır. Buradaki en önemli problem buzlu cam nodüllerinin perkütan biyopsiden sınırlı doku örneği elde edilmesi ve bu örnekten, atipik adenomatöz hiperplazi, insitu adenokarsinom ve

minimal invaziv adenokarsinom gibi lezyonların ayırımının yapılmasına çalışılmasıdır. Semi-solid lezyonlarda malignite olasılığı yüksek olduğu için cerrahi düşünülüyorsa, solid kısmı 5 mm'yi geçen lezyonlara kesici iğne biyopsisi yapılması ve biyopsi yapılırken özellikle solid kısmının örneklenmesi önerilir (62).

Tablo 16. Perkütan Transtorasik Biyopsi Kontrendikasyonları

Vasküler lezyonlar (anevrizma, AVM)
Kist hidatik
Trombositopeni (<100,000/mm ³), INR yüksekliği (>1,5)
Solunum yetmezliği; FEV1 değeri %35 altındaki hastalar
Pulmoner hipertansiyon
Tek akciğer (lezyon plevral tabanlı olsa da pnömotoraks riski olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve konsülte edilmelidir)
Miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda biyopsi için 6 hafta geçmesi önerilir
Hastanın genel kondisyonunun kemoterapi alamayacak kadar kötü olması
Koopere olamayan hasta, düzeltilemeyen öksürük
Büllöz amfizem
Hastadan onam alınamaması

Transtorasik biyopsi işlemi için kesin bir boyut sınırı olmamakla birlikte 10 mm'den küçük lezyonlarda doğru tanı oranının azaldığı, genel olarak üst zonda yerleşen lezyonlarda başarı oranının alt zonlara göre yüksek olduğu bildirilmektedir (61). PTB'nin en sık karşılaşılan komplikasyonu pnömotorakstır. Pnömotoraks gelişme sıklığı %0-61 gibi geniş bir aralıktadır, bunun sebebi riskli lezyon ve hasta popülasyonun özelliklerinden kaynaklanmaktadır (61). Biyopsi bitiminde iğneyi çıkartırken hastanın ekspiryum yaparak bu şekilde nefes tutmasının pnömotoraks riskini neredeyse yarı yarıya azalttığı bildirilmiştir (61). Gelişebilecek diğer komplikasyonlar intraparakimal kanama, hemotoraks, göğüs duvarı hematomu, hava embolisi, iğne traktında malign ekilme olarak sıralanmaktadır.

2.2.4. Torasik Cerrahi İşlemler

Torasik cerrahi işlemler tanı koyma, evreleme ve tedavi amacıyla gerçekleştirilmektedir. İntraoperatif tanı ve evreleme amacıyla rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirilebilir. Preoperatif tanısı olmayan hastalarda doku tanısı

için video yardımcı torakoskopi (VATS), mediastinoskopi, mediastinotomi, video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA), transservikal mediastinal lenfadenektomi (TEMLA), skalen lenf nodu biyopsisi, torakotomi gibi invaziv cerrahi işlemlere gereksinim olabilir. Mediastinoskopi uzun yıllar boyunca KHDAK mediastinal lenf nodu değerlendirmesinde uygulanmıştır. Porte ve arkadaşları, akciğer kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarında mediastinoskopinin tanı duyarlılığını %95 ve özgüllüğünü %100 olarak bildirmişlerdir (63). Son yıllarda minimal invaziv girişimsel yöntem olan EBUS giderek mediastinoskopinin yerini almaktadır. Mediastinoskopi ile örneklenen paratrakeal alanda yalancı negatiflik çok düşükken, subkarinal bölgede artmaktadır. VAMLA direk veya monitör üzerinden görüntü sağlanarak mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi yöntemidir. Yaygın tutulum olduğu görülen durumlarda invaziv örneklemeye yapmaya gerek yoktur. Mediastinoskopinin sık görülen komplikasyonları hemoraji, pnömotoraks, yara yeri enfeksiyonu, trakeal yaralanma, rekürren sinir paralizisi, özefagus perforasyonu, mediastinit olarak sıralanmaktadır.

Video yardımcı torakoskopi geleneksel olarak açık torakotomi ile gerçekleştirilen çoğu büyük prosedürün yerine, video yardımı ile daha küçük insizyonlar kullanılarak gerçekleştirilen yöntemdir. VATS uzunluğu 2.5 ila 8 cm arasında değişen ve aynı anda aynı insizyondan birden fazla geleneksel veya torakoskopik aletin manipülasyonuna izin veren bir erişim (veya yardımcı) insizyonu kullanır. İnsizyonların yeri cerrahın tercihinine ve yapılacak operasyona bağlı değişir. Mediastinal yüzey ve göğüs yan duvarı dahil olmak üzere VATS ile tüm plevral boşluk direkt olarak izlenebilir. Pulmoner metastazlar, göğüs duvarı invazyonu ve aynı taraf lenf nodu değerlendirmesi yapılır. Preoperatif değerlendirmede radyolojik olarak görüntülenememiş metastazlar tespit edilerek hastalar gereksiz cerrahiden korunabilir.

Akciğer rezeksiyonu malignite, enfeksiyon ve travmanın tanı ve tedavisinde kullanılabilir. Anatomik rezeksiyon, akciğerin bir segmentini veya lobunu besleyen damarların ve hava yollarının bağlanmasını ve bölünmesini gerektirir. Pulmoner arter kırılğan bir damardır ve bu nedenle dikkatli diseksiyonu gerekir. Pulmoner damarların ligasyonu ve bölünmesi, ipek bağlarla üçlü ligasyon, lineer kesici zımbalar gibi yöntemlerle yapılmaktadır. Anatomik olmayan kama rezeksiyon akciğerin bir kısmının anatomik olmayan şekilde çıkarılmasıdır, yani katkıda bulunan damarlar ve minör hava yolları ayrı ayrı diseke edilmez ve bağlanmaz. Pulmoner wedge rezeksiyon olarak adlandırılır.

Genellikle tanı amaçlı doku elde etmek ve periferik lezyonları kesin olarak çıkarmak için seçilir. Wedge rezeksiyonları açık torakotomi veya minimal invaziv tekniklerle tamamlanabilir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunun 30.09.2021 tarihli 2021/169 karar nolu onayı ile retrospektif olarak yapılmıştır.

Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve akciğer kanseri tanısı konulan hastalar incelenmiştir. Göğüs Hastalıkları Kliniğimizde tanısal amaçlı FOB, EBUS ve hastanemiz bünyesinde ilgili klinik branşlar tarafından TTİAB, VATS, total rezeksiyon, metastaz biyopsisi gerçekleştirilerek akciğer kanseri tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bronkoskopi Ünitesi arşivlerinde bulunan hasta kayıt defterlerinde belirtilen tarihler arasında FOB ve EBUS listelerinde ismi geçen hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Birden fazla FOB veya EBUS yapılan hastaların patolojik tanı elde edilen işlem seansı kayıt altına alınmıştır. Belirlenen hastaların demografik bilgilerine, anamnez bilgilerine, görüntüleme yöntem bilgilerine, FOB-EBUS raporlarına, patoloji raporlarına hastanemizin kullanmakta olduğu Akgün Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden ulaşılmıştır.

Hastaların sistemdeki Toraks BT, PET-BT vb. görüntüleri ve raporları değerlendirilmiş, görüntüleme bulguları kayıt altına alınmıştır. Akciğer grafisindeki lezyonlar hiluslara komşu yerleşimliyse santral, plevraya komşu yerleşimliyse periferik kabul edilmiştir. Lezyonların dağılımı tek bir zonda ise lokalize, en az bir akciğerde tüm zonlarda tutulum varsa diffüz olarak değerlendirilmiştir. Toraks BT'de lezyonlar bronş içi ve perihiler yerleşimliyse santral, diğer bölgelerde yerleşimliyse periferik olarak kabul edilmiştir. 30 mm ve üzerindeki lezyonlar kitle olarak değerlendirilmiştir. Toraks BT görüntü ve raporları ile lezyonların akciğerdeki anatomik yerleşim yerleri değerlendirilmiştir. PET-BT çekilen hastaların kitle ve lenf nodlarının Standardize Edilmiş Maksimum Tutulum Değerleri (SUVmax) kayıt altına alınmıştır.

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların patolojik tanıları DSÖ tarafından 2015 yılında güncellenen akciğer karsinomlarının histopatolojik sınıflandırmasına uygun olarak

sınıflandırılmıştır (19). Bronkoskopi ve EBUS raporları Akgün HBYS üzerinden ve bronkoskopi ünitesinin arşivinden alınarak, inspeksiyonda gözlenen bulgular Ikeda tanımlamasına uygun olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 13). FOB ile tanısal işlem uygulanan hastalarda yapılan yöntemler belirlenmiştir. Hangi tanısal yöntemin kullanıldığı, malignite tanısı konulup konulmadığı ve forseps biyopsi yapılanlarda kaç biyopsi örneği alındığı kaydedilmiştir.

Cerrahi yapılmayan hastalara sisteme kayıtlı FOB-EBUS raporları ve görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirilerek klinik evreleme yapılmıştır. Cerrahi uygulanan hastalarda ise mevcutsa patoloji raporlarına göre patolojik evreleme yapılmıştır. Evreleme için 8. TNM evrelemesi kullanılmıştır (Tablo 8).

Hayatı boyunca 100 sigaradan fazla sigara içmiş olanlar ve içmeye devam edenler ‘aktif sigara içicisi’ olarak kabul edilmiştir. Hayatı boyunca 100 sigaradan fazla sigara içip, en az 1 yıl önce bırakmış olanlar ‘sigarayı bırakmış’ olarak kabul edilmiştir. Hiç sigara içmemiş olanlar ya da hayatı boyunca 100 sigaranın altında sigara tüketmiş olanlar ‘hiç sigara içmemiş’ olarak kabul edilmiştir (64). Sigara bırakmış kişilerde bıraktıktan sonra geçen süre kayıt altına alınmıştır.

Hastaların kliniğimize başvurduğu gün ile patolojik doku tanısının raporlandığı gün arasında geçen süreler hesaplanarak tanı için geçen zaman hesaplanmıştır. Hastaların kliniğimize başvuru esnasında mevcut şikayetleri kayıt altına alınmıştır. Ayrıca HBYS’de kayıtlı International Classification of Diseases (ICD) ile tanımlanmış ek hastalıkları kayıt altına alınmıştır.

Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

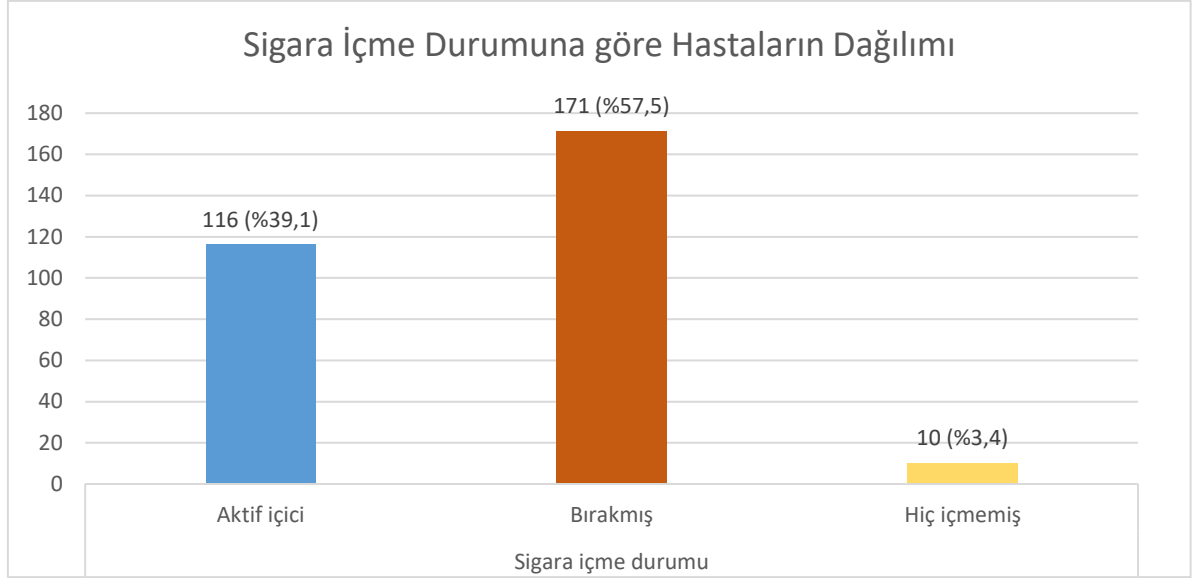
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Akciğer kanseri tanısı ile araştırmaya dahil edilen 297 hastanın 279 (%93.9)'u erkek, 18 (%6.1)'i kadın olup çoğunluğu erkekler oluşturmaktadır. Hastaların yaş ortalaması $65,9 \pm 8,9$ yıldır. Hastaların 180 (%60.6)'ı ilçede, 117 (%39.4)'si il merkezinde ikamet etmektedir. Meslek dağılımları incelendiğinde emekliler 223 (%75.1) sayısı ile çoğunluğu oluşturmaktadır. Sonra sırasıyla serbest meslek 52 (%17.5), işçi 13 (%4.4), memur 6 (%2) olarak sıralanmaktadır. Hastaların demografik verileri Tablo 17'de görülmektedir.

Tablo 17. Hastaların demografik özellikleri

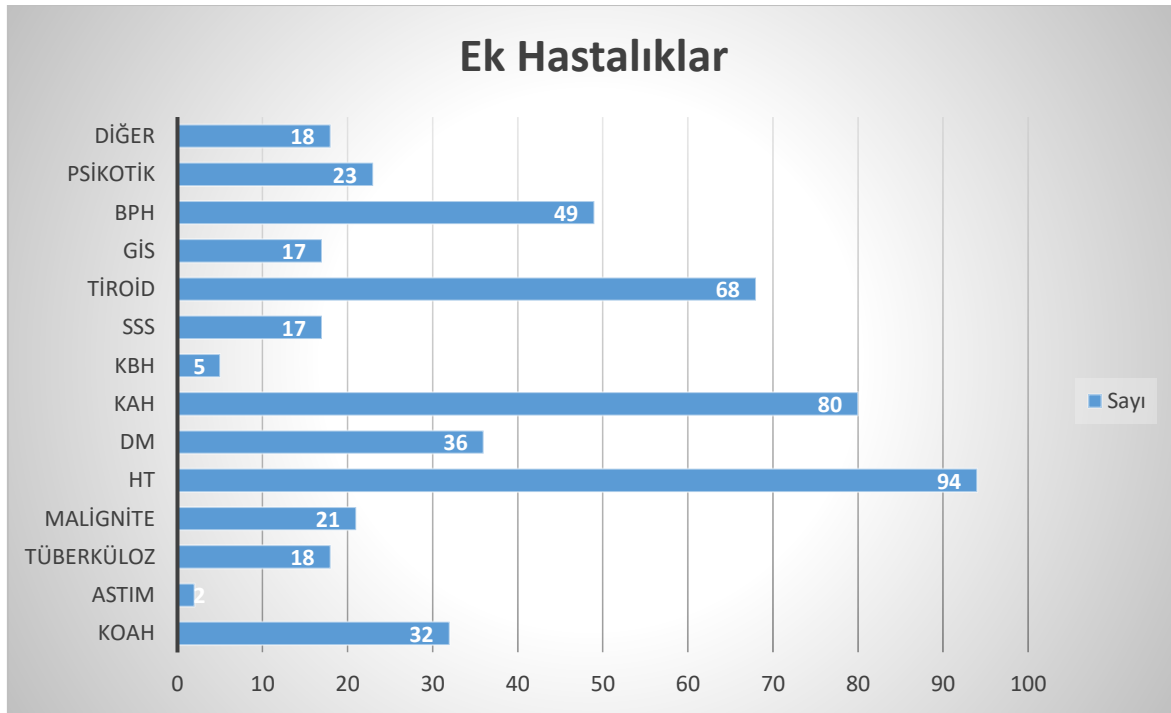
		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	18	6,1
	Erkek	279	93,9
Yaşadığı Yer	İl	117	39,4
	İlçe	180	60,6
Meslek	Çiftçi	3	1
	İşçi	13	4,4
	Memur	6	2
	Serbest	52	17,5
	Emekli	223	75,1
	Toplam	297	100

Sigara anamnezi değerlendirildiğinde aktif içici 116 (%39.1) kişi, bırakmış 171 (%57.5) kişi, hiç içmemiş 10 (%3.4) kişi olarak kaydedildi. Akciğer kanseri tanısı konulan hastaların %96.7'sinin sigara öyküsüne sahip olduğu görülmektedir. Sigara içenlerde tüketilen sigara miktarı ortalama 43 ± 19 (Min.10-Max.150) paket yıldır. Sigara bırakmışların bırakma süreleri ortalama 12 ± 9 (Min.1-Max.40) yıldır. Sigara içme durumuna göre hasta dağılımları Şekil 1 'de görüldüğü gibidir.



Şekil 1. Sigara içme durumuna göre hasta dağılımları

Ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde en sık ilk iki ek hastalık sırasıyla hipertansiyon (%31.6) ve koroner arter hastalığı (%26.9) idi. KOAH %10.8 oranında komorbid durumdu. Ek hastalıklar Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Katılımcıların Ek Hastalıkları

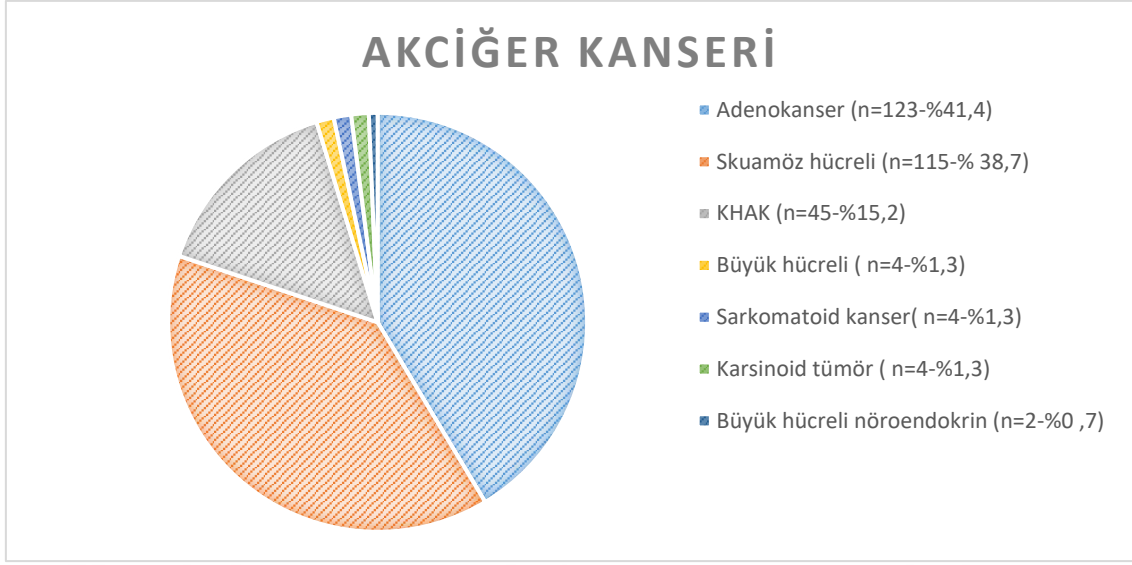
Hastaların kliniğimize ilk başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde ilk üç semptomun sırasıyla nefes darlığı (%40.1), göğüs ağrısı (%39.4) ve öksürük (%33) olduğu görülmektedir. Herhangi bir solunumsal yakınması olmamakla birlikte farklı amaçlarla yapılan akciğer görüntülemelerinde lezyon tespit edilen ve kliniğimize yönlendirilen hastalar rastlantısal (%9.8) olarak kaydedildi. Başvuru semptomları ve sıklık sıralaması Tablo 18’de görülmektedir.

Tablo 18. Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı

Şikayet	Sayı (%)
Nefes darlığı	119 (40.1)
Göğüs ağrısı	117 (39.4)
Öksürük	98 (33)
Halsizlik	44 (14.8)
Rastlantısal	29 (9.8)
Hemoptizi	25 (8.4)
Kilo kaybı	22 (7.4)

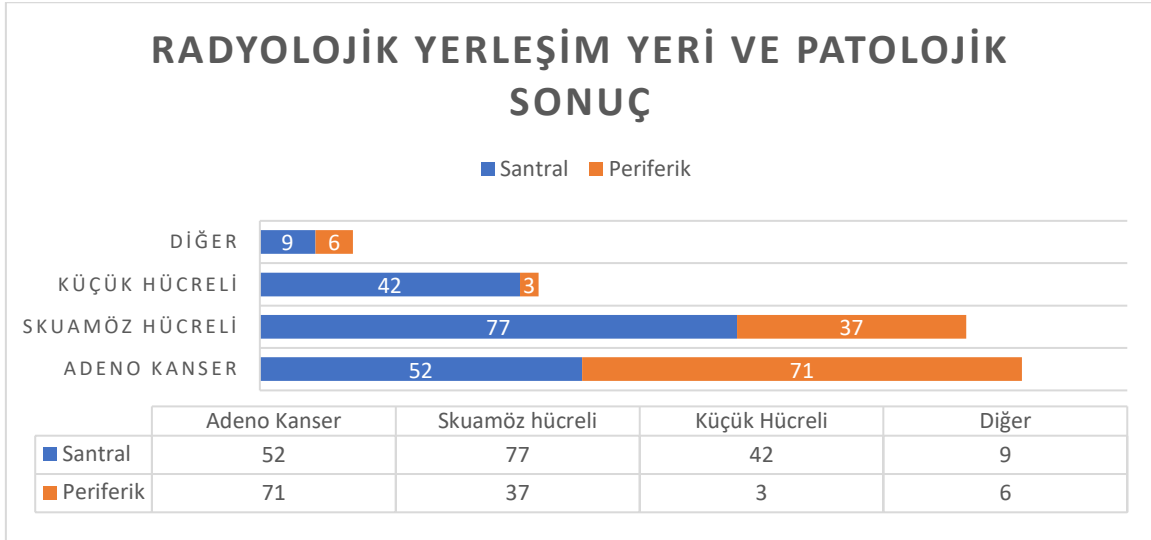
4.2. Akciğer Kanseri Bulguları

Akciğer kanseri tanısı konulan 297 hastada en sık görülen kanser türü adenokanser 123 (%41.4) hastada saptanmıştır. Skuamöz hücreli kanser 115 (%38.7) hastada ve küçük hücreli akciğer kanseri 45 (%15.2) hastada tespit edilmiştir. Ayrıca büyük hücreli kanser, sarkomatoid kanser ve karsinoid tümör 4’er (%1.3) hastada tespit edilmiştir. En az sayıda büyük hücreli nöroendokrin türü 2 (%0.7) kişide tespit edilmiştir. (Şekil 3)



Şekil 3. Akciğer Kanseri Tiplerinin Dağılımı

Kanser türü ile lezyonun radyolojik yerleşim yerleri incelenmiştir. Santral yerleşen kanser tiplerini genellikle skuamöz hücreli ve küçük hücreli kanser oluşturmaktadır. Adenokanser santral yerleşime göre daha fazla periferik yerleşim göstermektedir. Lezyonun yerleşim yeri ve patolojik sonuç ilişkisinin verileri Şekil 4’da görülmektedir.



Şekil 4. Kanser türü ve yerleşim yerleri

Toraks BT anatomik lezyon yerleşimi ile histolojik subtiplerin dağılımı birlikte incelediğinde genellikle üst lob yerleşiminin ağırlıkta olduğu görülmektedir. Özellikle sağ

üst lob tüm histolojik alt tiplerin en sık yerleştiği lokalizasyon olarak dikkat çekmektedir. Kanser türleri ile Toraks BT lezyon yerleşim yeri Tablo 19’da görülmektedir.

Tablo 19. Toraks BT lezyon Yerleşimi

PATOLOJİK TANI	BT Lezyon Yerleşim yeri					
	Sağ üst	Sağ orta	Sağ alt	Sol üst	Sol alt	Multipl/Diffüz
Adenokanser (n=123)	44 %35.8	2 %1.6	21 %17.1	31 %25.2	19 %15.4	6 %4.9
Skumöz hücreli (n=115)	43 %37.4	5 %4.3	16 %13.9	29 %25.2	19 %16.5	0 %0
KHAK (n=45)	22 %48.9	0 %0	5 %11.1	13 %28.9	4 %8.9	1 %2.2
DİĞER (n=14)	4 %28.6	0 %0	2 %14.3	6 %42.9	1 %7.1	1 %7.1

Hastalarımızın %97.6’sına evreleme amacıyla PET-BT çekilmiştir. SUVmax değerleri kitle ve lenf nodu olarak kanser alt tiplerine göre değerlendirilmiştir. Skumöz hücreli kanser tanısı alan hastaların ortalama kitle SUVmax değeri 18±8 olarak belirlenmiştir. Skumöz hücreli kanser ortalama kitle SUVmax değerleri adenokanser ve KHAK’a göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Akciğer kanseri alt türlerinin sigara anamnezi, lezyon büyüklüğü ve PET-BT SUVmax değerlerinin analizi Tablo 20’de görülmektedir.

Tablo 20. Akciğer Kanseri Tiplerinin Analizi

	Adenokanser (n=123)	Skvamöz Hücreli (n=115)	KHAK (n=45)	p
Yaş	66.3 ± 9.2	66.2 ± 8.6	65 ± 9	0.730
Sigara Paket-Yıl	41 ± 19	42 ± 20	43 ± 18	0.846
Sigara Bırakma-yıl	13 ± 9	12 ± 8	13 ± 9	0.658
Lezyon Büyüklüğü (mm)	48 ± 22	54 ± 21	53 ± 27	0.146
Pet-BT Kitle SUVmax	14 ± 6	18 ± 8	13 ± 8	<0.001
Pet-BT Lenf Nodu SUVmax	9 ± 5	9 ± 6	10 ± 4	0.584

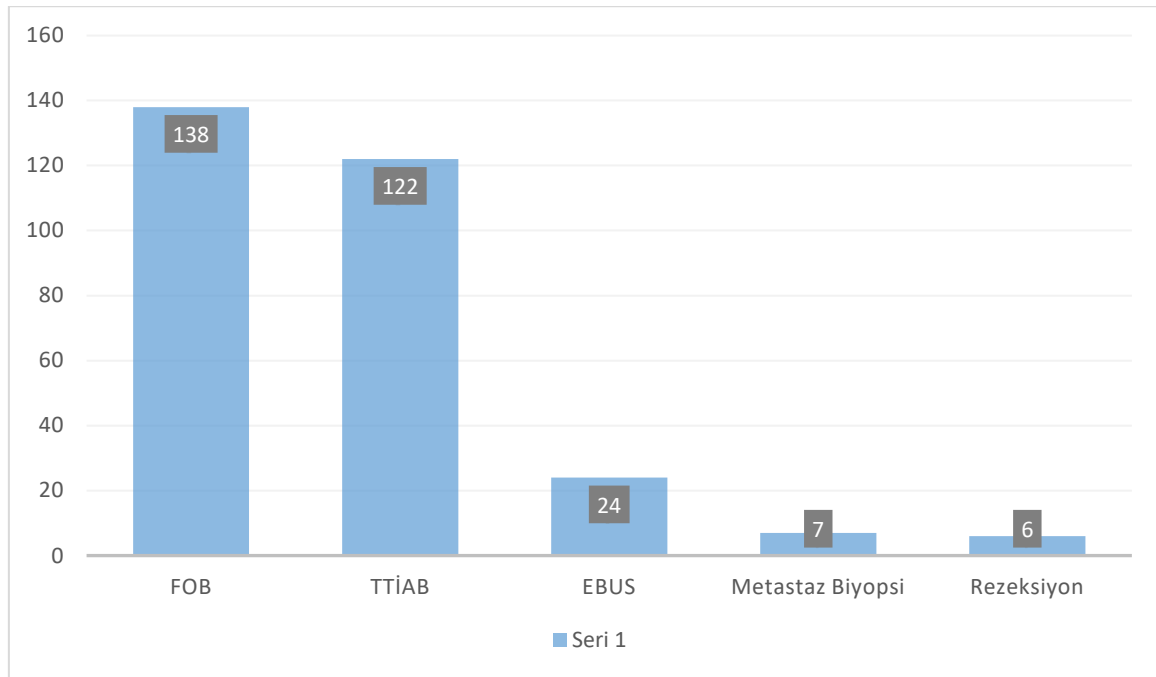
Akciğer kanseri tanısı konulan 297 hastanın tamamının evrelemesi yapılmış olup 161 (%54.2) hastanın tanı anında evre 4 olduğu tespit edilmiştir. Kanseri tiplerine göre evreleme bilgileri Tablo 21’de görülmektedir.

Tablo 21. Akciğer Kanseri Tiplerinin Hastalarının Evrelere Göre Dağılımı

Kanser Tipleri	Evre							
	Evre 1A	Evre 1B	Evre 2A	Evre 2B	Evre 3A	Evre 3B	Evre 4A	Evre 4B
Adenokanser (n=123)	4	3	3	8	15	19	54	17
	%3.3	%2.4	%2.4	%6.5	%12.2	%15.4	%43.9	%13.8
Skuamöz Hücreli (n=115)	6	2	3	10	15	30	36	13
	%5.2	%1.7	%2.6	%8.7	%13	%26.1	%31.3	%11.3
KHAK (n=45)	1	0	0	1	2	8	16	17
	%2.2	%0	%0	%2.2	%4.4	%17.8	%35.6	%37.8
Büyük Hücreli (n=4)	0	0	0	0	1	1	2	0
	%0	%0	%0	%0	%25	%25	%50	%0
Sarkomatoid (n=4)	0	0	0	0	0	1	2	1
	%0	%0	%0	%0	%0	%25	%50	%25
Karsinoid (n=4)	2	0	0	1	0	0	0	1
	%50	%0	%0	%25	%0	%0	%0	%25
Büyük Hücreli Nöroendokrin (n=2)	0	0	0	0	0	0	2	0
	%0	%0	%0	%0	%0	%0	%100	%0
Toplam %100	13	5	6	20	33	59	112	49
	%4.4	%1.7	%2	%6.7	%11.1	%19.9	%37.7	%16.5

4.3. Tanısal Yöntem Bulguları

Hastalara yapılan tanısal işlemler değerlendirildiğinde sadece FOB yapılan hasta sayısı 138 (%46.5), sadece TTİAB sayısı 56 (%18.9), sadece EBUS sayısı 4 (%1.3), sadece metastaz biyopsi 7 (%2.4) olarak görülmektedir. FOB ve TTİAB yapılan hasta sayısı 66 (%22.2), FOB ve EBUS sayısı 20 (%6.7), FOB ve rezeksiyon sayısı 6 (%2) olarak tespit edilmiştir. Yapılan işlemlerin dağılımlarını inceleyen grafik Şekil 5’de görülmektedir.



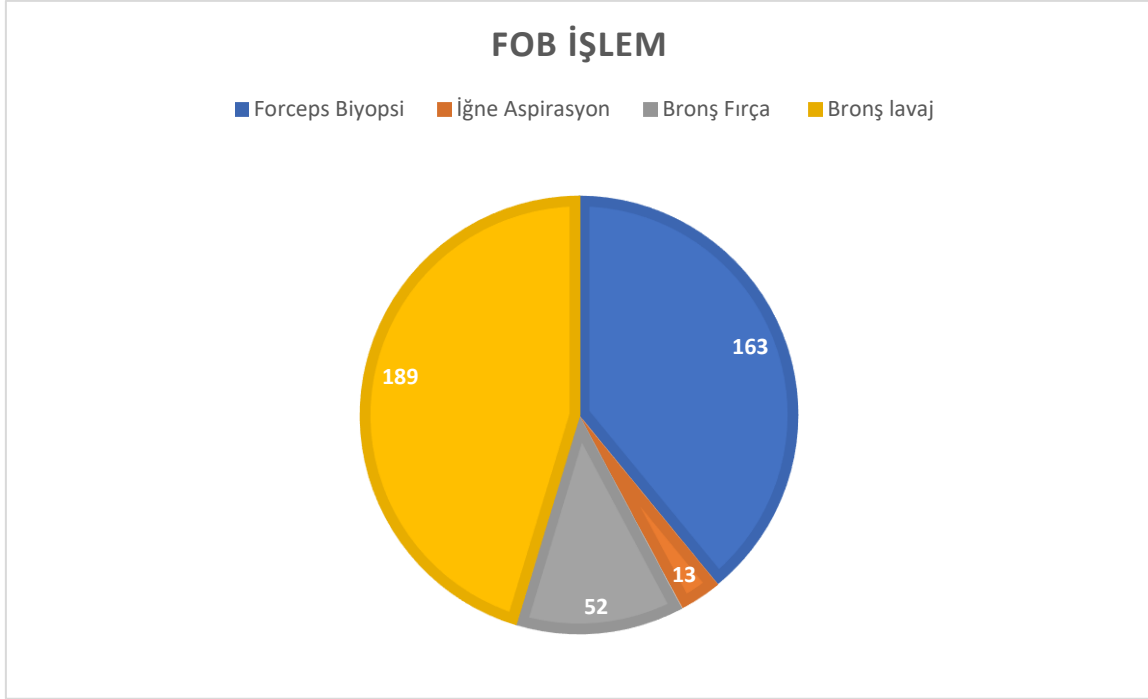
Şekil 5. Tanısal İşlem Dağılımı

Toplamda 230 (%77.4) hastaya tanısal süreçte FOB yapılmıştır. FOB yapılan hastalarda raporlanan lezyon yerlerine bakıldığında sağ üst lob yerleşik lezyon sayısı 65 (%21.9), sol üst lob yerleşik lezyon sayısı 53 (%17.8), sol alt lob yerleşik lezyon sayısı 25 (%8.4), sağ alt lob yerleşik lezyon sayısı 24 (%8.1) olarak tespit edilmiştir. İkeda sınıflamasına göre oluşturulmuş FOB bulguları Tablo 22’de görülmektedir.

Tablo 22. FOB Bulguları İkedâ Sınıflaması

FOB Bulguları		Akciğer Kanseri
Direkt bulgular	Kitle	53 (%17.8)
	Kitle ve Nekroz	41 (%13.8)
	Mukoza Düzensizliğı	67 (%22.6)
	Eritem	2 (%0.7)
	Damarlanmada artış	15 (%5.1)
İndirekt bulgular	Bronşlarda Daralma	35 (%11.8)
	Dıştan Bası	63 (%21.2)
	Ödem	39 (%13.1)
	Mukozal Kalınlaşma	7 (%2.4)

FOB ile yapılan işlemler sıklık sırasına göre incelediğinde en sık yapılan işlemin bronş lavajı olduğu sonra sırasıyla forseps biyopsi, bronşial fırçalama ve iğne aspirasyon olarak devam ettiği tespit edilmiştir (Şekil 6). Bronkoskopik biyopsi işlemleri yapılan hastalara en az bir işlem yapılmış olup bazı hastalara birden fazla işlem kombine edildiğı tespit edilmiştir.



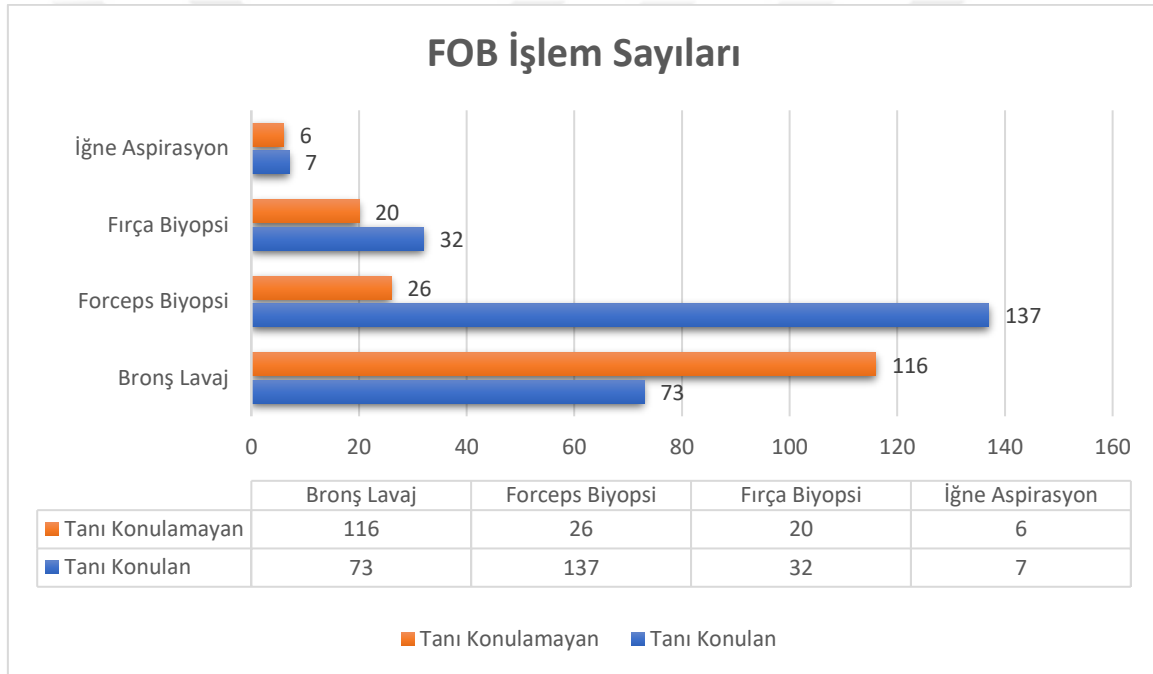
Şekil 6. FOB ile Yapılan İşlem Dağılımı

Tanı koyma yöntemi ile lezyonun Toraks BT’de santral ya da periferik lokalizasyonu birlikte değerlendirildiğinde beklendiği gibi FOB ve EBUS ile daha çok santral lezyonlara tanı koyulduğu görülmektedir. Periferik lezyonlarda ise TTİAB ile daha fazla sayıda tanı konulduğu görülmektedir. (Tablo 23)

Tablo 23. Toraks BT lezyon yerleşimi

Kesin Tanı	Tanı Yöntemi	Lezyon Yerleşimi (Toraks BT)	
		Santral	Periferik
Akciğer Kanseri (n=297)	FOB (n=138)	130 %94.2	8 %5.8
	TTİAB (n=122)	20 %17.7	102 %82.3
	Diğer (n=37)	27 %73	10 %27

Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda FOB işlemlerinin işlem sıklığı ve tanısal değerlerini incelediğimizde en sık kullanılan tanısal yöntem 189 (%82) ile BL'dir. BL ile 73 (%38.6) hastada akciğer kanseri tanısı konuldu. 116 (%61.4) hastaya ise tanı konulamadı. EFB 163 (%70.8) hastada uygulandı. EFB yapılan hastaların 137 (%84)'sine akciğer tanısı konulurken 26 (%16) hastaya tanı konulamadı. BF'yi 52 (%22.6) hastaya uygulanırken, bunların 32 (%61.5)'sinde akciğer kanseri tanısı elde edildi. 20 (%38.5) hastaya ise tanı konulamadı. EBİA 13 (%5.6) kişide uygulandı. 7 (%53.8) hastada akciğer kanseri tanısı konulurken 6 (%46.2) hastaya tanı konulamadı. Bronkoskopi ile yapılan tanısal yöntemler Şekil 7'de görülmektedir.



Şekil 7. FOB ile yapılan tanısal yöntemlerin kanser tanısı konulan ve konulamayan hasta sayıları

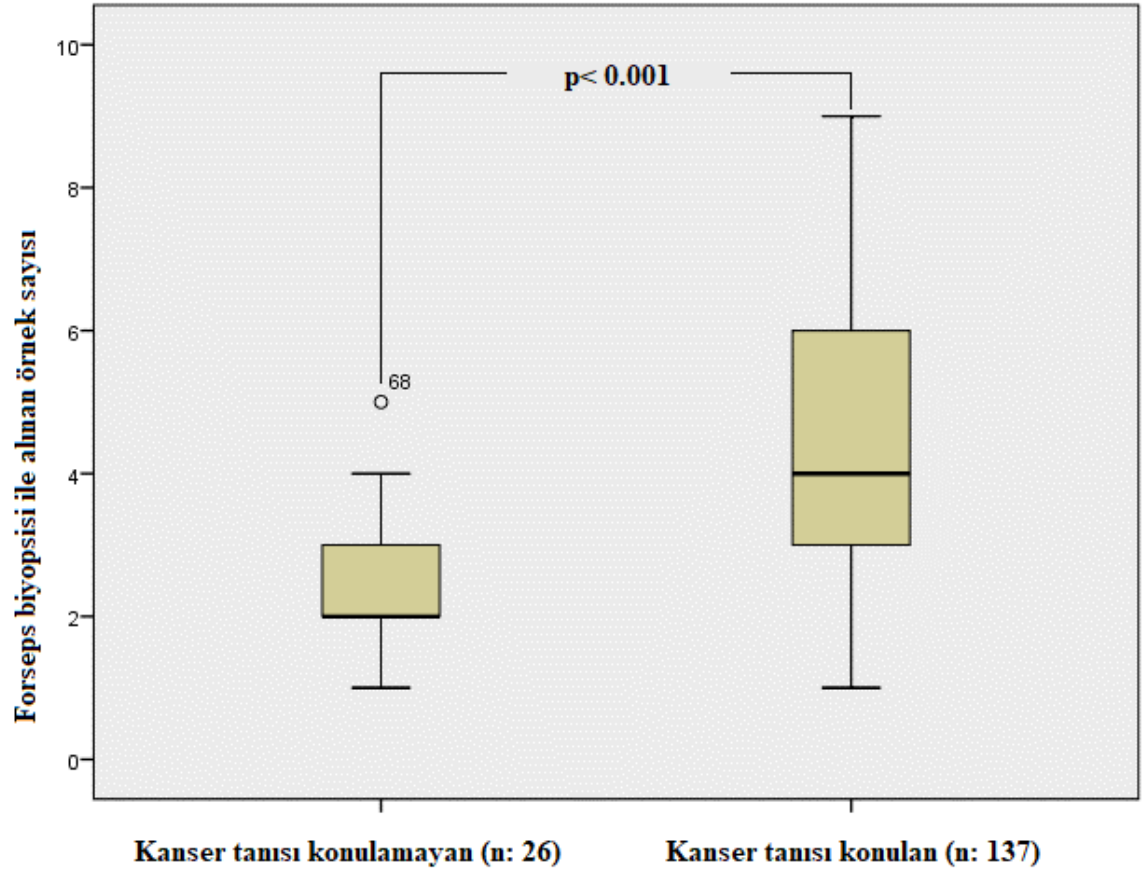
Bronkoskopik işlemlerin tanıyla ilişkin durumlarının analizinde EFB işleminin inspeksiyonla kitle görünümü olan hastalarda daha başarılı olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir. Kitle ve nekroz birlikte tespit edilmiş hastalarda EFB tanıya katkı sağlamakla birlikte anlamlı fark oluşturmadağı tespit edilmiştir. Bu durum nekroz varlığının patolojik tanı sağlayacak kaliteli materyal elde etmeye engel olmasından kaynaklı düşünülmektedir. Ayrıca EFB işlemi radyolojik santral yerleşimli lezyonlarda periferik olanlara nazaran tanı

koydurmada istatistiksel olarak başarılı olduğu tespit edilmiştir. Forseps biyopsi işlemlerinin analizi Tablo 24’de görülmektedir.

Tablo 24. Forseps Biyopsi Analizi

	Tanı Konulan n=137	Tanı Konulamayan n=26	p
Kitle n (%)	51 (%37.2)	2 (%7.7)	0.03
Kitle ve Nekroz n (%)	35 (%25.5)	6 (%23)	0.79
Mukoza Düzensizliği n (%)	51 (%37.2)	11 (%42.3)	0.625
Eritem n (%)	2 (%1.45)	0 (%0)	0.543
Damarlanma Artışı n (%)	11 (%8)	3 (%11.5)	0.558
Ödem n (%)	23 (%16.7)	5 (%19.2)	0.762
Dıştan Bası n (%)	40 (%29.1)	10 (%38.4)	0.348
Bronşlarda Daralma n (%)	21 (%15.3)	4 (%15.3)	0.994
Mukozal Kalınlaşma n (%)	3 (%2.1)	1 (%3.8)	0.592
Toraks BT Yerleşim			
Santral n (%)	130 (%94.9)	13 (%50)	<0.001
Periferik n (%)	7 (%5.1)	13 (%50)	
Biyopsi Sayısı	4.50±1.73	2.26±1.04	<0.001

Biyopsi işlemi sırasında alınan numune sayısı incelendiğinde, EFB ile patolojik doku tanısı elde edilen işlemlerde patolojik doku tanısı elde edilemeyen işlemlere göre daha fazla sayıda olduğu tespit edilmiştir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 8).



Şekil 8. Forseps biyopsi yöntemi ile akciğer kanseri tanısı konulan ve konulamayan hastalardaki alınan örnek sayılarının karşılaştırması

Fırça biyopsi analizinde inspeksiyonda kitle varlığında, BF'nin tanıya katkısının olduğu fakat istatistiksel anlamlı olmadığı saptanmıştır. İnspeksiyon bulgularında dıştan bası saptanmayan ve radyolojik olarak santral yerleşimli lezyonlarda BF tanı koydurmada daha başarılı bulunmuştur. BF işlemlerinin analizi Tablo 25'de görülmektedir.

Tablo 25. Fırça Biyopsi Analizi

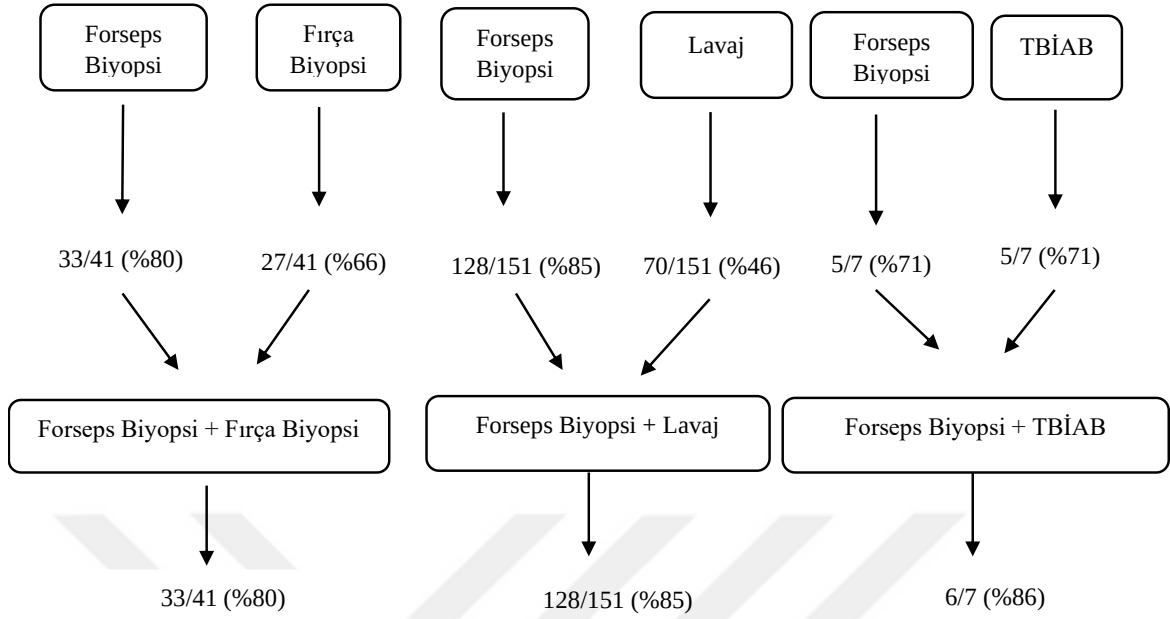
	Tanı Konulan n=32	Tanı Konulamayan n=20	p
Kitle n (%)	12 (%37.5)	3 (%15)	0.081
Kitle ve Nekroz n (%)	5 (%15.62)	3 (%15)	0.952
Mukoza Düzensizliği n (%)	12 (%37.5)	4 (%20)	0.183
Damarlanma Artışı n (%)	2 (%6.25)	2 (%10)	0.622
Ödem n (%)	12 (%37.5)	4 (%20)	0.183
Dıştan Bası n (%)	8 (%25)	11 (%55)	0.029
Bronşlarda Daralma n (%)	7 (%21.8)	5 (%25)	0.795
Mukozal Kalınlaşma n (%)	1 (%3.12)	1 (%5)	0.732
Toraks BT Yerleşim			
Santral n (%)	30 (%93.7)	10 (%50)	0.029
Periferik n (%)	2 (%6.3)	10 (%50)	

Bronkoskopik işlem olarak en fazla sayıda yapılan BL analizinde, radyolojik olarak santral yerleşimli lezyonlarda ve inspeksiyon bulgusu olarak kitle tespit edilen hastalarda başarılı olduğu saptanmıştır. BL işlemlerinin analizi Tablo 26’da görülmektedir.

Tablo 26. Bronş Lavajı Analizi

	Tanı Konulan n=73	Tanı Konulamayan n=116	p
Kitle n (%)	25 (%34.2)	22 (%18.96)	0.02
Kitle ve Nekroz n (%)	18 (%24.6)	20 (%17.24)	0.216
Mukoza Düzensizliği n (%)	28 (%38.3)	33 (%28.4)	0.168
Eritem n (%)	1 (%1.36)	1 (%0.86)	0.745
Damarlanma Artışı n (%)	4 (%5.47)	10 (%8.62)	0.422
Ödem n (%)	12 (%16.43)	25 (%21.5)	0.388
Dıştan Bası n (%)	19 (%26)	37 (%31.8)	0.390
Bronşlarda Daralma n (%)	15 (%20.5)	16 (%13.79)	0.222
Mukozal Kalınlaşma n (%)	1 (%1.36)	3 (%2.58)	0.566
Toraks BT Yerleşim			
Santral	67 (%91.7)	78 (%67.2)	<0.001
Periferik	6 (%8.3)	38 (%32.7)	

Bronkoskopik işlemlerin akciğer kanseri tanı konulmasına katkısı değerlendirildiğinde temel tanısal yöntemin EFB olduğu saptanmıştır. EFB ile birlikte yapılan BL ve BF'nin tanı konulmasında ilave bir katkısının olmadığı görülmüştür (Şekil 9).



Şekil 9. Forseps biyopsisi ile fırça biyopsisinin, forseps biyopsisi ile lavajın ve forseps biyopsisi ile TBİAB'nin akciğer kanseri tanısı koymadaki etkinlikleri

İkeda sınıflamasına göre raporlanan direkt ve indirekt tümör bulgusu olanlarda bronkoskopik işlemlerin tanı başarısı analiz edildi. Direkt ve indirekt tümör bulgusu olanlarda en başarılı yöntem EFB olarak tespit edilmiştir. Tanı başarısı direkt tümör bulgusu olanlarda %86.8, indirekt bulgusu olanlarda %60 olarak bulunmuştur. Direkt ve indirekt tümör bulgularına göre bronkoskopik biyopsi yöntem başarı verileri Tablo 27'de belirtilmiştir.

Tablo 27. Direkt ve İndirekt Tümör Bulgusu Olanlarda Bronkoskopik İşlemlerin Tanı başarısı

Biyopsi İşlemi	Direkt Tümör Bulgusu Olan	İndirekt Tümör Bulgusu Olan
Forseps Biyopsi n (%)	125 (%86.8)	9 (%60)
İğne Aspirasyon n (%)	6 (%85.7)	2 (%33.3)
Fırça Biyopsi n (%)	26 (%68.4)	6 (%42)
Bronş Lavaj n (%)	67 (%48.9)	5 (%15.15)

Çalışmamıza dahil edilen, akciğer kanseri tanısı konulan toplam 297 hastadan 138 (%46.5)'i FOB ile alınan biyopsiler ile patolojik tanı almıştır. Toplam 122 (%41) hastada TTİAB yöntemi ile patolojik doku tanısı elde edilmiştir. TTİAB yöntemi ile tanı almasına rağmen ilk girişimsel yöntem olarak FOB yapılan, sonuç alınmadığı için TTİAB'ye yönlendirilen hasta sayısı 66 (%22.2), FOB yapılmadan direk TTİAB için yönlendirilip tanı konulan hasta sayısı 56 (%18.9) olarak tespit edilmiştir. Sadece FOB ve sadece TTİAB yöntemleri ile tanı alan hastalar etkinlik analizi için karşılaştırıldığında FOB ile tanı konulanlarda ilk başvuru şikayeti öksürük ve hemoptizinin daha fazla saptandığı, TTİAB ile tanı konulanlarda ise herhangi bir şikayeti olmadan rastlantısal olarak tespit edilen hastalar olduğu görülmüştür. Bu durum TTİAB ile tanı konulan lezyonların ağırlıkta periferik yerleşimli olması ve herhangi bir sebepten akciğer görüntülemesi yapılan hastalarda periferik lezyonların daha fazla dikkat çekmesi ile ilişkilendirilmiştir. Sadece FOB ile tanı konulan hastaların sadece TTİAB ile tanı konulan hastalarla kıyaslanması ile bulunan anlamlı bulgular Tablo 28'de görülmektedir.

Tablo 28. FOB ve TTİAB ile Tanı Konulan Hastaların Kıyaslaması

	FOB ile Tanı Alan n=138	TTİAB ile Tanı Alan n=56	p
Öksürük n (%)	52 (%37.6)	12 (%21.4)	0.029
Hemoptizi n (%)	19 (%13.76)	1 (%1.78)	0.013
Rastlantısal n (%)	7 (%5.07)	12 (%21.4)	<0.001
Toraks BT Yerleşim			
Santral n (%)	131 (%94.9)	4 (%7.14)	<0.001
Periferik n (%)	7 (%5.1)	52 (%92.86)	

Sadece FOB yapılan 138 hasta ile önce FOB yapıp kanser tanısı konulamayan ve TTİAB ile tanı konulan 66 hastanın özellikleri kıyaslandığı FOB ile tanı konulanlarda inspeksiyon bulguları olan kitle, kitle ve nekroz ve mukoza düzensizliği varlığının anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 29).

Tablo 29. FOB ile tanı konulan ve konulamayan hastaların inspeksiyon bulguları

İnspeksiyon Bulgusu	FOB ile Tanı Konulan n=138	FOB ile Tanı Konulamayan n=66	p
Kitle n (%)	52 (%37.6)	1 (%1.51)	<0.001
Kitle ve Nekroz n (%)	34 (%24.6)	5 (%7.57)	0.004
Mukoza Düzensizliği n (%)	51 (%36.9)	14 (%21.2)	0.028
Eritem n (%)	2 (%1.44)	0 (%0)	0.329
Damarlanma Artışı n (%)	11 (%7.97)	3 (%4.54)	0.379
Ödem n (%)	26 (%18.8)	8 (%12.12)	0.228
Dıştan Bası n (%)	39 (%28.2)	18 (%27.2)	0.883
Bronşlarda Daralma n (%)	21 (%15.21)	12 (%18.18)	0.591
Mukozal Kalınlaşma n (%)	3 (%2.17)	2 (%3.03)	0.699

Akciğer kanseri tipleri ile tanı koyma yöntemi arasında anlamlı istatistiksel durum saptanmıştır. FOB'un genellikle santral yerleşimli, TTİAB'ın ise genellikle periferik yerleşimi olan tümör türlerine tanı koymada daha başarılı olması ile klasik bilgilerimiz uyumludur. Patolojik sonuç ile FOB ve TTİAB kıyaslaması Tablo 30'da görülmektedir.

Tablo 30. FOB ve TTİAB ile Patolojik Sonuç Analizi

Patolojik Sonuç	FOB n=138	TTİAB n=66
Skvamöz hücreli kanser n (%)	73 (%52.9)	20 (%30.3)
Adenokanser n (%)	33 (%23.9)	35 (%53)
KHAK n (%)	29 (%21)	4 (%6.06)
Büyük hücreli kanser n (%)	0 (%0)	3 (%4.54)
Sarkomatoid n (%)	1 (%0.72)	2 (%3.03)
Karsinoid n (%)	2 (%1.44)	1 (%1.51)
Büyük hücreli nöroendokrin n (%)	0 (%0)	1 (%1.51)
p<0.05		

Hastaların kliniğimize başvurduğu gün ile patolojik tanı raporlandığı gün arasında geçen süre hesaplanıp analiz edildiğinde FOB ile daha kısa sürelerde tanı konulduğu bulunmuştur. Tanı gün süresi ve tanısal işlem arası analizi içeren Tablo 31’de görülmektedir.

Tablo 31. Tanı Gün Süresi ve Tanısal Yöntem Analizi

	FOB (n=138)	TTİAB (n=56)	FOB + TTİAB (n=66)	p
Tanı Gün	12,73±6,69	17,76±10,53	30,37±17,38	<0.001

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada iki yıllık bir periyotta akciğer kanseri tanısı konulan 297 hasta incelenmiş olup, patolojik tanı elde edilen tanısal yöntem başta olmak üzere verilerimiz analiz edilmiştir. Yapılan benzer çalışmalarda genellikle FOB ile akciğer kanseri tanısı konulan hastalar değerlendirilmiş olup bizim çalışmamızda FOB dışı yöntemler de dahil edilmiştir. Çalışmamız bu yönüyle ve hasta sayısı itibariyle diğer çalışmalardan ayrılmaktadır(65–67).

Çalışmaya alınan hastalardan 279 (%93.9)'u erkek, 18 (%6.1)'i kadındır. Goksel ve ark.'nın yaptığı çalışmada akciğer kanseri tanılı hastaların %90.4'ü erkek, %9.6'sı kadın olarak bulunmuştur (68). Sulu ve ark.'nın çalışmasında hastaların %88.2'si erkek, %11.8'i kadın olarak bulunmuştur (69). Gönlügür ve ark.'nın 121 akciğer kanseri tanısı alan hastayı kapsayan, konvansiyonel bronkoskopik yöntemlerin değerlendirildiği çalışmada hastaların % 93'ü erkek, %7'si kadın olarak bildirilmiştir (67). Marım ve ark.'nın 681 akciğer kanseri hastanın dahil edildiği çalışmasında hastaların % 90.9'u erkek, %9.1'i kadın olduğu bildirilmiştir (70). Bizim çalışmamızda da benzer olarak erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından fazladır. Erkeklerde sigara kullanım oranının daha yüksek olması ve mesleksen maruziyetin daha fazla olması sebebiyle riskin daha fazla olduğu söylenebilir. Hastalarımızın genel yaş ortalaması 65.9 ± 8.9 yıldır. Gönlügür ve ark.'nın çalışmasında hastaların yaş ortalaması 65±9 (44-85 arasında) yıl olarak tespit edilmiştir ve çalışmamızla benzerdir (67). Hastalarımızın çoğunluğunun ilçede (%60.4) yaşadığı tespit edilmiştir. Hastalarımızın meslek dağılımları incelendiğinde çoğunluğunun emekli (%75.1) olduğu belirlenmiştir. Hastaların çoğunluğunun sosyal güvence ve hastaneye erişim konusunda sorun yaşamadığı düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların sigara içme durumu değerlendirildiğinde %39.1'u aktif içici, %57.5'si bırakmış, %3.4'ü hiç içmemiş olarak kaydedilmiştir. Sigara

içenlerde tüketilen sigara miktarı ortalama 43 ± 19 (Min.10-Max.150) paket yıldır. Akciğer kanseri tanısı konulan hastalarımızın %96.6'sinin sigara öyküsüne sahip olduğu saptanmıştır. Akciğer kanseri olan hastalarda sigara maruziyeti, Gönllügür ve ark.'nın çalışmasında %88.2 olarak, Göksel ve ark.'nın çalışmasında %77.9'un aktif içici ve %10.8'in bırakmış olarak bildirilmiştir (67,68). Bizim çalışmamızda sigara maruziyet oranının diğer çalışmalara göre yüksek olduğu görölmektedir. Sigara akciğer kanseri gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Akciğer kanseri tanısı konulan kişilerin %90'ından fazlasında sigara öyküsü bulunmaktadır (7). Literatür verileri ile çalışmamızın verileri uyumlu görölmektedir. Akciğer kanseri riski hem günde içilen sigara sayısı hem de yaşam boyu sigara içme süresi ile artar. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme olasılığını etkileyebilecek diğer faktörler arasında sigaraya başlama yaşı, soluma derecesi, sigaraların katran ve nikotin içeriği ve filtresiz sigara kullanımı yer almaktadır (9).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların en sık ek hastalıkları sırasıyla hipertansiyon (%31.6), koroner arter hastalığı (%26.9), benign prostat hiperplazisi (%16.5), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) (%10.8) olarak tespit edilmiştir. Marım ve ark.'nın çalışmasında akciğer kanserli hastalara en sık eşlik eden hastalığın KOA (%13.3) olduğu tespit edilmiş, benzer şekilde Gönllügür ve ark. da akciğer kanseri hastalarına %40.6 oranında KOA'nın eşlik ettiğini bildirmişlerdir (70,67).

Hastalarımızın başvuru anında mevcut şikayetleri incelendiğinde en sık semptomların nefes darlığı (%40.1), göğüs ağrısı (%39.4), öksürük (%33), hemoptizi (%8.4) ve kilo kaybı (%7.4) olduğu görölmektedir. Herhangi bir solunumsal yakınması olmamakla birlikte farklı amaçlarla yapılan akciğer görüntülemelerinde lezyon tespit edilen ve kliniğimize yönlendirilen hastalar (%9.8) rastlantısal olarak kaydedilmiştir. Bircan ve ark.'nın yaptığı çalışmada başvuru sırasında tespit edilen semptomlar öksürük (%81.6), kilo kaybı (67.8), nefes darlığı (%47.1), göğüs ağrısı (%36.8) ve hemoptizi (%33.3) şeklindedir (66). Hastalarımızın ilk başvuru şikayetleri literatür ve ölkemizde yapılan çalışmalara uyum göstermektedir. Öksürük ve nefes darlığı tek başına malignite düşündürmek için yeterli olmasa da akciğer kanseri hastalarının çoğunluğunda görölen semptomlardır. Hemoptizi sıklıkla akciğer kanseri, TB ve pnömoni tanısı konulan hastalarda mevcuttur. Çalışmamızda hemoptizi şikayeti olanlarda FOB yöntemi tanı koymada FOB dışı yöntemlere göre istatistiksel anlamlı üstün bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada hemoptizisi olan, 40 yaş üzerinde ve akciğer grafisi normal kişilerde FOB ve Toraks BT ile ileri işlem yapıldığında

akciğer kanseri tanısı konulma oranı % 3-5 civarında bulunmuştur (71). Sigara içen ve hemoptizisi olan hastalarda ileri tetkikler gerekebilmektedir. İştahsızlık ve kilo kaybı en az tespit edilen başvuru şikayetlerindendir.

Akciğer kanseri tanısı koyduğumuz 297 hastanın Toraks BT görüntülemesi mevcut olup hastalarda kitle boyut ortalaması 51.6 ± 22.9 mm'dir. Kitlelerin %59.6'sı santral, %40.4'ü periferik yerleşimlidir. Marım ve ark.'nın çalışmasında kitle boyutlarının ortalaması 56.7 ± 25.9 mm ve kitlelerin % 73.3'ü santral, %26.7'si periferik yerleşimli olduğu saptanmıştır (70). Çalışmamızda da santral yerleşimli kitle sayısı ve kitle boyut ortalaması benzer çalışmalarla uyumlu görünmektedir. Sigara ilişkili akciğer kanserleri daha çok santral yerleşimlidir. Skuamöz hücreli akciğer kanseri ve KHAK'ın daha çok santral yerleşimli, adenokanserin ise daha çok periferik yerleşimli olduğu bilinmektedir (23). Santral yerleşimli kitleler daha erken dönemde semptom vermektedir fakat şikayetler çoğunlukla sigara ilişkili olarak değerlendirilip önemslenmemektedir. Klinisyene başvuru gecikmektedir. Periferik yerleşimli lezyonlar ise büyük boyutlara ulaştıktan sonra semptomatik hale gelmektedir. Tesadüfen yakalanma durumu dışında genellikle büyük boyutlarda tespit edilmektedir. Kitle boyutu evreleme esnasında T faktörünü etkileyip tanı anında evrenin daha ileri olması demektir. Çalışmamızda lezyonların Toraks BT ile değerlendirilen anatomik lokalizasyonlarına bakıldığında lezyonların çoğunluğu sağ üst lob (%38) yerleşimlidir. Sonra sırasıyla sol üst lob (%26.5), sağ alt lob (%14.81) ve sol alt lob (%14.4) olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde Marım ve ark.'nın çalışmasında sağ üst lob (%32.2), sonra sırasıyla sol üst lob (%20.6), sağ alt lob (%17.4) ve sol alt lob (%14.1) yerleşimi görülmektedir (70). Bircan ve ark.'nın çalışmasında çalışmamız ile uyumlu şekilde lezyonlar ağırlıkta üst lob yerleşimli tespit edilmiştir (66).

Çalışmamızda en sık görülen kanser türü adenokanser (%41.4) olarak bulunmuştur. İkinci ve üçüncü sıklıkta skuamöz hücreli kanser (%38.7) ve küçük hücreli akciğer kanseri (%15.2) bulunmuştur. Diğer akciğer kanseri histolojik tipleri büyük hücreli kanser, sarkomatoid kanser, karsinoid tümör eşit sayıda (%1.3) olarak tespit edilmiştir. Büyük hücreli nöroendokrin tümör %0.7 ile en az görülen tür tespit edilmiştir. Yakın zamana kadar ülkemizde yapılan çalışmalarda adenokanser sıklığının arttığı tespit edilmekle birlikte skuamöz hücreli karsinom en sık görülen kanser türü olarak bildirilmektedir. Goksel ve ark.'nın 1994-1998 yıllarını kapsayan, Türkiye'de 11 849 akciğer kanseri hastasının değerlendirildiği, en büyük hasta serisiyle yapılmış olan bir çalışmada en sık histopatolojik

tip skuamöz hücreli akciğer kanseri (%45.4) olarak bildirilmiştir ve bunu KHAK (%20.5) ve adenokanser (%20.2) izlemektedir (68). Sağlık Bakanlığının 2021’de yayınladığı güncel Türkiye kanser istatistikleri analizine göre akciğer kanserlerinin %79.6’sı KHDAK olarak tespit edilmiştir. KHDAK kendi içinde histolojik dağılımı ise %47.7’si adenokanser, %36.8’i yassı hücreli, %13.7’si sınıflandırılmamış, %1.9’u büyük hücreli kanserdir (32). Çalışmamızda da görüldüğü üzere ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde en sık alt tip adenokanser olarak görülmektedir. Akciğer kanseri epidemiyolojisinde son 20 yıl içinde belirgin değişiklik tümör tipi sıklığında gözlenmiştir. Adenokanser oranlarındaki artış “light” olarak adlandırılan düşük katranlı filtreli sigaraların daha fazla içe çekilmesi sonucu distal uçlara kadar ulaşmasının sebep olabileceği düşünülmektedir (72). Ayrıca teknolojik ilerlemelere paralel ülkemizde çekilen Toraks BT sayısının yıllar içinde artması, tanısal işlemlerdeki gelişmelerle birlikte periferik ve küçük boyutlu lezyonlara tanı konulmasına ve kadınlarda da akciğer kanseri görülme sıklığının artmasına bağlanabilir.

Hastalarımızın patolojik doku tiplerine göre PET-BT SUVmax değerlerine göre yapılan analizde skuamöz hücreli kanserli olguların SUVmax değeri diğerlerine göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Literatüre bakıldığında tutulumun yoğunluğundan ziyade SUVmax ile sağkalım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların daha ön planda olduğu görülmektedir. Yanık ve ark.’nın çalışmasında patolojik doku tanısı ile olguların SUVmax değeri arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır (73). Bizim çalışmamızda olduğu gibi skuamöz hücreli kanserin SUVmax değerini anlamlı yüksek bulan çalışmalarda mevcuttur (74). Dooms ve ark.’nın çalışmasında KHDAK’lerde adenokanserli olguların SUVmax değeri diğer türlere göre daha düşük bulunmakla birlikte istatistiksel anlam saptanmamıştır (75).

Çalışmamızda akciğer kanseri tanısı konulan hastalarımızın tamamının evrelemesi 8. TNM evrelemesine göre yapılmış olup, hastalarımızın %54.2’sinin Evre 4 olduğu görülmüştür. Marım ve ark.’nın çalışmasında %51.2 hastanın Evre 4 olduğu tespit edilmiştir (70). Goksel ve ark.’nın çalışmasında ise KHAK hastalarının % 62.7’sinin, KHDAK hastalarının %40.4’ünün metastatik evrede tanı konulduğu tespit edilmiştir (70). Ülkemiz dışından da Dillman ve ark. yaptığı çalışmada akciğer kanseri hastalarının %43.1’nin metastatik evrede olduğu bildirilmektedir (76). Çalışmamız da literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak akciğer kanseri tanısı konulan hastaların büyük çoğunluğunun yaygın ve metastatik evrede tanı aldığını doğrulamaktadır. Çalışmamızda Evre 1

hastalarımızın oranı %6.1 olarak tespit edilmiştir. Dillman ve ark.'nın çalışmasında tanı anında lokal tutulum olan hastalarının oranı %31.6 olarak bildirilmiştir (76). Hastaların tanı anında ileri evre olmalarının sebeplerinden birisi başvurmakta gecikmelerinin yanı sıra, tanısız işlemlerde yaşanabilecek gecikmeler olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda kliniğimize ilk başvurudan patolojik doku tanısının raporlandığı gün arasında geçen süre tanısız yöntemle göre farklılık arz etmektedir. Hastalarımızın genel tanı alma süre ortalamaları 19.3 ± 13.8 gün olarak bulunmuştur. Sadece FOB yöntemi ile ortalama tanı süresi 12.7 ± 6.6 gün olarak bulunmuştur. Özlü ve ark. 226 hastayı kapsayan çalışmalarında ilk başvuru ile doku tanı arası geçen süre ortalama olarak 14.1 ± 20.6 gün olarak bulunmuştur (77). Marım ve ark. çalışmalarında 681 hastada doku tanı için geçen süreyi 27.6 ± 29.1 gün olarak tespit edilmiştir (70). Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışma sonucumuzun benzer olduğu görülmektedir. Hastalarımızdan önce FOB daha sonra TTİAB yapılanlarda ortalama tanı süresi 30.37 ± 17.38 gün olarak tespit edilmiştir. TTİAB ile daha uzun sürede işlemlerin sonuçlandırılması hastaların bir kısmına önce FOB yapıp sonra TTİAB için yönlendirilmesi, TTİAB işlemlerini gerçekleştiren Girişimsel Radyoloji Kliniği işleyişi gereği en erken randevunun bile zaman almasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların %49.1'i 2020 yılında akciğer kanseri tanısı konulan hastalardır. Ülkemizde 2020 yılı mart ayından itibaren COVID-19 pandemisi sebebiyle birçok hastanın takiplerinin geciktiği, salgın sebebiyle birçok işlemin ertelenmek zorunda kaldığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda patolojik doku tanısı elde edilen tanısız yöntemler sıklık sırası ile şöyledir: FOB (%46.5), TTİAB (%41.1), EBUS (%8.1), metastaz biyopsi (%2.3), rezeksiyon (%2). Akciğer kanseri tanısı koyduğumuz 297 hastanın patolojik doku tanısı elde edilen yöntemleri değerlendirdiğimizde çalışma verilerimizi iki grupta incelemek mümkündür. Birinci grupta sadece bir tanısız yöntem kullanılarak tanı koyduğumuz yani hastaya tek çeşit tanısız işlem planlanmış ve bu yöntemden patolojik doku sonucu elde edilmiştir. Tek başına bir yöntem ile tanı konulan hastalarımızın oranı FOB yöntemiyle %46.5, TTİAB yöntemiyle %18.9, metastaz biyopsi yöntemiyle %2.4, EBUS yöntemiyle %1.3'tür. Çalışma verilerimizi tasnif ettiğimiz ikinci grup ise hastaya öncelikle FOB işlemi yapılmış fakat patolojik doku tanısı elde edilememiş, ikinci bir girişimsel işlem yapılarak doku tanısı elde edilmiş gruptur. İkinci grupta yer alan hastalarımızın verileri ise şöyledir; FOB ve TTİAB yapılarak tanı konulan hastalarımızın oranı %22.2, FOB ve EBUS yapılarak tanı konulan hastalarımızın

oranı %6.73, FOB ve kitle rezeksiyonu yapılarak tanı konulan hastalarımızın oranı %2.02 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç itibariyle toplam 230 defa yapılan FOB işlemi en fazla kullandığımız yöntemdir. Yapılan çalışmalara bakıldığında zaman Tomruk ve ark.'nın akciğer kanseri tanısı konulan 210 hastanın verilerini incelediği retrospektif çalışmasında hastaların %69'unun FOB ile, %17.6'sının TTİAB yöntemi ile ve %3.8'inin ise periferik lenfadenopati biyopsisi ile tanı aldığı görülmektedir (78). Ülkemizde yapılan 893 akciğer kanseri tanılı hastanın dahil edildiği başka bir retrospektif çalışmada FOB yöntemi ile tanı alan hastaların oranı %57.4, TTİAB yöntemi ile tanı alan hastaların oranı %21.5, plevra biyopsi yöntemi ile tanı alan hastaların oranı %5.6 olarak bulunmuştur (79). Bircan ve ark.'nın 87 hastayı kapsayan retrospektif çalışmasında %65.5 hastanın FOB ile, %27.5 hastanın TTİAB ile, %12.64 hastanın balgam sitolojisi ile tanı aldığı görülmektedir (66). Hacettepe üniversitesinde yapılan 1972-2002 yılları arasında akciğer kanseri tanısı konulan 1834 hastayı kapsayan çalışmada patolojik tanı elde edilen yöntemler incelenmiştir. Çalışma verileri üç ayrı dekat olarak ele alınmış ve 1972-1982 yılları arasında bütün hastalara akciğer kanseri tanısının FOB yöntemiyle konulduğu görülmüştür. 1992-2002 yılları arasında ise hastaların yarısından azının FOB yöntemiyle tanı aldığı görülmüştür (80). Çalışmamız verilerinde de görüldüğü üzere FOB halen en çok kullanılan ve en başarılı yöntem olarak görülmekle birlikte geçen yıllar içinde gelişen teknoloji ile birlikte EBUS ve TTİAB'nin önemi giderek artmaktadır. Bu durum çalışmamızda en sık saptanan kanser tipi olarak adenokanser gibi periferik yerleşimli kanser tiplerinin artmasıyla da ilişkilidir.

Çalışmamızda bronkoskopi raporlarında kaydedilen lezyon yerlerine bakıldığında sağ üst lob yerleşik lezyon oranı %21.9, sol üst lob yerleşik %17.8, sol alt lob yerleşik %8.4, sağ alt lob yerleşik %8.1 olarak kaydedildi. Bu oranlar tanısal işlem öncesi çekilen Toraks BT anatomik lokalizasyonları ile uyumlu görünmektedir. Tanısal işlem öncesi Toraks BT en önemli yol gösterici yöntem olarak görülmektedir. Çalışmamızda santral yerleşimli lezyonlarda FOB'un tanısal başarısı %94.9, TTİAB'nin ise %7.14 olarak tespit edilmiştir. Periferik yerleşimli lezyonlarda FOB'un tanı başarısı %5.1 ve TTİAB'nin ise %92.8 olarak tespit edildi. Santral yerleşimli lezyonlarda FOB istatistiksel olarak TTİAB'ye anlamlı üstün bulunmuştur ($p<0.001$).

FOB ile elde edilen inspeksiyon bulguları İkeda sınıflamasına göre direkt ve indirekt bulgular olarak analiz edilmiştir. Çalışmamızda saptanan direkt bulgular sıklık sırasına göre

%22.6 oranında mukoza düzensizliği, %17.8 oranında kitle, %13.8 oranında kitle ve nekroz olarak tespit edilmiştir. İndirekt bulgular ise sıklık sırasına göre %21.2 dıştan bası, %13.1 ödem, %11.8 bronşlarda daralma olarak saptanmıştır. Marım ve ark.'nın çalışmasında akciğer kanseri tanısı alan hastaların %17.5'inde hiç FOB bulgusu görülmezken, %70.2'side FOB'da inspeksiyonla direkt bulgular görülmüştür. Aynı çalışmada hastalarda en sık direkt FOB bulgusu %55.3'ünde kitle görüntüsü olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada %12.3 hastada da sadece indirekt bulgular görülmüş olup, en sık görülen indirekt FOB bulgusu %5.1 dıştan basıydı (70). Alpar ve ark.'nın 493 akciğer kanseri hastası ile yaptıkları çalışmada, hastaların %10'unda FOB bulgusuna rastlanmazken, %70.4 hastada direkt bulgular, %19.7 hastada ise indirekt bulgular gözlenmiştir (81). Çalışmamızda elde edilen FOB direkt bulgularının genel sıklığı %60 oranında tespit edilmiştir. İndirekt bulgu oranımız ise %48.5 idi. Ülkemizde yapılan çalışmalara göre çalışmamızda tespit edilen direkt tümör bulguları kitle, kitle ve nekroz daha az oranlardadır. Bu durum çalışmamızda periferik yerleşimli lezyon sayısı daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. FOB uygulanan hastalarımızın %82.2'sine BL, %70.9'una EFB, %22.6'sına BF, %5.7'sine EBİA uygulandığı tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada hastaların %6.3'üne EBİA, %12.5'ine BF, %61.7'sine EFB, %78.5'ine BL yapılmıştır (79). Akciğer kanserinde bronkoskopik yöntemlerin tanısal değerinin analiz edildiği 460 hastanın dahil olduğu Yurdakul ve ark.'nın çalışmasında olguların %82.3'üne BL, %55.8'ine EFB, %47.7'sine EBİA yapıldığı belirlenmiştir (82). Çalışmamızda diğer çalışma verileri ile uyumlu olarak FOB ile en çok yapılan işlemin BL olduğu görülmektedir. BL işlemi örnek almanın en basit ve en az travmatik yoludur.

Çalışmamızda uygulanan FOB tanı yöntemlerinin tanısal değerleri EFB için %84, BL için %38.6, BF için %61.5, EBİA için %53.8 olarak saptanmıştır. Kitle bulgusu saptanan hastalarda EFB diğer bronkoskopik yöntemlere göre istatistiksel olarak daha başarılı bulunmuştur ($p=0,03$). Yapılan diğer çalışmalara bakıldığında Yurdakul ve ark.'nın çalışmasında tanısal değerler sırasıyla EFB %74.4, BL %26.3, BF %46.8, EBİA %56.4 olarak saptanmış ve EFB diğer yöntemlere göre istatistiksel daha başarılı bulunmuştur (82). Gönlügür ve ark.'nın çalışmalarında tanısal başarı oranları sırasıyla EFB %83, BL %25, BF %72 bulunmuştur (67). Çalışmamızda da benzer çalışmalarla uyumlu veriler elde edilmiştir.

Bronş lavajı işleminin tanıya anlamlı katkısının olmadığını (83) ifade eden yayınlar olmakla birlikte, bunun tersini bildiren yayınlar da bulunmaktadır (84). Çalışmamızda

BL'nin tanıya anlamlı katkısı saptanmamıştır, malign sitolojinin tespit edildiği az sayıda hastada da tümör tiplendirmesi yapılamamıştır. Yeterli örnek alınmaması ve patologların özellikle sitolojik örnekler konusundaki deneyimsizliği bu oranın düşmesine katkı sağlayabilecek nedenlerdendir. Bazı araştırmacılar daha fazla sitolojik materyal elde edebilmek için BL işleminin EFB ve BF işleminden önce yapılmasını önermektedir (83). BL alınma sıralaması ile ilgili 230 olguyu kapsayan çok merkezli bir çalışmada, direkt tümör bulgusu olanlarda BL işleminin EFB veya BF öncesinde veya sonrasında yapılmasının sitolojik tanıda anlamlı bir fark oluşturmadığı gözlenmiştir (84).

Endobronşial forseps biyopsi FOB ile yapılan örnekleme prosedürleri içerisinde en yüksek tanı oranına sahip işlemdir. Tanı değeri bronkoskopistin tecrübesine, biyopsi pensinin keskinliğine, forseps kapatılırken uygulanan basınca ve alınan numune sayısına bağlı olarak verimliliği değişmektedir. Endobronşial lezyon varlığında 3-6 arası biyopsi alınması önerilmektedir (85). İngiliz Toraks Derneği'nin Tanısal Fleksibl Bronkoskopi Rehberi'nde ise akciğer kanseri şüphesi olan olgularda en az beş biyopsi alınması önerilmektedir (86). Çalışmamızda olgu başına ortalama 4.5 biyopsi alındığı görülmektedir. Biyopsi sayısı kadar, numunelerin boyut ve görünümü, ezilme olup olmaması gibi özelliklerin de önemli olduğu bilinmektedir. EFB direkt tümör bulgusu olanlarda daha başarılıdır. Çalışmamızda İkeda sınıflamasına göre direkt bulgusu olanlarda EFB'nin tanısal başarı oranı %86.8 olarak tespit edilmiştir. Araştırmalarda direkt bulgusu olanlarda EFB'nin tanısal başarı oranı %32-93 arasında değiştiği bulunmuştur (84). Bulgularımız literatür verileri ile uyumludur. Türkiye'de yapılmış çalışmalara bakılacak olursa EFB'nin tanı değeri %54-90 arasında değişmektedir (67,82,83).

Fırça biyopsi EFB'den sonra tanı oranı en yüksek prosedürdür (84). Tanısal başarıları %40-93 arasında değişmektedir (56). Çalışmamızda BF'nin tanısal başarı oranı %61.5 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız literatür ve ülkemiz çalışmaları ile uyumlu görülmektedir. Çalışmamızda direkt bulguların saptandığı hastalarda tanısal başarı oranı daha yüksek olup %68.4'tür.

Endobronşial iğne aspirasyon biyopsi trakea ve bronşlara dıştan bası belirtileri, karina genişlemesi ve submukozal tutulum saptanması gibi durumlarda kullanılabilen bir tekniktir. Diğer yöntemlerle tanı konulamayan veya kanama riski yüksek hastalarda kullanılabilmektedir (87). Yapılan çalışmalarda EBİA'nın tanısal verimliliği %45-94

olarak saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda EBİA'nın tanısal oranı %53.8 olarak saptanmıştır.

Bronkoskopik olarak örnek alınırken aynı olguda farklı tekniklerin kombine edilmesinin tanı oranını artırdığı bilinmektedir (83). Bununla beraber hangi prosedürleri kombine etmenin en uygun sonucu vereceği tartışmalıdır. Farklı tekniklerin farklı kombinasyonları kullanılarak birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda en dikkat çekici olanı EFB ve EBİA biyopsi kombinasyonudur. Bu kombinasyonda tanısal başarı oranı %97'lere kadar varmaktadır (88). Çalışmamızda en yüksek tanısal verimlilik elde edilen kombinasyon EFB + EBİA olup oran %86 olarak bulunmuştur. EFB+ EBİA kombinasyonunun EFB + BF ve EFB + BL'ye göre daha yüksek tanısal orana sahip olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlamadığı tespit edilmiştir. Çalışmalarda araştırılan bir diğer kombinasyon EFB + BL'dir. Bizim çalışmamızda EFB + BL tanısal başarı oranı %85 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda BL ve EFB'yi birlikte kullanmanın ilave bir katkısının olmadığı görülmüştür. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalardan Uslu ve ark.'nın çalışmasında oranlar EFB + BL için %91.1, EFB + BF için %92.8 olarak bulunmuştur. Uslu ve ark. forseps biyopsilerin yanlış kullanımı sonucu oluşan ezilme artefaktları sebebiyle sitolojik numunelerle tanısal işlemin desteklenmesi gerektiğini savunmaktadır (88). Ancak BF veya BL ilave edilerek gönderilecek sitolojik numunenin yalnızca %2.9 oranında tanı koyduğunu dolayısıyla efektif olmadığını tespit eden çalışmalar da bulunmaktadır (83,89). Literatürde BL'nin ek katkısını araştıran birçok çalışma olmakla birlikte net bir sonuç yoktur. Özellikle patoloğların sitolojik numunelerle ilgili deneyimi ve yetersiz numune gönderimi çalışmalarda farklı sonuçlara sebep olmaktadır. Bizim çalışmamızda ilave katkı sağlayan yöntem EBİA olarak tespit edilmiş fakat istatistiksel anlamı saptanmamıştır. BL'nin ilave katkısı olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda Ikeda sınıflamasına göre indirekt FOB bulguları olan hastalarımıza yaptığımız en sık tanısal işlem BL'dir. BL'yi sırasıyla EFB ve BF izlemektedir. İndirekt bulguları olan hastalarda en başarılı tanısal yöntem %60 EFB olup onu %42 BF takip etmektedir. BL'nin indirekt bulguları olan hastalarda tanısal başarı oranı %15.15'tir. İndirekt bulguları olan hastalarda hangi tanısal yöntemin daha başarılı olduğu tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar forseps ile kör biyopsi yapmanın (86,88), bazı araştırmacılar ise bronş lavajı almanın daha üstün olduğunu savunmaktadır (82). Bizim çalışmamızda en başarılı yöntem EFB olarak tespit edilmiştir.

Bronkoskopik olarak her tekniğin kendine özgü avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Birden fazla tekniğin birlikte kullanılması akciğer kanseri tanı oranını artırmaktadır. Hangi tekniklerin birlikte kullanılacağı bronkoskopistin ve patoloğun tecrübesine, eldeki imkanlara göre değişmektedir. Optimal başarı için eldeki verilerin incelenmesi lezyona uygun kombinasyonla biyopsi alınması önerilmektedir.

Akciğer kanseri tanısı koymada en başarılı yöntem FOB olup bronkoskopik biyopsi yöntemlerinin verimliliği üzerine çalışmalar sürmektedir. Yapılacak farklı çalışmalar neticesinde tanısal yöntemlerden en fazla yararlanma şansı olan hastaları seçme stratejileri çok daha iyi oluşturulabilecektir.

6.SONUÇLAR

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine çeşitli semptomlar ile iki yıl süresince başvurmuş ve akciğer kanseri tanısı konulan 279'u erkek (%93.9), 18'i kadın (%6.1) toplam 297 hastanın retrospektif olarak planladığımız, tanısal işlem analizini içeren çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre;

- Akciğer kanseri erkeklerde daha fazla görülmektedir.
- Akciğer kanserinin risk faktörleri arasında en iyi bilineni sigara kullanımıdır, çalışmamızda akciğer kanseri tanısı konulan hastaların %96.7'si sigara öyküsüne sahiptir.
- Katılımcılarda tespit edebildiğimiz en sık ek hastalık %31.6 ile hipertansiyon olup onu %26.9 ile koroner arter hastalıkları takip etmektedir. Hastalarımızda %10.8 oranında KOAH olduğu tespit edilmiştir.
- Hastaların en sık başvuru şikayetleri nefes darlığı, göğüs ağrısı ve öksürük olarak tespit edilmiştir.
- Radyolojik görüntüleme yöntemi olarak hastalarımızın tamamı Toraks BT ile değerlendirilmiştir. Toraks BT'de tespit edilen lezyonların anatomik bölgeleri ile FOB esnasında tespit edilen lezyonların yerleri örtüşmektedir. Tanısal işlemlerden önce Toraks BT yararlı bir yol göstericidir.
- Toraks BT ile değerlendirilen kitlelerin anatomik lokalizasyonlarına bakıldığında %59.6'sı santral, %40.4'ü periferik yerleşimlidir. Kitlelerin çoğunluğu üst lob yerleşimlidir. Sağ üst lob (%38), sol üst lob (%26.5) olarak bulunmuştur.

- Hastaların 161(%54.2)'inin tanı anında Evre 4 olduğu tespit edilmiştir.
- Hastalarımızın genel tanı alma süre ortalamaları 19.34 ± 13.8 gün olarak bulunmuştur. Sadece FOB yapılarak tanı alan hastalar için süre ortalaması 12.73 ± 6.69 gündür. Önce FOB yapıp patolojik doku tanısı elde edilemediği için TTİAB yapılan hastalar için ortalama tanı alma süresi 30.37 ± 17.38 gün bulunmuştur.
- Akciğer kanseri tanısı koyduğumuz hastaların histopatolojik alt tipleri sırasıyla 123 (%41.4) adenokanser, 115 (%38.7) skuamöz hücreli kanser, 45 (%15.2) küçük hücreli akciğer kanseri olarak bulunmuştur. Diğer akciğer kanseri histolojik tiplerinde büyük hücreli kanser, sarkomatoid kanser, karsinoid tümör eşit sayıda ve 4 (%1.3) olarak tespit edilmiştir. En az sayıda büyük hücreli nöroendokrin türü 2 (%0.7) olarak tespit edilmiştir. Bölgemizde en sık görülen akciğer kanser türü adenokanserdir.
- Skuamöz hücreli ve küçük hücreli kanserin daha çok santral yerleşimli olduğu, adenokanserin ise daha çok periferik yerleşim gösterdiği tespit edilmiştir.
- Akciğer kanseri tanısında en sık uyguladığımız ve tanısal başarı oranı en yüksek yöntem FOB'dur. Genel patolojik doku tanısı koyma oranları FOB (%46.5), TTİAB (%41.1), EBUS (%8.1), metastaz biyopsi (%2.3), rezeksiyon (%2) şeklindedir.
- Çalışmamızda bronkoskopik biyopsi işlemlerinin tanı oranları forseps biyopsi için %84, bronşial fırçalama için %61.5, endobronşial iğne aspirasyon için %53.8, bronş lavajı için %38.6, olarak saptanmıştır.
- Bronkoskopi esnasında değerlendirilen FOB bulgularından en sık saptanan direkt tümör bulgusu kitle görüntüsü, indirekt tümör bulgusu ise dıştan basıdır.
- Forseps biyopsi işlemi akciğer kanseri tanısında temel tanısal yöntemdir. Endoskopik inspeksiyonla kitle bulgusu saptanan, radyolojik olarak santral yerleşimli lezyonlarda istatistiksel anlamlı başarılı bulunmuştur.
- Bronşial fırçalama işleminin inspeksiyonla kitle varlığında tanıya katkı sağladığı fakat istatistiksel anlamlı olmadığı saptanmıştır. Dıştan bası olmayan ve radyolojik olarak santral lezyonlarda tanı koydurmada daha başarılı bulunmuştur.
- Bronş lavajının %82.2 oranı ile en fazla sayıda yapılan işlem olduğu fakat tanıya ilave katkısının olmadığı saptanmıştır.
- Forseps biyopsi ile birlikte yapılan bronş lavajı ve fırça biyopsisinin tanı konulmasında ilave bir katkısının olmadığı görülmüştür.

- Çalışmamızda olgu başına ortalama 4.5 biyopsi alındığı görülmektedir.
- Akciğer tanısı konulan hastalarda konulamayanlara göre biopsi sayısı anlamlı olarak fazladır



7. KAYNAKÇA

1. H S, J F, RL S, M L, I S, A J, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
2. Cheng TYD, Cramb SM, Baade PD, Youlten DR, Nwogu C, Reid ME. International epidemiology of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1653-71.
3. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017, T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü.
4. Lee HS, Kwon SY, Kim DK, Yoon H Il, Lee SM, Lee JH, et al. Bronchial washing yield before and after forceps biopsy in patients with endoscopically visible lung cancers. *Respirology*. 2007 Mar;12(2):277–82.
5. F B, J F, I S, RL S, LA T, A J. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
6. Lung Cancer Statistics, World Cancer Research Fund International.
7. AJ A, JG F, JM S. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):29S-55S.
8. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(5):1110–3.
9. JE H, MJ T, AM M, EE C. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ*. 2004 Jan 10;328(7431):72–6.
10. Henley SJ, Thomas CC, Lewis DR, Ward EM, Islami F, Wu M, et al. Lung Cancer Screening Programs, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Cancer Prevention and Control. *Cancer*. 2020 May 15;126(10):2250–66.
11. WS B. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 1993 Mar;14(1):1-15. PMID: 8462243. *Clin Chest Med*. 1993;14(1):1–16.
12. Baser S, Duzce O, Evyapan F, Akdag B, Ozkurt S, Kiter G. Occupational Exposure

- and Thoracic Malignancies, Is There a Relationship? J Occup Health 2013; 55: 301–306.
13. AC O, P G, H K, S P, R V, I B, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Apr 1;183(7):941–8.
 14. A N, GN S, PH C, EB M, AS B. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. Am Rev Respir Dis. 1991;144(2):307–11.
 15. RJ H, F D, C C, EM G, GD G, D A, 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 Mar 1;14(3):392–402.
 16. P Y, Z S, MJ K, MC A, WR B, JA W, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. Arch Intern Med. 2008 May 26;168(10):1097–103.
 17. W Z, G L, RJ H, PC H, MC A, AS A, et al. Causal relationships between body mass index, smoking and lung cancer: Univariable and multivariable Mendelian randomization. Int J cancer. 2021 Mar 1;148(5):1077–86.
 18. Göksel T. Akciğer Kanseri Risk Faktörleri İle Histolojik Tip İlişkisi (Türkiye'nin Akciğer Kanseri Haritası Projesi). Türk Toraks Derneği 11. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri kitabı, Antalya, 2008.
 19. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. J Thorac Oncol. 2015 Sep 26;10(9):1240–2.
 20. Ergelen R, Çimşit NÇ. Akciğer Tümörleri. Türk Toraks Derneği Toraks Cerrahisi Bülteni Eylül 2013; 178-88.
 21. Toyooka S, Maruyama R, Toyooka KO, McLerran D, Feng Z, Fukuyama Y, et al. Smoke exposure, histologic type and geography-related differences in the methylation profiles of non-small cell lung cancer. Int J Cancer. 2003 Jan 10;103(2):153–60.
 22. Exophytic endobronchial epidermoid carcinoma Dulmet-Blender E, Jaubert F, Huchon G -.

23. Shields TW. Pathology of Carcinoma of The Lung. In Shields TW (ed): General Thoracic Surgery, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams And Wilkins; 2005: 1455-81.
24. Filosso PL, Ruffini E, Asioli S, Giobbe R, Macri L, Bruna MC, et al. Adenosquamous lung carcinomas: A histologic subtype with poor prognosis. Lung Cancer. 2011 Oct;74(1):25–9.
25. S Y, L C, M P, S A, P B, A M, et al. Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database analysis. Surgery. 2012 Sep;152(3):397–402.
26. Weissferdt A, Kalthor N, Correa AM, Moran CA. “Sarcomatoid” carcinomas of the lung: a clinicopathological study of 86 cases with a new perspective on tumor classification. Human Pathology 2017; 63: 14-26.
27. CJ B, NJ S. Classification, staging and prognosis of lung cancer. Eur J Radiol. 2003 Jan 1;45(1):8–17.
28. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, eds. Lung Cancer. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000;521-534.
29. Kvale PA. Chronic Cough Due to Lung Tumors. Chest. 2006;129(1):147S-153S.
30. B H, I B, M G. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. Chest. 1997;112(2):440–4.
31. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. In: Göksel T, Özlü T. (eds). Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi, Poyraz Yayıncılık, Ankara, 2008.
32. Türkyılmaz M. Türkiye kanser istatistikleri 2017. 2021;
33. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: Screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology. 1996;201(3):798–802.
34. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):395–409.
35. DE O, SC JY, LT T, MK G. Clinical and organizational factors in the initial evaluation

- of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl).
36. MK G, WG K, CE R, CC M, AN D, H S, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Ann Intern Med. 2003 Dec 2;139(11).
 37. Pastis N, Bonifazi M, Gasparini S, Silvestri G. Diagnostic workup for suspected lung cancer confined to the chest. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti GV, editors. Thoracic Oncology. Colorado: IASLC; 2014. p. 335-44) -.
 38. MP R, AC M, MM W. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl).
 39. P G, K C, J C, R R-P, H A, WE E, 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. J Thorac Oncol. 2016;11(1):39–51.
 40. RL S, KD M, HE F, A J. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 Jan;71(1):7–33.
 41. P G, J C, K C, DJ G, PA G, R R-P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007 Aug;2(8):706–14.
 42. SP D, YY J, N A, GJ R, JE C, CS S, et al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. J Thorac Oncol. 2012 Dec;7(12):1815–22.
 43. M. Y. METİNTAŞ, “Bronkoscopi Tarihçesi,” In Girişimsel Pulmonoloji , Ankara: Rotatıp Kitapevi Tic. Ltd. Şti., 2014, pp.260.
 44. Lesser S. Bronchoscopy. The Procedure & the Patient. Baltimore, MD: University of Maryland, 1997: 11.
 45. De Becker H, Marsh BR. History of rigid bronchoscopy. In: Bolliger CT, Mathur PN

- (eds): Interventional Bronchoscopy. Basel: Karger, 2000, 2-15.
46. Miyazawa T. History of flexible bronchoscopy. In: Bolliger CT, Mathur PN (eds): Interventional Bronchoscopy. Basel: Karger, 2000, 2-15.
 47. Ikeda S. The development and progress of endoscopes in the field of bronchoesophagology. J Jap Bronchoesophagology Soc 1988; 39: 85-96.
 48. CT B, PN M, JF B, HD B, S C, H C, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society. Eur Respir J. 2002;19(2):356–73.
 49. R W-B, J B, A M, P R, P S. Fibre-optic bronchoscopy in adults: a position paper of The Thoracic Society of Australia and New Zealand 2001;31:479-87. Intern Med J. 2001;31(8):479–87.
 50. IA DR, J B, R B, N C, V G, S K, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. Thorax. 2013 Aug;68 Suppl 1(SUPPL. 1).
 51. ZAMANI A. Bronkoskopi. Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Derg. 2006;2(49):1–6.
 52. Ikeda S. Atlas of Flexible Bronchoscopy. Tokyo: University Park Press, 1974.
 53. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med. 2002;23(1):137–58.
 54. Gellert AR, Rudd RM, Sinha G, Geddes DM. Fiberoptic bronchoscopy: effect of multiple bronchial biopsies on diagnostic yield in bronchial carcinoma. Thorax. 1982;37(9):684–7.
 55. Karahalli E, Yilmaz A, Türker H, Özvaran K. Karahalli E, Yilmaz A, Turker H, Ozvaran K. Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung cancer: should cytologic examinations be performed routinely? Respiration 2001;68:611-4. Respiration. 2001;68(6):611–4.
 56. Uslu Ö, Tuksavul F, Günaçtı E, Erbaycu AE, Vatansever T. Fleksibl Fiberoptik Bronkoskopi ile Tanı Konulan Akciğer Kanseri Olgularında Endoskopik Görünüm ile Biyopsi Tekniklerinin Tanı Değeri Arasındaki İlişki. 2006;7(2):109–14.
 57. O de F, F C, B L, J R. Transbronchial biopsy without fluoroscopy: a five year

- experience in outpatients. *Thorax*. 1989;44(11):956–9.
58. FJ H, R E, A E. The future of bronchoscopy in diagnosing, staging and treatment of lung cancer. *Respiration*. 2006 Jun;73(4):399–409.
59. Brimacombe J, Berry A. Guidelines for care during bronchoscopy.1994:49-528. *Thorax*. 1994;49(5):528.
60. LEE P, MEHTA AC, MATHUR PN. Management of complications from diagnostic and interventional bronchoscopy. *Respirology*. 2009 Sep 1;14(7):940–53.
61. Gumustas S, Ciftci E. Akciğer Kanseri Tanısında Perkütan Biyopsiler. *Türk Radyoloji Semin*. 2015;2(3):354–63.
62. Jae LI, June IH, Miyeon Y, Kwanseop L, Yul L, Hoon BS. Percutaneous core needle biopsy for small (<10 mm) lung nodules: accurate diagnosis and complication rates. *Diagn Interv Radiol* 2012; 18: 527-30.
63. Porte H, Roumilhac D, Eraldi L, Cordonnier C, Puech P, Wurtz A. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 1998 Feb 1;13(2):196–9.
64. Baser S, Duzce O, Evyapan F, Akdag B, Ozkurt S, Kiter G. Occupational exposure and thoracic malignancies, Is there a relationship. *J Occup Health*. 2013;55(4):301–6.
65. Halima KM, Makled SF, Basiony FS. Diagnostic experience of flexible fiberoptic bronchoscopy in al-azhar university hospital. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2020;69(2):352–7.
66. Bircan HA, Öztürk Ö, Pahn Ü, Özaydın N, Akkaya A. Akciğer kanseri tanısı alan olgularımızın Retrospektif değerlendirilmesi. 2003;12(3):3–8.
67. Muratli A, Kirilmaz S, Gonlugur U, Mirici A. The Role of Conventional Bronchoscopic Procedures in the Diagnosis of Lung Cancer. *Solunum*. 2012;14(1):42–6.
68. Akkoclu A, Atikcan S, Aysan T, Bayiz H, Celik M, Celik P, et al. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration*. 2002;69(3):207–10.
69. Sulu E. Primer akciğer kanserinde tümör tipi ve cinsiyet dağılımı değişiyor mu? 2004

- yılı sonuçlarının daha önceki yıllar ile karşılaştırılması. Tüberküloz ve Toraks Derg. 2007;55(1):59–63.
70. MARIM F. F. Marım, “487142.Göğüs Hastalıkları Kliniğinde Fiberoptik Bronkoskopi Yapılan Hastaların Retrospektif Analiz,. 2017.
71. . Zutić H. Bronchial carcinoma--an overview. Med Arh. 1999;53(3 Suppl 1):27-31. 167.Hamilton.
72. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. J Natl Cancer Inst. 1997 Nov 5;89(21):1580–6.
73. Yanık F. İntratorasik Kitlelerin Tanısal Değerlendirmesinde Pozitron Emisyon Tomografisinin Değeri Ve Duyarlılığı. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg. 2017;8(29):10–10.
74. Yalçınkaya E, Ünsal İ, Güldaval F, Halilçolar H. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularında Pet/Bt'deki Primer Tümör Suvmax Değerinin Prognostik Değeri Ve Uzak Organ, Lenf Nodu Metastazı İle İlişkisi. 2015;127–37.
75. Dooms C, Van Baardwijk A, Verbeke E, Jan Van Suylen R, Stroobants S, De Ruyscher D, et al. Association Between 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Uptake Values and Tumor Vitality: Prognostic Value of Positron Emission Tomography in Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer. JTO Acquis. 2009;4:822–8.
76. Dillman RO, McClure SE. Steadily improving survival in lung cancer. Clin Lung Cancer. 2014 Sep 1;15(5):331–7.
77. Özlü T, Bülbül Y, Öztuna F, Çan G. Akciğer Kanseri Tanısını Ne Kadar Sürede Koyabiliyoruz. 1999;50(2):288–91.
78. Tomruk A, Tor M. Kliniğimizde izlenen akciğer kanseri hastalarının retrospektif değerlendirilmesi. 2012;
79. Karataş E. Akciğer kanseri tanısı alan hastalarımızın retrospektif değerlendirilmesi. 2016;
80. Bozkurt B, Toros Selçuk Z, Fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli M. 1972-2002 Döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Histolojik ve Epidemiyolojik Değerlendirmesi.

81. Akciğer Kanserlerinin Histopatolojik ve Morfolojik Özellikleri ile Bronşiyal Yerleşimleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi -.
82. Yurdakul AS, Nurdan K, Şenay D, Devrim T, Jale K, Can Ö. Akciğer Kanserinde Bronkoskopik Yöntemlerin Tanısal Değeri. Türkiye Klin Tıp Bilim Derg. 2008;28(6):874–9.
83. Karahalli E, Yilmaz A, Türker H, Özvaran K. Usefulness of Various Diagnostic Techniques during Fiberoptic Bronchoscopy for Endoscopically Visible Lung Cancer: Should Cytologic Examinations Be Performed Routinely? Respiration. 2001;68(6):611–4.
84. Lee HS, Kwon SY, Kim DK, Yoon H Il, Lee SM, Lee JH, et al. Bronchial washing yield before and after forceps biopsy in patients with endoscopically visible lung cancers. Respirology. 2007 Mar;12(2):277–82.
85. Popovich J, Kvale PA, Eichenhorn MS, Radke JR, Ohorodnik JM, Fine G. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. A comparison of central versus peripheral carcinoma. Am Rev Respir Dis. 1982;125(5):521–3.
86. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax. 2001 Feb 1;56 Suppl 1(Suppl 1):1i – 21.
87. Pen Wang K, Terry PB. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. Am Rev Respir Dis. 1983;127(3):344–7.
88. USLU Ö, GÜNAÇTI E, TUKSAVUL F, GÜLPEK M, VATANSEVER T, GÜÇLÜ S. Akciğer Kanserinde Endobronşiyal Görünüm İle Histopatolojik Altıtip Arasındaki İlişki. İzmir Göğüs Hastan Derg [Internet]. 2005 May 1 [cited 2021 Nov 20];19(1):1–5. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ighd/521850>
89. Chi Hung Chau, Wing Wai Yue, Poon Chuen Wong, Lee J, Chi Fong Wong, Govert JA, et al. Usefulness of collecting routine cytologic specimens during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible and nonvisible lung carcinoma. Chest. 1997;111(2):522–3.

ETİK KURUL ONAYI



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E-40465587-050.01.04-220
Konu : Etik Kurul

05.10.2021

Sayın Prof. Dr. Aziz GÜMÜŞ

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Akciğer Kanseri Tanısında Kullandığımız Girişimsel Yöntemlerin Etkinliğinin Araştırılması” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 30.09.2021 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2021/169 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Hüseyin Ayni UYDU
Başkan

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu : d66b47005263 *Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>*