



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKCİĞER MALİGNİTELERİNDE BRONŞ LAVAJI
SİTOLOJİSİNİN TANISAL DUYARLILIĞI**

ELİF DURSUN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ.DR. SÜREYYA YILMAZ

DİYARBAKIR-2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ONAY

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Elif Dursun’un hazırladığı “Akciğer Malignitelerinde Bronş Lavajı Sitolojisinin Tanısal Duyarlılığı” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr. Süreyya Yılmaz

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı	Prof.Dr.Gökhan Kırbaş	_____
Üye	Prof.Dr.Gamze Kırkıl	_____
Üye	Prof.Dr.Figen Deveci	_____
Üye	Doç.Dr.Süreyya Yılmaz	_____
Üye	Doç.Dr.Hadice Selimoğlu Şen	_____

Tarih:18/01/2018

Bu tez Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu’nun 25/01/2018 tarihli kararıyla onaylanmıştır.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

25/01/2018

Elif Dursun

TEŞEKKÜR

Tıp dünyasına katkı sağlayacağını umduğum bu araştırma birçok değerli kişinin katkısı ile şekillenmiştir.

Öncelikle; çalışmanın her aşamasında görüş ve önerileri ile bana destek olan, bilimsel kişiliği ve tecrübelerinden çokça istifade ettiğim kıymetli danışman hocam Doç.Dr. Süreyya Yılmaz'a ve patoloji raporlarını incelememe yardımcı olan Yrd.Doç.Dr. Ayşenur Keleş'e teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Ayrıca yapıcı eleştirileri ile tezimin olgunlaşmasına katkıda bulunan Doç.Dr. Hadice Selimoğlu Şen'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince sağladıkları katkılarıyla iyi bir Göğüs Hastalıkları uzmanı olma yolundaki çabamı destekleyen Prof.Dr. Mehmet Coşkunsel'e, Prof.Dr. Recep Işık'a, Prof.Dr. A. Füsun Topçu'ya, Prof.Dr. Abdurrahman Şenyiğit'e, Prof.Dr. Gökhan Kırbaş'a, Doç.Dr. Cengizhan Sezgi'ye, Doç.Dr. Mahşuk Taylan'a ve Yrd. Doç.Dr. Melike Demir'e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak; hoşgörü ve şefkatleri ile daima yanımda olan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Elif Dursun

İÇİNDEKİLER

ONAY	ii
BEYAN	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	13
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akciğerler	4
2.2. Akciğer Kanseriinde Epidemiyoloji	6
2.3. Moleküler Epidemiyoloji.....	8
2.3. Akciğer Kanseriinin Sosyoekonomik Yüğü	9
2.4. Akciğer Kanseriinde Etyoloji ve Risk Faktörleri	9
2.5.1. Tütün ve Tütün Ürünleri	9
2.5.2. Çevresel ve Mesleki Risk Faktörleri.....	10
2.5.3. Genetik Faktörler	10
2.5.4. Diyet.....	11
2.5.5. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları	11
2.6. Akciğer Kanseriinde Patogenezi	12

2.7. Akciğer Tümörlerinde Histopatoloji	12
2.7.1. Epitelyal Tümörler	14
2.7.1.1. Squamöz Hücreli Karsinom	15
2.7.1.2. Adenokarsinom	15
2.7.1.3. Büyük Hücreli Karsinom	17
2.7.1.4. Küçük Hücreli Akciğer Karsinom (KHAK)	17
2.7.1.5. Karsinoid Tümörler	18
2.8. Akciğer Kanseri Tanı	19
2.8.1. Semptom ve Bulgular	20
2.8.1.1. Primer Tümörün Büyümesine Bağlı Semptom ve Bulgular	20
2.8.1.2. İntratorasik Tutulumla Bağlı Semptomlar	21
2.8.2. Akciğer Kanseri Görüntüleme	23
2.8.2.1. Konvansiyonel akciğer grafisi	23
2.8.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	24
2.8.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	25
2.8.2.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	25
2.8.2.5. Ultrasonografi (USG)	26
2.8.3. Klinik Tanı Yöntemleri	27
2.8.3.1. Balgam sitolojisi	27
2.8.3.2. Laboratuvar testleri	27
2.8.4. Girişimsel Tanı Yöntemleri	27
2.8.4.1. Konvansiyonel Bronkoskopi	27
2.8.4.2. Kriyotransbronşial Biyopsi	28
2.8.4.3. Radyal EBUS	28
2.8.4.4. Lineer EBUS veya EUS	28
2.8.4.5. Navigasyon Bronkoskopi	29

2.8.4.6. Narrow Band Görüntülemesi (NB)	29
2.8.4.7. Otoflorosan Bronkoskopi	29
2.8.4.8. Endobronşial Ultrasonografi Endoözofaagial Ultrasonografi.....	30
2.8.4.9. Transtorasik İğne Biyopsileri	30
2.8.5. Cerrahi Tanı Yöntemleri	31
2.8.5.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Mediastinal Evreleme	31
2.8.5.2. Servikal Mediastinoskopi.....	31
2.8.5.3. Anterior Mediastinotomi (Chamberlain Prosedürü)	32
2.8.5.4. Videotorakoskopi ile mediasten lenf nodu biyopsisi	32
2.9. Evreleme.....	32
2.10. Akciğer Kanseri Tedavi	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Olgular.....	43
3.2. Bronkoskopi ve Sitolojik Örnekler.....	43
3.3. İstatistik	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	60
KAYNAKLAR	61
EKLER.....	68
EK-1. ETİK KURUL ONAYI.....	68
EK-2. ÖZGEÇMİŞ	69

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Mesleki karsinogenler ve risk oranları	10
Tablo 2. Akciğer kanserinde görülen semptom ve bulgu dağılımları	20
Tablo 3. Akciğer kanseri 8. TNM sınıflaması evreleme sistemi.....	34
Tablo 4. T: primer tümör.....	35
Tablo 5. N: bölgesel lenf bezleri	36
Tablo 6. M: uzak metastaz	36
Tablo 7. T faktörüne ilişkin 8. evrelemedeki değişiklikler	37
Tablo 8. Örneklemedeki bireylerin cinsiyet ve yaş değişkenlerine ilişkin betimleyici istatistikler	45
Tablo 9. Kanser tanısı konulan kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları.....	45
Tablo 10. Sitoloji'ye ait frekans değerleri ve grafik	46
Tablo 11. Sitoloji sonucu ile endobronşiyal lezyon varlık durumu ilişkisi.....	47
Tablo 12. Patoloji'ye ait frekans değerleri	48
Tablo 13. Patoloji sonucu ile endobronşiyal lezyon varlık durumu ilişkisi.....	49
Tablo 14. Nihai tanı metoduna ait frekans değerleri.....	50
Tablo 15. Nihai tanıya ait frekans değerleri ve grafik	51
Tablo 16. Sitoloji sonucu ve nihai tanı ilişkisi.....	52
Tablo 17. Patoloji ve nihai tanı ilişkisi	53
Tablo 18. Nihai tanı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki var mıdır?.....	53
Tablo 19. Farklı nihai tanı konulan hastaların yaşı arasında anlamlı bir farklılık bulunmakta mıdır?	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sağ ve sol akciğerlerin lob ve segment dağılımları	4
Şekil 2. Trakeobronşial ağacın segmental dallanması	5
Şekil 3. Kadınlarda görülen kanserlerin yüzde dağılımı	6
Şekil 4. Erkeklerde görülen kanserlerin yüzde dağılımları	7
Şekil 5. Türkiye’de akciğer kanserinin bölgelere göre sıklığı	7
Şekil 6. 2013 yılı Türkiye akciğer kanseri insidans havuzu.....	8
Şekil 7. 2015 WHO akciğer tümörleri sınıflaması.....	13
Şekil 8. WHO 2015’te kabul gören akciğer adenokarsinom kategorileri	17
Şekil 9. 2015 WHO malign epitelyal tümör sınıflamasında değişiklikler	18
Şekil 10. Akciğer kanseri evrelerinin dağılımları	19
Şekil 11. Toraks dışı yayılıma bağlı semptom ve bulgular	22
Şekil 12. Akciğer kanserinde görülebilen paraneoplastik sendromlar	23
Şekil 13. PA akciğer grafisindeki yerleşimine göre bulgular	24
Şekil 14. Akciğer kanserinde PET endikasyonları.....	26
Şekil 15. Lenf nodu haritası	38
Şekil 16. Mediastinal evreleme algoritması	39
Şekil 17. Akciğer kanserinde tanı ve evreleme algoritması	40
Şekil 18. Bronş lavajı sitolojisi sonuçlarını gösteren grafik	47
Şekil 19. FOB ile alınan biyopsinin patoloji sonuçlarının grafiği	48
Şekil 20. Kesin tanı konulmasında başvurulmuş yöntemler	51
Şekil 21. Kesin kanser kanılarının histolojik dağılımları	52

Akciğer Malignitelerinde Bronş Lavajı Sitolojisinin Tanısal Duyarlılığı

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Elif DURSUN

Danışmanı: Doç. Dr. Süreyya YILMAZ

Anabilim Dalı: Göğüs Hastalıkları

ÖZET

Amaç: Bu araştırmada; akciğer kanseri tanısında kullanılan bronkoskopik yöntemlerden olan bronş lavajı sitolojisinin tanı duyarlılığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma kapsamında 2015 ve 2016 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Servisinde akciğer kanseri ön tanısı ile bronkoskopi yapılan ve nihai tanıları malignite olan 242 erkek ve 44 kadından oluşan 286 olgunun bronkoskopi raporu ile endobronşial biyopsi ve bronş lavajı sitoloji raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma, retrospektif olarak yürütülmüştür. Araştırmada betimleyici istatistikler kullanılarak değişkenlerin frekans değerleri hesaplanmış ve ardından bu değerlere ait grafikler sunulmuştur. Cinsiyet ile tanı arasındaki ilişki Ki-Kare testi kullanılarak incelenmiştir. Kanser tanısı konulan kadın-erkek olguların yaş ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı ilişkisiz örneklem *t*-testi ile değerlendirilmiştir. Farklı histolojik tipteki olguların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını test etmek amacıyla ise tek yönlü varyans analizinden (ANOVA) yararlanılmıştır.

Bulgular ve Sonuçlar: Araştırmada elde edilen bulgulara göre bronş lavajı sitolojisinin duyarlılığı % 16,6 gibi nispeten düşük bir oranda saptanmıştır. Bronkoskopik olarak uygulanan diğer bir yöntem olan endobronşial biyopsinin patolojik incelemesi ile %81,1 oranında tanı konulmuştur. Aynı işlemde hem bronş lavajı hem de biyopsi alınan 76 hastadan 1'inde ve bazı kısıtlamalar nedeni ile biyopsi alınamayan 8 hastadan 5'inde bronş lavajı sitolojisi malignite pozitif bulunmuştur. Endobronşial lezyonu olmayan, biyopsi alınmasını kabul etmeyen ya da lezyonu frajil ve kanama riski yüksek olup biyopsi alınmasından çekinilen hastalarda tanı duyarlılığı düşük olsa da bronş sitoloji incelemesi bronkoskopik olarak alınabilecek tek örnek olması nedeni ile önem arz etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri, bronkoskopi, bronş lavajı, sitolojik inceleme

Sensitivity of Cytology Specimens From Bronchial Lavage in the Diagnosis of Lung Malignancies

Student's Surname and Name: Elif DURSUN

Adviser of Thesis: Doç. Dr. Süreyya YILMAZ

Department: Department for Pulmonology

ABSTRACT

Aim: This study aimed to investigate the diagnostic sensitivity of bronchial lavage, which is a bronchoscopic method used in diagnosing lung cancer.

Material and Method: Reports of bronchoscopy, endobronchial biopsy, and bronchial lavage cytology of 286 patients, who underwent bronchoscopy with a preliminary diagnosis of lung cancer and an ultimate diagnosis of malignancy in the year 2015, in the Department for Pulmonology, Dicle University Medical Faculty, Turkey, were analyzed. The study was conducted according to the screening model. The frequency values of variables were calculated using descriptive statistics, and then graphs of these values were presented. The relationship between gender and diagnosis was examined using the chi-square test. The significance of the difference between the mean age of male and female patients diagnosed with cancer was assessed using the unrelated-sample *t* test. One-way analysis of variance was used to detect whether a significant difference existed between mean age and different histologic types.

Results and Conclusions: Of the 286 patients whose malignancy was confirmed, 44 were females and 242 were males; the mean age was 55.75 and 62.18, respectively. The sensitivity of bronchial lavage was found at a relatively low level of 16.6%. The sensitivity of pathological examination of endobronchial biopsy, another bronchoscopic method, was 81.1%. One patients bronchial lavage was positive in 76 patients who received both bronchial lavage and biopsy in the same procedure. Also 5 patients bronchial lavage were positive in 8 patients who could not be biopsied due to some restrictions. Although the diagnostic sensitivity of cytology specimens is found to be low, it is the only way to gain bronchoscopic samples from patients without endobronchial lesions, patients who do not accept biopsy, and patients with a high risk of bleeding and fragile lesions and who are not suitable for biopsy.

Key Words: Bronchial lavage, bronchoscopy, cytological examination, lung cancer

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz Gen
ATS: American Thoracic Society
ASD: Anjiojenik Skuamoz Displazilerin
ERS: European Respiratory Society
BAK: Bronkoalveoler Karsinom
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CEA: Karsinoembriyonik Antijen
DNA: Deoksiribonükleik asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR: Epidermal growth faktör reseptör gen
EBUS: Endobronşial Ultrason
EBL: Endobronşiyal lezyonların
ERS: European Respiratory Society
EUS: Endoözofageal Ultrason
F-18: flor-18
FDG: florodeoksiglikoz
FOB: Fiberoptik bronkoskopi
GST-M1: Glutasyon S-transferazın izoenzimi M1
IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer
KT: Kemoterapi
KRAS: Kirsten rat sarkoma 2 viral onkogen homolog
KHAK: küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KYTA: Küresel Yetişkin Tütün Araştırması
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MET: mezankimal-epitelyal transizyon
MIA: Minimal İnvaziv Adenokarsinom

NB: Narrow Band
OFB: Otoflorosan Bronkoskopi
PAAC: Posteroanterior Akciğer Grafisi
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
pro-GRP: pro-gastrin-releasing peptide
RT: radyoterapi
ROS-1: proto-onkogen reseptör tirozin kinaz
CK: Sitokeratin
TNM: T: primer tümör; N: bölgesel lenf bezi; M: uzak metastaz
TTF-1: Thyroid Transcription Factor-1
TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu
USG: Ultrasonografi
VKSS: Vena Kava Superior Sendromu
WHO: World Health Organization
β-HCG: Beta-Human Chorionic Gonadotropin

İstatistiksel Kısaltmalar

$\bar{X}$: Aritmetik Ortalama
Sd = Serbestlik derecesi
Ss = Standart Sapma
N: Kişi sayısı
p: Anlamlılık derecesi

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, sigara kullanan birey sayısı ile günlük tüketilen sigara miktarındaki artış, endüstrileşmenin beraberinde getirdiği çevre kirliliği, temiz hava sahalarının azalması ve dünya nüfusunun yaşlanması ile ilişkili olarak giderek artış göstermektedir(1,2). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser İstatistikleri 2013 verilerine göre erkeklerde en sık kadınlarda da en sık görülen beşinci kanser olan akciğer kanseri, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin %19,4 oranı ile başında gelmektedir (3,4).

Akciğer kanserinde erken tanı ve histolojik tipin belirlenmesi, hastanın prognozu ve tedavisinin planlanmasında önemli rol oynar. Akciğer kanseri tanısında uygulanacak yöntemin belirlenmesi primer tümörün tipi, yerleşimi, boyutu, metastazların varlığı ve hastanın genel durumu ile yakından ilgilidir. Fiberoptik bronkoskopi (FOB), tanıda ilk başvuru trakeobronşiyal sistemdeki değişikliklerin doğrudan görülmesini ve bu alanlardan tanı için gerekli materyalin alınmasını sağlayan minimal invaziv yöntemdir (5). FOB'un maligniteyi saptamadaki tanısal duyarlılığı önceden yapılan çalışmalara göre %75,5'tir (6).

Endobronşiyal lezyonların (EBL) tanısında endobronşiyal biyopsi, bronş lavajı, transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi ve sitolojik fırçalama gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin tanısal duyarlılığı farklılık göstermektedir. Endobronşiyal biyopsi en yüksek, bronş lavajı ise en düşük tanısal duyarlılığa sahiptir. Tanısal duyarlılığı arttırmak amacıyla bu yöntemler genellikle birlikte kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda bronş lavajının biyopsi ile birlikte uygulanmasının tanısal duyarlılığı arttırdığı, bazı çalışmalarda ise bronş lavajının biyopsi ile birlikte uygulanmasının anlamlı etkisinin olmadığı belirtilmektedir (5, 7). Son yıllarda Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS) gibi yeni tanı yöntemleri ile endobronşiyal lezyonları olmayan hastalarda da malignite tanısı konulabilmekte ve bu yöntemlerin

kullanılmasıyla bronş lavajı sitolojisinin tanıya ek katkısı düşmektedir (8, 9, 10). Bronş lavajı duyarlılığı düşük tespit edilse de biyopsinin tanısal olmadığı ya da biyopsi alınmasına izin vermeyen olgularda malignite tanısını netleştirmesi nedeniyle endobronşiyal lezyonu olan hastalarda tanıya katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Bronş lavajı, bronkoskopi esnasında bronş içine 20-50 ml serum fizyolojik verildikten sonra bronş içindeki sıvının aspire edilmesi ile alınır. Bronş lavajının sitolojik incelemesi akciğer kanserleri tanısında önemlidir. Sitolojinin negatif olması, hastalık aleyhinde kesin bir ölçüt olmamakla birlikte deneyimli sitolog ile değerlendirilen örneklerde yanlış pozitiflik oranı çok düşük olup %1-3 dolaylarındadır. Sitolojinin tanı duyarlılığı; tümörün santral ya da periferik olarak yerleşimi ve lavaj örneğinin uygun şartlarda korunması ile ilgilidir (11,12).

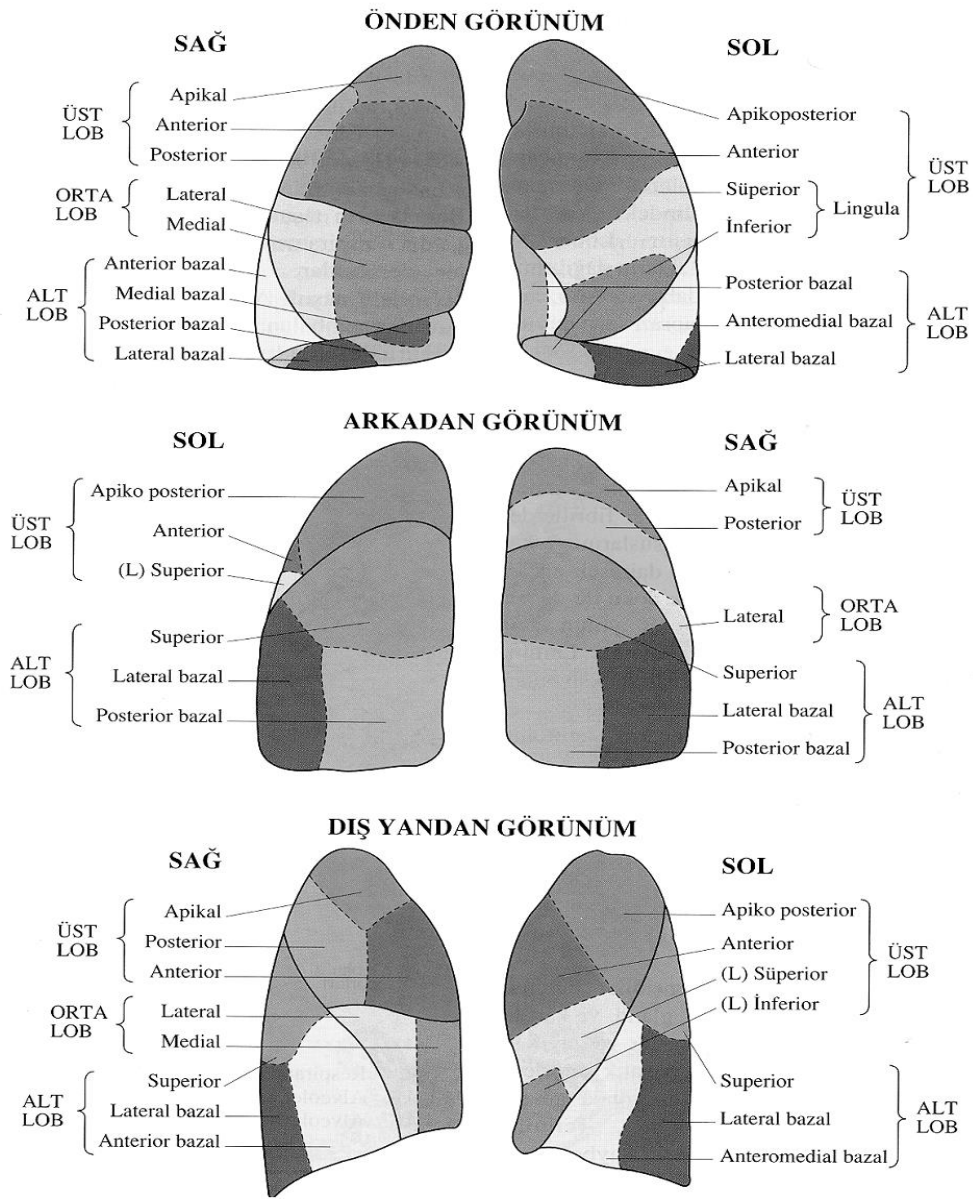
Bu çalışmada, akciğer kanseri ön tanısı ile bronkoskopi yapılan ve nihai tanısı malignite olan olgular retrospektif olarak incelenmiş ve alınan bronş lavajı sitolojik incelemesinin sensitivitesi ve malignite tanısına ek katkısı araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

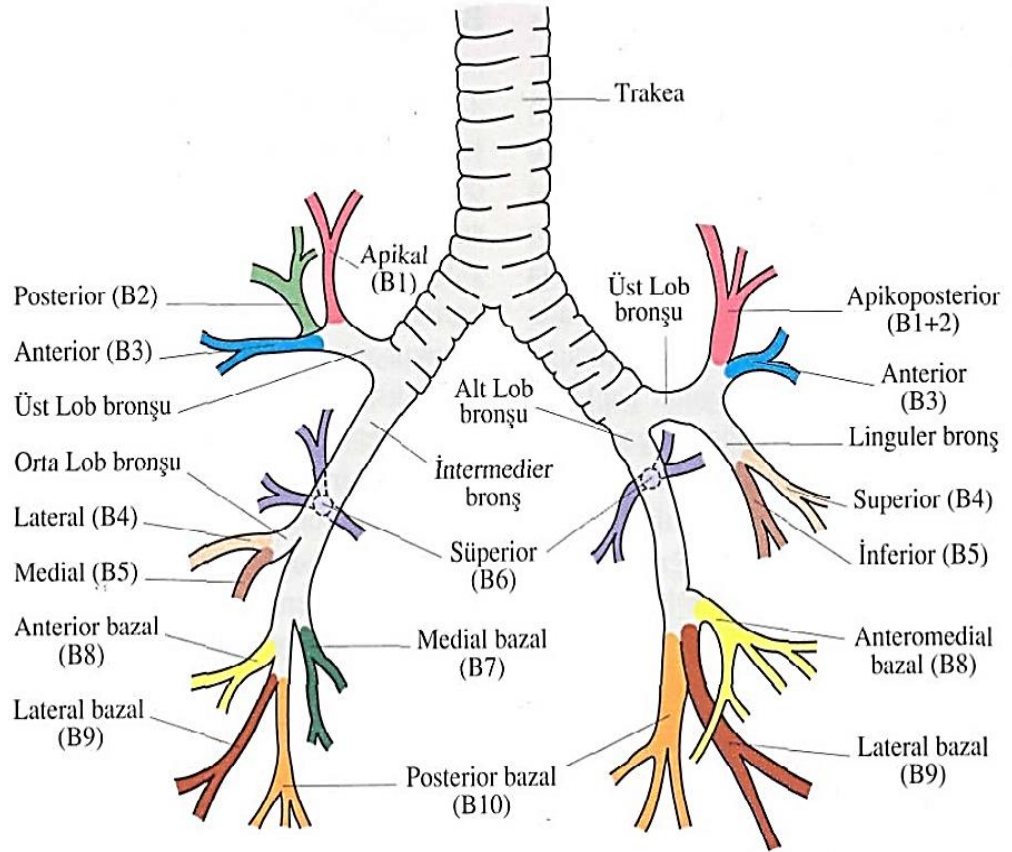
2.1. Akciğerler

Akciğerler, göğüs boşluğunda diyafragmadan klavikulanın üzerine kadar uzanmakta ve göğüs boşluğunun iki tarafında plevral kese içerisinde yer almaktadır. Akciğerlerde ana bronş, bronşial dallanmalar ve distalinde bulunan solunum sistemi yapıları ile alveoller bulunmaktadır.



Şekil 1. Sağ ve sol akciğerlerin lob ve segment dağılımları

Şekil 1’de görüldüğü gibi sağ ve sol akciğerler genel olarak benzerlik gösterse de sağ akciğerde üç, sol akciğerde iki lob bulunmaktadır. Akciğerler fonksiyonel olarak vücut hücrelerinin artık maddesi olan karbondioksiti vücuttan uzaklaştırarak organizmanın temel gereksinimi oksijeni sağlamaktan sorumludur (13, 14).



Şekil 2. Trakeobronşial ağacın segmental dallanması

Segmental bronşlar, havalandırdığı akciğer bölümü ile her biri tam bir anatomik ve fonksiyonel akciğer ünitesi olan bronkopulmoner segmenti oluşturur. Bronkopulmoner segment apeksi hilusa tabanı akciğer periferine bakan bir piramit şeklindedir. Ayrıca visseral plevra uzantısı olan bir bağ dokusu ile sarılmıştır. Trakeobronşial ağacın segmental dallanması Şekil 2’de görülmektedir. Her segmental bronşun komşuluğunda o segmente ait damar ve sinir yapılar yer almaktadır. Venler ise intersegmental aralıklarda yer almaktadırlar (15).

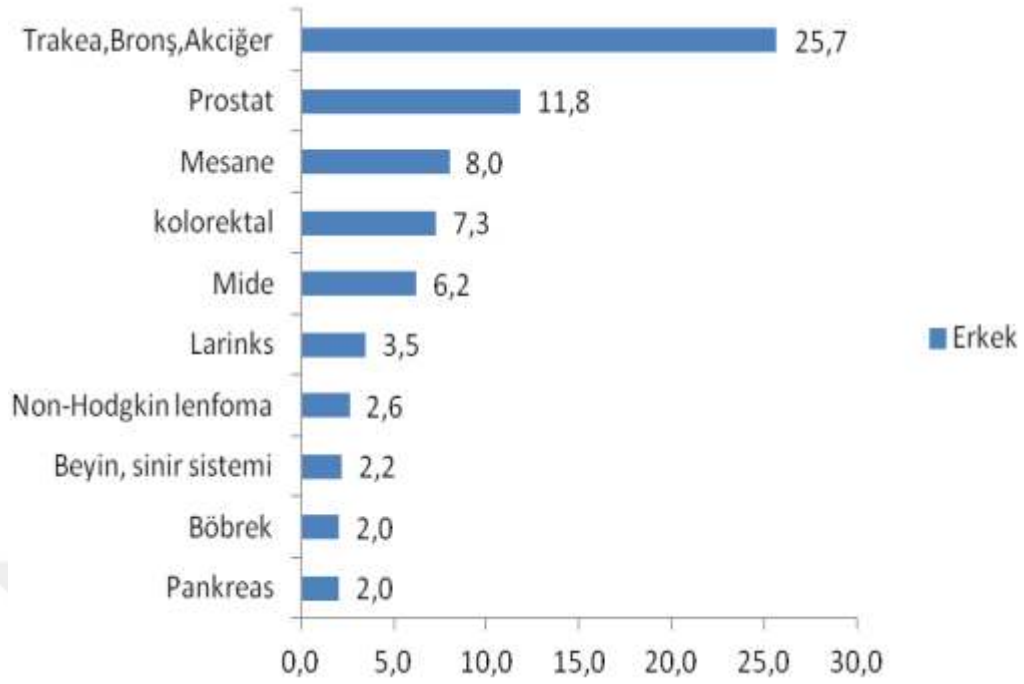
2.2. Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji

Akciğer kanseri dünyada en sık rastlanan ve kanser ile ilişkili ölümler arasında en önde gelen malignitedir. World Health Organisation (WHO) = Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2012 verilerine göre o yıl yeni tanı konulmuş 1,8 milyon olgu ile akciğer kanseri tüm kanserler içinde %12,9 oranda ve ilk sırada yer almaktadır (1). Yine DSÖ verilerine göre tüm dünyada kansere bağlı ölümler içinde en yüksek oran, 1,59 milyon olgu ve %19,4 oran ile akciğer kanserine aittir (16).

Akciğer kanseri, dünyada olduğu gibi Türkiye’de de en çok görülen ve ölüme yol açan kanserler arasındadır. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı’nın 2012 yılı verilerine göre akciğer kanseri, Türkiye’de nüfusun genelinde ve erkeklerde en çok görülen kanser türü iken kadınlarda beşinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde tüm kanserlerin %25,7’sini, kadınlarda ise %4,8’ini akciğer kanseri oluşturmaktadır (17).

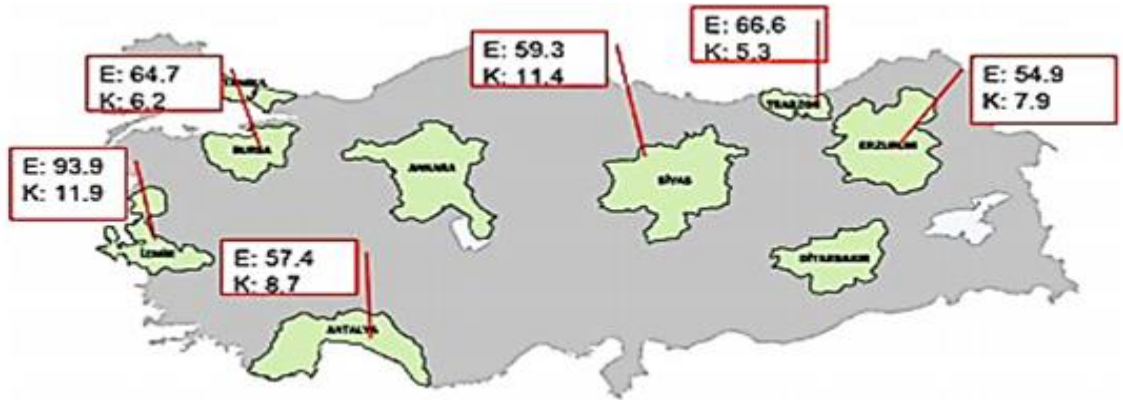


Şekil 3. Kadınlarda görülen kanserlerin yüzde dağılımı (Birleşik Veri Tabanı, 2009)



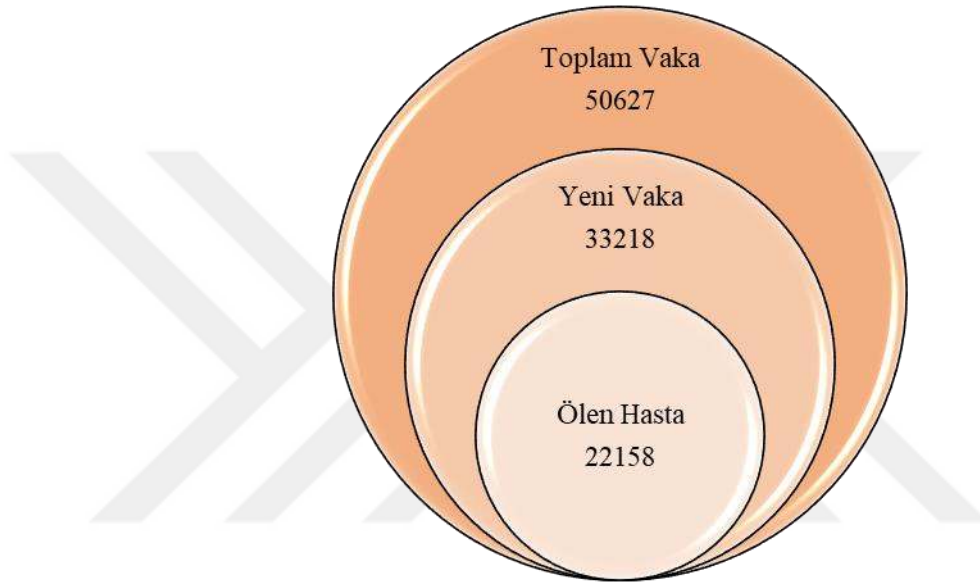
Şekil 4. Erkeklerde görülen kanserlerin yüzde dağılımları (Birleşik Veri Tabanı, 2009)

Akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde diğer bölgelere göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir. (Şekil 5).



Şekil 5. Türkiye’de akciğer kanserinin bölgelere göre sıklığı (100.000 de) [Türk Toraks Derneği, Akciğer ve Plevra Malignitleri Çalışma Grubu, Türkiye Akciğer Kanseri Haritası, European Respiratory Society 2013]

Türkiye’de akciğer kanseri kaynaklı ölüm oranları incelendiğinde kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık ikinci ölüm nedeni olarak bulunmuştur. Tüm kanser çeşitleri arasında ise en sık ölüm nedeni akciğer kanseridir. Sağlık Bakanlığı 2013 verilerine göre 41,129 akciğer kanseri tanılı hasta sağlık kurumlarına başvurmuş ve Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) ölüm istatistiklerine göre 2013’te 22,158 akciğer kanseri hastası ölmüştür. Yeni vakalar, toplam vakanın 2/3’ü (%66) olup 2013 yılında tüm vakaların %44’ü ölmüştür (Şekil 6) (17).



Şekil 6. 2013 yılı Türkiye akciğer kanseri insidans havuzu

2.3. Moleküler Epidemiyoloji

Akciğer kanserine yol açan yürütücü mutasyonların bulunması ve bunlara yönelik spesifik tedavilerin geliştirilmesi moleküler epidemiyolojiyi tedavi planlamasında odak noktasına oturtmuştur. Yeni tedavi stratejileri spesifik moleküler değişikliklere veya biyobelirteçlere dayanmakta ve hastalara kişiye özel tedavi yaklaşım olanağı sağlamaktadır. Başlıca biyobelirteçler şunlardır: EGFR (Epidermal growth faktör reseptör gen), ALK (anaplastik lenfoma kinaz gen), MET (mezankimal-epitelyal transizyon), ROS-1 (ROS proto-onkogen 1, reseptör tirozin kinaz) ve KRAS (Kirsten rat sarkoma 2 viral onkogen homolog) (18). İstanbul’da Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yapılan bir araştırmaya göre adenokarsinomda EGFR pozitifliği %16,1, ALK %6,1, KRAS pozitifliği ise %30,3’tür (19).

2.3. Akciğer Kanserinin Sosyoekonomik Yüğü

Kanser hastalığının teşhisi, tedavisi ve tedavi sonrası kaliteli yaşam sağlanması yüksek tıbbi teknolojiyi gerektirmektedir. Bu da sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır. Akciğer kanserinin maliyeti astım koah gibi diğer kronik akciğer hastalıkları maliyetine benzerlik göstermektedir (20).

2.4. Akciğer Kanserinde Etyoloji ve Risk Faktörleri

Akciğer kanseri dünyada kanser nedeni ile olan ölümlerin başında gelmektedir. Sigarave diğer tütün ürünleri başta olmak üzere, genetik ve çevresel faktörler gibi çok çeşitli etkenler, akciğer kanseri oluşumunda suçlanmaktadır. Bazıları ile olan ilişkiler günümüzde tam olarak anlaşılamamış olsa da akciğer kanserinden korunmada etiyolojik faktörlerin bilinmesi en önemli basamaklardan biridir.

2.5.1. Tütün ve Tütün Ürünleri

Sigaranın akciğer kanseri için risk faktörü olduğuna dair ilk bulgular 1962 yılında alanyazına girmiştir (21). Akciğer kanseri oluşumundan sorumlu en önemli faktörün sigara olduğu belirtilmektedir (22, 23, 24). Akciğer kanser tanısı konan hastalardan hiç sigara içmemiş olanlar yaklaşık %10 civarındadır. Türkiye’deki araştırmalarda akciğer kanseri tanısı konan kadınların %17’sinin, erkeklerin %94’ünün sigara kullandığı belirtilmektedir (22). Sigaraya ilk başlama yaşı, sigara içme süresi, bir gün içinde tüketilen sigara sayısı ile tütün ve sigara türü (filtreli, filtresiz, puro, düşük nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri oluşma riskini etkilemektedir (23). Elektronik sigara da kanserojen maddeler içermekte ve akciğer kanseri için yüksek risk teşkil etmektedir (25).

Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) verilerine göre, sigara kullanımında 2008 (%31,2; 16 milyon) ile 2012 (%27,1; 14,8 milyon) yılları arasında anlamlı düzeyde düşüş meydana gelmiştir. Bu düşüş, sigara kullanımında %13,4’lük bir azalma (erkeklerde %13,5; kadınlarda %13,7) olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca nargile kullanımında da 2008 ve 2012 yılları arasında bir azalma saptanmıştır (%2,3’ten %0,8’e) (25).

Sigara içmeyen kişilerin bulunulan ortamdaki sigara dumanına maruz kalmalarına pasif içicilik denir. Sigara dumanından pasif olarak etkilenme ile akciğer kanseri riski erkeklerde %37, kadınlarda %22 artış göstermektedir (26).

2.5.2. Çevresel ve Mesleki Risk Faktörleri

Hava kirliliği, dizel yakıt ve petro-kimyasal atıklar akciğer kanseri riskini tetikleyen önemli çevresel etkenlerdir (27, 28). Radon gazı akciğer kanserine yakalanma riskini %8-11 oranında artırmaktadır. Binanın temelindeki toprak ve kayalar, ev içi radona kaynaklık eden en önemli faktördür (%90). Asbest maruziyeti akciğer kanserinde 1,5-5,4 kat risk artışına neden olmaktadır. Türkiye’de asbest teması çoğunlukla kırsal alanda gerçekleşmektedir. Bilinen diğer kanserojen maddeler ise taşıdığı veya yeraltında çalışanların maruz kaldığı silika, haşerelere karşı kullanılan kimyasallar arasında yer alan pestisid, ağır metaller (nikel, kadmiyum, krom), polisiklikaromatik hidrokarbonlar ve klorometil eterler olarak bilinmektedir (29). Bütün akciğer kanserli olguların % 9-15’inin mesleki karsinojen kaynaklı olduğu belirlenmiştir (30, 31). Belirlenen karsinojenler aşağıdaki tabloda sunulmuştur:

Tablo 1. Mesleki karsinojenler ve risk oranları

Karsinojen	Risk Oranı	İlgili Meslek
Asbest		Madenciler, çimento, tekstil, izolasyon, tersane
Uranyum		Uranyum maddeleri
Kömür kurumu, katran	2-6	Havagazı işçileri, asfalt, madenciler
Hardal gazı	2-36	Hardal gazı işçileri
Vinil Klorür	4	Plastik sanayi işçileri
Arsenik	3-8	Maden ve kaynak işçisi, böcek öldürücüler, petro-kimya işçileri
Krom	3-40	Çamaşır suyu üretimi, cam-sermik, itfaiyeciler

2.5.3. Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin akciğer kanseri üzerindeki etkisi uzun süre önce ortaya konulmuştur. Vaka kontrol ve kohort çalışmalarındaki ailesel kümelenmeler(32), birinci derece akrabalar arasında kanser hastalığı olanlarda akciğer kanseri olasılığının 2,4 kat arttığını göstermektedir (33). Literatürde karsinojen içeren toksik ajanların metabolizmasında etkili olan enzimlere ilişkin polimorfizm ve mutasyonların kanser oluşumuna zemin hazırladığı şeklinde araştırmalar da bulunmaktadır. Karsinojenleri içeren toksik ajanların metabolizması çoğunlukla iki fazlı bir seyir izlemektedir. Faz 1

sitokrom P450 enzimlerinden CYP2D6, CYP1A1 ve CYP2E1'den meydana gelmektedir. CYP1A1 için iki özgül polimorfizm belirtilmiştir. Glutasyon S-transferaz faz 2 enzimidir. Polisiklik aromatik hidrokarbonların detoksifikasyonunu sağlamaktadır. Glutasyon S-transferazın izoenzimi M1 (GSTM1), benzo(a)pireni durdurmaktadır. GSTM1 genine sahip olmayan bireylerde akciğer kanseri riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Onkogenler, tümör süpresör genler ve DNA tamir kapasitesi sigara içen bireylerde yatkınlığı saptamaya yardımcı olan diğer faktörlerdir. Tümör baskılayıcı bir gen olan p53'e ait mutasyonlar, küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) %90'dan fazla görülürken diğer akciğer kanser çeşitlerinde (KHDAK) % 50 civarında rastlanmaktadır (34).

2.5.4. Diyet

Değiştirilebilir risk faktörleri arasında diyetin işlevine yönelik alanyazında çok sayıda çalışma mevcuttur. Meyve ve sebzelerde antioksidanlar ve mikroelementler oldukça fazla miktarda yer alır. Diyetteki antioksidan içeriğinin yüksek olmasının oksidatif DNA hasarını azaltacağı ve bu sayede kansere karşı koruyucu bir etki oluşturabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar akciğer kanseri ile beta karoten arasında güçlü, vitamin C ile düşük de olsa koruyucu bir ilişkinin olduğunu göstermiştir (35). Ayrıca betakaroten / retinol den zengin diyet alan bireylerde akciğer kanseri riskinin %40 oranında azaldığı araştırmalarla ortaya konulmuştur (30). Sigara içimi diyetel faktörlerin konsantrasyonu üzerinde doğrudan belirleyici olmaktadır. Genellikle sigara içen bireylerde antioksidan konsantrasyonları düşük olma eğilimine sahiptir (35).

2.5.5. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları

Alanyazında bireyin önceden geçirmiş olduğu hastalıkların (astım, tüberküloz, kronik bronşit, amfizem ve obstrüktif akciğer hastalıkları gibi) akciğer kanseri riskini arttırdığını gösteren araştırma bulguları yer almaktadır(36). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, yinelenen akciğer inflamasyonu akciğerdeki skar dokularında (örneğin tüberküloza bağlı) kanser oluşumu arttırmaktadır. Baş-boyun kanseri olan bireylerde akciğer kanseri daha fazla görülmektedir. Ancak bu durum, kanserojen faktörün tüm epitel yüzeyine yayılmasına bağlı olarak değişiklik arz etmektedir (33).

2.6. Akciğer Kanserinde Patogenez

Patogeneze ilişkin ileri sürülen yeni görüşler bütün akciğer kanserlerinin tek bir hücreden (stemcell) oluştuğu, gen düzeyindeki değişikliklerle farklı tiplerin birbirlerine dönüştüğü şeklindedir. Yineleyici karsinogenik uyaranlar bilhassa bronş bifurkasyonlarında mukozada tahribata neden olmaktadır. Bu süreçte silier mekanizmalar ve yüzeyel kolumnar hücrelerde değişiklikler meydana gelmekte ve karsinogenler bu alanlarda rahatlıkla birikebilmektedir. Bunun neticesinde hem epiteldeki moleküler hem de genetik değişiklikler normal epitelden invaziv karsinoma doğru ilerlemeye yol açabilmektedir (37).

2.7. Akciğer Tümörlerinde Histopatoloji

Akciğer tümörlerinin patolojik sınıflandırılmasında yakın tarihlere kadar WHO'nun ameliyat sonrası rezeksiyon materyallerine uygulanan bir sınıflaması olan 2004 sınıflaması kullanılmaktaydı. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS); 2011'de özellikle akciğer adenokarsinom sınıflamasında birtakım değişiklikler yapmıştır. 2015 yılında yayınlanan WHO 4. Edisyonu da bu değişikliklerle birlikte yayınlanmıştır (38).

1. EPİTELİYAL TÜMÖRLER

ADENOKARSİNOM

Lepidik adenokarsinom
Asiner adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Mikropapiller adenokarsinom
Solit adenokarsinom
İnvaziv müsinöz adenokarsinom
*Mikst invaziv müsinöz/non-müsinöz
Kolloid adenokarsinom
Fötal adenokarsinom
Enterik adenokarsinom
Minimal invaziv adenokarsinom
*Non-müsinöz / Müsinöz
Preinvaziv lezyonlar
*Atipik adenomatöz hiperplazi
*Adenokarsinoma in situ
(Non-müsinöz/ Müsinöz)

SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

Keratinize skuamöz hücreli karsinom
Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
Preinvaziv lezyon

*Skuamöz hücreli karsinoma in situ

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Küçük hücreli karsinom
*Kombine küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
*Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Karsinoid tümör
*Tipik karsinoid
*Atipik karsinoid
Preinvaziv lezyon
*Difüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi

BÜYÜK HÜCRELİ KARŞİNOM
ADENOSKUAMÖZKARSİNOM
PLEOMORFİK KARSİNOM
İĞSİ HÜCRELİ KARSİNOM
DEV HÜCRELİ KARSİNOM
KARSİNOSARKOM
PULMONER BLASTOM

DİĞER VE SINIFLANDIRILAMAYAN KARSİNOMLAR

*Lenfoepiteloma-benzeri karsinom
*Nüt karsinomu

TÜKRÜK BEZİ TİPİ TÜMÖRLER

*Mukoepidermoid karsinom
*Adenoid kistik karsinom
*Epitelial myoepitelial karsinom
*Pleomorfik adenom

PAPİLOMLAR

*Skuamöz hücreli papillom (Egzofitik / inverted)
*Glandüler papillom
*Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papillom

ADENOMLAR

*Sklerozan pnömositom
*Alveolar adenom
*Papiller adenom
*Müsinöz kist adenom
*Müsinöz gland adenomu

2. MEZENKİMAL TÜMÖRLER

Pulmoner hamartom

Kondrom

PEComatöz tümörler

*Lenfanjiomyomatosis

*PEComa benign

(Şeffaf hücreli tümör)

*PEComa malign

Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör

Difüz pulmoner lenfanjiomatosis

İnflamatuvar myofibroblastik tümör

Epiteloid hemanjioendothelyoma

Plöropulmoner blastom

Sinovial sarkom

Pulmoner arter intimal sarkom

EWSR-CERB1 translokasyonu gösteren pulmoner mikroid sarkom

Myoepitelial tümör

*Myoepiteliyoma

*Myoepitelial karsinom

3. LENFOHİSTİYOİTİK TÜMÖRLER

*Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ekstra nodal marjinal zon lenfoması

*Diffüz büyük B hücreli lenfoma

*Lenfomatoid granüloomatosis

*İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

*Pulmoner langerhans hücreli histiyositosisi

*Erdheim-Chester hastalığı

4. EKTOPİK ORJİNLİ TÜMÖRLER

Germ hücreli tümörler

*Teratom, matür

*Teratom, immatür

İntrapulmoner timoma

Melanom

Menenjiom, sınıflandırılmayan

5. METASTATİK TÜMÖRLER

Şekil 7. 2015 WHO akciğer tümörleri sınıflaması

2.7.1. Epitelyal Tümörler

Akciğer tümörleri arasında en fazla rastlanan tümör türünün epitelyal kaynaklı karsinomalar olduğu saptanmıştır. Bu tümörlerden çoğunlukla karşılaşılan dört histopatolojik grup ise tüm tümörlerin neredeyse %95'i kadardır. Bunlar,

- Adenokarsinoma
- Skuamoz hücreli karsinoma
- Büyük hücreli karsinoma
- Küçük hücreli karsinoma' dır (38).

Sözkonusu ilk üç karsinoma küçük hücreli dışı akciğer karsinomaları (KHDAK) meydana getirmektedir. Bu sınıflama uzun zaman boyunca hastaların evresi, prognozu ve tedavisi bakımından faydalı bilgiler sağlasa da günümüzde yeni tedaviler ve sınıflandırmalardan hareketle histopatolojik tanılarına daha detaylı yer verilmesi ihtiyacı doğmuştur. Tümörler histopatolojik olarak heterojen yapıdadırlar. Bu nedenle FOB ile alınan biyopsilerde en az 5-6 adet küçük biyopsinin alınması tanıdaki doğruluğun artmasına katkı sunacaktır. Materyalin yetersiz olması durumunda, tümörün heterojenitesi ve patologlar arasındaki deneyim farkına bağlı olarak bu yetersiz biyopsi örnekleri ve sitolojik örnekler ile rezeksiyon materyalleri arasında tanı farklılıkları ortaya çıkmaktadır. Alınan materyalin patolojik incelemesine göre tümörlerin adlandırılması en iyi diferansiye olan bölgeye göre yapılır, grade ise en az diferansiye bölgeye göre belirlenir. Histopatolojik değerlendirmenin yanı sıra sınıflandırmada histokimyasal boyama, immunohistokimyasal boyama, ultrastrüktürel inceleme ve moleküler yöntemler de teşhiste ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır. %30 oranında olan 'küçük hücreli dışı akciğer karsinoma' teşhisi, immunohistokimyasal olarak skuamoz diferansiyasyonu gösteren p63, CK5/6 ve adenokarsinom diferansiyasyonunu gösteren TTF-1, CK7 immün göstergelerinin pozitif etkileşimiyle %5-10 seviyesine düşürülebilir. Ancak bazı skuamoz hücreli karsinomlar CK-7 ve TTF-1 ile pozitifliği gösterirken adenokarsinomların %20'sinde ise TTF-1 negatif bulunmuştur. TTF-1 pozitifliği ayrıca büyük hücreli karsinomalarda da %50 oranda pozitif saptanmıştır (38).

Ana bronşlardan köken alan epitelyal kaynaklı ve daha az sıklıkta görülen diğer üç tümör: Karsinoid, adenoid kistik karsinoma ve mukoepidermoid karsinomdur. Kanserler genellikle lenfatik ve hematojen yollarla yayılmaktadır. Bazen akciğer kanseri teşhisine metastazlardan alınan biyopsilerin incelenmesi ile gidilebilmektedir. Sürrenaller, karaciğer, beyin ve kemikler metastazların en sık görüldüğü organlardır (38).

2.7.1.1. Squamöz Hücreli Karsinom

Akciğer, karsinomalarının %25-40'lık bir dilimini oluşturur. Skuamöz hücreli karsinom tanısı olanlarda %90 oranında sigara içme öyküsü mevcuttur. Periferik yerleşimde mümkün olmasına karşın genellikle santral kitlelerle prezente olurlar. Özellikle ana bronşlardan ve segmental bronşlardan köken almakta ve büyük boyutlara ulaşabilmektedir. Fibroze bağlı olarak sert kıvamda olabileceği gibi büyük boyutlara ulaştıklarında kitlenin içerisinde nekroza bağlı kavite oluşturabilir. Sigara içimine bağlı olarak direk bakıda siyah renkte alanlar izlenebilmektedir. Santral yerleşimli tümörler hava yoluna doğru büyüme gösterdiğinde bronşta obstrüksiyona ve distalde kalan akciğer parnkiminde post obstrüktif pnömoni ve atelaktaziye sebebiyet verebilirler. Sitokeratinler (CK5/6, AE1/AE3, 34BE12), p40, p63, CK7 ve CAM5.2 pozitif izlenirken TTF-1 genellikle negatif saptanır. Skuamoz hücreli karsinom varyantları WHO 2015 sınıflamasına göre şu şekildedir:

- Keratinize
- Non keratinize
- Bazaloid tip: Kötü prognoza ile ilişkilidir. Periferde palisat dizilim gösteren bazaloid hücreler, santral komedo nekroz bulundurur. Daha radyosensitiftirler (38).

2.7.1.2. Adenokarsinom

Sigara içmeyen kişilerde en sık görülen karsinom türüdür. Tüm akciğer kanserleri arasında %30'un üzerinde bir oranda görülür. Akciğerde ağırlıklı olarak periferik bir yerleşim göstermekte ve plevraya yayılıma da yol açabilmektedir (39). Yakın zamandaki gelişmeler ile moleküler biyobelirteçlerin bulunması, adenokarsinomların alt tiplerinin tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bu durum spesifik tedavi planlanması yönünden önem arz etmektedir. EGFR inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedaviler, ilk olarak adenokarsinomlarda kullanılmaya başlanmıştır (39).

Bunun bir yanısıması olarak 2011 yılında çok disiplinli bir yaklaşımla IASLC/ATS/ERS, yeni bir adenokarsinoma sınıflaması yapmıştır. Yeni sınıflamada hedefe yönelik tedavideki son gelişmeler göz önünde bulundurulmuş, skuamoz kanserlerin adenokarsinomalardan ayrımının yapılması önem kazanmıştır. Ek olarak küçük biyopsi ve rezeksiyon örneklerinde tanı için gerekli olan algoritmalar belirlenmiştir. Küçük biyopsi ve sitolojik örneklerde skuamoz hücreli karsinom ile adenokarsinom tanısı için yeterli glandüler ya da skuamoz morfoloji bulunuyorsa bu tümörlerin tanımlanması önerilmiştir. Ancak ayırıcı tanı için yeterli ölçüt bulunmuyorsa immunohistokimyasal yöntemle kesin tanıya gidilmeye çalışılmalıdır. ‘Mikst’ terimi kaldırılmıştır. Adenokarsinoma için TTF-1, Napsin A ve skuamoz hücreli karsinoma için p40, p63 ve CK5/6 gibi immun belirteçlerden birinin kullanılması gerekli durumlarda müsin boyası ile desteklenmesi gerekmektedir (39).

Tanımlar;

küçük hücreli dışı karsinoma - adenokarsinoma lehinde,

küçük hücreli dışı karsinoma - skuamoz hücreli karsinoma lehinde, gibi daha spesifik bir tanı verilmesi tavsiye edilmiştir.

Rezeksiyon materyalindeki eski sınıflamadaki “bronkioloalveoler karsinoma” tanısının kullanımına son verilmiştir. Bu isimle adlandırılan grup, yeni sınıflamada farklı gruplarda ifade edilmiştir. Eski sınıflamadaki taşlı yüzük hücreli karsinoma ve berrak hücreli adenokarsinoma tanımı kaldırılmıştır. Adenokarsinoma için 2011 yılında IASLC/ATS/ERS tarafından önerilen ve WHO 2015 klasifikasyonunda kabul edilen yeni sınıflamaya aşağıda yer verilmiştir(39):



Şekil 8. IASLC/ATS/ERS'nin belirlediği ve WHO 2015'te kabul gören akciğer adenokarsinom kategorileri

2.7.1.3. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom undiferansiye epitelyal karsinoma olup çoğunlukla agresif tümörlerdir. Olguların yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. Sitoplazma geniş; hücreler büyük, iri ve belirgin nukleolusludur. Küçük hücreli karsinomalardan farklı bir şekilde sınıflandırılır ve nöroendokrin göstergelerden bazıları pozitif saptanabilir (38).

2.7.1.4. Küçük Hücreli Akciğer Karsinom (KHAK)

Akciğer kanserleri içinde %10-15 oranında görülen küçük hücreli karsinom, yüksek dereceli nöroendokrin bir karsinomadır. Sigara kullanımı ile yakından ilişkili olup paraneoplastik sendromlara neden olur. Erken teşhis edilmesi zordur. Tanıların %70'i ileri dönemde konulur. Tümör submukozal yayılım gösterir ve genellikle perihiler yerleşimli yaygın lenf nodu tutulumu görülür. 5 yıllık sürvi %35 dir.

İmmunohistokimyasal belirleyiciler; sinoptofizin, kromogranin, pansitokeratin, CAM5.2, CK7, NCAM(CD56), TTF-1 ile pozitif boyanma gösterirken CK20, CK34 β e12 ise negatif saptanmaktadır. Keratin ile sitoplazmada noktasal boyanma

izlenir. Ki-67 oranı %90'dan fazladır. İmmunohistokimyasal bakımdan büyük hücreli nöroendokrin karsinoma ile büyük ölçüde benzerlik göstermektedir (38).

2.7.1.5. Karsinoid Tümörler

Akciğer tümörlerinin % 5'ini oluşturan karsinoid tümörler, immunohistokimyasal olarak iyi diferansiye olan ve kromogranin, sinoptofizin, CD56 (NCAM), TTF-1 pozitif tümörlerdir. Bu tümörlerin Ki-67 oranı %2 gibi oldukça düşük düzeydedir. Az diferansiye grupta büyük hücreli nöroendokrin ile küçük hücreli karsinomalar yer alırken; tipik karsinoidler, iyi diferansiye; atipik karsinoid tümörler ise orta diferansiye grubunu oluşturur (38).

TÜMÖR TİPİ	WHO 2004'e GÖRE DEĞİŞİKLİKLER	2015 VARYANTLARI
ADENOKARSİNOM	*Bronkoalveolar karsinom, clear cell adenokarsinom, mikst subtip adenokarsinom ve müsinöz kistadenokarsinom terimleri kullanımdan çıkarılmıştır. *adenokarsinoma in situ ve minimal invaziv adenokarsinom (MIA) eklenmiştir. *invaziv adenokarsinomlar baskın histolojik subtip'e göre sınıflandırılmaya başlanmıştır. *invaziv adenokarsinomun non invazive komponenti için 'lepidik' terimi eklenmiştir.	*lepidic *asiner *papiller *Mikropapiller *solid *invazive müsinöz *colloid *fetal *enteric *minimal invazive *preinvasive
ADENOSQUAMÖZ KARSİNOM	Önemli değişiklik yok	
SQUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	*Papiller, berrak hücreli ve küçük hücreli karsinom terimleri kaldırıldı.	*keratinize *non keratinize *bazaloid
BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM	* bazaloid karsinom; * büyük hücreli nöroendokrin karsinom; * lenfoepitel yoma benzeri karsinom; - Büyük hücreli karsinom alt tiplerinden çıkarılmıştır	
SARKOMATOİD KARSİNOM	*önemli değişiklik yok ancak moleküler testler önerilmekte	*pleomorfik karsinom *karsino sarkom *dev hücreli karsinom *işsi hücreli karsinom *pulmoner blastom
NÖROENDOKRİN KARSİNOM	Küçük hücreli ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom aynı kategoriye alındı	*küçük hücreli karsinom *büyük hücreli nöroendokrin karsinom *tipik/atipik karsinoidler
İDİOPATİK NÖROENDOKRİN HİPERPLAZİ	Önemli değişiklik yok	

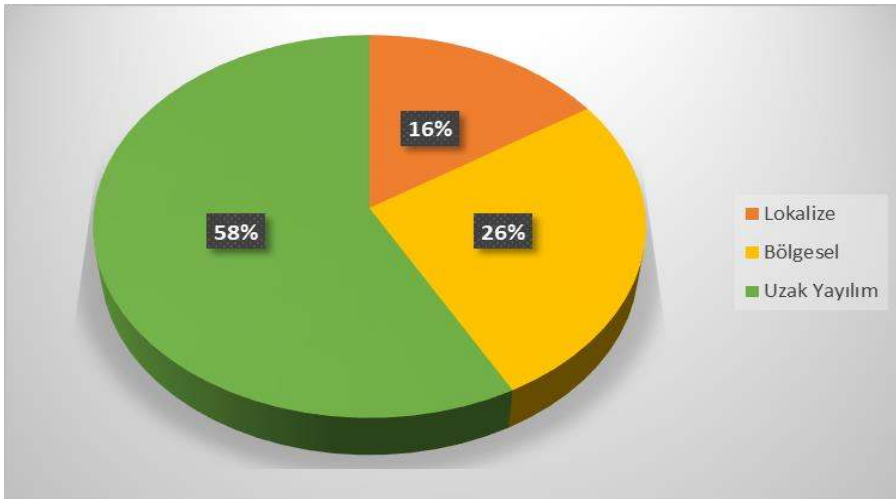
Şekil 9. 2015 WHO malign epitelyal tümör sınıflamasında 2004 sınıflamasına göre değişiklikler

2.8. Akciğer Kanseri Tanı

Akciğer kanseri erken evrede semptom göstermeyen genellikle farklı nedenlerden dolayı yapılan tetkikler sırasında tespit edilen bir hastalıktır. Akciğer kanseri tanılama da kullanılacak yöntem; hastanın genel durumu, tümörün büyüklüğü, tipi ve metastaz varlığı göz önünde bulundurularak seçilmektedir (41, 42). Akciğer kanserinde kullanılan tanısal işlemler şu şekilde sıralanabilir:

- Semptom ve bulgular
- Fizik muayene
- Akciğer grafisi
- Bronkoskopi
- Medistinoskopi
- Bronkoskopi
- Bilgisayarlı Toraks Tomografisi
- Toraks Manyetik Rezonans Görüntüleme

Akciğer kanserinde tedavi şansını artırmada erken tanı son derece önemlidir. Tanı konduğunda akciğer kanserli olguların ortalama %80'inin (evre III, IV) ileri evrede, metastaz yapmış, ameliyat edilemeyecek durumda ve 60 yaş üstü olduğu belirtilmektedir (43). Bu açıdan kullanılacak tanı yönteminin seçimi erken tanı açısından önemlidir (44, 45).



Şekil 10. Akciğer kanseri evrelerinin dağılımları

2.8.1. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserinde doktora ilk başvuru nedeni genellikle yeni ortaya çıkan ya da önceden var olup son zamanlarda karakter değiştiren semptomlardır. Başvuru sırasında genellikle akciğer grafisinde anormal bir gölgelenme saptanmaktadır. Ancak akciğer grafisinde bulgu saptanmasa bile sigara içen hastada son zamanlarda karakter değiştirmiş solunumsal semptomların varlığı akciğer kanserini akla getirmeli ve ileri tetkikler planlanmalıdır. Tanı döneminde tümörün lokal, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası semptom tariflemektedir (46).

Tablo 2. Akciğer kanserinde görülen semptom ve bulgu dağılımları

Semptom ve bulgular	Yaklaşık görülme sıklığı
Öksürük	%75
Kilo kaybı	%68
Nefes darlığı	%58-60
Göğüs ağrısı	%45-49
Hemoptizi	%29-35
Kemik ağrısı	%25
Çomak parmak	%20
Ateş	%15-20
Kuvvetsizlik	%10
Süperior vena kava sendromu	%4
Disfaji	%2
Wheezing, stridor	%2

2.8.1.1. Primer Tümörün Büyümesine Bağlı Semptom ve Bulgular

Santral yerleşimli tümörlerde genellikle rastlanan belirtilerden biri öksürüktür. Klinisyenler, özellikle yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesini bir uyarıcı olarak görmelidir. Bu hastalarda tedavi ile düzelmeyen ve gittikçe ağırlaşan öksürük akciğer kanserini akla getirmelidir (47). Göğüs radyografisi normal olan bir olguda hastayı doktora yönlendiren en önemli belirtilerden biri hemoptizi olabilir. Özellikle kırk yaşın üzerindeki hemoptizi şikâyeti ile gelen hastalar, akciğer radyografisi ve fiberoptik bronkoskopi ile tetkik edilmelidir. Bu hastalarda nefes darlığı ortaya çıkması veya önceden var olan nefes darlığındaki artış; hava yolu ile ilişkili olan kitlenin bronşu tıkanması ve atelektaziye yol açması ile ya da büyük hava yollarına, ana damarlara ve kalbe bası yapması ile oluşabilir. Hava yollarına bası veya hava yollarında meydana

gelen tıkanıklık sonucunda dispne ve stridor, muayenede yer yer ronküs ile tedaviye geç yanıt veren rezolüsyonu gecikmiş pnömoniler kliniğe eşlik edebilir. Ateş, primer tümörün nekrozuna bağlı oluşan abseden ya da tekrarlayıcı pnömoniler nedeni ile görülebilir (47).

2.8.1.2. İntratorasiktutuluma Bağlı Semptomlar

Akciğer kanseri, toraks içinde doğrudan ya da lenfatik sistem aracılığı ile diafragma invaze olabilir. Göğüs duvarı invazyonu ya da intara torasik damar sinir yapıların tutulumu ile farklı bulgular ortaya çıkabilir. Süperior sulkus tümörü, brakiyal pleksusa veya üst lob apeksine posterioruna yerleşir ve kolda ulnar sinirin inervasyonunun olduğu yerde ağrı uyuşma kas atrofisine yol açabilir. Radyolojik olarak da birinci ve ikinci kosta destrüksiyonu görülür. Tek taraflı enoftalmi; ptozis, myozis ve aynı taraf yüz ve üst ekstremitede anhidrozis Horner sendromu olarak bilinmektedir (48).

Primer tmörün sağ tarafta olduğu hastalarda süperior vena kava obstrüksiyonu daha çok görülür. Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremiteler ve göğüsün üst bölümleri ile omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ve disfaji eşlik eder (47, 49, 50).

Rekürren laringeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı, çoğunlukla sol üst lob tümörlerinde görülür. Frenik sinir felcinde, tutulan hemidiyafragmada yükseklik ve paradoksal hareket gözlemlenebilir. Göğüs duvarı tutulumunda sıklıkla künt, gelip geçici ve sızlayıcı, tümör ile aynı tarafta ya da orta hatta lokalize ağrı ortaya çıkabilir. Bu ağrı dakikalardan saatlere kadar uzun bir süre devam edebilir. Genellikle hemorajik olan plevral sıvı birikimi, hastalarda nefes darlığına ve göğüs ağrısı yakınmalarına neden olabilir. Primer akciğer kanserlerinde, perikard ve miyokardın tutulumu nedeniyle kalp yetmezliği, kalp tamponadı ve ani başlangıçlı aritmi ortaya çıkabilir. Bunun yanında akciğer radyografisinde kalp boyutlarında artış görülebilir. Posterior mediastendeki özofagus duvarının tümörle invazyonu ya da büyümüş lenf bezlerinin özofagusu etkilemesi sonucu disfaji görülebilir (50, 51).

Santral sinir sistemi (SSS) metastazı	•Tanı aşamasında hastaların %10'unda SSS metastazları bulunmaktadır. Beyin parenkimi metastazlarının %80-85'i supratentoriyal bölgede frontal oblarda yer alır.
Kemik metastazı	•Vertebralr, pelvis, karburgalar ve femur en sık tutulum bölgeleridir. Lokalize kemik ağrısı, serum kalsiyum, alkalin fofataz yüksekliği kemik metastazının işareti olabilir.
Karaciğer metastazı	•İştahsızlık; epigastrik ağrı, sertleşmiş ve genellikle nodüler yüzeye sahip karaciğer büyümesi ile birlikte. Serum transaminaz düzeyleri yükselebilir.
Adrenal bez metstazı	•Klinik bulgu vermediği için klinisyence tanınması zordur ancak bilgisayarlı tomografi yoluyla %41-90 oranında doğru bir tanı konulabilir.
Pankreas metastazı	•Sıklıkla küçük hücreli karsinom nedeniyle olur ve obstrüktif sarılık görülür.
Subkutanöz ya da intradermal metastazlar	•Gövde, boyun ve kafa derisinde eflatun renginde iyi sınırlı kitleler şeklindedir. Ağrı görülmez.
Nadir metastaz bölgeleri	•Gastrointestinal metastazlar ile böbrek metastazları ender görülür ve klinik olarak sessizdir. Bulanık görme, uçuşan lekeler ve koroidal metastazlara bağlı olarak gelişebilir.
Organ spesifik olmayan metastaz bulguları	•Kilo kaybı, iştahsızlık, ateş, halsizlik, anemi

Şekil 11. Toraks dışı yayılıma bağlı semptom ve bulgular

Akciğer kanseri genellikle ileri evrede tespit edildiğinden tanı anında extra torasik metastazlara ve buna ait semptom ile bulgulara rastlanabilmektedir. Fizik muayenede özellikle skalen, supraklavikler ve aksiller lenf nodu araştırması yapılmalıdır. Bazen akciğer kanseri tanısı metastazdan alınan biyopsi ile konulabilmektedir. Ekstratorasik yayılıma bağlı semptom ve bulgular Şekil 11’de görülmektedir.

Kansere bağlı gelişen ancak tümörün kendisinden veya metastazından uzak yerlerde ortaya çıkan bir grup semptom ve bulgudan oluşan paraneoplastik sendromlar, tüm akciğer kanseri türlerinde ancak çoğunlukla da küçük hücreli akciğer kanserinde görülmektedir. Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar Şekil 12’de gösterilmektedir:

Endokrin	•Cushing sendromu, nonmetastatik hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, jinekomasti, hiperkalsitoninemi, FSH, LH artışları*, hipoglisemi*, hipertiroidi*, karsinoid sendrom*
Nörolojik	•Subakut duyuşal nöropati, mononöritis mltipleks, intestinal psödo-obstrüksiyon*, Lambert-Eaton sendromu*, kanserle ilişkili retinopati, ensefalomyelit*, (limbik, beyin sapı, subakut kortikal serebellar), nekrotizan myelopati*
Kollagen-Vasküler	•Dermatomyozit*, polimyozit*, sistem lupus eritematozus*, vaskülit
Sistemik	•Ateş, anoreksi, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon*, hipertansiyon
Koagülopatiler	•Disemine intravasküler koagülasyon*, tromboflebit, trombotik non-bakteriyel endokardit*
Hematolojik	•Anemi, lökositöz*, eozinofili*, lökomoid reaksiyon*, trombositöz*, trombositopenik purpura*
Cilde ait	•Hipertrikoz, lanuginosa,eritema gyratum repes, paraneoplastik akrokeratoz (Bazax hastalığı), eritrodermi (eksfolyatif dermatif), akantozis nigrakans*, ikiyozis*, palmoplanter keratodermi*, Leser-Trelat bulgusu*, Sweet sendromu*, prurit*, ürtiker*
Renal	•Glomerülonefrit*, nefroik sendrom*
İskelet	•Parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik osteoartropati
Metabolik	•Laktik asidoz*, hipouürisemi*, hiperamilazemi*

Şekil 12. Akciğer kanserinde görülebilen paraneoplastik sendromlar

2.8.2. Akciğer Kanserinde Görüntüleme

2.8.2.1. Konvansiyonel akciğer grafisi

Göğüs hastalıklarında radyolojik yöntemler arasında ilk yapılan tetkik akciğer grafisidir. En sık posteroanterior (PA) akciğer grafileri kullanılmakla birlikte lateral ve apikolordotik grafiler de özel durumlarda lezyonun anatomik yerleşimini saptamak amacıyla kullanılır. Akciğer parankimi PA grafi ile ayrıntılı değerlendirilebilir. Akciğer kanserinde PA grafinin tanı duyarlılığı %70-88 arasında saptanmıştır. Bazı araştırmalara göre hiler lenf nodlarını %61-71 mediastinal lenf nodlarını ise %47-60 oranlarında saptayabilmektedir (52). Akciğer grafisi, kanserin histolojik tipi ile ilgili kesin bilgi vermese de santralde izlenen tümörlerde skuamöz hücreli karsinom ya da KHAK; periferik yerleşimli tümörlerde ise adenokarsinom ya da büyük hücreli kanser

akla gelmektedir. Santral kitle, unilateral hiler büyüme, tümörün büyümesi ve bronş obstrüksiyonuna bağlı distalde atelektazi ve post obstrüktif pnömoniler akciğer grafisinde izlenebilen patolojiler arasındadır. KHAK olgularında mediastinal lenfadenopatiler sıklıkla PA grafide görülürler. Periferik yerleşimli tümörlerde plevral kuyruk işareti, soliter kitle ve çevresinde satellit lezyonlar saptanabilir. Adenokarsinom, parenkimal skarlar ve ekzantrik kalsifikasyonlarla, soliter bir kitle, hava bronkogramı içeren pnömonik infiltrasyon alanı veya multipl infiltrasyon alanları olarak karşımıza çıkabilir. Periferik lezyonlar; büyük hücreli akciğer kanserinde genellikle 4 cm veya daha büyük boyuta ulaşabilmektedir. Çoğunlukla squamöz hücreli tipte olan pancoast tümöründe asimetrik apikal plevral kalınlaşma, kosta harabiyeti ve yumuşak doku invazyonu sık görülür. PA grafide görülen diğer bulgular arasında plevral efüzyon, kosta ve vertebra harabiyeti, diyafragma paralizisi gibi tümöre sekonder gelişen durumlar da bulunmaktadır (53).

Hilus	Pulmoner parankim	İntratorasik ekstrapulmoner
1.Hiler dolgunluk 2.Hiler kitle 3. Perihiler kitle (merkezi hilusa 4cm mesafe içerisinde perihiler kitle)	1.Küçük kitle (çapı<4cm, akciğer parankimi içinde, sınırları düzensiz) 2.Büyük kitle (çapı>4cm, akciğer parankimi içinde, nadiren sınırları düzenli) 3. Apikal kitle 4.Multiple kitle 5.Saydamlık artışı (lob ya da segmentte) 6.Bronş obstrüksiyon bulguları (kollaps, konsolidasyon, pnömoni)	1.Mediastinal kitle veya genişlemiş yapılar 2.Göğüs duvarı invazyonu 3.Plevral efüzyon 4.Hemidiafragma elevasyonu

Şekil 13. PA akciğer grafisindeki yerleşimine göre bulgular

2.8.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Toraksın görüntülenmesinde PA grafiden sonra en çok başvurulacak radyolojik yöntem BT'dir. BT toraksı multiplanar kesitsel görüntüleyerek kitlenin yerleşimi, büyüklüğü, kenar özellikleri, içeriği, çevresindeki diğer yapılarla ilişkisi ve kitleye bağlı gelişmiş başka patolojiler gibi detaylı bilgi sunar. BT, akciğer kanserinin

tanısında, evrelemesinde ve histopatolojik tanı için alınacak biyopside kullanılacak tanısal yöntemin seçiminde oldukça önemli bir işleve sahiptir. Akciğer kanserinde prognozun belirlenmesi ve uygun tedavi kombinasyonunun seçilmesi, primer tümör ve metastazlarının derinlenmesine ortaya konulmasıyla mümkün olur (54, 55). Günümüzde kullanılan BT'ler, rutin olarak alınan kesit kalınlıklarında 0,5 mm'ye kadar düşüş, parsiyel volum etkisinde gözlenen azalma ve kontrast maddenin intravasküler konsantrasyonunu daha iyi göstererek arteriyel veya venöz fazların daha iyi belirlenmesi gibi avantajlara sahiptir (56). Akciğer parankiminin daha detaylı incelenmesi amacıyla yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekilmektedir. YRBT, esas olarak interstisyel akciğer hastalıkları tanısında sıklıkla kullanılmakta ve değerli bilgiler sunmaktadır. Akciğerde kitle olan olgularda YRBT ile lezyonun parankimal ve plevral uzantıları, damarla ilişkileri ve lenfanjitik yayılımı daha detaylı şekilde gösterilebilir. Ana bronşlar içerisindeki küçük vejetan kitleler ve küçük periferik karsinomlardaki hava bronkogramları daha iyi görüntülenebilir (57).

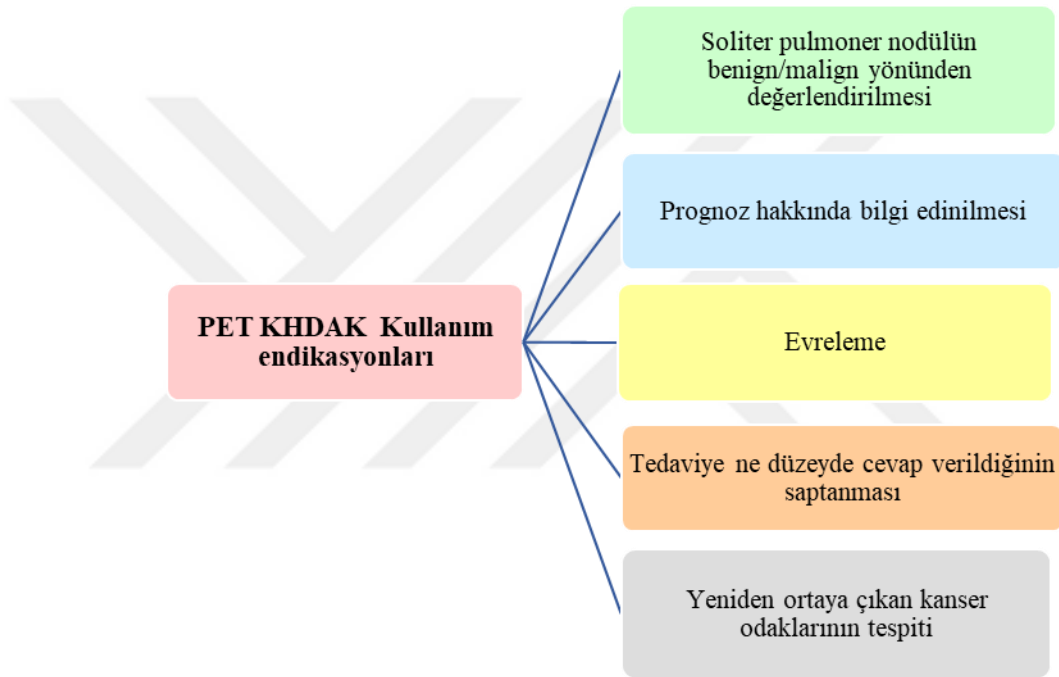
2.8.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG yöntemi, birçok düzlemde görüntü vermekte doku farklılıklarını daha net gösterebilmektedir. Göğüs duvarı invazyonunu saptamada, kas ve yağ dokusu ile tümör dokusu arasındaki kontrast farkı daha iyi belirlenebildiği için MRG, BT'ye göre daha üstündür. Özellikle pancoast tümörlerinde göğüs duvarına yayılımı, subklavian arter veya brakial plexus tutulumunu en iyi saptayan görüntüleme yöntemidir. MRG mediastinal, kardiyak veya vasküler tutulumun değerlendirilmesinde BT'den daha öncelikli olarak tercih edilebilecek bir yöntemdir. Hiler lenf nodlarını vasküler yapılardan ayırmada ve skar dokusunun rezidüel veya rekürrent tümörden ayrılmasında MRG incelemesi planlanabilir. Ancak parankimal patolojilerin değerlendirilmesinde BT daha değerlidir (54).

2.8.2.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), canlıda biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin incelenmesi ile ortaya çıkan noninvazif bir yöntemdir. Bu teknikte pozitron kaynağı olarak "Cyclotron" ürünü Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C- 11), Oksijen-15 (O-15) ve Azot -13 (N-13) gibi radyonüklidler ile görüntüler oluşturulmaktadır. PET'in

endikasyonlarına daha çok onkoloji, nöropskiyatri ve kardiyoloji gibi bölümlerde rastlanmaktadır. Akciğer kanseri; onkolojide PET'in en çok kullanıldığı konulardandır. Akciğer kanserlerinde toraksın ve tüm vücudun tomografik görüntülemesi elde edilebilmektedir. Akciğer kanserleri içinde ise PET kullanımı en çok KHDAK'da yoğunlaşmaktadır. En sık kullanılan radyofarmasötik, tümör hücrelerinde glükoz kullanımının belirlenmesine de imkân veren F-18 işaretli florodeoksiglükozdur (FDG). F-18 FDG ile yapılan çalışmalarda PET'in KHDAK'ında kullanım endikasyonları Şekil 14'teki gibi sıralanmaktadır (58):



Şekil 14. Akciğer kanserinde PET endikasyonları

2.8.2.5. Ultrasonografi (USG)

USG, plevra ve subplevral patolojilerin değerlendirilmesinde kullanılan bir tanı metodudur. Özellikle plevral sıvı miktar ve lokalizasyonunu saptamak, plevra kalınlaşmasını minimal plevral sıvıdan ayırmak, toraks duvarına 2 cm'den daha yakın pulmoner parankimal kitlenin lokalizasyonu ve perkütan iğne biyopsilerinin alınmasında kullanılmaktadır (54).

2.8.3. Klinik Tanı Yöntemleri

2.8.3.1. Balgam sitolojisi

Akciğer kanserinde bronşa açılmış bazı kitlelerde bronş içine dökülen malign hücreler, balgamın sitolojik incelenmesi ile gösterilebilmektedir. Böyle bir durumda balgamda malign hücrelerin gösterilme şansı tümörün bronş lümenine açılmış olması, tümörün periferinde atelektazinin yer almaması ve bronş proksimalinde obstrüksiyon olmamasına bağlıdır. Santral bronş kanserlerinde yaklaşık %80, periferik bronş kanserlerinde ise %50 balgam sitolojisi pozitifliği tespit edilmiştir (59).

2.8.3.2. Laboratuvar testleri

Tüm hastalara tam kan sayımının yanında alkalen fosfataz, albumin, ALT, AST, GGT, total bilirübin, üre, kreatinin, LDH, Na, K ve Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır. Diğer testlerin rutin olarak uygulanması gerekli değildir. Akciğer kanserinin varlığı, evrelemesi ya da progresyonunu gösterebilmek için klinik çalışmalarda çok çeşitli moleküler ve biyolojik madde (CEA, sialik asit, β -HCG, nöron spesifik enolaz, pro-GRP gibi) üzerinde çalışılmıştır. Ancak günümüzde akciğer kanserleri hakkında erken evrede tanı yapmaya imkan verecek ya da prognozu etkileyebilecek spesifik bir tümör belirteci bulunmamaktadır (58, 60).

2.8.4. Girişimsel Tanı Yöntemleri

2.8.4.1. Konvansiyonel Bronkoskopi

Bronkoskopi, trakeobronşial ağaçtaki patolojik farklılıkların doğrudan görülmesini ve bu bölgelerden muayene materyali elde edilmesine imkân tanıyan önemli bir tanı yöntemidir. Endobronşiyal tümör, bronşiyal lümeni kısmen veya tümüyle tıkayan egzofitik kitle lezyonu biçiminde olabileceği gibi submukozal ya da peribronşiyal hastalık şeklinde de olabilir. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bir bulgu saptanmayabilir. Santral yerleşimli tümörlerde bronş forseps biyopsisi ile histolojik tanı %76-82 oranında ifade edilirken bronşiyal yıkama ve bronşiyal fırçalama örnekleri ile bu oran %87'lere çıkmaktadır. Endoskopik olarak görülebilir lezyonun olmaması halinde, fiberoptik bronkoskopi ile tanı konulması daha güç olmaktadır. (61).

Son yıllarda bronkoskopik yeni tanı ve tedavi yöntemleri, hem göğüs hastalıkları uzmanlarının hem de göğüs cerrahlarının ilk tercihi durumundadır. Minimal girişimsel yöntemler, hastaların normal yaşamlarına dönmelerini hızlandırmakta ve cerrahi şansı olmayan hastaların tanı ve tedavisinde yeni ufuklar açmaktadır (62).

2.8.4.2. Kriyotransbronşial Biyopsi

Kriyo teknolojisi, akciğer hastalıklarının bronkoskopik tanı ve tedavisinde artan bir kullanıma sahiptir. Bu yöntemle dokular, nitric oksid veya karbon dioksit gazları kullanarak -89 selsius derecesine kadar soğutulmaktadır. Joule-Thompson prensibinin kullanıldığı bu teknolojiye sıkıştırılmış gaz kriyo probundan hızlı bir şekilde çıkarken genişler ve çok soğuk seviyelere ulaşarak probun dokunduğu dokuya çok sıkı bir şekilde tutunur. Bu sayede akciğer biyopsisi ve endobronşiyal tümör rezeksiyonu gerçekleştirebilir. Kriyo biyopsisi standart forseps göre daha büyük doku alması ve daha az ezilme artefaktına yol açtığı için son yıllarda giderek daha fazla kullanılmaktadır (62).

2.8.4.3. Radyal EBUS

Konveks prob EBUS'tan farklı olarak bu yöntemde mini prob bronş içinde ilerletilip akciğer dokusunun ultrasonografik olarak tipik “kar fırtınası” görüntüsü izlenir. Patolojik görüntünün saptandığı lokalizasyonda mini prop geri çıkarılır ve parça alınması için aynı kanaldan forceps ilerletilir. Periferik lezyonlarda rutin bronkoskopi duyarlılığı %34 iken, radyal EBUS ve/veya navigasyon bronkoskopinin duyarlılığı %70-80 dolaylarındadır. Eğer nodülün içine giren hava yolu varsa radyal EBUS'un duyarlılığı %90'ın üstüne çıkmaktadır (62).

2.8.4.4. Lineer EBUS veya EUS

Transtoraksik iğne biyopsisi radyal EBUS ve navigasyon kullanılarak ulaşılamayacak yerde olan nodüllerin tanısı daha zor olmaktadır. Bu hastalarda nodülün yerine göre lineer EBUS veya EUS yardımıyla nodüllere erişilebilir. Lineer EBUS veya EUS ile lezyon görülebiliyorsa iğneler ile ulaşabilecek uzaklıkta (EBUS ve EUS için sırasıyla 4 ve 8 cm) biyopsi uygulanabilir. Lineer EBUS'un 7.5 mHz sıklığından dolayı 9 cm'ye kadar derinlikteki lezyonları tespit edebilmektedir (62).

2.8.4.5. Navigasyon Bronkoskopi

Navigasyon bronkoskopide kullanılan üç farklı sistem bilinmektedir; bunlar superdimension, LungPoint ve Veran sistemleridir. Superdimension ve Veran sistemleri işlemde önce detaylı çekilen BT kesitlerini kullanarak kitleye ulaşmak için hava yollarında kitleye giden navigasyon haritası oluşturmaktadır. Bu yöntemlerde manyetik alana ihtiyaç duyulmaktadır. Manyetik alan oluşturulması için superdimension sisteminde prosedür odası haritalanmaktadır. Veran sisteminde ise sadece hastanın üzerinde manyetik alan oluşturulur ve ek olarak transtorosik iğne biyopsisine imkan sağlamaktadır. LungPoint sistemi de BT resimlerini kullanarak virtual bronşiyal dallarını yaratarak navigasyona izin vermektedir. Navigasyon sisteminin duyarlılığı aynı işlemde sitoloji örneği alınması, fuloroskopi ve radyal EBUS kullanımına ve nodül büyüklüğüne bağlı olarak artmaktadır (62).

2.8.4.6. Narrow Band Görüntülemesi (NB)

Narrow band teknolojisi belli ışık dalgalarını kullanarak (B1: 400-430 nm, B2: 420-470 nm, G: 560-590 nm) mukoza seviyesindeki damarları ayrıntılı bir şekilde izlenmesine olanak veren bir yöntemdir. NB teknolojisi ile mavi ışık ile (415 nm) superfisyal ve yeşil ışık ile (540 nm) epitel altı damarlar monitöre aktarılmaktadır. Anormal patolojik vasküler yapılar noktalı (dotted) veya düzensiz (irregular) izlenmektedirler. Bu yöntem anjiojenik skuamöz displazilerin (ASD) erken evrede yakalanmasına olanak sağlayabilir. ASD lokal anjiojenizin belirtici olması nedeni ile, bu lezyonların prekanseröz olduğu kabul edilir. Bu teknolojinin kanser taramasındaki veya güncel kullanımındaki yeri henüz belirlenmemiştir (62).

2.8.4.7. Otofloresan Bronkoskopi

Otofloresan bronkoskopi (OFB) ışığın canlı üzerindeki floresan özelliğinden faydalanarak bronşlardaki prekanseröz patolojilerin teşhisine katkı sağlamaktadır. Kromofobların (kollajen, elastin, NAD ya da NADH) belirli ışık spektrumu (400-450) ile muamele edildiğinde dokudaki elektronları uyararak mukozada farklı renklerde floresan ışığın görülmesini sağlar. OFB tekniğinde yeşil renk normal mukozayı belirtirken kırmızı ya da kahverengi renk metaplazi, displazi hatta in-situ karsinomun olduğunu işaret etmektedir. NB görüntülemesi ve OFB' ye cerrahi öncesi

tümör sınırlarının belirlenmesinde ve tedavi sonrası tümörün nüks takibinde başvurulabilir (62).

2.8.4.8. Endobronşial Ultrasonografi Endoözofageal Ultrasonografi

Endobronşiyal ultrasonografi tekniği ile trakeobronşiyal mukoza arkasındaki lenf nodları ve vasküler yapılar ile ilişkileri görüntülenerek güvenli bir şekilde biyopsi yapılabilir. İşlemden kullanılan bronkoskop 6,9 mm kalınlığındadır ve çalışma kanalının genişliği 2 mm dir ve 30 derece görüş açılı optiği mevcuttur. En uç kısmında kavisli lineer ultrason probu bulunur. Direkt trakeobronşiyal mukozaya temas halinde ya da şişirilen bir balon aracılığıyla mukozaya temas ettirilerek işlem gerçekleştirilir. EBUS ile ulaşılacak lenf nodu istasyonları; üst mediastinal (istasyon 1), sağ ve sol üst paratrakeal (istasyon 2R, 2L), sağ ve sol üst paratrakeal (istasyon 4R, 4L), subkarinal (istasyon 7), hiler (istasyon 10) ve interlober (istasyon 11) lenf nodlarıdır. Paraaortik (istasyon 6) , subaortik (istasyon 5), paraözefageal (istasyon 8) ve inferior ligaman(istasyon 9) lenf nodlarına EBUS ile ulaşamaz. 2756 hastalık bir çalışmada EBUS'un sensitivitesi %89, spesifitesi % 100 olarak tespit edilmiştir (63). Akciğerinde kitlesi ve mediastinal lenf nodunda patolojik boyut artışı olan bir hasta geldiğinde hem tanı hem de evreleme fırsatını sunduğu için EBUS ilk girişim seçeneği olmalıdır. Endoözofageal Ultrasonografi (EUS) ise özefagus boyunca posterior mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesini sağlar. 2433 hastanın havuz analizinde EUS'un sensitivitesi %89, spesifitesi % 100 olarak bulunmuştur (63). Subkarinal, aortikopulmoner, paraözefageal ve inferior ligaman lenf nodu EUS ile değerlendirilebilir. Ayrıca sol sürrenal bez lezyonlarından da biyopsi alınabilir (64).

2.8.4.9. Transtorasik İğne Biyopsileri

Toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntem olan transtorasik biyopsi Fluoroskopi, ultrasonografi ve BT eşliğinde uygulanabilmektedir. Kesici (tru-cut) iğne biyopsisi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi olarak 2 farklı teknikte yapılabilir. Kesici iğne biyopsisinde kalın iğneler ile doku örneği alınarak histolojik tanıya imkan verir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde ise lezyondan aspirasyon yapılarak sitolojik inceleme yapılır. Bilhassa 3 cm'den büyük kitlelerde tanı koyma şansı %80 ile %95'dir (65). Tanı duyarlılığını; kitlenin yerleşimi, hacimsel boyutu, içeriği ve iğnenin çapı gibi faktörler etkileyebilmektedir. Transtorasik iğne

aspirasyonun BT eşliğinde yapılması daha çok; fluoroskopi ya da ultrasonografi ile ulaşılamayan, hiler ve mediastinal lezyonlar, vena kava süperior sendromlu olgular, oblik veya açılı işlemler, yaygın büllöz hastalıklar gibi durumlardır. Transtorasik iğne aspirasyonu; tek ya da çoklu akciğer nodüllerinin ayırıcı tanısında, pnömonik konsolide alanlar, kavite ve abse gibi durumlar, plevra ilişkili kitleler, mediastende yer alan lezyonların tanısı ve malign metastazdan kuşkulanan hastaların evrelendirilmesinde kullanılabilir (66, 67).

2.8.5. Cerrahi Tanı Yöntemleri

2.8.5.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Mediastinal Evreleme

Primer akciğer malignitesi nedeniyle operasyon planlanacak hastanın, klinik değerlendirme sırasında mediasten lenf nodunda metastaz şüphesi olması durumunda invaziv mediastinal girişimler gündeme gelir. Transbronşiyal İğne Biyopsisi, Endobronşiyal Ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne biyopsi (EBUS-TBİA), Endoskopik Ultrasonografi (Özefagus içinden) ile ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA), servikal mediastinoskopi, anterior mediastinotomi (Chamberlain ameliyatı), videotorakoskopik mediastinal lenf nodu biyopsisi ile mediasten lenf nodları metastaz açısından değerlendirilir.

2.8.5.2. Servikal Mediastinoskopi

Bilinen ya da şüpheli akciğer kanserinde invaziv mediasten evrelemenin altın standardı standart servikal mediastinoskopidir. En sık servikal mediastinoskopi endikasyonları akciğer kanserinde evreleme ve açıklanamayan mediastinal lenfadenopatilerden doku biyopsisinin sağlanmasıdır. PET BT tutulumundan bağımsız olarak Toraks BT de büyümüş mediastinal lenf nodu olan hastalara ve lenf nodu boyutunda artış olmasa bile PET BT tutulumu olan hastalara mediastinoskopi uygulanmalıdır. Servikal mediastinoskopi ile ulaşılabilecek lenf nodu istasyonları; bilateral alt ve üst paratrakeal, subkarinal ve hiler lenf nodlarıdır. Juguler çentik üst hizasından yapılacak 3-5 cm'lik kesi ile operasyona başlanır. Künt ve keskin diseksiyonla orta hatta pretrakeal membrana ulaşılır ve membran kesilir. Parmak diseksiyonu yardımıyla trakea önü serbestleştirilerek bir kanal oluşturulur. Bu sırada brakiosefalik arter (sağ innominate arter) palpe edilir. Sonrasında mediastinoskopi

portu bu kanala yerleştirilir ve bahsedilen istasyonlar diseke edilir. İşlem sırasında major kanama, pnomotoraks, vokal kord paralizi, şilotoraks gelişebilir (63, 68).

2.8.5.3. Anterior Mediyastinotomi (Chamberlain Prosedürü)

Genel anestezi altında supin pozisyonda uygulanır. İkinci kotsal kıkırdağın altından ve sternomanubriyal eklem hemen lateralinden 4-5 cm'lik yatay bir insizyonla yapılır. Pektoral kas künt diseksiyonla ayrılır. Künt diseksiyonla pleural boşluğa girilir. Operasyon sırasında tek akciğer ventilasyonu genelde gerekmez. İnternal mammarian arter ve venin, frenik sinirin yaralanmamasına dikkat edilir. Direkt görüş altında ön mediasten kitlelerinden, aortikopulmoner lenf nodundan, paraaortik lenf nodundan biyopsi alınabilir. Kateter ile sol göğüs boşluğundaki serbest hava direne edilir ve operasyon sonlandırılır. Hastalara gereksiz 14 torakotomi yapmamak için kullanılan bu yöntemin kullanım alanı videotorakoskopi gelişiminden sonra daralmaktadır (69).

2.8.5.4. Videotorakoskopi ile mediasten lenf nodu biyopsisi

Operasyon için tek akciğer ventilasyonu gerekmektedir. Ön aksiler hat ile yedinci interkostal aralık kesişim noktasından 1cm'lik giriş insizyon uygulanır. Künt diseksiyonla hemitoraksa girilir ve kamera portu yerleştirilir. Cerrahın tercihiyle göre ön ya da orta aksiler hatta, dördüncü interkostal aralığa denk gelecek şekilde 3-5 cm'lik yatay insizyonla hemitoraksa girilir. Videotorakoskopi ile sağ hemitoraks da hiler, alt-üst paratrakeal, subkarinal, paraözefageal inferior ligaman lenf nodlarına ulaşılabilir. Sol hemitoraksta aortikopulmoner, paraaortik, subkarinal, paraözefageal ve inferior ligaman lenf nodları örneklenebilir (69).

2.9. Evreleme

Malignitelerde prognostik seyir ve buna göre tedavi planlanması bir evreleme sisteminin oluşturulmasını gerekli kılmıştır. TNM sistemi, ilk olarak 1946 yılında oluşturulmuş ve sonrasında Amerikan Kanser Birliği ve Uluslararası Kanser Mücadele Birliği tarafından 1986 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi olarak düzenlenmiştir. 1996 da yeniden incelenen bu sistem KHDAK'da kullanılmıştır (70). 1997 yılında revize edilen uluslararası evreleme sisteminde yaşanan sorunlar nedeni ile tekrar bir düzen getirilmiştir. IASLC tarafından, T N ve M tanımlayıcılarında bazı

değişiklikler önerildiği, tümör büyüklüğünün güçlü bir prognoz göstergesi olduğu ve değişik büyüklükteki tümörlerin farklı prognozlara yol açtığı bilinmektedir (71).

Sonraki evreleme sistemi 2009'da yayınlanmış olup; aynı akciğerde farklı lobdaki nodül M1 iken T4 kabul edilmiştir. Malign plevral ve perikardiyal efüzyon T4 iken M1a kabul edilmiştir. Küçük hücre dışı akciğer kanseri için en son önerilen ve Ocak 2017 de yürürlüğe giren 8.TNM sınıflandırmasında tümör boyutunda 5cm'ye kadar her santimi yeniden tanımlanmıştır (T1a-c ve T2a,b). Böylece tümör boyutunun prognoz açısından önemi vurgulanmıştır. Minimal invazif adenokarsinomun T1a (mi) olarak eklenmiş, akciğerin parsiyel veya total atelektazisi durumunda fark gözetilmeden aynı grupta (T2) yer almıştır, diyafragma invazyonu kötü prognoz göstermesi nedeniyle bir üst kategoriye (T4) çıkarılmıştır. Tümörün karinadan uzaklığının prognozu etkilemediği saptandığından proksimal tümörler bir alt katagoriye (T2) alınmıştır. N tanımlayıcılarında değişiklik önerilmemiştir. Metastazlarda ise organ sayısı ve metastaz sayısının yeniden tanımlanması (M1a-c) yapılan TNM değişiklikleridir (72). Tablolar aşağıda sunulmuştur.

Tablo 3. Akciğer kanseri 8. TNM sınıflaması evreleme sistemi (IASLC Önerisi)

	T	N	M
OKÜLT KARSİNOM	T _x	N ₀	M ₀
0	T _{is}	N ₀	M ₀
I A 1	T _{1a(mi)}	N ₀	M ₀
	T _{1a}	N ₀	M ₀
I A 2	T _{1b}	N ₀	M ₀
I A 3	T _{1c}	N ₀	M ₀
I B	T _{2a}	N ₀	M ₀
II A	T _{2b}	N ₀	M ₀
II B	T _{1a}	N ₁	M ₀
	T _{1b}	N ₁	M ₀
	T _{1c}	N ₁	M ₀
	T _{2a}	N ₁	M ₀
	T _{2b}	N ₁	M ₀
	T ₃	M ₀	M ₀
III A	T _{1a}	N ₂	M ₀
	T _{1b}	N ₂	M ₀
	T _{1c}	N ₂	M ₀
	T _{2a}	N ₂	M ₀
	T _{2b}	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀
	T _{1a}	N ₃	M ₀
	T _{1b}	N ₃	M ₀
III B	T _{1c}	N ₃	M ₀
	T _{2a}	N ₃	M ₀
	T _{2b}	N ₃	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
	T ₄	N ₂	M ₀
III C	T ₃	N ₃	M ₀
	T ₄	N ₃	M ₀
IV A	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M ₁ A
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M ₁ B
IV B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M ₁ C

Tablo 4. T: primer tümör

Tx		Tümörün değerlendirilemediği veya malign hücrelerin balgam ya da bronş yıkama sıvısında gösterildiği, ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme ile saptanamadığı olgular
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (lepidik patern baskın soliter adenokarsinom=3 cm veya en geniş yerinde =5mm invazyon)
T1		Normal akciğer ya da visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ? 3cm tümör. Bronkoskopik olarak lob bronşunun proksimaline yayılım yoktur. Bronşiyal duvar ile sınırlı nadir yüzeysel tümörlerde lob bronşunun proksimaline invazyon olabilir.
	T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
	T1a	Tümörün en geniş çapı ? 1 cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı >1cm, ? 2cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı >2cm, ? 3cm
T2		Tümörün en geniş çapı >3cm, ? 5cm -karinaya uzaklığı veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu, visseral plevra invazyonu, hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi lobr veya total olabilir)
	T2a	Tümör en geniş çapı>3cm, ? 4 cm
	T2b	Tümör en geniş çapı>4cm, ? 5 cm
T3		Tümör en geniş çapı>5 cm, ? 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: -Göğüs duvarı invazyonu (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikardium veya aynı lobda farklı nodüller
T4		Tümörün en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon -diafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral cisim, karina, aynı taraf akciğer farklı lobda nodül(ler)

Tablo 5. N: bölgesel lenf bezleri

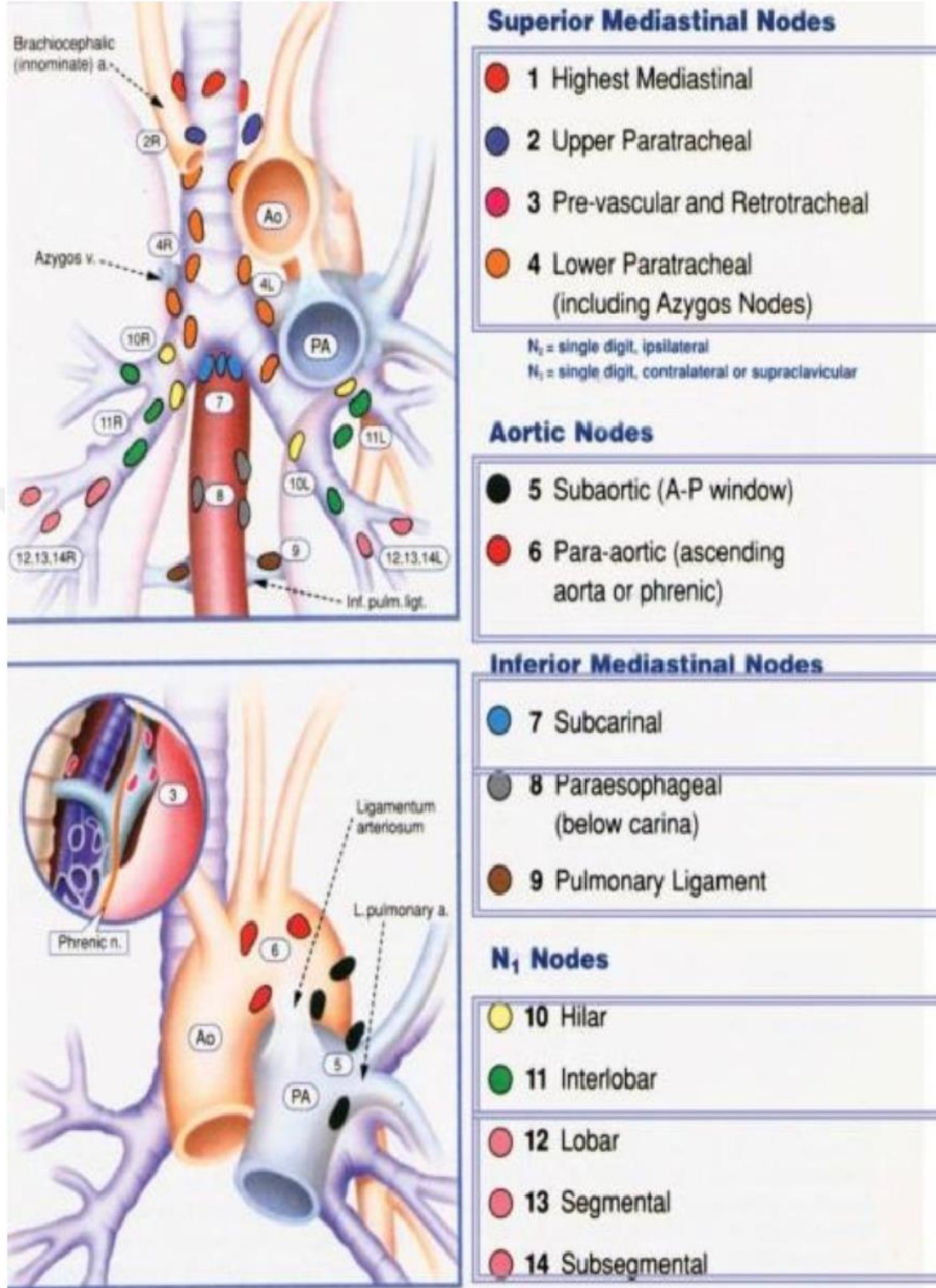
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

Tablo 6. M: uzak metastaz

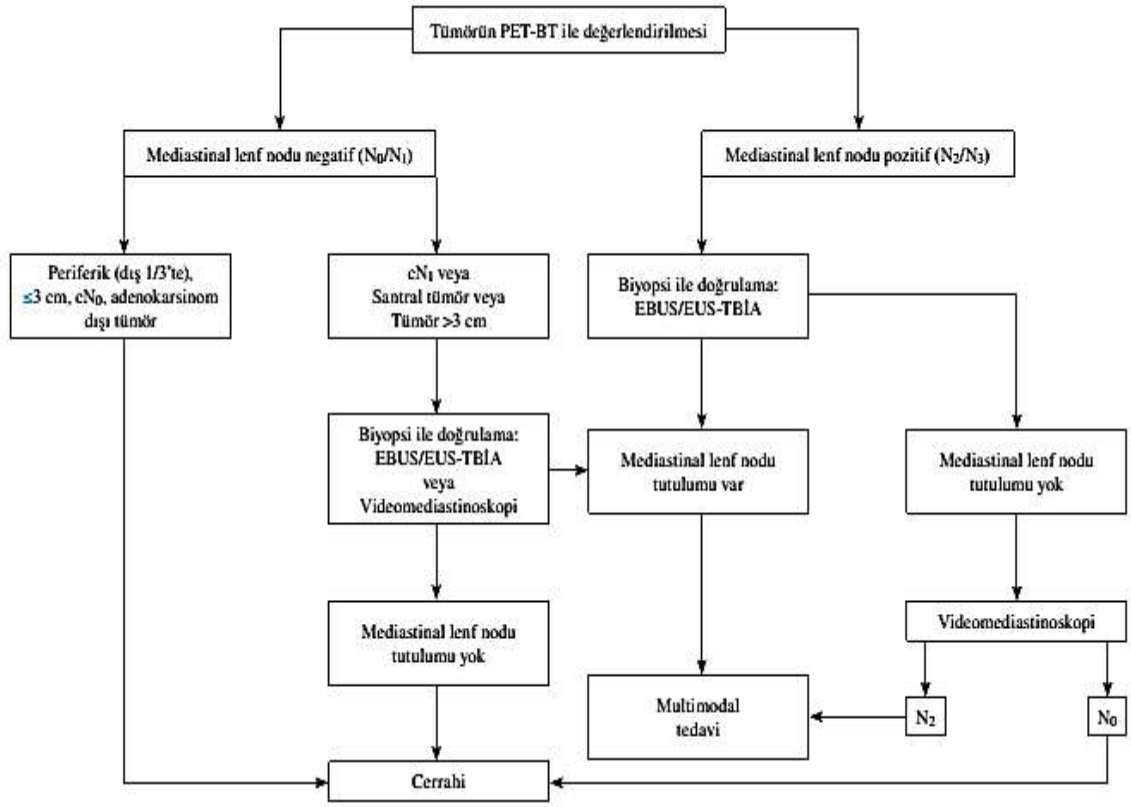
M0	
M1	M1 a Karşı akciğerde aynı tümör nodül(leri), plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral / perikardiyal metastaz (paramalign efüzyonlar hariç)
	M1 b Tek ekstratorasik organda tek metastaz (bölgesel olmayan tek lenf bezi metastazı dahil)
	M1 c Tek veya multiple organda multiple ekstratorasik metastaz

Tablo 7. T faktörüne ilişkin 8. evrelemedeki değişiklikler

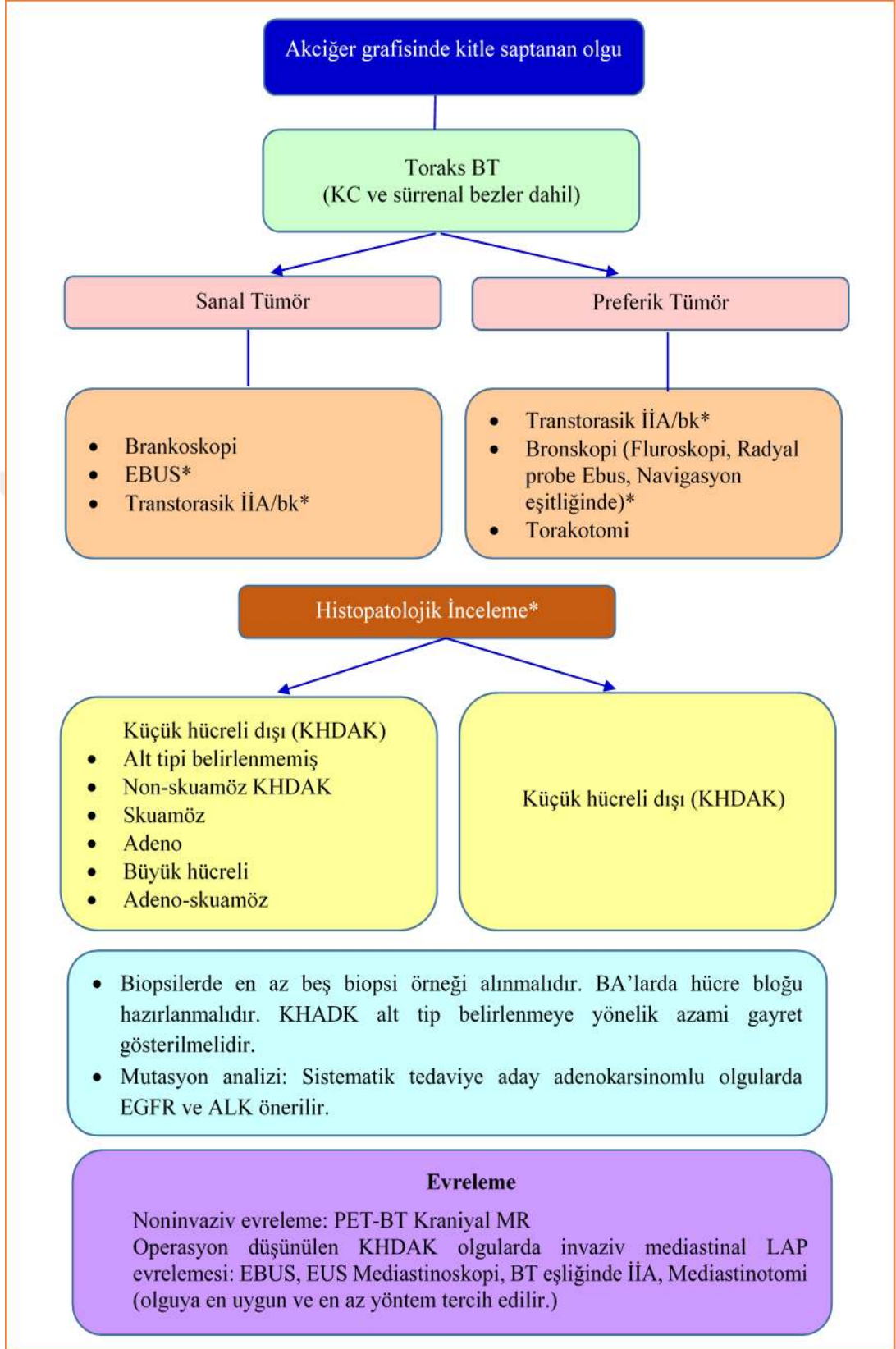
T1'in alt gruplara ayrılması
-T1 a: tümör ? 1cm
-T1 b: tümör > 1cm ancak ? 2 cm
-T1 c: tümör > 2 cm ancak ? 3 cm
T2' nin alt gruplara ayrılması
-T2 a: tümör > 3cm ancak ? 4cm
-T2 b: tümör >4cm ancak ? 5 cm
5 cm den büyük tümörlerin yeniden sınıflandırılması; > 7cm tümörlerin T3 kapsamından çıkarılıp T4 kapsamına alınması
Ana bronş tutulumunun (karina tutulumu olmaksızın) karinadan uzaklığına bakılmaksızın T2 olarak sınıflandırılması
Kısmi veya total atelektazi veya hiler bölgeye uzanan, akciğerin belli bir bölgesini tutan obstrüktif pnömonitisin T2 olarak sınıflandırılması
Diafragma invazyonunun T 4 olarak sınıflandırılması
Mediastinal plevra invazyonunun T faktörü içinden çıkarılması



Şekil 15. Lenf nodu haritası (Mountain-Dresler lymph node map)



Şekil 16. Mediastinal evreleme algoritması (European Society of Thoracic Surgeons)



Şekil 17. Akciğer kanserinde tanı ve evreleme algoritması (26)

2.10. Akciğer Kanseri Tedavi

Kanser evresi ve hastanın performansına göre tedavi düzenlenir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) Evre IA ve IB'de tedavi cerrahidir. Postoperatif torakal radyoterapi (RT) ve sistemik kemoterapinin (KT) yaşam süresini uzattığı kanıtlanamamıştır. Tam rezeke edilemeyen ve tamamlayıcı cerrahi yapılamayan hastalarda, primer tümöre ve mediastene torasik RT planlanır. İnoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen hastalarda da torasik RT tedavi olarak seçilebilir (73, 74). Evre IIA ve IIB KHDAK'da standart tedavi yaklaşımı cerrahidir. Postoperatif dönemde de adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Evre IIIA KHDAK olgularında, T3N1 olanlarda tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası tam rezeksiyon sağlandı ise torasik RT'ye gerek yoktur. Tam rezeksiyon sağlanmayan vakalarda postoperatif RT uygulanabilir. Bulky N2 veya çok istasyonlu lenf nodu tutulumu olduğunda konvansiyonel seçenekler cerrahiye göre daha uygundur. İndüksiyon tedavisine yanıt varsa (evrede küçülme) cerrahi tedavi uygulanabilir. Günümüz koşullarında bu hastalar spiral toraks bilgisayarlı tomografi, mediastinoskopi ya da PET-BT ile değerlendirilmelidir.

Tam rezeksiyon sağlanan olgularda postoperatif torasik RT uygulanır. Preoperatif değerlendirmede tek N2 varsa, kapsül invazyonu yoksa, indüksiyon KT ya da KT ve RT sonrası cerrahi tedavi uygundur (73, 75). Preoperatif N2 tespit edilemeyen olgularda frozen çalışmasında N2 saptanırsa tam rezeksiyon sağlanacaksa operasyona devam edilebilir. Tam rezeksiyon mümkün değil veya ekstrakapsüler nodal hastalık, bulky veya çok istasyonlu lenf nodu tutulumu varsa operasyona devam edilmemelidir (76). KHDAK'da evre IIIB olgular neoadjuvan KT sonrasında cerrahi tedavi açısından değerlendirilir. Stabil ya da progresyonu olan olgular torasik RT ya da eş zamanlı kemoradyoterapiye alınır. Cerrahi için uygun olmayan olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. Eşzamanlı RT ve KT uygulamasının, ardışık uygulamaya göre sağkalım avantajı olmasına rağmen daha toksiktir. Vena kava superior sendromu (VKSS) varsa deksametazon 16mg/gün başlanması ve RT yapılması önerilmektedir (77, 78).

Evre IV olgularda temel yaklaşım sisplatin bazlı kemoterapidir. KT'ye uygun olmayan ya da iyi tolere edemeyen yaşlı olgularda sadece RT yapılabilir (75). Küçük hücreli akciğer kanserinde tedavide temel yaklaşım KT'dir. Sınırlı hastalıkta RT uygulanması lokal nüksü azaltır ve yaşam süresini uzatır. Sınırlı hastalıkta birinci kür ya da ikinci kürden itibaren aynı anda KT ve RT uygulanması önerilmektedir. Evre IA-IB olgulardan genel durumu iyi olanlarda cerrahi ve sonrası 4 kür KT önerilir. Yaygın hastalıkta tedavi KT'dir. KT ile tam yanıt varsa sınırlı hastalıktaki gibi torakal RT ve profilaktik kraniyal RT yapılması önerilmektedir. Medyan sürvi lokal hastalıkta 18 ay iken, yaygın hastalıkta ortalama 9 aydır (75).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

2015 ve 2016 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Servisinde akciğer kanseri ön tanısı ile bronkoskopi yapılan ve nihai tanıları malignite olan 242 erkek ve 44 kadından oluşan 286 olgunun bronkoskopi raporu ile biyopsi ve bronş lavajı sitoloji raporları retrospektif olarak incelendi. 286 hastadan 84'üne bronş lavajı yapılarak sitolojik materyal elde edilmiştir. Bronkoskopi raporlarında bronşial sitoloji örneğinin biyopsiden önce ya da sonra alındığı bilgisi yer almadığından sitolojik materyalin alınma zamanına yönelik değerlendirme yapılamamıştır. Bronkoskopi sırasında alınan biyopsi ya da sitolojik materyal ile tanı konulamayan hastalarda ek tanısal yöntemler ile malignite tanısı kesinleştirilmiştir. Transtorasik biyopsi, cerrahi, ikinci bronkoskopi, plevra biyopsisi ve rijit bronkoskopi gibi diğer yöntemler sonucunda malignite tanısı kesinleştirilen hastalarda en son alınan dokunun patolojik inceleme sonucu 'nihai tanı' olarak değerlendirilmiştir.

3.2. Bronkoskopi ve Sitolojik Örnekler

Bronkoscopiler sekiz farklı Göğüs Hastalıkları uzmanı gözetiminde asistan doktor ile birlikte genellikle lokal anestezi altında yapılmıştır. Çok az olguda hasta uyumsuzluğu nedeni ile bronkoskopi ameliyathanede genel anestezi altında yapılmıştır. Tüm hastalar işlem öncesi detaylı bilgilendirilerek hastaların onamı yazılı olarak alınmıştır. Biyopsi alınmasını kabul eden hastalarda bronkoscopide görünür lezyonların hepsinden biyopsi alınmış ve görünmeyen lezyonlardan transbronşial kör biyopsi alınması ve bronş lavajı yapılması vaka bazlı değerlendirilip bronkoscopistin takdirine bırakılmıştır. Bronkoskopi sırasında flouroskopi altında bronşial fırçalama rutinde yapılmamıştır. Periferik görünür olmayan lezyonlarda kullanılan elektromanyetik navigasyonel bronkoskopi, radial ebus ve vaka başı sitolojik değerlendirme çalışma periodunda hiçbir hastada uygulanmamıştır. Bronşial sitoloji örnekleri bronkoskopa iliştirilen küçük aspirasyon kutularına; ilgili segmente açılan bronş içine her defasında yaklaşık 10cc olmak üzere toplamda 20 ila 30 cc salin verilip yıkandıktan sonra verilen miktarın %25-40'ı negatif basınç ile emme yoluyla toplanmıştır.

Sitoloji örnekleri patoloji laboratuvarında 3000 rpm ile 5 dakika santrifüj edilip bloklara konulmuştur. Hafif kurumaya başlarken alkol ile tespit edilmiştir. Kesitler cytospin ile giemsa ve PAP kullanılarak 2000 devirde 5 dakika boyanmıştır. Pozitif "bronş sitolojisi örnekler" boyamada malign hücrelerin gösterilmesi ile tanımlanmıştır. İki deneyimli kıdemli Patolog çalışma süresi boyunca sitoloji örneklerini detaylı bir şekilde değerlendirmiştir.

3.3. İstatistik

Çalışma; araştırmacının müdahalesine yer vermeden mevcut durumun olduğu gibi ortaya konulması esasına dayanmaktadır. Dolayısıyla çalışma, tarama modeline göre yürütülmüştür. Araştırmada betimleyici istatistikler kullanılarak değişkenlerin frekans değerleri hesaplanmış ve ardından bu değerlere ait grafikler sunulmuştur. Cinsiyet ile tanı arasındaki ilişki Ki-Kare testi kullanılarak incelenmiştir. Kanseri tanı konulan kadın-erkek olguların yaş ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı ilişkisiz örneklem *t*-testi ile değerlendirilmiştir. Farklı histolojik tipteki olguların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını test etmek amacıyla ise tek yönlü varyans analizinden (ANOVA) yararlanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 20.0 paket programında yapılmıştır.

4. BULGULAR

2015 ve 2016 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Servisinde akciğer kanseri ön tanısı ile bronkoskopi yapılan ve nihai tanıları malignite olan 242 erkek ve 44 kadından oluşan 286 hastanın 84'ünden alınan bronşial lavajın sitolojik değerlendirmesi; bu çalışmanın konusunu oluşturmaktadır. Aynı işlemde hem biyopsi yapıp hem bronş lavajı alınan 76 olgu bulunmaktadır.

286 hastada biyopsi sonucu ve bronşial sitoloji sonucu ile kesin tanıya varılamayan olgularda, ek tanı yöntemleri kullanılarak nihai malignite tanısı konulmuştur. 286 hastanın 270'inde bronkoskopide görünür endobronşial lezyon saptanırken 16 hastada endobronşial lezyon izlenmemiştir. Malignite tanısı doğrulanmış olan 286 hastanın 44'ü kadın, 242'si erkek ve yaş ortalamaları sırası ile 55.75 ve 62.18 bulundu.

Tablo 8. Örneklemdeki bireylerin cinsiyet ve yaş değişkenlerine ilişkin betimleyici istatistikler

Cinsiyet	Frekans	Yaş			
		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Kadın	44 (%15.40)	19	81	55.75	15.64
Erkek	242 (%84.60)	31	89	62.18	11.32
Toplam	286	19	89	61.19	12.27

Tablo 8'deki verilere göre, kanser tanısı konulan 286 hastanın 242'si yani %84.60'lık bir bölümü erkek iken sadece 44'ü yani %15.40'lık bir oranı kadındır. Buna göre, akciğer kanserinin erkeklerde kadınlara göre daha çok daha yüksek oranda görüldüğü anlaşılmaktadır.

Tablo 9. Kanser tanısı konulan kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları

Cinsiyet	N	$\bar{X}$	ss	sd	t	P
Erkek	242	62.18	11.32	51.50	2.65	.01
Kadın	44	55.75	15.64			

N: kişi sayısı $\bar{X}$: Aritmetik Ortalama Sd: Serbestlik derecesi Ss: Standart Sapma p: anlamlılık değeri

Kanser tanısı konulan kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı ilişkisiz örneklem *t*-testi ile incelenmiştir. Analiz sonucunda kanser tanısı konulan erkek hastaların yaş ortalamasının kadın hastalara kıyasla anlamlı derece daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [$t_{(51.50)}$, $p<0.05$]. Daha açık bir

ifadeyle, bu verilere göre malignite tanısı erkeklerde kadınlara göre daha ileri yaşta görülmektedir.

Bronkoskopilerde bronşial lavaj alınması bronkoskopistin takdirine bırakılmış ve 286 hastadan 84'ünde sitolojik örnek alınmıştır. Bahsedilen 84 olgudan 76'sında aynı işlemde hem lavaj hem de biyopsi yapılmıştır. 8 hastada ise lezyonun fragil ve kanamaya meyilli olması, EBL bulunmaması ya da hastanın biyopsi işlemini kabul etmemesi gibi nedenlerle bronkoskopik biyopsi alınmamış sadece lavaj yapılmıştır. Alınan sitolojik örneklerden elde edilen bulgular Tablo 10'da sunulmuştur.

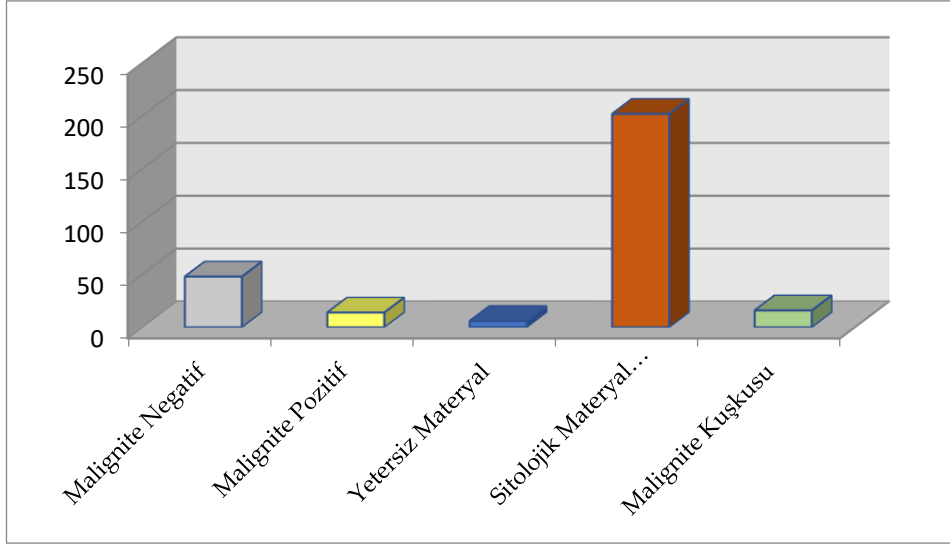
Tablo 10. Sitoloji'ye ait frekans değerleri ve grafik

	Frekans	Yüzde
Malignite Negatif	48	%16.8
Malignite Pozitif	14*	%4.9
Yetersiz Materyal	6	%2.1
Malignite Kuşkusu	16	%5.6
Sitolojik Materyal Gönderilmedi	202	%70.6
Toplam	286	%100.0

* Malignite pozitif olan 14 hastanın 6'sında bronkoskopik örnekler içerisinde tek pozitif sonuç (5'inde biyopsi gönderilmemiş 1'inde gönderilen biyopsi tanı koymada yetersiz kalmıştır)

Tablo 10'a göre, malignite pozitif saptanan 14 olgu ve malignite kuşkulu olan 16 olgu tespit edilmiştir. 48 sitolojik örnek ise malignite negatif olarak değerlendirilmiştir. Sitolojik materyal gönderilen 6 hastada ise alınan örnekler tanı koymada yetersiz kalmıştır. Geriye kalan 202 hastada ise bronş lavajı yapılmamıştır.

Veriler araştırmacı tarafından ayrıntılı incelendiğinde malignite pozitif olan 14 olgudan 6'sında ilk bronkoscopi ile elde edilen tek pozitif sonuç bronş lavajı sitolojisi olmuştur. Daha detaylı bilgi verilecek olursa; sitoloji sonucu pozitif saptanan 14 hastadan 5'inde endobronşial biyopsi alınmamış ve 1'inde ise alınan endobronşial lezyonun patolojik incelemesi tanı koymada yetersiz kalmıştır.



Şekil 18. Bronş lavajı sitolojisi sonuçlarını gösteren grafik

Bronkoskopi sırasında bronş lavajı alınma kararı primer olarak bronkoskopistin takdirine bırakılmıştır. Malignite tanısı kesinleştirilmiş 286 hastadan 202'sinde bronş lavajı örneği alınmamıştır. Şekil 18'de gösterildiği gibi bronşial lavaj yapılan ve sitoloji örneği gönderilen toplam 84 hastadan malignite pozitif sonucunun elde edildiği 14 hasta; sitolojinin; malignite tanısında duyarlılığı olarak kabul edilmiş ve %16,6 olarak saptanmıştır (14/84). 16 olguda ise sitolojik materyal malignite şüpheli olarak değerlendirilmiştir. Sitolojik materyal ile yanlış negatif tanı gelme oranı ise %57.1 saptanmıştır (48/84). Kesin tanısı kanser olan hastaların dahil edildiği çalışmada yanlış pozitiflik oranı değerlendirilememiştir.

Bronkoskopi raporlarında bronşial sitoloji örneğinin biyopsiden önce ya da sonra alındığı bilgisi yer almadığından sitolojik materyalin alınma zamanına yönelik değerlendirme yapılamamıştır.

Tablo 11. Sitoloji sonucu ile endobronşiyal lezyon varlık durumu ilişkisi

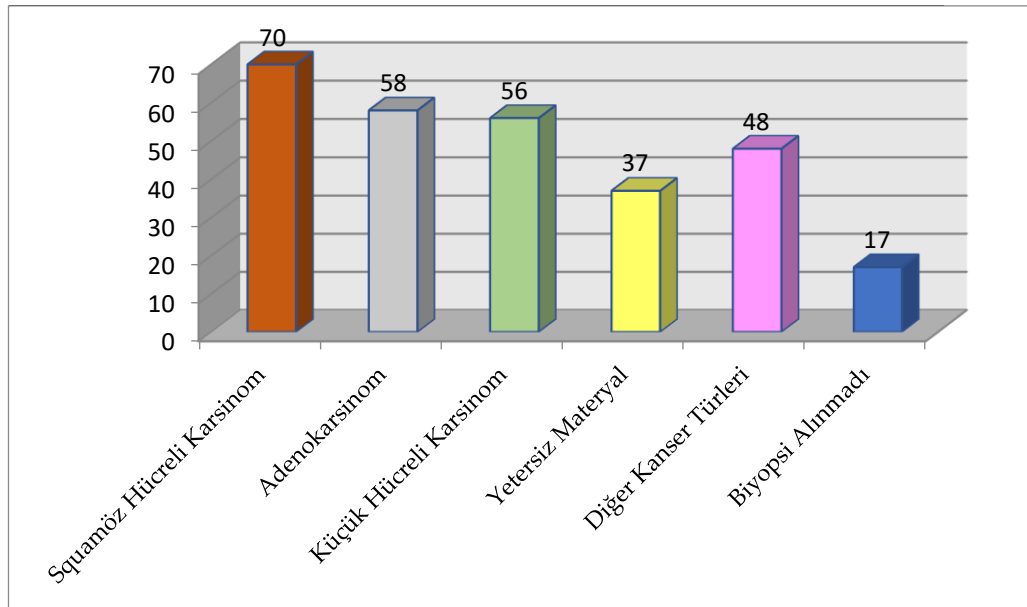
		Endobronşiyal Lezyon Varlık Durumu		Toplam
		Yok	Var	
Sitoloji Sonucu	Malignite Negatif	3	45	48
	Malignite Pozitif	2	12	14
	Yetersiz Materyal	0	6	6
	Malignite Kuşkusuz	1	15	16
	Sitolojik Materyal Gönderilmedi	10	192	202
Toplam		16	270	286

Alınan sitolojik örneklerin; endobronşial lezyonu olan ve olmayan hastalara göre dağılımı Tablo 11’de verilmiştir. Sitoloji duyarlılığı endobronşial lezyon varlığında ve yokluğunda sırası ile %15.3 ve %33.3 saptanmıştır.

FOB ile alınan biyopsilerin patoloji sonuçları incelendiğinde 70 hastada squamöz hücreli karsinom, 58 hastada adenokarsinom, 56 hastada küçük hücreli karsinom ve 48 hastada diğer kanser türleri tanısı konmuştur. 17 hastada; lezyonu kanamalı fragil olması, endobronşial lezyon olmaması ya da hastanın biyopsi alınması için onam vermemesi gibi nedenlerle bronkoskopi sırasında biyopsi alınamamıştır. 37 hastada ise alınan materyal kesin tanı için yetersiz kalmıştır.

Tablo 12. Patoloji’ye ait frekans değerleri

	Frekans	Yüzde
Squamöz Hücreli Karsinom	70	%24,5
Adenokarsinom	58	%20,3
Küçük Hücreli Karsinom	56	%19,6
Yetersiz Materyal	37	%12,9
Diğer Kanser Türleri	48	%16,8
Biyopsi Alınmadı	17	%5,9
Toplam	286	%100



Şekil 19. FOB ile alınan biyopsinin patoloji sonuçlarının grafiği

Tablo 12 ve Şekil 19 incelendiğinde ilk bronkoskopide alınan biyopsinin patolojik incelemesi ile tanı konma oranı yani tanısal duyarlılık %81,1 olarak bulunmuştur. Bronkoskopi sırasında alınan endobronşial biyopsinin tanı koymada yetersiz kaldığı 37 hasta ve biyopsi alınamayan 17 hastada (toplamda 54 hasta) ilk bronkoskopide doku tanısı konulamamıştır. Veriler araştırmacı tarafından ayrıntılı incelendiğinde ise bahsi geçen 54 hastadan 6' sında bronş lavajı sitolojisinin pozitif olduğu görülmüştür. Bu 6 hastadan 5'inde bronkoskopik olarak biyopsi alınmamıştır. Geriye kalan 1 hastada ise alınan biyopsi tanı koymada yetersiz kalmıştır. Duruma farklı açıdan bakacak olursak bahsi geçen 1 hasta; hem bronkoskopik biyopsi yapılan ve hem de bronşial sitoloji örneği gönderilen 76 hastadan, bronkoskopik yolla alınan örnekler içinde tek pozitif sonucun bronşial lavaj sitolojisi olduğu tek olgudur. Bu durum malignite tanısında bronş lavajı sitolojisinin tanıya ek katkısı olarak değerlendirilmiştir ve bu oran %1,3 olarak bulunmuştur (1/76). Tablo 12'deki verilere göre önceden de belirtildiği gibi ilk bronkoskopide alınan biyopsi ile % 81,1 oranında tanı konmuştur (232/286). İlk bronkoskopide biyopsinin yetersiz kaldığı ve sonuç olarak sadece sitolojik inceleme ile malignite tanısına varılan 1 olgu da katıldığında (bronşial sitolojinin ek katkısı=1/76=%1,3) bronkoskopinin duyarlılığı %82,4'e çıkmıştır.

Patolojik tanı konma oranı; endobronşial lezyonu olan hastalarda daha fazla bulunmuştur. Aşağıda sunulan Tablo 13'teki veriler incelendiğinde squamöz hücreli karsinomların hepsinde bronkoskopi sırasında endobronşial lezyon saptanmış, bunun dışındaki kanser türlerinde de çok büyük oranda endobronşial lezyon izlenmiştir.

Tablo 13. Patoloji sonucu ile endobronşiyal lezyon varlık durumu ilişkisi

		Endobronşiyal Lezyon Varlık Durumu		Toplam
		Yok	Var	
Hastanın Patoloji Sonucu	Squamöz Hücreli Karsinom	0	70	70
	Adenokarsinom	2	56	58
	Küçük Hücreli Karsinom	1	55	56
	Yetersiz Materyal	2	35	37
	Diğer Kanser Türleri	1	47	48
	Biyopsi Alınmadı	10	7	17*
Toplam		16	270	286

* Biyopsi alınmayan 17 olgudan 8'ine bronş lavajı yapılmış kalan 9 hastada ise ilk bronkoskopide hiçbir materyal alınmamıştır.

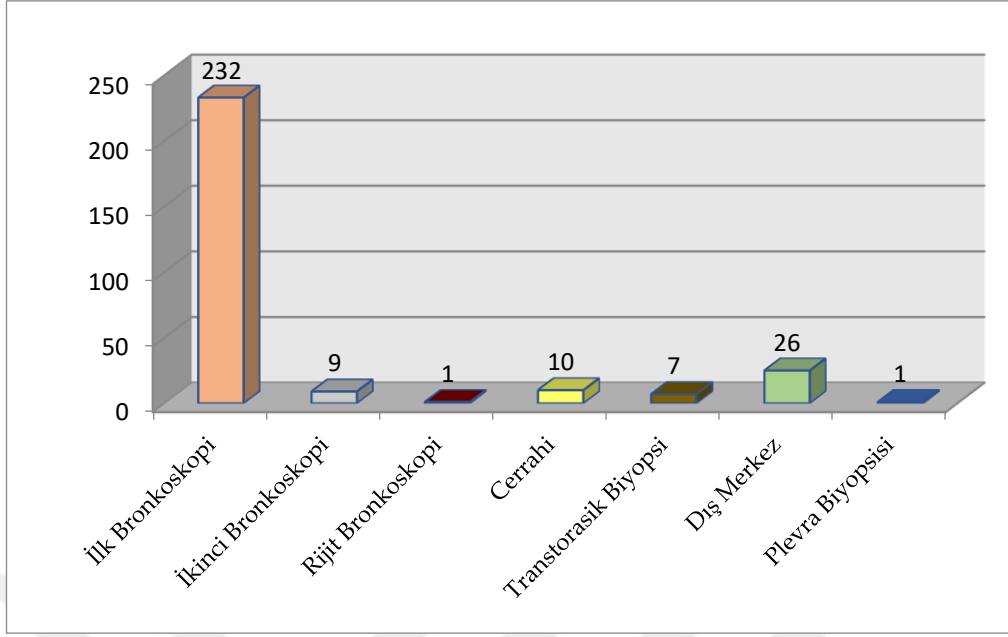
Tablo 13 incelendiğinde 286 hastanın 270 inde bronkoskopik olarak endobronşial lezyon görülürken 16 sında endobronşial lezyon saptanmadığı görülmektedir. Veriler daha detaylı incelendiğinde endobronşial lezyon saptanmayan 16 olgudan sadece 6 sında BT görüntülerindeki kitlenin segmental yerleşimine göre transbronşial kör biyopsi yapılmıştır. 10 hastada ise biyopsi alınmamıştır. Endobronşial lezyonu olanlarda ise büyük çoğunlukta biyopsi alınmıştır. Ancak lezyonun fragil/kanamaya meyilli olması, hastanın işlemi tolere edememesi ya da hastanın biyopsi alınmasına izin vermemesi gibi diğer nedenlerle EBL olduğu halde biyopsi alınmayan 7 olgu bulunmaktadır. Sonuç olarak biyopsi alınmayan toplam 17 hasta vardır. Bu hastalardan 8'ine lavaj yapılmış ve en azından sitolojik materyal gönderilmiştir ve 5'inde malignite pozitif sitoloji sonucu elde edilmiştir. Kalan 9 hastada ise ilk bronkoskopide hiçbir örnek gönderilmemiştir.

Ek tanısal yöntemler sonucunda malignite tanısı kesinleştirilen hastalarda en son alınan dokunun patolojik inceleme sonucu 'nihai tanı' olarak değerlendirilmiştir.

Biyopsinin tanı koymada yetersiz kaldığı ya da biyopsi alınamayan 54 olguda (sırasıyla 37+17) kesin tanıya varılması için ek yöntemlere başvurulmuştur. Söz konusu 54 hastada başvuru ek uygulamalar sonucunda 9 hastada ikinci bronkoskopi, 1 hastada rijit bronkoskopi, 10 hastada cerrahi, 7 hastada transtorasik iğne biyopsisi ve 1 hastada plevra biyopsisi ile malignite tanısı kesinleştirilmiştir. Araştırmanın yürütüldüğü hastanede tanı konulamayan 26 hastaya ise dış merkezde malignite tanısı konulmuştur. Bulgular Tablo 14 ve Şekil 20'de gösterilmektedir.

Tablo 14. Nihai tanı metoduna ait frekans değerleri

	Frekans	Yüzde
İlk Bronkoskopi	232	%81.1
İkinci Bronkoskopi	9	%3.1
Rijit Bronkoskopi	1	%0.3
Cerrahi	10	%3.5
Transtorasik Biyopsi	7	%2.4
Dış Merkez	26	%9.09
Plevra Biyopsisi	1	%0.3
Toplam	286	100,0



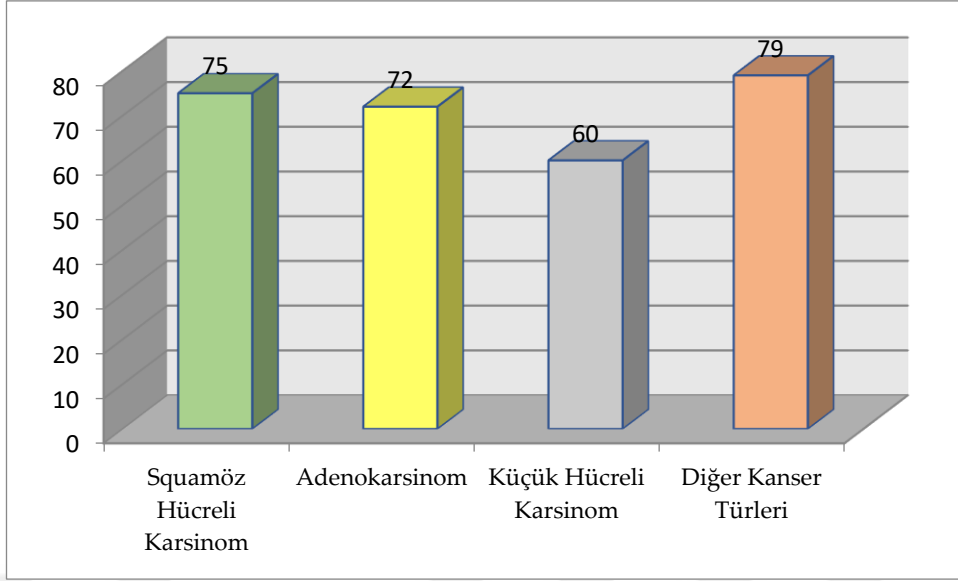
Şekil 20. Kesin tanı konulmasında başvurulmuş yöntemler

Kesin tanı konulmasında başvurulmuş yöntemler arasında en büyük oran cerrahi ve transtorasik biyopsiye aittir.

Nihai tanıya göre malignite tanısı kesinleştirilen hastalarda kanserlerin histopatolojik tür dağılımları aşağıda Tablo 15’te ve Şekil 21’de sunulmuştur.

Tablo 15. Nihai tanıya ait frekans değerleri ve grafik

	Frekans	Yüzde
Squamöz Hücreli Karsinom	75	%26.2
Adenokarsinom	72	%25.2
Küçük Hücreli Karsinom	60	%21.0
Diğer Kanser Türleri	79	%27.6
Toplam	286	%100.0



Şekil 21. Kesin kanser tanılarının histolojik dağılımları

Nihai tanıya göre en sık görülen tümör histolojik tipi 75 vaka ve %26.2 oranı ile squamöz hücreli karsinom olarak belirlenmiştir. Adenokarsinom tanısı ise 72 olguda ve %25.2 oranında bulunmuştur. Tablo 15’teki diğer kanser türleri ise ağırlıklı olarak tür tayini yapılamayan küçük hücreli dışı karsinomlardan oluşmaktadır. Çok az oranlarda malign mezenkimal tümörler, karsinoid tümörler, nöroendokrin tümörler ve metastazlara rastlanmıştır.

Tablo 16. Sitoloji sonucu ve nihai tanı ilişkisi

		Nihai Tanı				Toplam
		Squamöz Hücreli Karsinom	Adenokarsinom	Küçük Hücreli Karsinom	Diğer Kanseri Türleri	
Sitoloji Sonucu	Malignite Negatif	14	12	3	19	48
	Malignite Pozitif	2	3	2	7	14
	Yetersiz Materyal	1	0	3	2	6
	Sitolojik Materyal Gönderilmedi	57	53	49	43	202
	Malignite Kuşkusu	1	4	3	8	16
Toplam		75	72	60	79	286

Sitoloji sonucunun histolojik tiplere göre dağılımı Tablo 16’da verilmiştir. Verilere göre sitoloji sonucu ile tümör histolojik tipi arasında herhangi bir ilişki olmadığı anlaşılmaktadır.

Tablo 17. Patoloji ve nihai tanı ilişkisi

		Nihai Tanı				
		Squamöz Hücreli Karsinom	Adenokarsinom	Küçük Hücreli Karsinom	Diğer Kanseri Türleri	Toplam
Bronkoskopik Patoloji Sonucu	Squamöz Hücreli Karsinom	69	0	0	1	70
	Adenokarsinom	0	58	0	0	58
	Küçük Hücreli Karsinom	0	0	56	0	56
	Yetersiz Materyal	3	9	4	21	37
	Diğer Kanseri Türleri	1	0	0	47	48
	Biyopsi Gönderilmedi	2	5	0	10	17
	Toplam	75	72	60	79	286

Bronşial biyopsi patoloji sonucu ile nihai tanı patoloji sonuçları incelendiğinde; 2 hastada farklı biyopsilerde farklı sonuç raporlandığı görülmektedir. Endobronşial lezyondan alınan biyopsi sonucu squamöz hücreli karsinom olan bir olguda cerrahi ile alınan materyalde tür tayini yapılamamış ancak küçük hücreli dışı karsinom tanısı konulmuştur ve endobronşial lezyondan alınan biyopsi sonucu tür tayini yapılamayan malignite olan diğer bir olguda ise ek tanı yöntemi ile squamöz hücreli karsinom tanısı konulmuştur.

Tablo 18. Nihai tanı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki var mıdır?

			Cinsiyet		Toplam
			Erkek	Kadın	
Nihai Tanı	Squamöz Hücreli Karsinom	Gözlenen Değer	72	3	75
		Beklenen Değer	63.5	11.5	75,0
		% (Nihai Tanı)	96.0%	4.0%	100,0%
		% (Cinsiyet)	29.8%	6.8%	26.2%
	Adenokarsinom	Gözlenen Değer	57	15	72
		Beklenen Değer	60.9	11.1	72.0
		% (Nihai Tanı)	79.2%	20.8%	100.0%
		% (Cinsiyet)	23.6%	34.1%	25.2%
	Küçük Hücreli Karsinom	Gözlenen Değer	56	4	60
		Beklenen Değer	50.8	9.2	60,0
		% (Nihai Tanı)	93.3%	6.7%	100.0%
		% (Cinsiyet)	23.1%	9.1%	21.0%
	Diğer Kanseri Türleri	Gözlenen Değer	57	22	79
		Beklenen Değer	66.8	12.2	79.0
		% (Nihai Tanı)	72.2%	27.8%	100.0%
		% (Cinsiyet)	23.6%	50.0%	27.6%
	Toplam	Gözlenen Değer	242	44	286
		Beklenen Değer	242.0	44.0	286.0
		% (Nihai Tanı)	84.6%	15.4%	100.0%
		% (Cinsiyet)	100.0%	100.0%	100.0%

sd= 3, Ki-Kare = 22.04, $p < .001$

Tablo 18'deki değerler incelendiğinde, cinsiyet ile malignite tanısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görölmektedir. Buna göre akciğer kanseri; erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha sık saptanmıştır.

Tablo 19. Farklı nihai tanı konulan hastaların yaşı arasında anlamlı bir farklılık bulunmakta mıdır?

Nihai Tanı	N	$\bar{X}$	Ss	sd	F	P
Squamöz Hücreli Karsinom	75	63,57	10,404	3-282	1.50	.22
Adenokarsinom	72	59,78	12,786			
Küçük Hücreli Karsinom	60	59,88	11,148			
Diğer Kanser Türleri	79	61,20	14,013			

Çalışmada, farklı histolojik tipler ile hastaların yaşı arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile test edilmiştir. Analiz sonucunda anlamlı bir farklılık bulunmamıştır [$F_{(3-282)}=1.50$, $p>.05$]. Çalışmada akciğer kanseri histolojik tiplerinin yaş ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır.

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen malignitedir. DSÖ 2012 verilerine göre yeni tanı konulmuş 1.8 milyon akciğer kanseri hastası tüm kanserler içinde %12.9'luk bir orana sahiptir. Yine DSÖ verilerine göre tüm dünyada kansere bağlı ölümler içinde en yüksek oran, 1.59 milyon olgu ve %19.4 oran ile akciğer kanserine aittir (16).

Malignite tansı kesinleştirilmiş 286 hastanın dahil edildiği bu çalışmada; 242 erkek hasta ve 44 kadın hasta bulunmaktadır. Erkeklerin yaş ortalaması 62.18 (min:31 ve max:89) ve kadınların yaş ortalaması 55.75 (min:19 ve max: 81) olarak bulundu. DSÖ ve TÜİK verileri ile uyumlu olarak (16,17), bizim çalışmamızda da akciğer kanserinin; istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde erkeklerde kadınlara göre daha sık ve daha ileri yaşta görüldüğü saptanmıştır. Ancak cinsiyet ya da yaş ile kanser histolojik tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinde kullanılan temel yöntemlerden biri FOB'dur. FOB'un tanısal değeri tümörün lokalizasyonuna ve yayılımına bağlıdır (79). Endobronşial lezyon tanısında kullanılan yöntemlerin duyarlılıkları farklıdır (80). Yurdakul ve ark.'nın (79) çalışmasında, endobronşiyal biyopsi, transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi, sitolojik fırçalama ve bronş lavajının tanısal değerleri sırası ile %74,4, %56,4, %46,8 ve %26,3 olarak bulunmuştur. Santral yerleşimli lezyonları değerlendiren diğer bir çalışmada da, endobronşiyal biyopsi, bronşiyal fırça ve bronş lavajının duyarlılığı sırası ile %74,1, %59 ve %48 olup, en düşük tanısal katkı bronş lavajında izlenmektedir (80). Nodül ya da kitle şeklinde izlenen periferik primer veya sekonder pulmoner maligniteler, sıklıkla FOB'un görüş sahası dışında kalmaktadırlar. Bu nedenle, FOB'un bu lezyonlardaki tanısal verimliliği düşmekte, transtorasik iğne aspirasyonu gibi daha riskli tanısal girişimlere gereksinim doğmaktadır. (81,82).

Bronş lavajı genellikle malign hastalıkların sitolojik incelemesinde ve enfeksiyon etkenlerinin değerlendirilmesinde kullanılan kolay ucuz ve en az travmatik yöntemdir. Birçok çalışmada olduğu gibi bronş lavajı diğer tanı yöntemlerini desteklemekte ve bazı olgularda tek başına tanı koydurabilmektedir. İngiliz Toraks Derneği tarafından yayınlanan tanısal fiberoptik bronkoskopi rehberinde, bronkoskopi sırasında kitleye

rastlanan olgularda %80 gibi yüksek oranlarda tanısal başarıya ulaşmak amacıyla endobronşial lezyondan parça alınması, fırçalama ve bronşial aspirasyon gibi tekniklerin bir arada yapılması tavsiye edilmektedir (83). Tanısal duyarlılığı arttırmak amacıyla bu yöntemler genellikle birlikte kullanılmaktadır. Ancak, hangi kombinasyonun daha etkin olduğu ve bronş lavajının tanıya katkısı tartışmalıdır (84, 85, 86, 87, 88). Bronşial aspirasyon sitolojisinin teşhiste ek yararının çok önemli düzeyde olmadığını savunan araştırmaların yanında (89), karşıt görüşü içeren çalışmalar da bulunmaktadır (90) Bazı çalışmalarda endoskopik olarak görülebilir tümörlerde bronş lavajının tanısal katkısı %49 ile %76 arasında bildirilmiştir (8, 91). Aralık 2011 den önce yayınlanan başka bir derlemede ise bronş lavajının duyarlılığı endoskopik olarak görünür ve görünür olmayan lezyonlarda sırası ile %45 ve %47 dolaylarında bulunmuştur. Daha yakın zamanda Paris'te tek merkezli ve 455 hastanın değerlendirildiği geniş çaplı bir çalışmada ise bronşial sitolojinin tanı değeri %15 gibi düşük oranda bulunmuştur (103). Bizim çalışmamızda da bronş lavajı sitolojisinin tanısal duyarlılığı %16.6 gibi düşük bir oranda bulunmuştur. Yeni araştırmalar ile eskiler arasında görülen tutarsızlık birkaç faktörle ilişkilendirilebilir.

Birincisi; daha önceki yıllarda skuamöz hücreli karsinom predominant histolojik tip olarak görülmekteydi (91). 1991 de yayınlanan bir seride (92) 782 akciğer tümöründe skuamöz hücreli karsinom %69 olarak bulunmasına karşın yeni yayınlarda bu oran %25 dolaylarında saptanmaktadır. Skuamoz hücreli karsinomda diğer akciğer tümörlerine oranla daha çok mukozal tutulum olması ve sık kavitasyon izlendiğinden bronş lavajına malign hücrelerin dökülme olasılığı ve bu nedenle sitoloji pozitifliği daha yüksek olmaktadır. Bu çalışmadaki nihai tanı bulgularına göre en sık görülen histolojik tip %26.2 oran ile skuamöz hücreli karsinom olarak belirlenmiştir. Bu sonuca göre, skuamöz hücreli karsinom görülme sıklığı önceki çalışmalara göre daha düşük olsa da bölgemizde hala en sık rastlanan kanser türü olarak bulunmuştur.

İkinci olarak; bronşial sitoloji örneğnin toplanmasından patoloji labratuarındaki işlem ve yorumlamaya kadar olan bilinmeyen teknik sorunlar da yeni yayınlardaki düşük sensivite oranında göz ardı edilmeyecek düzeydedir (103). Rutin olarak gönderilen bronş lavajı materyallerinin %30'undan daha fazlasında, yetersiz alveoler makrofaj, bronş epitel hücrelerinde fazlalık, yaygın mukopürülan komponent veya değerlendirmek için uygun olmayan dejeneratif hücreler mevcuttur (93,94). Bu açıdan

bizim çalışmamızda saptanan bronş lavajı sitolojisindeki düşük yetersizlik oranı (%2.1), materyalin uygun şekilde örneklendiğini ve en kısa zamanda patoloji laboratuvarına gönderilerek uygun şekilde hazırlandığını göstermektedir. Ayrıca bronşial biyopsi örneklerinin patolojik incelemesindeki yüksek pozitiflik (%81.1) oranları da pulmonolog ve patoloğların oldukça verimli uygulama yaptıklarını göstermekte ve bronş lavajı sitolojisinin düşük sensitivite oranının güvenilir olduğunu göstermektedir.

Endobronşiyal biyopsi bronkoskopik örnekleme prosedürleri içinde en yüksek tanı başarısına sahip işlemdir. Bununla birlikte, tanı başarısı santral tümörlerde %82 iken periferik tümörlerde %57 e düşmektedir (95). Tanısal duyarlılık, işlemi yapan uzmanın tecrübesi, parçanın alınması için kullanılan forsepsinin keskinliği ve koparılan biyopsi sayısına göre değişmektedir (96). Endobronşiyal lezyonlarda tanı için 3-4 biyopsi örneğinin alınması yeterli görünmektedir (79). Endoskopik olarak görünen tümörlerde biyopsinin bronş lavajı ve bronşiyal fırça ile birlikte uygulanmasının tanısal verimliliği arttırdığı gösterilmiştir (sırasıyla %95 ve %74) (97). Yurdakul ve ark.'nın çalışmasında endobronşiyal biyopsinin tanısal duyarlılığı %74,4 iken, endobronşiyal biyopsi ile bronş lavajı kombinasyonunda tanısal duyarlılığın %79,1 olduğu bulunmuştur (79). Diğer bir çalışmada, bronş lavajı biyopsi kombinasyonu ile tanı duyarlılığının %80,5'ten %84,1'e çıktığı ve bu artışın istatistiksel anlamlı olduğu izlenmiştir (10). Kösem ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre, tek başına biyopsi ile %62,7'lik bir pozitiflik sağlanırken, biyopsi lavaj birlikteliği ile %68,7, bu iki yöntemle balgam sitolojisinin eklenmesiyle %84,9 tanı konulmuştur (98). Karahallı ve ark.'nın çalışmasında ise, bronş lavajının biyopsi ile kombine edilmesinin biyopsinin tanı duyarlılığını arttırmadığı öne sürülmüştür (9).

Bizim çalışmamızda ise tanısal duyarlılık tek başına biyopsi ile %81.1 (ilk bronkoskopide alınan biyopsi pozitif olan 232 olgu) iken, biyopsi ve lavaj birlikteliğinde %82.4 (hem biyopsi hem lavaj yapılan 76 hastadan sadece bronş lavajı sitolojisinin pozitif olduğu 1 olgu) olarak bulunmuştur. Ayrıca nekrotik görünümlü endobronşiyal lezyonu olan, fragil kanamaya meyilli lezyonu olup riskli olduğundan biyopsi yapılmayan ya da biyopsi alınmasına izin vermemiş olan 17 hastadan 5'inde gönderilen bronş lavajı ile malignite tanısının konulmuş olması, bronş lavajının özellikle bu hastalarda mutlaka uygulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Bronş lavajının biyopsi ya da fırçalama gibi daha invaziv işlemlerin öncesinde ya da sonrasında yapılması tartışmalıdır. Çeşitli yazarlar bronş lavajının fırça ve biyopsi sonrası yapılmasının tümöral hücrelerin dökülmesini sağlayarak tanı oranını arttırdığını düşünmektedir (99). Bununla birlikte, biyopsi sonrası alınan bronş lavajı örneğinde kan elemanları yoğun olmakta ve patolog tarafından değerlendirmesini zorlaştırmaktadır (100). Bir çalışmada akciğer kanseri tanısında kombine yöntemlerin kullanılması gerektiği ancak bronş lavajının bronkoskopik biyopsi sırasında gelişebilecek olan teknik veya hasta ile ilgili kısıtlamalardan dolayı biyopsi öncesinde alınması önerilmektedir (101). Van der Drift ve ark.'nın (8) çalışmasında, biyopsi öncesinde alınan bronş lavaj örneklerinin %29'unda, biyopsi sonrasında alınan lavaj örneklerinin ise %89'unda kan elemanları izlenmiştir. Biyopsi sonrasında alınan bronş lavajı örneklerinin 5 hastada düşük hücre içeriği nedeni ile değerlendirmeye uygun olmadığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada, endoskopik olarak görülebilir ya da görülemeyen tümörlerde biyopsi ve bronş fırçalama öncesi ya da sonrasında yapılan bronş lavaj işleminin tanı açısından anlamlı fark yaratmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Sompredekul ve ark.'nın (102) çalışmasında da, bronş lavajının biyopsi öncesi ya da sonrasında alınmasının tanısal duyarlılığının farklı olmadığını belirtilmiştir. Bu çalışma, retrospektif olduğundan bronş lavajının biyopsi öncesi ya da sonrası uygulanmasının tanı üzerine katkısı değerlendirilememiştir.

Akciğer kanseri histolojik tipleri araştırıldığında; 1971-2003 yılları arasında skuamöz hücreli karsinom predominant histolojik tip olarak bulunmaktaydı (91). 1991 de yayınlanan 1 seride (92) 782 akciğer tümöründe skuamöz hücreli karsinom %69 olarak bulunmasına karşın yeni yayınlarda bu oran %25 dolaylarında bulunmakta ve adenokarsinom sıklığında artış saptanmaktadır (103). Devesa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kuzey amerika ve avrupada skuamöz hücreli ve küçük hücreli kanser insidansının azaldığı ve buna karşılık adenokarsinom insidansının arttığı gösterilmiştir.

ABD ve Japonya'da adenokanser prevelansı en yüksek iken Asya ülkelerinde en çok görülen histopatolojik tür skuamöz hücreli kanserdir (21, 104, 105). Türkiye'de de yaklaşık % 45 oranı ile en çok bulunan akciğer kanseri tipi skuamöz hücreli kanser olup, bundan sonra gelen küçük hücreli kanser ise %20 oranında saptanmaktadır. Epitelyal tümörler arasında %2 oranı ile en seyrek rastlanan histolojik tip ise büyük

hücreli kanserdir. (106). Alpar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; akciğer kanserlerinin %35.1'i squamöz hücreli karsinom, %24.7'si adenokarsinom, %18.5'i küçük hücreli karsinom %18.3'ü türü tayin edilememiş küçük hücreli dışı karsinom ve %3.4'ü de diğerleri olarak sınıflandırılan nadir görülen kanser tipleri olarak bulunmuştur (107). Trakya'da Karlıkaya ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı diğer bir çalışmada ise; küçük hücreli dışı akciğer kanserleri arasında; squamöz hücreli karsinom %49.5 ve adenokarsinom %12.3 oranında bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda malignite tanısı kesinleştirilen 286 hastanın nihai tanıları incelendiğinde en sık görülen histolojik tip 75 hasta ve %26.2 oran ile squamöz hücreli karsinom olarak bulundu. Bunu 72 hasta ve %25.2 oran ile adenoarsinom ve sonrasında 60 hasta %21.0 ile küçük hücreli karsinom izlemekteydi. Türkiye'de yapılan diğer çalışmalar ile benzer olarak; squamöz hücreli karsinomun hala en sık görülen akciğer kanseri tipi olması; ülkemizde sigaraya ile yakından ilişkili kanser insidansının yüksek olduğunu ve bu konuda farkındalık yaratılması, pasif içiciliğin önlenmesi, sigara bıraktırmanın yaygınlaştırılması gibi tütün kontrolü politikalarına önem verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Araştırmanın kısıtlamalarından biri retrospektif olmasıdır. Bronşial sitoloji alınması kararının önceden belirlenmiş kriteri olmaması, her hastadan lavaj alınmamış olması da çalışmanın kısıtlamalarındandır. Alınan lavajın biyopsiden önce ya da sonra alındığı bilgisinin bronkoskopi raporlarında bulunmayışı nedeni ile bronş lavajı yapılma zamanı hakkında yoruma gidilememiştir. Ayrıca, bazı hastalara ait radyolojik görüntülemelerin dış merkezde çekilmesi ve hastane kayıtlarında olmaması nedeni ile bronkoskopinin tanısal verimini açıkça belirleyen, tümör boyutu ve lokalizasyonu hakkındaki veriler; anlamlı bir sonuç çıkmasına izin vermeyecek kadar eksik kalmıştır.

Örneklemeye; sadece Güneydoğu Bölgesi'nde Dicle Üniversitesi' ne başvuran uygun kriterlere sahip hastaların dahil edilmesi çalışmanın diğer bir kısıtlamasıdır. Tek merkezli bir çalışma olması nedeni ile Türkiye'deki kanser insidans ve histolojik tip oranlarını gerçek anlamda yansıtmadığının belirtilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ

Malignite tanısında; bronkoskopi ile alınan bronş lavajı sitolojisinin tanı duyarlılığı düşük saptanmıştır. Ancak endobronşial lezyonu olmayan hastalar, biyopsi alınmasını kabul etmeyen hastalar ya da lezyonu frajil ve kanama riski yüksek olup biyopsi alınmasından çekinilen hastalarda bronkoskopik olarak alınabilecek tek örnek olması nedeni ile özellikle alınması önerilmektedir. Ayrıca özellikle nekrotik tümoral komponenti fazla olan ve alınan biyopsinin tanı konulmasında yetersiz kaldığı hastalarda malignite tanısına ek katkı sağlaması nedeni ile bronşial lavajın her hastaya rutin olarak yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bronkoskopik yöntemler arasında maliyeti düşük, basit ve en az invaziv yöntem olması da avantajlarındandır.

Histolojik tipler arasında en sık görülen akciğer kanserinin sigara ile yakından ilişkili olan squamöz hücreli karsinom olması; bölgede hala sigaranın akciğer kanserinde en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir. Sigaranın akciğer kanseri gelişiminde risk faktörü olduğu konusunda ülke çapında farkındalık yaratılması, sigara bırakılmasına yönelik kampanyaların daha da desteklenmesi ve pasif içiciliğin azaltılmasına yönelik önlemlerin alınması gerektiği düşünülmektedir.

Akciğer kanserinin histolojik tip insidansını araştıran ve Türkiye'nin genelini yansıtan daha geniş çaplı çalışmaların yapılmasına ağırlık verilmesi gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Boyle P, Levin B. (2008). *Dünya Kanser Raporu*. Lyon: Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu.
2. Yıldızhan A, Candaş FH. (2012). *Akciğer Kanseri*. In: Yücel O; eds. Göğüs Cerrahisi Ders Notları. Ankara: Merkez Repro.
3. Stewart, B, Christopher P. Wild. (2014). World cancerreport 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
4. Şencan İ, İnce G. N, Gültekin M, Boztaş G, Utku E. Ş et al. Türkiye Kanser İstatistikleri. Türkiye Kamu Halk Sağlığı Kurumu, Ankara (2016).
5. Yurdakul AS, Köktürk N, Demirtaş Ş, Taşkın D, Karakaya J, Öztürk C. Diagnostic value of bronchoscopic methods in lung cancer. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(6):874-9.
6. Joos L, Patuto N, Chhajed PN, Tamm M. Diagnostic yield of flexible bronchoscopy in current clinical practice. *Swiss Med Wkly* 2006;136(9-10):155-9.
7. Schreiber G, Mccrory Dc. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003;123(1):115-28.
8. Van Der Drift MA, Van Der Wilt GJ, Thunnissen FB, Janssen JP. A prospective study of the timing and costeffectiveness of bronchial washing during bronchoscopy for pulmonary malignant tumors. *Chest* 2005; 128(1):394-400.
9. Karahalli E, Yılmaz A, Türker 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(6):611-4.
10. Lee GD, Kim HC, Kim YE, Lee SJ, Cho YJ, Jeong YY et al. Value of cytologic analysis of bronchial washings in lung cancer on the basis of bronchoscopic appearance. *Clin Respir J* 2013;7(2):128-34.
11. Akkaynak S. *Solunum Hastalıkları*. 4. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1988: 3-16.
12. Yılmaz N. *Tıbbi Sitolojiye Giriş ve Solunum Sistemi Sitolojisi*. Nobel Tıp Kitabevi, 1995: 40-7.
13. Kılıç C. *Akciğerlerin Anatomisi*. 1. Baskı. Ankara: Torasik Konjenital Anomaliler ve Cerrahisi: Derman Tıbbi Yayıncılık.
14. Metin M, Erbaycu A, Turna H. *Akciğer Kanseri*. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2013; 11(3):13-76.
15. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. 1. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi, 1995:308-16.
16. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86

17. Şencan İ, Keskinçilic B. *Türkiye Kanser İstatistikleri*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015.
18. Korpany GJ, Graham DM, Vincent MD, Leighl NB. Biomarkers That Currently Affect Clinical Practice in Lung Cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Front Oncol*. 2014 Aug 11;4:204.
19. Öz B. (izni ile) Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi sunumu. 2014
20. The cost of respiratory disease. ERS Whitebook. <http://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>
21. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-1196.
22. Göksel T, Yıldız P, Altın S. Akciğer kanseri. *Türk Toraks Derneği Beyaz Kitap* 2010; 55-70.
23. Yılmaz A. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi*, 7, 2006;1-37.
24. Damadoğlu, E. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Gecikmeleri ve Bu Gecikmelerin Patolojik Tümör Evresine Etkisi. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi, 2007, İstanbul.
25. Küresel yetişkin tütün araştırması-2012. T.C. Türkiye İstatistik Kurumu Başkanlığı. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13142> (13.10.2017 tarihinde ulaşıldı).
26. Oyan Uluç, B, Demir G, Çelik İ, Çetingöz R, Altın S, vd. *Akciğer Kanseri Yol Haritası*. İmmüno-Onkoloji Derneği, Türk Akciğer Kanseri Derneği, Türk Tıbbi Onkoloji Derneği ve Türk Toraks Derneği, 2016;1-24.
27. Pua B B, Dou E, O'Connor K, Crawford C B. Integrating smoking cessation into lung cancer screening programs. *Clinical Imaging*, 2016;40(2), 302-306.
28. Granger CL. Physiotherapy management of lung cancer. *Journal Of Physiotherapy*. 2016; 62: 60–67.
29. Bulaşıcı olmayan hastalıklar-programlar ve kanser. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser daire Başkanlığı. 2015-Ankara. <http://kanser.gov.tr/Dosya/Bilgi-Dokumanlari/ raporlar/birim.pdf>. (13.10.2017 tarihinde ulaşıldı)
30. İtil, O. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi. İn: Haydaroğlu A, Akciğer kanserleri; Tanı ve Tedavi. 1. Baskı, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000;15-34.
31. Adkolfer F. Lung cancer due to passive smoking-a Review. *Int Arch Occup Environ Health*, 2001; 74(4):231-41.
32. Bailey –Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, Andrade M, Wiest JS, Fain P. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet*, 2004;75:460-474.

33. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest*, 2nd eds, 2007;132:29-55.
34. Zamani AG. *Genetik tanı yöntemleri*. İç: Toraks Derneği 10.Yıllık Kongresi, Kurs kitabı, Antalya 2007:143-161.
35. Müsellim B. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri sempozyum dizisi, İstanbul, 2007;113-11.
36. Bouchardy C, Benhamou S, Jourenkova N, Dayer P, Hirvonen A. Metabolic genetic polymorphisms and susceptibility to lung cancer. *Lung Cancer*, 2001; 32:109-12.
37. Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol*, 2001;54:257-271.
38. Yener N, Apa D, Akciğer Kanserinde Morfolojik Tanı ve Sınıflama. *Türk Radyoloji Derneği*, 2014, 2:281-289.
39. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol* 2013; 8(1): 52-61.
40. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol*, 2011; 6:244-85.
41. Balcı P, Altay C. Akciğer Kanserinde Radyolojik Bulgular. *Türk Radyoloji Seminerleri, Türk Radyoloji Derneği*, 2014; 2:304-315.
42. Aydın G. Akciğer Kanserlerinde Tanı Yöntemleri. *Türkiyede Sık Karşılaşılan Hastalıklar II. Sempozyum Dizisi*, 2007;141-152.
43. Granger CL. Physiotherapy Management Of Lung Cancer. *Journal Of Physiotherapy*, 2016;62:60.
44. Aydın A, Can G. *Akciğer Kanserinde Tedavi ve Bakım*. İstanbul: İpomet Matbaacılık, 2010.
45. Yıldızhan A, Candaş FH. *Akciğer Kanseri*. In: Yücel O; ed. Göğüs Cerrahisi Ders Notları. Ankara, Merkez Repro. 2012, p.20-8.
46. European Respiratory Monograph. 2001;17:86-98.
47. Kvale PA. *Lung Cancer*. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus, USA: 2002;35-50.
48. Yılmaz U, Erdem T, Utkaner G et al. Superior sulcus tumors: Retrospective analysis. *9th World Conference on Lung Cancer*, Tokyo, Japan, 2000.
49. Nesbitt JC. *Superior vena cava syndrome: Surgery and stents*. In: Pass HI, Mitchell JB, Jhonson DH; eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2000: 1056-70.

50. Çağırıcı U. *Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları*. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:165-73.
51. Kraut M, Wozniak A. *Clinical presentation*. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al; eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:521-34.
52. Secaucus NJ. *Pathologic evaluation of lung cancer*. In: Fossella F. Lung Cancer, New York: Springer-Verlag, 2002:57-59.
53. Fishman. AP. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 3th eds, 2, 1998;117, 1852.
54. Osma E, Savaş R. *Radyolojinin tanı ve izlemdeki yeri*. Akkoçlu A, Öztürk C, Akciğer Kanseri, Toraks kitapları, 1999: 29-33.
55. Marglosis MC. *Non-small cell lung cancer-clinical aspects, diagnosis, staging and natural history*. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM. Fishman's pulmonary diseases and disorders, 3th eds. New York: McGraw Hill, 1998;1759-1782.
56. Ceugnart L, Taieb S. Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. *Cancer/Radiothérapie*, 2005; 9:223-229.
57. Tuncel E. *Solunum Sistemi Radyolojisi*. In: Klinik Radyoloji. 2.basım, 2002;2:138.
58. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B. *Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri*. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139-146.
59. Yılmaz N. *Akciğer Sitolojisinde Kullanılan Materyaller*. In: Tıbbi Sitolojiye Giriş ve Solunum Sistemi Sitolojisi. 1. basım. 1995;44-48.
60. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. *Eur Respir J*, 1994;7:186-197.
61. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee. British Thoracic Society Guidelines On Diagnostic Flexible Bronchoscopy. *Thorax*, 2001; 56(1): 1-21.
62. Dinçer, E. Bronkoskopide Son Gelişmeler. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 2017; 5(1): 99-105.
63. Silvestri G, Gonzalez A, Jantz M, et al: Methods for staging non-small cell lung cancer diagnosis and management of lung cancer, 3th eds: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013; 143:211-250.
64. Herth FJ, Eberhardt R, Anantham D, Gompelmann D, Zakaria MW, Ernst A. Narrow-band imaging bronchoscopy increases the specificity of bronchoscopic early lung cancer detection. *J Thorac Oncol*, 2009;4:1060-5.
65. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997;156:320-332.

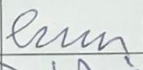
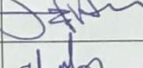
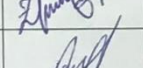
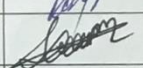
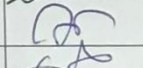
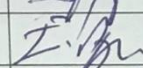
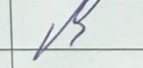
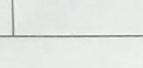
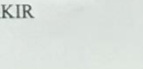
66. Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology*, 2001;33:13-16.
67. Yılmaz A, Akkaya E, Baran R. Transtorasik iğne aspirasyonu. *Tüberküloz ve Toraks*, 2002; 50:295-300.
68. Herth, F. J. (2012). Endobronchial and Endoesophageal Ultrasound Techniques. M F. Stephen G.Spiro BSc, *Clinical Respiratory Medicine*, p.175.
69. Detterbeck F C, Jantz M A, Wallace M, et al: Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd eds). *Chest*, 2007; 132:202-220.
70. Silvestri G. Tanoue L, Margolis M. The Noninvasive Staging of Non Small Cell Lung Cancer. *Chest*, 2003;123(1):147-56.
71. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals For The Revision Of The T Descriptors In The Forthcoming (Seventh) Edition Of The Tnm Classification For Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2007;7: 593-601.
72. Özpolat B. Akciğer kanserinde 8. TNM sınıflandırmasına doğru. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 2016;7(2):1.
73. Akkoçlu A. Yaman M. Sanal S. Evrelere Göre Tedavi Ve İzlem. Çavdar T, Ekim N. *Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999: 64-74.
74. Smythe W. Treatment Of Stage I Non Small Cell Lung Carcinoma. *Chest*, 2003;123(1):181-7.
75. Sause W, Machtay M. *Treatment of Non Small Cell Lung Cancer: Radiation Therapy*. In: Fishman Ap. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3th ed. New York: McGraw Hill:1998;1805-18.
76. Jett J, Scott W, Rivera M. Guidelines on Treatment of Stage IIIb Nonsmall Cell Lung Cancer. *Chest*, 2003; 123(1):221-5.
77. Scott W, Howington J, Movsas W. Treatment Of Stage II Nonsmall Cell Lung Cancer. *Chest*, 2003;123(1):188-201.
78. Robinson L, Wagner H, Ruckdeschel J. Treatment Of Stage IIIa Nonsmall Cell Lung Cancer. *Chest*, 2003;123(1):202-20.
79. Yurdakul AS, Köktürk N, Demirtaş Ş, Taşkın D, Karakaya J, Öztürk C. Diagnostic value of bronchoscopic methods in lung cancer. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28(6):874-9.
80. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*, 2003;123(1):115-28.
81. Bilaçeroğlu S. Periferik akciğer tümörlerinde transbronşiyal iğne aspirasyonu. *Toraks Dergisi*, 2000; 2: 45-9.
82. Yılmaz A, Uskul TB, Bayramgürler B, Baran R. Cell type accuracy of transthoracic fine needle aspiration material in primary lung cancer. *Respirology*, 2001;6:91-4.

83. Kinsey CM, Arenberg DA. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014; 189:640-9.
84. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2011; 6:244-85.
85. Govert JA, Kopita JM, Matchar D, Kussin PS, Samuelson WM. Cost-effectiveness of collecting routine cytologic specimens during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung tumor. *Chest*, 1996; 109:451-6.
86. Savic S, Tapia C, Grilli B, et al. Comprehensive epidermal growth factor receptor gene analysis from cytological specimens of non-small-cell lung cancers. *Br J Cancer*, 2008; 98:154-60.
87. Murgu S, Colt H. Role of the pulmonologist in ordering post-procedure molecular markers in non-small-cell lung cancer: implications for personalized medicine. *Clin Lung Cancer*, 2013; 14:609-26.
88. Funahashi A, Browne TK, Houser WC, Hranicka LJ. Diagnostic value of bronchial aspirate and postbronchoscopic sputum in fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 1979; 76:514-7.
89. Lee HS, Kwon SY, Kim DK, Yoon HI, Lee SM, Lee JH, et al. Bronchial washing yield before and after forceps biopsy in patients with endoscopically visible lung cancers. *Respirology*, 2007;12(2):277-82.
90. Travis WD, Linder J, Mackay B. Classification, histology, cytology and electron microscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, eds. Lung Cancer, Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 361-95
91. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013; 143(5): 142-165.
92. Buccheri G, Barberis P, Delfino MS. Diagnostic, morphologic, and histopathologic correlates in bronchogenic carcinoma. A review of 1,045 bronchoscopic examinations. *Chest*, 1991; 99:809-14.
93. Sterrett G, Frost F, Whitaker D. *Tumours of lung and mediastinum*. In: Gray W, ed. Diagnostic Cytopathology. 2 nd ed. China: Churchill Livingstone; 2003.p.71-131.
94. Kargı A. Akciğer karsinomu tanısında pulmoner sitolojinin yeri. *Toraks Dergisi*, 2002;3:103-8.
95. Berktaş MB, Mutluay Nİ, Bayız H, Başay N, Özdemir T, Berkoğlu M. Factors effecting the Success of fiberoptic bronchoscopic forceps biopsy in the diagnosis of lung cancer (Logistic Regression Analysis). *Solunum Hastalıkları*, 2003;14:35-40.

96. Doruk S, Köseoğlu DR, Pazarlı AC, Yılmaz A, İnönü H, Etikan İ. Diagnostic value of the fiberoptic bronchoscopy samples in lung cancer patients. *Solunum*, 2010;12:66-70.
97. Seaton D. *Minimally invasive diagnostic procedures*. In: Seaton A, Seaton D, Leitch A G. Crofton and Douglas's respiratory diseases. 5th ed. Oxford: Blackwell Science, 2000;148-92.
98. Kösem M, Özbay B, Rençber D, Akpolat N. The diagnostic value of sputum and bronchial lavage cytologies in the lung cancer. *SÜ Tıp Fak Dergisi*, 2002; 18:171-5.
99. Chaudhary BA, Yoneda K, Burki NK. Fiberoptic bronchoscopy. Comparison of procedures used in the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978;76(1):33-7.
100. Fernández-Villar A, González A, Leiro V, Represas C, Botana MI, Blanco P, et al. Effect of different bronchial washing sequences on diagnostic yield in endoscopically visible lung cancer. *Arch Bronconeumol*, 2006;42(6):278-82.
101. Griffin JP, Zaman MK, Niell HB, Tolley EA, Cole FH Jr, Weiman DS. Diagnosis of lung cancer: a bronchoscopist's perspective. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2012;19(1):12-8.
102. Sompradeekul S, Chinvetkitvanich U, Suthinon P, Wongbunnate S. Difference in the yields of bronchial washing cytology before and after forceps biopsy for lung cancer diagnosis. *J Med Assoc Thai*, 2006;89(5):37-45.
103. Girard P, Caliandro R, Seguin-Givelet A, Lenoir S, Gossot D, Validire P, Stern J-B. Sensitivity of Cytology Specimens From Bronchial Aspirate or Washing During Bronchoscopy in the Diagnosis of Lung Malignancies: An Update. *Clinical Lung Cancer*, 2016;1-7.
104. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. *Lung Cancer*, 2000; 27:107-18.
105. Cha Q, Chen Y, Du Y. The trends in histological types of lung cancer during 1980-1988, Guangzhou, China. *Lung Cancer*, 1997;17:219-30.
106. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration*, 2002;69:207-10.
107. Alpar S, Uçar N, Ağaçkiran Y, Dursun A.B, Fırat Güven S, Sertkaya D, Kurt B, Akciğer Kanserlerinin Histopatolojik ve Morfolojik Özellikleri ile Bronşiyal Yerleşimleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları*, 2004; 15: 127-131.
108. Karlıkaya C, Çakır Edis E, Lung cancer histopathology in the Thrace region of Turkey and comparison with national data. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2005; 53(2): 132-138.

EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
75 KARAR Yrd. Doç. Dr. Süreyya YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Ayşenur KELEŞ, Arş. Gör. Dr. Elif DURSUN isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Akciğer kanserinde bronşial yıkama ve aspirasyon sitolojisinin etkinliği ve histopatoloji ile karşılaştırılması" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION The project titled as "Efficacy of bronchial wash or aspiration cytology and its comparison with histopathology in lung CANCER" planned by Süreyya YILMAZ, Ayşenur KELEŞ, Elif DURSUN has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 13.03.2017		Saat (Hour): 14:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Zeki AKKUŞ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
4	Doç. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
5	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
6	Doç. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
7	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
8	Doç. Dr.	Cemil GÖYA	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
9	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
10	Yrd. Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
11	Yrd. Doç. Dr.	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

EK-2. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Elif	Soyadı	Dursun
Doğum Yeri	Diyarbakır	Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-posta	dr.drsn.elif@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Göğüs Hastalıkları	2018
Tezli Yüksek Lisans	-	
Tezsiz Yüksek Lisans	-	
Lisans	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	2011
Lise	Diyarbakır Anadolu Lisesi	2005

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Asistan Doktor	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	2013-2018
Doktor	Diyarbakır 112 Komuta Kontrol Merkezi	2011-2012

Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS/ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
82,5								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	81,9	81,9	68,3
(Diğer) Puanı			