

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOBRONŞİYAL ULTRASONOGRAFİ
YAPILAN OLGULARDA LENF NODU
GÖRÜNÜMÜ ÖZELLİKLERİNİN
HİSTOPATOLOJİK TANI İLE KORELASYONU

DR. NURCAN GÜLER
UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ENDOBRONŞİYAL ULTRASONOGRAFİ
YAPILAN OLGULARDA LENF NODU
GÖRÜNÜMÜ ÖZELLİKLERİNİN
HİSTOPATOLOJİK TANI İLE KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

DR.NURCAN GÜLER

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: Doç. Dr. Kemal Can Tertemiz

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mediasten Anatomisi.....	2
2.1.2. Mediasten Lenf Nodu Anatomisi	3
2.2. Mediastinal Kitlelerin Değerlendirilmesi.....	6
2.3. Mediastinal Lenfadenopatilere Tanısal Yaklaşım	7
2.3.1. Non İnvaziv Yöntemler.....	8
2.3.2. İnvaziv Yöntemler	9
2.3.2.1. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu.....	10
2.3.3. Endobronşiyal Ultrasonografi.....	12
2.3.3.1. Radyal Prob EBUS	13
2.3.3.2. Konveks Prob EBUS.....	15
2.4. EBUS-TBİA Tekniği.....	16
2.5. EBUS Endikasyonları.....	17
2.5.1. Akciğer Kanseriinde EBUS	17
2.5.2. Granülomatöz Lenfadenitlerin Tanısında EBUS	19
2.6. EBUS Kontrendikasyonları.....	20
2.7. EBUS Komplikasyonları	20

3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1.Araştırmanın Yeri / Zamanı / Örneklemi.....	21
3.2.EBUS öncesi değerlendirme	21
3.3.EBUS-TBİA Prosedürü.....	22
3.4.Verilerin Değerlendirilmesi	23
3.5.Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	24
3.6.İstatiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	51
7. KAYNAKLAR	52
8. EKLER.....	65
8.1 Etik Kurul Onam Formu.....	65
8.2 Etik Kurul Onam Formu.....	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İTİMİG Mediastinal kompartman sınıflandırması	3
Tablo 2. IASLC lenf nodu haritası ve anatomik lokalizasyonlar	5
Tablo 3. Mediasten kitlelerinde ayırıcı tanı	7
Tablo 4. Akciğer Kanseri 8.TNM evrelemesinde bölgesel lenf nodları.....	18
Tablo 5. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri.....	26
Tablo 6. Örneklenen lenf nodu istasyonlarının dağılımı	28
Tablo 7. Lenf nodlarının radyolojik ve sonografik özellikleri.....	29
Tablo 8. Lenf nodlarının patolojik özellikleri	31
Tablo 9. Patoloji sonuçlarına göre lenf nodlarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 10. Paratrakeal, subkarinal ve hiler lenf nodlarında EBUS ön tanılarının malignite için öngörü değerleri	35
Tablo 11. EBUS parametrelerinin maligniteyi öngörme değerleri	36
Tablo 12. Birleştirilmiş EBUS parametreleri (Heterojen, Nekroz var ve Merkezi hiler yapı yok) ve malignite öngörü değerleri.....	37
Tablo 13. Malignite için risk faktörleri olarak EBUS parametrelerinin değerlendirilmesi.	39
Tablo 14. Hastaların komplikasyonlarının değerlendirilmesi.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. IASLC lenf nodu haritası ve bölgelere göre sınıflandırılması	4
Şekil 2. Torasik lenf nodlarının ön (a) ve arkadan (b) görüntüsü	6
Şekil 3. TBİA' da kullanılan yöntemlerin şematik görüntüsü	11
Şekil 4. Wang lenf nodu haritası	12
Şekil 5. a) 20 MHz mini Radyal Prob b) Radyal probu çevreleyen balonun suyla şişirilmiş görüntüsü	14
Şekil 6. EBUS Mini Radyal Prob Bronş Katmanları Görüntüsü.....	15
Şekil 7. CP-EBUS bronkoskop görüntüleri.....	16
Şekil 8. Mediastinal endosonografinin tanısal erişimi.....	18
Şekil 9. Lenf nodlarının sınıflandırılmasında kullanılan EBUS görüntü özellikleri	23
Şekil 10. Akış Şeması.....	25
Şekil 11. Kliniğimize ait lenf nodlarının EBUS görüntü özellikleri	37
Şekil 12. Patolojik maligniteyi öngörmede EBUS Lenf nodu çapı için cut-off Değeri.....	38
Şekil 13. Heterojen ekojenite ve koagülasyon nekroz bulgusu sonografik görüntüleri	39
Şekil 14. Patolojik maligniteyi öngörmede EBUS Skor için cut-off değer	41

KISALTMALAR

ALK	: Anaplastik lenfoma kinaz
AUC	: Area under curve
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CP	: Konveks prob
EBUS	: Endobronşiyal ultrasonografi
EBUS-TBİA	: Endobronşiyal ultrasonografi ile transbronşiyal iğne aspirasyonu
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ESTS	: European Society of Thoracic Surgeons
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
FDG	: Florodeoksiglukoz
G	: Gauge
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer
ITMIG	: International Thymic Malignancy Interest Group
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
NPD	: Negatif Prediktif Değer
PET	: Pozitron emisyon Tomografisi
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
ROC	: Receiver Operating Characteristic
ROSE	: Rapid on-site evaluation
RP	: Radyal Prob
SUV	: Standart uptake değer
VATS	: Video yardımcı torakoskopik cerrahi

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması ve asistanlık eğitimim süresince değerli görüş ve önerileri ile her zaman yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Kemal Can Tertemiz'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Eyüp Sabri Uçan, çok değerli hocalarımız Prof. Dr. Atilla Akkoçlu, Prof. Dr. Bahriye Oya İtil, Prof. Dr. Oğuz Kılınç, Prof. Dr. Can Sevinç, Doç. Dr. Aylin Özgen Alpaydın, Doç. Dr. Begüm Ergan, Öğr. Gör. Uzm. Dr. Gökçen Ömeroğlu Şimşek'e teşekkür ederim.

Göğüs hastalıkları kliniğine başladığım ilk günden beri çok şey öğrendiğim, her düştüğümde beni ayağa kaldıran, sevgili kıdemlim, canım arkadaşım Dr. Erçin Alsancak'a, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım çok şey öğrendiğim sevgili klinik hemşirelerimize ve bronkoskopi ünitesi hemşirelerimize çok teşekkür ederim.

Tez verilerimi taramam için bana teknik destekte bulunan hastanemiz bilgi işlem bölümüne çok teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatımın en zor günlerinde her zaman desteğini gördüğüm sevgili annem Sevda Güler'e, sevgili babam Abdullah Güler'e, abim Uğur Güler'e, ablam Burcu Güler'e ve kardeşim Ece Güler'e çok teşekkür ederim.

Dr. Nurcan Güler

ÖZET:

AMAÇ: Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile malign lenf nodlarını öngörmede kullanılan sonografik kriterler değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmada lenf nodlarının EBUS görüntülerini değerlendirerek maligniteyi öngörmek için sonografik kriterleri belirlemeyi amaçladık.

METOD: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mayıs 2016-Temmuz 2020 tarihlerini kapsayan dönemde EBUS yapılan olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Lenf nodlarının ultrasonografik görüntüleri; boyut (kısa aks $>1\text{cm}$ veya $\leq 1\text{ cm}$), şekil (yuvarlak veya oval), sınır özellikleri (belirgin veya belirsiz), koagülasyon nekrozu bulgusu (var veya yok), merkezi hiler yapı (var veya yok) ve ekojenite (homojen veya heterojen) özelliklerine göre değerlendirilerek, sonografik bulgular ile patolojik inceleme sonuçları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Maligniteyi öngörmede anlamlı saptanan altı kriter (her kritere bir puan verilerek) ile skarlama (EBUS skoru) oluşturulmuştur.

BULGULAR: Çalışmamızda 967 olgu ve 1987 lenf nodu değerlendirilmiştir. Lenf nodlarının 765'i (%38,5) malign olarak saptanmıştır. Tek değişkenli analizde boyut $>1\text{ cm}$, yuvarlak şekil, belirgin sınırı olması, merkezi hiler yapı yokluğu, nekroz bulgusu varlığı ve heterojen olma; maligniteyi öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p tüm kriterler $<0,001$). Çok değişkenli regresyon analizinde maligniteyi öngörmede en önemli parametreler; heterojenite ve nekroz bulgusu varlığı olarak saptanmıştır (OR=5,9 %95GA [4.2-8.2], OR=3,1 [2.2-4.5] sırasıyla). EBUS skoru ≥ 4 olanların malign sonuçlanma oranı; EBUS skoru ≤ 3 olanlara göre 30,0 kat daha fazla saptanmıştır. EBUS skoru için yapılan ROC analizinde eşik değer 3,5 ve bu değerın sensitivitesi %84,7, spesifitesi %84,5, pozitif prediktif değeri (PPD) %77,3, negatif prediktif değeri (NPD) %89,3 saptanmıştır.

SONUÇ: Bu çalışmada EBUS skorlamasının, malign lenf nodlarını öngörmede yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Endobronşiyal ultrasonografi, Lenf nodu, Malignit

ABSTRACT:

CORRELATION OF LYMPH NODE APPEARANCE FEATURES WITH HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS IN CASES WITH ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND

Introduction: Sonographic criteria used to predict malignant lymph nodes by endobronchial ultrasonography (EBUS) vary. In this study, we aimed to determine the sonographic criteria of lymph nodes to predict malignancy with EBUS.

Methods: The cases who underwent EBUS between May 2016 and July 2020 in Dokuz Eylül University Hospital Chest Diseases Department were retrospectively analyzed. EBUS images of lymph nodes were evaluated according to following criteria: size (short axis > 1 cm or ≤ 1 cm), shape (round or oval), margin (distinct or indistinct), coagulation necrosis sign (present or absent), central hilar structure (present or absent) and echogenicity (homogeneous or heterogeneous) The correlation between sonographic findings and pathological examination results was investigated. Scoring (EBUS score; one point was given for each score) was developed with six criteria that were found to be significant for predicting malignancy.

Results: A total of 1987 LN were analyzed in 967 patients. 765 lymph nodes (38.5%) were malignant. In univariate analysis; size > 1 cm, round shape, distinct margin, absence of central hilar structure, presence of coagulation necrosis sign and heterogeneity were found to be statistically significant in the prediction of malignancy (p for all < 0.001). In the multivariate regression analysis; the most important parameters in predicting malignancy were “the presence of heterogeneous lymph nodes” and “signs of necrosis” (OR=5.9 %95 CI ([4.2-8.2], 3.1[2.2-4.5] respectively). The malignancy risk of those with an EBUS score of ≥ 4 was 30.0 (23.4-38.6) times higher than those with an EBUS score of ≤ 3 . In the ROC analysis performed for the EBUS score, the cut off value was found to be 3.5. According to this cut off value was 84.7%, specificity 84.5%, positive predictive value (PPV) 77.3%, negative predictive value (NPV) 89.3%.

Conclusion: EBUS scoring with six criteria has high sensitivity and specificity for predicting malignant lymph nodes.

Keywords: Endobronchial ultrasonography, lymph node, malignancy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) akciğer kanseri, akciğer dışı maligniteler ve tüberküloz, sarkoidoz gibi benign hastalıklarda mediastinal lenfadenopatileri değerlendirmek için kullanılan minimal invaziv bir tanı yöntemidir ¹. Akciğer kanserinde mediastinal evrelemede ilk seçenek olarak EBUS-TBİA önerilir ².

Evreleme prosedürü sırasında EBUS'un sonografik özellikleri maligniteyi öngörmeye kullanılabilmektedir. Lenf nodunda maligniteyi öngörmeye kullanılacak çeşitli sonografik kriterler tanımlanmıştır. Bu kriterler arasında boyut, şekil, kenar özellikleri, merkezi hiler yapı varlığı, koagülasyon nekrozu bulgusu ve ekojenite yer almaktadır ³. Tanımlanan sonografik kriterlerin maligniteyi öngörmedeki değeri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Sonografik kriterlerin maligniteyi öngörmeye yararlı olduğu saptanmıştır ^{4,5,6,7}. EBUS ile mediastinal lenf nodu değerlendirilmesinde sonografik tek bir parametre ayırt edici olarak tanımlanamadığından, farklı sonografik kriterlerin kombinasyonunun kullanılmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda sonografik kriterlerin birlikte değerlendirildiği skorelama sistemleri oluşturulmuştur ^{5,6,8}. EBUS sırasında lenf nodlarının sonografik değerlendirmesi ile malignite açısından kuşku lenf nodları belirlenerek tanısal verim artırılmaktadır. Bunun sonucunda invaziv işlemlerin ve gereksiz biyopsi tekrarlarının önlenebileceği vurgulanmaktadır. Maligniteyi öngörmeye kullanılan sonografik özellikleri değerlendiren çalışmalar arasında çeşitli farklılıklar saptanmıştır ⁹. Lenf nodu ultrason özelliklerinin tanıya yardımcı olduğu bilinse de günümüzde kesin tanı için biyopsi alınması ve sitolojik inceleme önerilmektedir ¹⁰.

EBUS ile malign lenf nodlarını öngörmeye literatürde görüş birliği sağlanamamıştır. Bu konuda yapılmış çalışmalar sınırlı sayıdadır. Kliniğimizde EBUS uygulanan olguların lenf nodu sonografik görüntüleri, belirlenen kriterlere göre retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda EBUS yapılan vakaların patolojik tanıları ile sonografik bulguları karşılaştırılarak ultrasonografik olarak malignite kriterlerinin saptanması ve bu kriterler ile skorelama sistemi oluşturulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mediasten Anatomisi

Mediasten, her iki plevral boşluk, torasik giriş ve diyafragma arasında kalan anatomik bölge olarak tanımlanmaktadır. Sınırlarını, önde sternum ile kotların kondral kısmı, yanlarda mediastinal plevralar, yukarıda torasik giriş, aşağıda diyafragma, arkada ise vertebral kolonun önünden geçen longitudinal spinal ligaman oluşturur ¹¹.

Mediasten literatürde üç veya dört kompartman modeline göre sınıflandırılmaktadır. Dört kompartman modelinde; sternal açı ve T4 vertebranın inferior kenarından geçen horizontal çizgi mediasteni üst ve alt mediasten olmak üzere ikiye, alt mediasteni ise perikard ön (prevasküler), orta (visseral) ve arka mediasten (paravertebral) olmak üzere üç kompartmana ayırmaktadır ^{12,13}.

Üç kompartman modeli kullanım kolaylığı nedeniyle klinisyenler tarafından daha çok tercih edilmektedir. Shields tarafından 1972 yılında bu model tanımlanmıştır. Mediasten anterior (ön), visseral (orta) ve paravertebral (posterior) olarak üç kompartmana ayrılmaktadır ¹⁴.

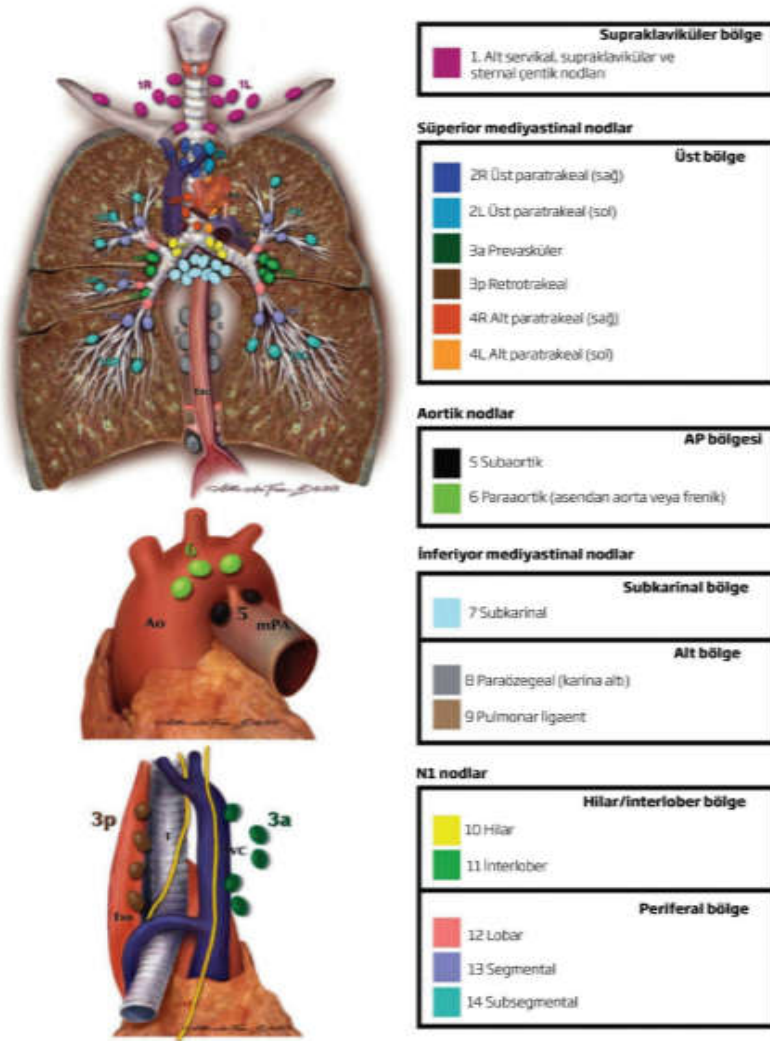
Lateral akciğer grafisinde mediasten ön, orta ve arka mediasten olarak tanımlanmaktadır ¹⁵. Uluslararası Timik Malignite İlgi Grubu (İTMİG) tarafınca mediastenin üç kompartmanlı modeli prevasküler, visseral ve paravertebral olarak bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerine göre yeniden geliştirilmiştir ¹⁶. (Tablo 1)

Tablo 1. İTMİG Mediastinal Kompartman Sınıflandırması ¹⁶

Kompartmanlar	Sınırlar	Ana Yapılar
Prevasküler	Üst:Torasik giriş Alt:Diyafragma Ön:Sternum arka yüzü Arka:Perikardın ön yüzü	Timus Yağ Dokusu Lenf Nodu Sol brakiosefalik ven
Visseral	Üst:Torasik giriş Alt:Diyafragma Ön:Prevasküler kompartman Arka:Torasik vertebraların ön yüzü	Nonvasküler:Trakea, karina, özofagus, lenf nodları Vasküler: Kalp, çıkan ve inen aorta, aortik ark, vena kava superior, intraperikardiyal pulmoner arterler, torasik duktus
Paravertebral	Üst:Torasik giriş Alt:Diyafragma Ön:Visseral kompartman Arka:Göğüs duvarı arka sınırı	Torakal vertebra Paravertebral yumuşak doku

2.1.2. Mediastinal Lenf Nodu Anatomisi

Mediastinal lenf nodları ön, orta ve arka mediasten yerleşimlidir ¹⁷. Son 30 yılda iki farklı mediastinal lenf nodu haritası kullanılmıştır. Birincisi Naruke tarafından ve daha çok Japonya’da kullanılan, ikincisi ise Amerikan Toraks Derneği’nin lenf nodu haritasının Mountain-Dresler modifikasyonu olan, Amerika ve Avrupa’da kullanılan versiyonudur. Günümüzde Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği (IASLC) bu iki eski harita arasındaki farklılıkları gideren diğer yayınlanmış önerileri değerlendiren ve anatomik sınırları daha ayrıntılı belirten lenf nodu haritası oluşturmuştur ¹⁸. Bu kullanılan en güncel haritalama sistemidir ve lenf nodu istasyonlarını bölgelere ayırmayı önermiştir. (Şekil 1) Lenf nodlarının anatomik lokasyonları Tablo 2’de özetlenmiştir ¹⁹.

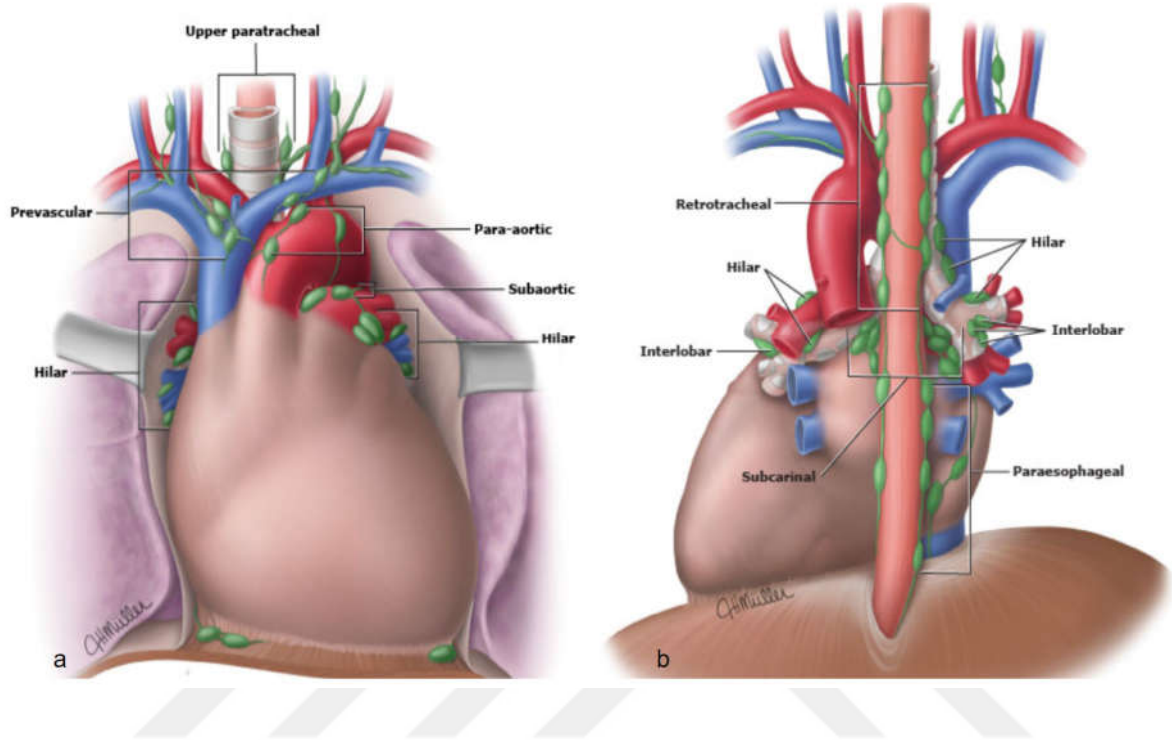


Şekil 1. IASLC lenf nodu haritası ve bölgelere göre sınıflandırılması ¹⁹

Tablo 2. IASLC lenf nodu haritası ve anatomik lokalizasyonlar ¹⁹

Nodal istasyon	İsimlendirme	Anatomik Lokalizasyon
1 (sol/sağ)	Alt servikal, supraklavikular, sternal çentik nodları	Üst sınırını krikoid kartilajın alt sınırı, alt sınırını bilateral klavikülalar ve orta hatta manubriumun üst sınırı oluşturur
2 (sol/sağ)	Üst paratrakeal nodlar	2R; üst sınır; akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manubriumun üst sınırı alt sınır: trakea ile innominate venin kesişimi 2L; üst sınır akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manubriumun üst sınırı alt sınır arkus aortanın üst sınırı
3	Prevasküler ve retrotrakeal nodlar	3a; (prevasküler) Sağda; Üstte toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada vena kava superiorun önü sınırları oluşturur. Solda; Üstte toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada sol karotis arter sınırları oluşturur. 3p; (retrotrakeal) Üst sınırını toraksın üst kısmı, alt sınırını karina oluşturur.
4 (sol/sağ)	Alt paratrakeal nodlar	4R; trakeanın sol lateral sınırının sağında kalan paratrakeal nodları içerir. Üst sınır: trakea ile innominate venin kesişimi Alt sınır: azigos venin alt sınırı 4L; trakeanın sol lateral sınırının solunda kalan ve ligamentum arteriosumun medialindeki lenf nodlarını içerir. Üst sınır: arkus aortanın üst sınırı Alt sınır: sol ana pulmoner arterin üst kenarı
5	Subaortik (aortikopulmoner Pencere) nodlar	Ligamentum arteriosumun lateralindeki subaortik lenf nodları Üst sınır: arkus aortanın alt sınırı Alt sınır: sol ana pulmoner arterin üst kenarı
6	Paraaortik nodlar (inen aort ya da frenik)	Arkus aorta ve inen aortun lateralinde ve önündeki lenf nodları Üst sınır: arkus aortanın üstünden teğet geçen çizgi Alt sınır: arkus aortanın alt sınırı
7	Subkarinal nodlar	Üst sınır: karina Alt sınır: sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı
8 (sol/sağ)	Paraözefageal nodlar (karinanın altında)	Özefagus orta hattının sağında ve solunda özefagus duvarına bitişik lenf nodlarıdır, subkarinal lenf nodlarını içermez Üst sınır: sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı Alt sınır: diyafragma
9 (sol/sağ)	Pulmoner ligament nodları	Pulmoner ligament boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Üst sınır: inferior pulmoner ven Alt sınır: diyafragma
10 (sol/sağ)	Hiler nodlar	Ana bronşlar ile ana pulmoner arter ve venin proksimal kısmını içeren hiler damarlara bitişik lenf nodları Üst sınır: sağda azigos venin üst kenarı solda pulmoner arterin üst kenarı Alt sınır: her iki tarafta interlober bölge
11	İnterlober nodlar	Lober bronşlar arasında kalan lenf nodları 11s (superior): sağda üst lob bronşu ile intermedier bronş arasında 11i (inferior): sağda alt lob bronşu ile orta lob bronşu arasında
12	Lober nodlar	Lober bronşa bitişik lenf nodları
13	Segmental nodlar	Segment bronşuna bitişik lenf nodları
14	Subsegmental nodlar	Subsegment bronşuna bitişik lenf nodları

Mediastinal lenf nodlarının çoğu, sol innominate vene, trakeanın ön yüzüne ve ana bronşların çevresine yakın, arkus aortanın solunda ve altındadır ^{17,20}. (Şekil 2)



Şekil 2. Torasik lenf nodlarının ön (a) ve arkadan (b) görüntüsü ²⁰

2.2. Mediastinal Kitlelerin Değerlendirilmesi

Mediastinal malign veya benign kitleler mediastende yer alan yapılardan, gelişim sırasında mediastenden geçen yapılardan veya vücudun başka yerlerindeki malignitelerin metastazlarından kaynaklanmaktadır ²¹. Mediastinal kitleler her yaş grubundan hastayı etkilemektedir ve genellikle asemptomatik seyreder ²². Kitle etkisine sekonder öksürük, göğüs ağrısı, ses kısıklığı veya sistemik nedenlerle ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi semptomlar görülebilmektedir ^{23,24}.

Mediastende çok sayıda ve farklı yapıda organ ve dokunun bulunması nedeni ile geniş bir yelpazede neoplastik kitleler, kistik lezyonlar ve enfektif hastalıklar meydana gelebilmektedir. Mediastinal lezyon saptanan hastalarda lezyonun bulunduğu kompartmana göre ayırıcı tanıda farklılıklar bulunmaktadır. Erişkin hastalarda

mediastinal kitleler genellikle ön mediastende yer almaktadır ve bunlardan en sık görülenleri timoma, teratom, germ hücreli tümör, tiroid lezyonlarıdır ²⁵. Orta mediastende lenfadenopatiler en sık görülen lezyonlardır. Lenfoma, metastatik akciğer kanseri gibi malign nedenler yanı sıra enfeksiyonlar, sarkoidoz gibi benign nedenler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bronkojenik, perikardiyal ve enterik kistler, özofagus ve trakea ilişkili kitleler, vasküler lezyonlar da orta mediasten lezyonları arasında yer almaktadır. Arka mediastende daha çok schwannom, ganglionörom ve nöroblastom gibi nörojenik tümörler karşımıza çıkmaktadır ²¹. (Tablo 3)

Tablo 3. Mediasten Kitlelerinde Ayırıcı Tanı ²¹

Ön Mediasten	Orta Mediasten	Arka Mediasten
Timus • Timoma • Timik kist • Timik hiperplazi • Timik karsinom	Lenfadenopati • Lenfoma • Metastatik akciğer kanseri • Sarkoidoz • Enfeksiyonlar (tüberküloz, fungal enfeksiyonlar..)	Nörojenik tümörler • Nörofibrom • Nörosarkom • Ganglionörom • Ganglionöroblastom • Nöroblastom • Feokromositoma
Lenfoma	Özofagus lezyonları	Meningosel
Germ hücre tümörleri • Teratom / Dermoid kist • Seminom • Non-seminom • Yolk sac tumor • Embriyonal karsinom • Koryokarsinom	Kistler • Bronkojenik kist • Perikardiyal kist • Enterik kist	Torakal Omurga Lezyonları
İntratorasik tiroid	Vasküler lezyonlar	
Hemanjiom, Lipom, Liposarkom, Fibrosarkom, Morgagni hernisi		

2.3. Mediastinal Lenfadenopatilere Tanısal Yaklaşım

Bir mediastinal lezyondan şüphelenildiğinde ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrası noninvaziv ve invaziv tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulur. Mediastinal veya hiler lenfadenopati ayırıcı tanısında akciğer kanseri, ekstratorasik malignite metastazı gibi

malign nedenler veya granülatöz inflamasyon, reaktif değişiklikler, antrakozis gibi benign süreçler yer almaktadır^{26,27}. Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde invaziv olmayan görüntüleme teknikleri arasında toraks BT, Pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans (MR) görüntüleme yer almaktadır. Doku tanısı gereken durumlarda öncelikle minimal invaziv endoskopik teknikler TBİA, Endoskopik ultrasonografi (EUS) ve EBUS-TBİA önerilmektedir. Gereklik halinde invaziv cerrahi yöntemler servikal mediastinoskopi, Video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) tercih edilmektedir.¹⁸

2.3.1. Non İnvaziv Yöntemler

Biyopsi öncesinde en iyi radyografik görüntüleme yönteminin belirlenmesi tanı için optimal yöntemle doku örneklemesini kolaylaştırır. BT ve PET-BT tümör boyutu, mediastinal lenf nodu tutulumu, potansiyel ekstra ve intratorasik metastazların invaziv olmayan bir şekilde değerlendirilmesini sağlar^{28,29}.

Günümüzde pek çok araştırmacı tarafından kabul edilen görüş, toraks BT’de kısa aksı bir cm’ den büyük olan lenf nodlarının patolojik olarak değerlendirilmesidir. Ancak BT’ de boyut ölçümünün lenf nodlarının benign-malign ayrımında spesifite ve sensitivitesi düşüktür (sensitivite: %60-83, spesifisite: %77-82)³⁰. Yapılan bir çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olgularında bir cm’ den küçük çapta lenf nodlarının %44’ ünde malign saptanırken, bir cm’ nin üzerinde %77 oranında lenf nodunun benign olduğu gösterilmiştir³¹.

Pozitron emisyon tomografisi enjekte edilen radyofarmasötüğün vücuttaki normal ve patolojik dokulardaki dağılımını göstererek fonksiyonel bilgi sağlar. Toraks BT ile gözden kaçabilecek lenf nodlarının görüntülenmesinde PET-BT daha üstündür^{32,33}.

Klinikte yaygın olarak Flor-18 florodeoksiglukoz (FDG) kullanılır, difüzyon ile hücre içine girer ve hücrenin glukoz kullanımını gösterir. Organların kendine özgü FDG tutulum paterni vardır. Lezyonlar organlara göre daha yüksek değerlerde tutulum gösteriyorsa hipermetabolik, hiç tutulum göstermiyorsa nonmetabolik olarak adlandırılırlar^{31-33,34}. Dokudaki aktivite konsantrasyonunun, uygulanan doza ve hastanın vücut ağırlığına göre oranlanması ile hesaplanan sayısal indeks standart uptake değer (SUV) olarak tanımlanmaktadır. Akciğer lezyonlarında SUV değerinin

2.5' tan büyük olması izlenen lezyonun hipermetabolik olduğunu gösterir, ancak çok yüksek SUV değerlerinde benign inflamatuvar lezyonlar olabileceği gibi çok düşük değerlere sahip maligniteler de olabilir ³⁵. Yapılan çalışmalarda yalancı pozitifliğe yol açan nedenler olarak tüberküloz, sarkoidoz, aspergillus, histoplazmoz, silikozis, antrakoz olarak belirtilirken; lepidik hücreli karsinom, karsinoid tümörler ve bir cm' den daha küçük boyutta tümörler yanlış negatif olarak sonuçlanabilmektedir ³⁶⁻³⁸. PET-BT 'de NPD (%90) ve spesifite (%83-90) yüksek iken; PPD (%56-80) düşüktür. Bu nedenle özellikle hipermetabolik lezyonların invaziv yöntemler ile değerlendirilmesi gerekmektedir ³¹⁻³³.

2.3.2. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu

Transbronşiyal iğne aspirasyonu bronş duvarından geçirilen bir iğne kullanılarak hücrel materyal elde etme işlemidir. Endobronşiyal lezyonlara ek olarak mediastinal lezyonların ve lenf nodlarının örneklenebildiği minimal invaziv bir işlemdir.³⁹ Mediastinal lenf nodlarının rijit bronkoskop kullanılarak karinadan örneklenmesi Eduardo Schieppati tarafından 1949' da tanımlanmıştır. Başlangıçta rijit bronkoskopun içerisinden çeşitli metal iğneler ile işlem yapılırken 1979 yılında Oho ve arkadaşları tarafından fleksible bronkoskopi ile kullanılmaya başlanmıştır ^{40,41}. 1983' te Wang ve arkadaşları tarafından TBİA' nın akciğer kanseri tanı ve evrelemesinde kullanımı ve daha sonra sitolojik örnekleme ek olarak histolojik örnekleme için kullanılacak yeni iğne tipleri geliştirilmiştir ^{42,43}.

Günümüzde hem sitolojik hem de histolojik örnek alabilecek TBİA iğneleri bulunmaktadır. Tüm iğne sistemleri geri çekilebilen, açılı ve keskin uçlu fleksible iğne, fleksible katater ve iğneyi manipüle etmek için bir proksimal kontrol cihazı ve aspirasyon uygulanabilen bağlantı kanalı içermektedir. Geri çekilemeyen iğneler bronkoskopun çalışma kanalına zarar vereceğinden yalnızca geri çekilebilir iğneler kullanılmalıdır. 20-21-22 gauge(G) iğneler sitoloji örnekleri için, daha kalın olan 19 G çaplı iğneler histolojik doku saptamak amacıyla kullanılmaktadır ^{44,45}. Yapılan çalışmalarda kullanılan iğne çapı ile komplikasyonlar arasında bir ilişki ortaya konulamamıştır, her iki iğne modelinin de kabul edilebilir seçenekler olduğu bildirilmiştir ⁴⁶.

2.3.2.1. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu Tekniği

Bronkoskopun çalışma kanalında hasar oluşturmamak için işleme başlamadan iğnenin kateterin içine çekili olduğu kontrol edilmelidir. Bronkoskop ucu nötr pozisyonda iken kateter bronkoskop içinden geçirilir. Bronkoskopun distal ucunda görülen kateterden iğne tamamen çıkarılır ve proksimal ucu kilitlenir. İğnenin sadece uç kısmı görülecek şekilde bronkoskopun çalışma kanalına geri çekilir ve hedeflenen noktaya doğru bronkoskop ilerletilir ⁴⁷. Trakea ya da bronş duvarından iğnenin geçirilmesi için dört yöntem geliştirilmiştir: (Şekil 3) ⁴⁸

1.Saplama (Jabbing) yöntemi:

Bronkoskopun distal ucunda görülen kateterden iğne tamamen çıkarılır ve proksimal ucu kilitlenir. İğnenin sadece uç kısmı görülebilecek şekilde çalışma kanalına geri çekilir ve bronkoskop ilerletilir. Hedeflenen lezyona gelindiğinde kateter sert ve hızlı bir şekilde itilir. İğne batırılarak duvar geçilir.

2. İtekleme (Piggyback) yöntemi:

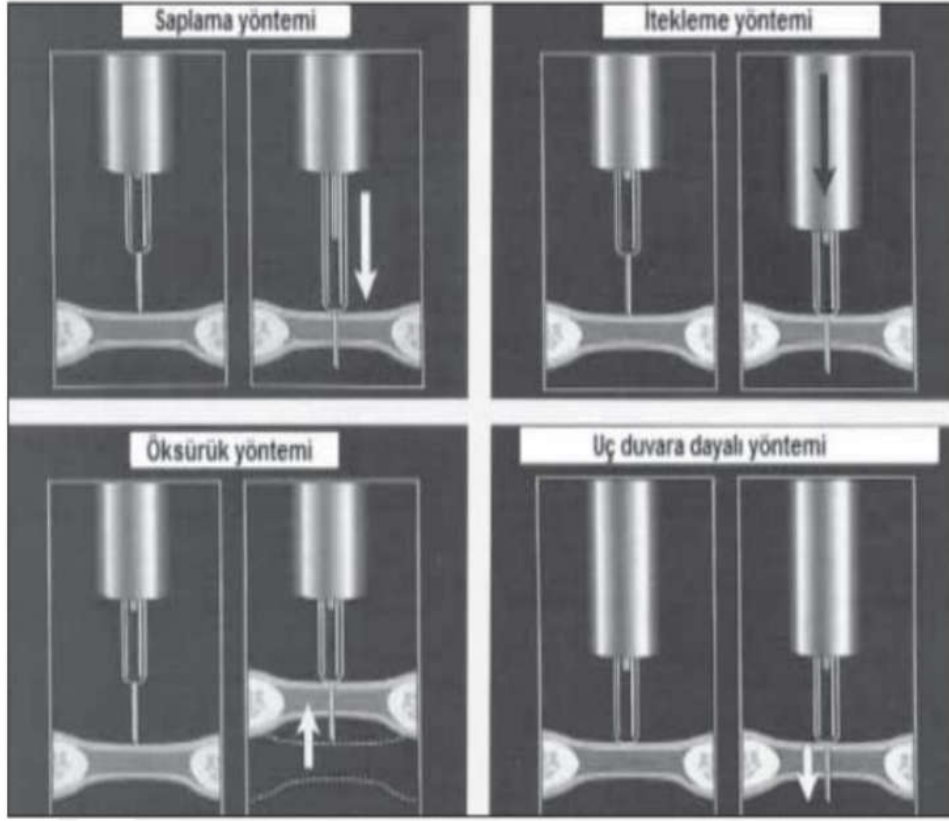
Kateter ve bronkoskop hedef bölgedeyken kateterin proksimal ucu geri kaçması önlenerek şekilde tutulur ve kateter bronkoskopla birlikte ileri doğru itilir, mukozaya saplanarak duvar geçilir.

3-Kateteri Duvara Dayama (Hub-Against-the-Wall) yöntemi:

Kateterden iğne çıkarılmadan hedeflenen noktaya gelindiğinde kateterin metal ucu mukozaya bastırılır ve iğne çıkarılıp sert ve hızlı şekilde batırılır.

4-Öksürük yöntemi:

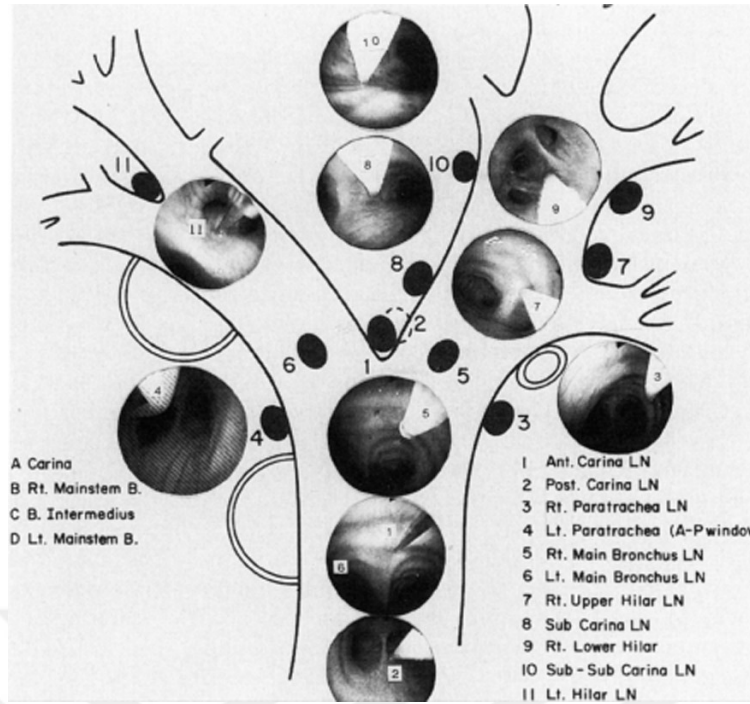
İlk üç yöntem uygulanırken hasta kuvvetli bir şekilde öksürtülür ve iğnenin duvarı geçmesi kolaylaştırılır. ^{48,49}



Şekil 3. TBİA' da kullanılan yöntemlerin şematik görüntüsü ⁴⁸

İğne, havayolu duvarına 45 dereceden daha büyük olabildiğince dik açıda ve tümüyle batırılmalıdır. İğne batırıldıktan sonra, proksimal uca 20-60 mL lik enjektör ile negatif basınç uygulanır. Kan aspirasyonu intratorasik damara girildiğini gösterir, bu durumda aspirasyon serbest bırakılır, iğne geri çekilir. Kan aspire edilmezse, kateter sitoloji örnekleri elde etmek için ileri geri hareket ettirilir ve kitle veya lenf nodundan histoloji örnekleri elde etmek için yaklaşık beş mm içeri ve dışarı hareket ettirilir. Aspirasyon sonlandırıldıktan sonra iğne kateter içine geri çekilir, bronkoskopun ucu düzleştirilir, iğne bronkoskoptan tek hareketle çıkartılır ⁴⁹.

İşlem yapılacak yerlerin lokalizasyonu için Wang lenf nodu haritası kullanılmaktadır ⁴⁸. (Şekil 4)



Şekil 4. Wang lenf nodu haritası ⁴⁸

Transbronşiyal iğne aspirasyonu tanısal verimini lezyon veya lenf nodunun yeri, boyutu, operatör deneyimi, aspirasyon sayısı, işlem sırasında patolojik varlığı, EBUS rehberliğinde yapılması etkilemektedir ⁵⁰⁻⁵⁴. Herth ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada konvansiyonel TBİA ile karşılaştırıldığında EBUS-TBİA ile subkarinal dışındaki tüm istasyonlarda tanısal verimliliği arttığı gösterilmiştir ⁵⁵.

2.3.3.Endobronşiyal Ultrasonografi

Endobronşiyal ultrasonografi hava yolu duvarı, peribronşiyal ve mediastinal yapıların değerlendirilmesinde ultrason kullanılan bronkoskopik bir tekniktir ^{56,57}. Bronkoscopi ile hava yollarının iç yüzeyi ve lümen değerlendirilmektedir. Ancak hava yollarına ait pek çok patoloji bronş etrafındaki yapıları da içermektedir. Bronkoskopik değerlendirmede hava yolu duvarındaki ya da komşuluğundaki lezyonlar bronшта renk değişikliği, mukoza ödemi, patolojik damarlanma, havayolu duvarının yer değiştirmesi gibi indirekt bulgular göstermektedir ⁵⁸. Bu nedenle alternatif tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. EBUS kullanımı 1992'de tanımlanmıştır ⁵⁶. Bu çalışmaların devamında Becker, ilk olarak santral hava yollarında uygulanabilen,

ultrason probu fleksibl kateter geliştirmiştir ^{59,60}. İlk geliştirilen radyal prob EBUS (RP-EBUS) ile ultrason görüntüsü ile eş zamanlı TBİA yapmak mümkün değilken, 2005 yılında geliştirilen konveks prob EBUS (CP-EBUS) ile ultrason rehberliğinde TBİA mümkün olmuştur ⁶¹. Günümüzde giderek artan çalışmalar ve klinik deneyimler ile EBUS-TBİA akciğer kanseri preoperatif evrelemede altın standart teknik olan mediastinoskopiye bir alternatif haline gelmiştir ⁶².

Ultrasonografi dalgaları 20,000 Hz' in üzerinde olup insan kulağı ile işitilemeyen frekanstaki dalgalardır ve piezoelektrik etkisi denilen farklı yoğunluktaki dokuların farklı dalgaları yansıtılmaları ile oluşurlar. Bu dalgalar bir engele çarptıklarında yansıtılırlar. Yansıtılan ses dalgaları elektrik sinyallerine dönüştürülür ve bu sinyaller bir işlemci aracılığıyla gri rengin farklı tonlarında görüntüler olarak biçimlenirler ⁶³. Ultrasonografik görüntünün kalitesini etkileyen üç ana faktör vardır; ultrasonografik probun doku ile teması, ultrasonografik dalganın penetrasyon derinliği ve farklı yapıların özel rezolüsyonu bu faktörler arasında yer alır. Ultrasonografik dalganın frekansı azaldıkça penetrasyonun derinliği artar, frekans arttıkça, yapıların rezolüsyonu artar. Hava ve kemik yapılar ultrason dalgalarının neredeyse tamamını yansıtırken, su çok düşük dirence sahiptir ve ultrason dalgalarını hızlı geçirir. Bu nedenle eğer bir doku çok fazla su içeriyorsa ses dalgalarını hızlı geçirir ve doku koyu gözükür. Yüzeylere temasın artırılması için problemlerin çoğunda transdüserin önünde sudan yastıkçık mevcuttur ⁵⁹. Ultrasonografiyi tanısıl amaçlarla kullanırken ve görüntüleri yorumlarken bu teknik detayları dikkate almak gerekmektedir.

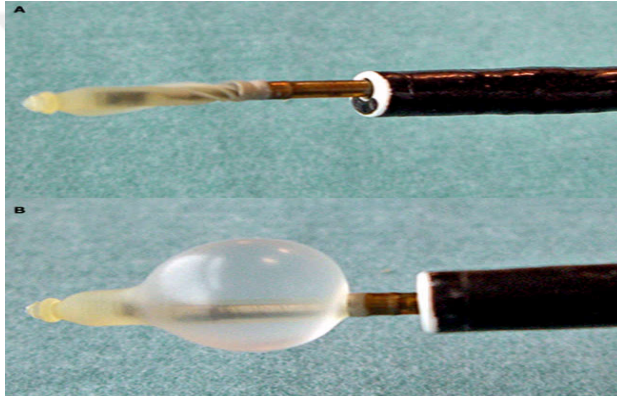
EBUS problemlerinin iki tipi bulunmaktadır: RP-EBUS, CP-EBUS

2.3.3.1. Radyal Prob EBUS

Hava yolu duvarı ve çevreleyen yapıların yüksek çözünürlüklü, 360 derecelik görüntülerini sağlar. Prob bronkoskopun çalışma kanalından hava yolları lümenine yerleştirdikten sonra balon lümen tamamen tıkanana kadar distile su ile şişirilir ve ultrason görüntüsü elde edilir. Hedef lenf nodu saptandığında prob çıkarıldıktan sonra çalışma kanalından gönderilen iğne ile eş zamanlı ultrason görüntüsü olmadan aspirasyon yapılır. CP-EBUS ile karşılaştırıldığında RP-EBUS'un en büyük avantajı, hava yolu duvarının katmanlarını daha ayrıntılı olarak görüntülenmesi iken ayrı bir

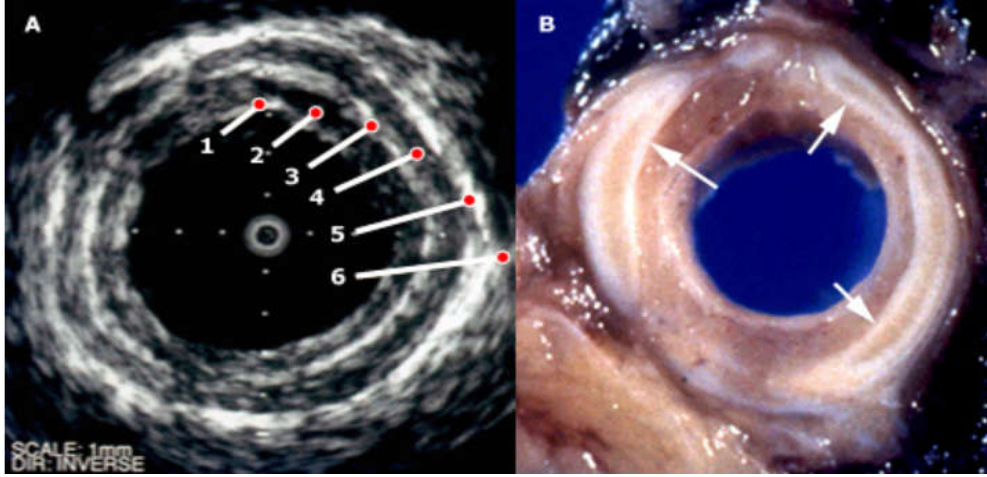
ekipmanla sıralı örnekleme ile yapılması, gerçek zamanlı örneklemeye izin vermemesi dezavantajdır ^{64,65}.

Üç çeşit radyal ultrason probu mevcuttur. Standart radyal prob 20 MHz mini radyal probdur. (Şekil 5) Subsegmental bronşa kadar ilerletilebilir, rezolüsyonu bir mm'den küçük, penetrasyonu beş cm'dir ^{60,64}. Standart radyal proba göre 30 MHz mini radyal prob hava yolu duvarı ve çevreleyen yapıların daha ayrıntılı görüntüsünü sağlamaktadır ⁶⁶. Ultra mini radyal prob ise standart radyal proba göre subsegmental bronşlara daha fazla ilerletilebilir ve periferik intrapulmoner nodüllerin görselleştirilmesine izin verir ⁶⁷.



Şekil 5. a) 20 MHz Mini Radyal Prob b) Radyal probu çevreleyen balonun suyla şişirilmiş görüntüsü

Sonografik anatominin bilinmesi patolojilerin değerlendirilebilmesi için çok önemlidir. Son yıllarda çözünürlükleri daha geliştirilen problarla normal havayolunun altı katlı yapısı görüntülenmiştir ⁶⁸. (Şekil 6)



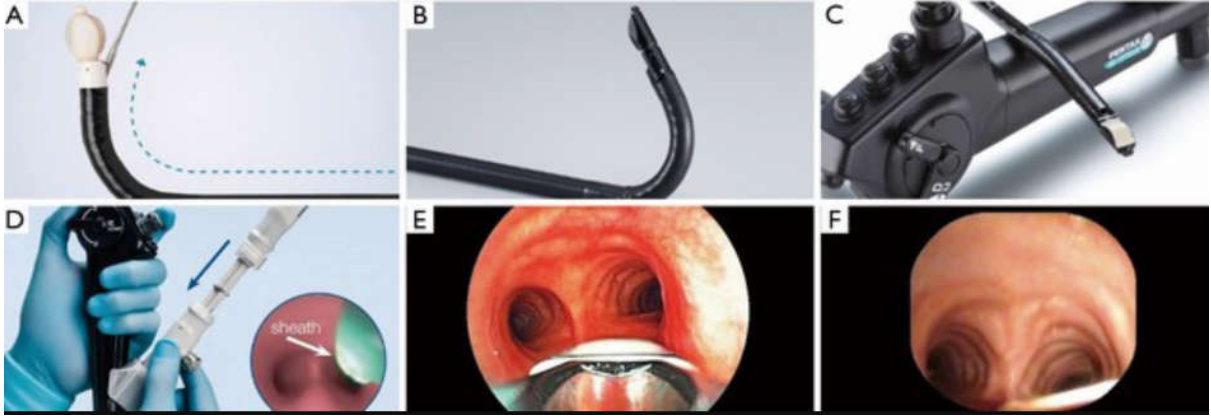
Şekil 6. EBUS Mini Radyal Prob Bronş Katmanları Görüntüsü

a) Radyal prob ultrason görüntüsü ile bronş duvarında altı farklı katman izlenmektedir. 1 ve 2 mukoza, submukoza ve kas, 3 ve 4 kıkırdak, 5 ve 6 nolu katmanlar adventisya b) Normal bronş kesiti

Radyal prob-EBUS ile hava yollarının ayrıntılı değerlendirilmesi özellikle erken evre akciğer kanserinde submukozal ya da intramural tümöral yayılımı göstermede ve periferik lezyonların değerlendirilmesinde avantaj sağlamaktadır ⁵⁸.

2.3.3.2. Konveks Prob EBUS

Konveks prob endobronşiyal ultrason (CP-EBUS), örnekleme işleminin gerçek zamanlı yapılmasına olanak sağlayan bronkoskopun ucuna yerleştirilmiş ultrason probundan oluşmuş bir cihazdır ⁶⁹. Distal ucuna yerleştirilmiş ultrason probu radyal proba göre daha düşük frekanslıdır ve daha derinde yer alan yapıların değerlendirilmesini sağlamaktadır. CP-EBUS sistemi; distal ucunda konveks prob bulunan bronkoskop, işlemci ve cihaza spesifik olarak geliştirilmiş aspirasyon iğne setinden oluşmaktadır. Günümüzde CP-EBUS bronkoskoplarını üreten Olympus (Amerika Birleşik Devletleri), Pentax (Tokyo, Japonya) ve Fujifilm (Tokyo, Japonya) markalı üç şirket bulunmaktadır. Bu firmalara ait EBUS skopları Şekil 7’de gösterilmiştir. Bronkoskoplar arasındaki temel fark görüş açılarıdır ⁷⁰.



Şekil 7. CP-EBUS bronkoskop görüntüleri A,D)Olympus B,E) Fujifilm C,F) Pentax

Konveks Proben en önemli avantajı mediastinal ve hiler lenf nodlarından veya havayoluna komşu mediastinal kitlelerden gerçek zamanlı olarak örnek almaya olanak sağlamasıdır ⁵⁸. Bronkoskopun çapının fazla olması nedeniyle segment bronş dallanmalarından daha uzağa gidilememektedir. Bu nedenle periferik akciğer nodüllerinin örneklemesinin yapılamaması CP-EBUS dezavantajları arasında yer almaktadır ⁷¹.

2.4.EBUS-TBİA Tekniği

Endobronşiyal ultrasonografi genellikle ayaktan hastalara anestezi eşliğinde uygulanmaktadır. Başarılı bir sedasyon, hasta için rahat bir ortam sağlarken operatörün yeterli doku elde etmesini ve işlem konforunu kolaylaştırır ⁴⁶. Bronkoskopun çapı nedeniyle oral yoldan kullanıma uygundur. Fleksibl bronkoskop ile glottisin ön açısı görülerek girilir. İncelenecek bölgeye gelince balon şişirilir. Bronkoskopun ucu bronş duvarına iyice yaslanır. Lezyon çapı, şekli, ultrasonografik özellikleri ve lokalizasyonu kaydedilir. İşleme başlamadan önce iğnenin kontrolü yapılır ve bronkoskop nötr pozisyonda iken iğne gövdesi kanaldan geçirilir, bronkoskopa kilitlenir. İğne kılıfının kanaldan çıkış uzunluğu, görüntüden kontrol edilerek, ayar vidası yardımıyla ayarlanır. İğnenin çıkış uzunluğu, sabitleyici mekanizma kullanılarak lenf nodu büyüklüğüne göre değişmekle birlikte genellikle iki cm'ye ayarlanır. Ultrason görüntüsüne göre uygun nokta tespit edilir, iğne saplanır. İğne saplandıktan sonra stile tamamen çıkarılır. Vakumlanarak hazırlanmış olan enjektör iğne gövdesi üzerine takılır. Enjektörün vanası açılır. Bu aşamada iğne

gövdesi güvenli bir şekilde kavranarak ileri geri hareket ettirilir. Örnekleme bitince iğnenin enjektör vanası kapatılarak iğne gövdesinden çıkarılır. İğne gövdesinin bronkoskop kilidi açılarak iğne tamamen kanaldan çıkarılır. İğne kılıfından çıkarılır ve materyal önce hücre bloğuna ve sonrasında lama püskürtülür. Hazırlanan yaymalar havada kurumaya bırakılabilir veya alkolle fikse edilebilir ve en kısa zaman içinde patoloji laboratuvarına ulaştırılır⁵⁵.

2.5.EBUS Endikasyonları

Endobronşiyal ultrason kılavuzluğunda transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) en sık mediastinal lenf nodlarının tanı ve evrelemesi amaçlı kullanılmakta birlikte geniş bir endikasyon listesine sahiptir. Akciğer kanseri tanısı, nodal evrelemesi ve moleküler analizi, ekstratorasik malignitelerde evreleme, belirsiz etiyolojiye sahip mediastinal lenfadenopatilerin ve mediastinal kitlelerin tanısı, bronş duvarındaki tümör invazyonunun derinliğinin saptanması, endobronşiyal tedavilerde yönlendirici olmak gibi çeşitli endikasyonlarla yapılmaktadır^{57,72,73}.

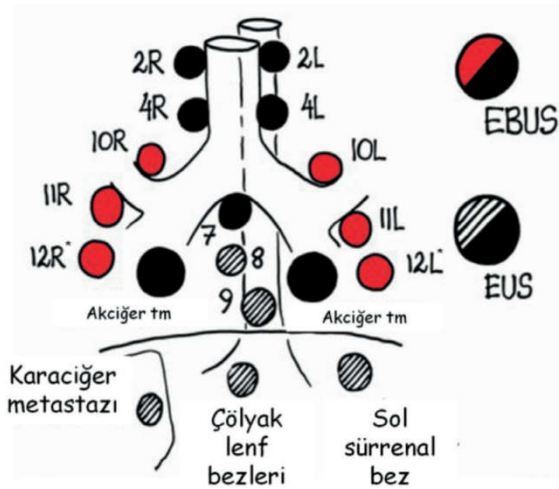
2.5.1.Akciğer Kanserinde EBUS

Akciğer kanseri insidansı küresel olarak artmaktadır ve önemli bir halk sağlığı sorunudur⁷⁴. 2018'de bildirilen toplam kanser vakalarının %11,6'sı (2,09 milyon yeni vaka) ve kanser ölümlerinin %18,4'ü (1,76 milyon) akciğer kanseri nedeniyledir. Erkeklerde en sık görülen ve en sık mortaliteye neden olan, kadınlarda en sık görülen üçüncü, mortalite oranlarında ise ikinci sırada yer almaktadır⁷⁵. Akciğer kanserinde tedavi kararı; tümör histolojisi, evresi, yaş, solunum fonksiyonları, komorbiditeler gibi hastaya özel bulgular eşliğinde verilir. Tedavi seçeneklerini belirlemek, prognozu öngörebilmek için en önemli aşama evrelemedir⁷⁶. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini KHDAK, geri kalanını ise çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) oluşturmaktadır⁷⁷. KHDAK evrelemesi tümör büyüklüğü (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastazlara (M) bağlı olarak hastaların prognozunu ve sağkalımını tanımlamaya yardımcı olmaktadır⁷⁸. 2017 yılından itibaren güncellenmiş 8.TNM evrelemesi kullanılmaya başlanmıştır. Nodal tutulumun değerlendirilmesi uzak metastaz saptanmayan hastalarda tedavi stratejisini değiştirmektedir⁷⁹. (Tablo 4.)

Tablo 4. Akciğer Kanseri 8.TNM evrelemesinde bölgesel lenf nodları

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz

Evreleme olgularında kontaminasyonu önlemek için N3'ten başlanarak N2 ve en son N1 lenf nodları örneklenir. CP-EBUS ile periferik zon, prevasküler, subaortik, paraaortik, paraözefagiya, pulmoner ligament lenf nodu istasyonları hariç tüm mediastinal ve hiler lenf nodları örneklenmektedir. Bu durumda EUS ile kombine edilmesi önerilmektedir ⁸⁰. (Şekil 8) İki sistemin birlikte kullanılmasına medikal mediastinoskopi denmektedir ⁷¹.



Şekil 8. Mediastinal endosonografinin tanısal erişimi ⁸⁰

(Kırmızı daireler: Sadece EBUS ile örneklenebilen istasyonlar, Çizgili daireler: Sadece EUS ile örneklenebilen istasyonlar, Siyah daireler: EBUS ve EUS ile örneklenebilen istasyonlar)

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri preoperatif evreleme için Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği'nin (ESTS) kılavuzunda PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda veya PET-BT'de nodal tutulum olmasa da santral yerleşimli, boyutu 3 cm üzerinde olan (FDG tutulumu olan özellikle adenokarsinom tanılı) tümörlerde öncelikle invaziv değerlendirme yapılmasını ve endoskopik tekniklerin öncelikle tercih edilmesi önerilmektedir. Ancak negatif sonuçlanması halinde mediastinoskopi ile doğrulanması önerilmektedir ¹⁸. Yasafuku ve ark.' ları tarafınca 153 olgu ile yapılan prospektif çalışmada vakalara önce EBUS-TBİA ardından mediastinoskopi yapılmıştır. Akciğer kanserinin mediastinal lenf nodu evrelendirilmesinde EBUS-TBİA ve mediastinoskopinin performansları benzer saptanmıştır. EBUS-TBİA 'nın duyarlılığı %81, negatif prediktif değeri %91 ve tanısal doğruluğu %93 olarak saptanmıştır ⁸¹. Tedavi sonrası yeniden evreleme ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Herth ve ark. yaptıkları bir çalışmada 124 N2 hastalığı olan kemoterapi alan hastada yeniden evreleme amacıyla EBUS-TBİA yapılmış ve negatif prediktif değeri %20 olarak saptanmıştır. Bu nedenle negatif saptanan olgularda cerrahi evreleme önerilmektedir ⁸².

2.5.2. Granülomatöz Lenfadenitlerin Tanısında EBUS

Mediastinal lenfadenopati etiyolojisinin belirlenmesinde klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik verilerin patoloji ile birlikte değerlendirilmesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Granülomatöz lenfadenit ayırıcı tanısında sarkoidoz, tüberküloz, silikozis, Chron hastalığı, ilaç ilişkili veya idiyopatik nedenler yer almaktadır ⁸³. EBUS'un mediastinal lenfadenopatinin benign nedenlerinin değerlendirilmesinde de yararlı olduğu kanıtlanmıştır ⁸⁴. Agarwal ve ark.' ları tarafından 553 sarkoidoz hastasıyla yapılan 15 çalışmanın dahil edildiği meta analizde sarkoidoz tanısında EBUS-TBİA' nın tanısal verimi %79 bulunmuştur ve bu çalışmada EBUS'un sarkoidoz tanısında güvenli ve etkili bir yöntem olduğu saptanmıştır ⁸⁵. Tüberkülozun EBUS ile tanısında yapılan çalışmalar sınırlı miktardadır. Madan ve ark. ları tarafından yapılan çalışmada EBUS ile tüberküloz tanısal verimi %84,8 olarak saptanmıştır ⁸⁶. CHEST rehberi mediastinal lenfadenopati saptanan tüberküloz veya sarkoidoz şüphesi olan hastalarda EBUS-TBİA yapılmasını ve sitolojik analize ek olarak tüberküloz kültürü, PCR testi ve Ziel-Nielsen yöntemi ile boyama yapılmasını önermektedir ⁴⁶.

2.6.EBUS Kontrendikasyonları

Endobronşiyal ultrasonografi işleminde kontrendikasyon oluşturan durumlar bronkoskopi ile aynıdır. İşleminde yüksek risk oluşturan ve işlem yapılmaması gereken durumlar; hasta uyumsuzluğu, işlemi yapacak personelin deneyimsizliği, solunum ve kardiyak yetmezliği olan hastalar, ağır hipoksemi, şiddetli pulmoner hipertansiyon, akut hiperkapni, ağır bronkospazm, artmış kafa içi basıncı olan hastalardır ⁸⁷. Miyokard enfarktüsü sonrasında en az altı hafta işlemin ertelenmesi önerilmektedir. Antikoagülan kullanımı, trombositopeni, kan üre ve kreatinin düzeylerinde yükselme kanama riskinde artış ile ilişkilidir. Varfarin, klopidoğrel kullanan hastalarda işlemden bir hafta önce kesilmesi, trombosit değerinin >50.000, INR ideal olarak <1.4 olması kanama riskini azaltmak için önerilmektedir ⁸⁸

2.7.EBUS Komplikasyonları

Endobronşiyal ultrasonografi komplikasyonları bronkoskopinin komplikasyonları ile genel olarak benzerdir. EBUS oldukça güvenilir bir işlemdir. Klinik kullanımı arttıkça nadir de olsa komplikasyonlar bildirilmektedir. Minör komplikasyonlar biyopsi yerinde minör kanama, boğaz ağrısı, öksürük, ateş olarak tanımlanırken ciddi komplikasyonlar arasında pnömotoraks, pnömomediastinum, masif kanama, enfeksiyon (mediastinit, pnömoni, sepsis) hava yolu ödemi, arrest, solunum yetmezliği yer almaktadır ⁸⁹. 190 çalışmayı (hasta sayısı 16.181) içeren bir sistematik derlemede EUS-İAB veya EBUS-TBİA yapılan hastalarda ciddi komplikasyon oranı %0.14, basit komplikasyon oranı %0.22 olarak bulunmuştur. EBUS-TBİA' da bildirilen ciddi komplikasyon oranı %0.05'tir. En fazla görülen ciddi komplikasyon %0.07 oranıyla enfeksiyon olarak saptanmıştır. Enfeksiyon daha çok kistik mediastinal lezyonlarda ve sarkoidoz olgularında görülmüştür. İşleme bağlı mortalite bildirilmemiştir ⁹⁰.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Yeri/Zamanı/Örnekleme

Tek merkezli ve kesitsel olarak dizayn edilen çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Girişimsel Bronkoskopi Ünitesinde 30.05.2016-31.07.2020 tarihleri arasında EBUS-TBİA yapılan olgular retrospektif olarak işlemin yapıldığı tarihte doldurulan olgu kayıt formlarından ve hastane bilgi sistemi elektronik kayıtlarından taranmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş üzeri olmak
- Kliniğimize başvuran Toraks BT' de bir cm üzerinde lenf nodu saptanan veya PET-BT de SUV değeri 2,5 ve üzeri saptanan olgular
- Akciğer kanseri şüpheli olgularda tanısal amaçlı,
- Akciğer kanseri tanısı olan olgularda evreleme ve mutasyon analizi amaçlı,
- Bilinen akciğer dışı malignite tanılı olgularda evreleme amaçlı,
- İzole mediastinal ve hiler lenfadenopatisi olan tanısal amaçlı EBUS yapılan olgular

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Akciğer kanseri nedeniyle sistemik kemoterapi alan ve yeniden evreleme amaçlı EBUS yapılan olgular,
- Tarama esnasında ultrasonografi görüntülerine ulaşamayan olgular,
- Patoloji sonucu nondiagnostik olan

olgular olarak belirlenmiştir.

3.2.EBUS öncesi değerlendirme

Çalışmamıza dahil edilen olgular işlem öncesinde deneyimli göğüs hastalıkları uzmanı tarafından klinik ve radyolojik olarak değerlendirilerek, uygun hastalara EBUS işlemi için endikasyon konulmuştur. Tüm olgular için işlem öncesinde klinik özellikleri, Toraks BT ve PET özellikleri, klinik ön tanıları olgu kayıt formlarına kaydedilmiştir. EBUS öncesi anestezi uzman hekimi tarafınca preoperatif değerlendirilerek sedasyon açısından uygun hastalar işleme alınmıştır. İşlem öncesinde hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.3.EBUS-TBİA Prosedürü

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Bronkoskopi Ünitesinde 2016 yılından itibaren EBUS-TBİA yapılmaktadır. Hastanemizde tüm EBUS-TBİA işlemleri alanında deneyimli tek göğüs hastalıkları uzmanı tarafından gerçekleştirilmektedir. EBUS prosedürü 7,5 MHz frekansta Konveks Prob EBUS ve ultrason işlemcisi ile (EB-530US, SU-8000 Endoskopik Ultrason Sistemi, Fujifilm, Tokyo, Japonya) gerçekleştirilmektedir. Bu sistem hem bronkoskopik görüntülerin hem de ultrasonografik görüntülerin iki ayrı ekrandan aynı anda görüntülenmesini sağlamaktadır. EBUS-TBİA prosedürü için standart 22-gauge iğne kullanılmıştır.

Örnekleme başlamadan önce tüm lenf nodu istasyonları incelenmiştir. Lenf nodu istasyonu, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği tarafından önerilen uluslararası lenf düğümü haritasına göre belirlenmiştir ¹⁹. Daha önce görüntüleme yöntemleriyle pozitif olan ve EBUS ile görüntülenebilen mediastinal ve hiler lenf nodlarından örnekleme yapılmıştır. EBUS ile görüntülenebilen üç ve daha fazla lenfadenopati istasyon bölgesi olan hastalarda üç lenf nodundan, üçten az bölgesi olan hastalarda ise görüntülenebilen tüm lenf nodlarından iğne aspirasyonu yapılmıştır. Tüm hastalar için sitolojik ve tüberküloz şüphesi olan olgularda mikobakteriyolojik incelemeler yapılmıştır. Örnekler, sitoloji için hücre bloğu preparatlarına uygun sıvı fiksatife aktarılmıştır. Yerinde hızlı sitopatolojik inceleme yapılmamıştır.

Ayaktan veya hastanede yatan tüm hastalara işlem anestezi uzman hekimi eşliğinde vital bulguların monitörizasyonu ve oksijen desteği ile intravenöz sedatif ilaçlar uygulanarak orta derecede sedasyon altında gerçekleştirilmiştir. EBUS sırasında örneklenen lenf nodlarının ultrasonografik görüntüleri ve deneyimli bronkoscopist tarafından belirtilen ultrasonografik ön tanımlar olgu kayıt formalarına ve hastane bilgi sistemine kaydedilmiştir.

3.4.Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, klinik ön tanıları, her hastadan örneklenen lenf nodu sayısı, lenf nodlarının hangi istasyondan örneklediği, lenf nodunun toraks BT boyutları, örneklenecek lenf nodunun SUVmax değeri olgu kayıt formlarından ve hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak taranmıştır.

Bütün lenf nodlarının EBUS görüntüleri Fujiwara ve ark. belirlediği kriterlere göre (Şekil 9) göğüs hastalıkları uzmanı tarafından hastanemiz girişimsel bronkoskopi ünitesinde kullanılan bronkoskopi işlem raporları ve ultrasonografi fotoğraflarının kayıtlı olduğu Endocam sisteminden değerlendirilmiştir.

Boyut	Şekil	Sınır özellikleri	Ekojenite	Merkezi Hiler Yapı	Koagülasyon Nekroz İşareti
 (a) ≤ 1 cm	 (c) oval	 (e) belirsiz	 (g) homojen	 (i) var	 (k) var
 (b) > 1 cm	 (d) yuvarlak	 (f) belirgin	 (h) heterojen	 (j) yok	 (l) yok

Şekil 9: Lenf nodlarının sınıflandırılmasında kullanılan EBUS görüntü özellikleri ³

Lenf nodlarının boyutu kısa aks olarak ölçülerek bir cm'den büyük ve bir cm den küçük eşit olarak gruplandırılmıştır. Lenf nodlarının kısa ve uzun aksları ölçülerek birbirine oranlanmıştır. Bu oran >1,5 ise oval, <1,5 ise yuvarlak olarak değerlendirilmiştir. Lenf nodunun ultrason görüntüsünde sınırları >%50 net izleniyorsa belirgin, eğer sınırları izlenmiyor ise belirsiz olarak nitelendirilmiştir. Lenf nodunun ekojenitesine göre homojen veya heterojen olarak değerlendirilmiştir. Lenf nodunun santralinde lineer ve hiperekoik alan saptanması halinde merkezi hiler yapı

varlığı kabul edilmiştir. Koagülasyon nekrozu işareti ise lenf nodunun merkezinde kan akımı olmayan hipoekoik alan bulunması olarak kabul edilmiştir.

Ayrıca bütün lenf nodlarının histopatolojik sonuçları ve subgrupları hastane bilgi sisteminden taranmıştır. Lenf nodlarının patolojik tanıları ile sonografik bulgularını karşılaştırarak ultrasonografik olarak malignite kriterlerinin tanısal anlamlılığı araştırılmıştır.

3.5. Araştırmanın Etik Kurul Onayı:

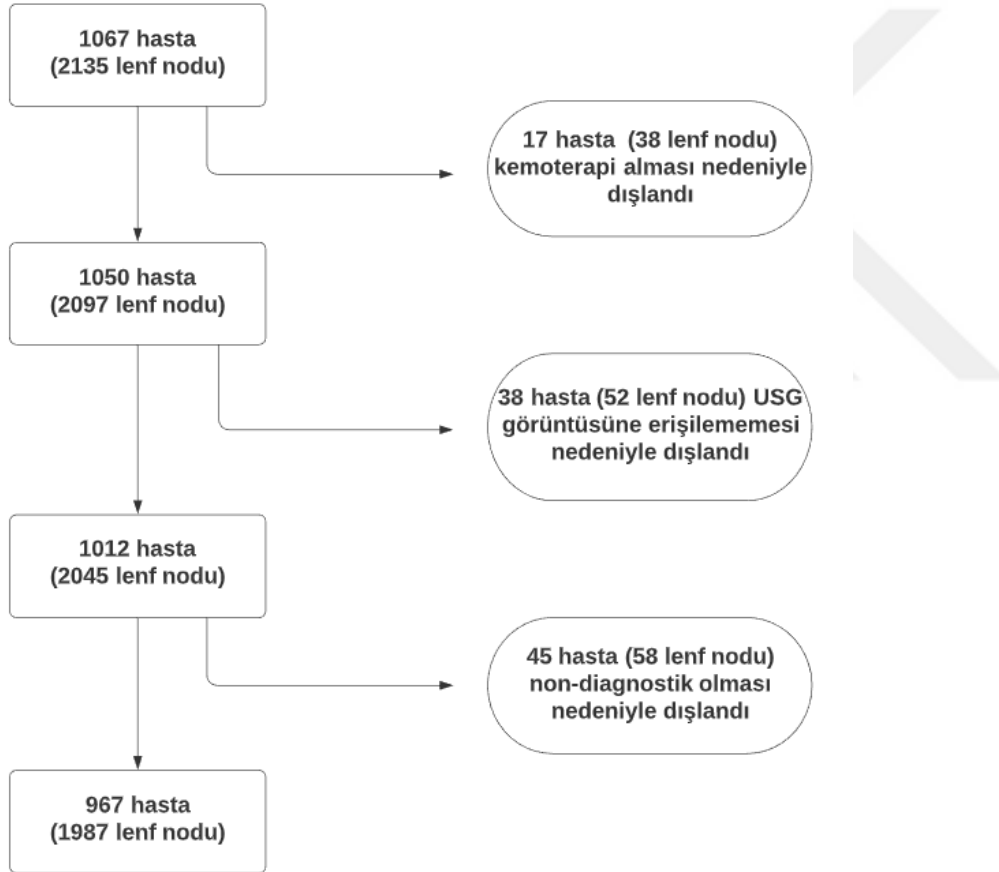
Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.05.2019 tarih ve 2019/13-46 Karar No ile onaylanmıştır (EK-1). Olgu sayısının artırılması amaçlı etik kurula süre uzatılması açısından yeniden başvurulmuştur ve 17.08.2020 tarih ve 2020/19-28 Karar No ile onaylanmıştır. (EK-2)

3.6.İstatiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı v 25.5 (IBM, NY, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılan parametrelerin karşılaştırılmasında ise Student-T testi kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve minimum maximum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Patolojik malignite tanısı için EBUS parametrelerin tahmin değerleri tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile hesaplandı. EBUS da ölçülen lenf nodu çap değeri için optimal kesme değeri (cut-off) ve eğri altında kalan alan (AUC) değeri, Youden indeksine göre ROC analizi ile belirlendi. Bu cut-off değerine ait duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri hesaplandı. EBUS parametrelerden oluşturulan skorum sisteminin malignite tahmininde kullanılacak optimal kesme değerleri, duyarlılık ve özgüllük değerleri ve olasılık oranları, eğri altındaki alana ve Youden indeksine göre ROC analizi ile hesaplandı. Sonuçlar % 95 güven aralıkları ile sunuldu.

4.BULGULAR

Endobronşiyal ultrasonografi yapılan 1067 hasta ve işlem sırasında biyopsi alınan 2135 lenf nodu değerlendirilmiştir. 17 hasta ve 38 lenf nodu işlem öncesinde sistemik kemoterapi alması nedeniyle, 38 hasta ve 52 lenf nodu sistemdeki kayıtlardan ultrasonografi görüntüsüne erişilememesi nedeniyle, 45 hasta ve 58 lenf nodu ise patoloji sonucunun non-diagnostik saptanması nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. Sonuç olarak 967 hasta ve bu hastalardan örneklenen 1987 lenf nodu çalışmaya dahil edilmiştir. (Şekil 10)



Şekil 10. Akış Şeması

4.1.Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 967 hasta değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonunun %68,9' u (666 hasta) erkek, %31,1' i (301 hasta) kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastaların ortalama yaşı $62,1 \pm 11,9$ (21-90) olarak saptanmıştır. EBUS endikasyonları değerlendirildiğinde, hastaların %58,2' sinin akciğer kanseri, %24,3' ünün akciğer dışı maligniteler, %17,5' inin ise etiyolojisi belirsiz mediastinal ve hiler lenfadenopati nedeniyle işlem yapıldığı saptanmıştır. Akciğer kanseri nedeniyle EBUS yapılan hastaların %75,9' u tanı ve evreleme, %11,4' ü akciğer kanseri nedeni ile sadece cerrahi yapılan ve nüks şüphesi olan hastalar, %9' u evreleme, %3,7' si mutasyon analizi amaçlı yapılmıştır. Akciğer dışı malignite endikasyonu ile EBUS yapılan hastaların %30,5' i gastrointestinal, %25,8' i ürogenital, %18' i meme, %14,6' sı baş boyun malignitesi, %3' ü lenfoma, %9' unu diğer maligniteler oluşturmaktadır. İzole mediastinal ve hiler lenfadenopati saptanan hastaların %79,4' ü sarkoidoz veya tüberküloz şüphesi olan, %11' i reaktif, %9,7' si pnömokonyoz ön tanısı ile EBUS yapılan hastalardan oluşmaktadır. Patoloji sonuçlarına göre değerlendirildiğinde 413 hasta (%42,7) malign, 554 hasta (%57,3) benign saptanmıştır. Malignite saptanan hastaların 317' si (%76,5) akciğer kanseri, 55' i (%13,1) akciğer dışı malignite saptanmıştır. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri (n=967)

Yaş (yıl) (mean $\pm$ sd) (min-max)	62,1 $\pm$ 11,9 (21-90)
Cinsiyet n (%)	
Kadın	301 (31,1)
Erkek	666 (68,9)
Endikasyon n (%)	
Akciğer kanseri	563 (58,2)
Akciğer dışı malignite	235 (24,3)
Mediastinal ve hiler LAP	169 (17,5)
Klinik ön tanı n (%)	
Malign	802 (82,9)

Benign	165 (17,1)
Malign ön tanı n (%)	
Akciğer kanseri	569 (70,9)
Akciğer dışı metastaz	233 (29,1)
Akciğer kanseri n (%)	
Tanısal	432 (75,9)
Evreleme	51 (9,0)
Nüks	65 (11,4)
Mutasyon	21 (3,7)
Akciğer dışı malignite n (%)	
Baş-boyun	34 (14,6)
Meme	42 (18,0)
Lenfoma	7 (3,0)
Batin	71 (30,5)
Ürogenital	60 (25,8)
Diğer	19 (8,2)
Benign ön tanı n (%)	
Reaktif	18 (10,9)
Sarkoidoz	51 (30,9)
Tüberküloz	22 (13,3)
Tüberküloz-sarkoidoz	58 (35,2)
Pnöмокonyoz	16 (9,7)
Patolojik son tanı n (%)	
Malign	413 (42,7)
Benign	554 (57,3)
Malign son tanı n (%)	
Akciğer Ca	317 (76,5)
Akciğer dışı metastaz	55 (13,1)
Atipik hücre	41 (10,4)

4.2. Lenf Nodlarının Özellikleri

Örneklenen 1987 lenf nodu, istasyonlara göre incelendiğinde en sık subkarinal bölgeden (n=551, %27,7) ve ikinci sırada sağ alt paratrakeal bölgeden (n=539, %27,1) biyopsi alınmıştır. Lenf nodu istasyonlarının farklı haritalama yöntemlerine göre dağılım oranları Tablo 6 da belirtilmiştir.

Tablo 6. Örneklenen lenf nodu istasyonlarının dağılımı (n=1987)

İstasyon n (%)	
11L	299 (15,0)
11R	356 (18,0)
2L	10 (0,5)
2R	72 (3,6)
4L	160 (8,1)
4R	539 (27,1)
7	551 (27,7)
İstasyon grup n (%)	
Üst paratrakeal	82 (4,1)
Alt paratrakeal	699 (35,2)
Subkarinal	551 (27,7)
Hiler	655 (33,0)
İstasyon grup n (%)	
Superior mediastinal	781 (39,3)
İnferior mediastinal	551 (27,7)
N1 nodlar	655 (33,0)

Endobronşiyal ultrasonografi ile örneklenen lenf nodlarının radyolojik değerlendirilmesinde Toraks BT' de ölçülen lenf nodu boyutları ortalama $19,4 \pm 10,2$ mm (5,0-50,0), PET-BT de ölçülen SUVmax değerleri incelendiğinde ortalama $6,4 \pm 4,2$ (0,0-40,2) saptanmıştır. Lenf nodlarının %91,5' inde SUVmax değeri 2,5 ve üstü olarak saptanmıştır. EBUS ile yapılan ultrasonografik değerlendirmede

sonografik kriterlere göre 890 (%44,8) lenf noduna malign ön tanı düşünülmüştür. EBUS ultrasonografik görüntüleri değerlendirildiğinde 1465 (%73,7) lenf nodu bir cm' den büyük ve ortalama çapı $16,3 \pm 8,4$ mm (3,0-50,0) olarak saptanmıştır. Şekil özelliklerine göre değerlendirildiğinde 1125 (%56,6) lenf nodunun oval olduğu saptanmıştır. Kenar özelliklerine göre değerlendirildiğinde 1233 (%62,1) lenf nodunun sınırları belirgin olarak değerlendirmiştir. Koagülasyon nekrozu işareti lenf nodlarının %29,4'ü, (n=585), merkezi hiler yapı ise lenf nodlarının %23,2' sinde (n=461) saptanmıştır. Ekojenitelerine göre değerlendirildiğinde lenf nodlarının %58,7' sinin (n=1167) homojen ekojenitede olduğu saptanmıştır. Bir lenf nodundan ortalama $3,2 \pm 0,6$ (1,0-6,0) defa iğne aspirasyonu yapılmıştır. Lenf nodlarının radyolojik ve ultrasonografik özellikleri Tablo 7' de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 7. Lenf nodlarının radyolojik ve sonografik özellikleri (n=1987)

Toraks BT çap (mm) (mean±sd)(min-max)	19,4±10,2 (5,0-50,0)
PET SUV (mean±sd) (min-max)	6,4±4,2 (0,0-40,2)
PET SUV değer n (%)	
2,5 altı	129 (8,5)
2,5 ve üstü	1386 (91,5)
EBUS ön tanı n (%)	
Malign	890 (44,8)
Benign	1097 (55,2)
EBUS çap (mm) (mean±sd) (min-max)	16,3±8,4 (3,0-50,0)
EBUS çap n (%)	
1 cm ve altı	522 (26,3)
1 cm üstü	1465 (73,7)
EBUS şekil n (%)	
Oval	1125 (56,6)
Yuvarlak	862 (43,4)

EBUS kenar n (%)	
Belirgin	1233 (62,1)
Belirsiz	754 (37,9)
EBUS nekroz işareti n (%)	
Yok	1402 (70,6)
Var	585 (29,4)
EBUS merkezi hiler yapı n (%)	
Yok	1526 (76,8)
Var	461 (23,2)
EBUS ekojenite n (%)	
Homojen	1167 (58,7)
Heterojen	820 (41,3)
İşlem sayısı (mean±sd) (min-max)	3,2±0,6 (1,0-6,0)

EBUS-TBİA ile örneklenen 1987 lenf nodunun patolojik değerlendirmesinde 765 lenf nodu (%38,5) malign, 1222 lenf nodu (%61,5) benign olarak sonuçlanmıştır. Malign lenf nodlarının 594' ü (%77,6) akciğer kanseri, 101' i (%13,2) akciğer dışı malignite, 70' i (%9,2) atipik hücre olarak saptanmıştır.

Akciğer kanseri saptanmış olan lenf nodları arasında en sık adenokarsinom (n=301, %50,7), ikinci sıklıkla küçük hücreli akciğer kanseri (n=124, %20,9) yer almaktadır. Lenf nodlarının %17,5' inde skuamöz hücreli akciğer kanseri saptanmıştır (n=104). Akciğer kanserinde diğer olarak sınıflandırılan grupta ise KHDAK olarak değerlendirilen fakat subtipi belirlenemeyen veya kombine KHAK ve KHDAK tanısı olan lenf nodları yer almaktadır. (n=53, %8,9)

Genetik mutasyon analizi toplam 260 lenf nodundan yapılmıştır. Mutasyon analizi yapılan lenf nodlarının 52' sinde mutasyon saptanmıştır. Mutasyon saptanan lenf nodlarının 38' inde (%73,1) epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), 13' ünde anaplastik lenfoma kinaz (ALK), bir lenf nodunda protoonkogen tirozin-protein kinaz (ROS-1) mutasyonu saptanmıştır.

Akciğer dışı malignite metastazı 101 lenf nodunda saptanmıştır. Bu lenf nodları arasında en sık meme kanseri (n=39, %37,5), ikinci sırada ürogenital malignitelerin (n=23, %22,1) metastazı saptanmıştır. Daha az oranlarda ise baş-boyun tümör metastazları, lenfoma ve kolorektal tümör metastazları saptanmıştır. Özofagus kanseri metastazları, primeri belirlenemeyen karsinomlar ve malign melanom metastazları diğer olarak gruplandırılmıştır. (n=9, %8,7)

Benign lenf nodlarının büyük çoğunluğunu reaktif lenf nodları oluşturmaktadır (n=929, %76,2). Geri kalan lenf nodlarının %6,2' si granülomatöz enflamasyon, %17,6' sı antrakozis olarak sonuçlanmıştır. Kültür üremelerine bakıldığında 21 lenf nodunda *Mycobacterium tuberculosis*, 2 lenf nodunda ise *Mycobacterium kansasii* üremesi olmuştur. Lenf nodlarının histopatolojik sonuçlara göre dağılımı Tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 8. Lenf nodlarının patolojik özellikleri (n=1987)

Patolojik son tanı n (%)	
Malign	765 (38,5)
Benign	1222 (61,5)
Malign tanı n (%)	
Akciğer Ca	594 (77,6)
Akciğer dışı metastaz	101 (13,2)
Atipik hücre	70 (9,2)
Akciğer Ca alt grubu n (%)	
Küçük hücreli	124 (20,9)
Skvamöz hücreli	104 (17,5)
Adeno Ca	301 (50,7)
Noroendokrin	12 (2,0)
Diğer	53 (8,9)
Akciğer dışı malignite n (%)	
Baş boyun	7 (6,7)
Meme	39 (37,5)
Lenfoma	8 (7,7)
Kolorektal	18 (17,3)

Ürogenital	23 (22,1)
Diğer	9 (8,7)
Benign tanı n (%)	
Reaktif	929 (76,2)
Granülomatöz enflamasyon	75 (6,2)
Antrakozis	215 (17,6)
Tbc kültür n (%)	999 (50,3)
Üreme yok	976 (97,7)
Üreme var	21 (2,1)
Atipik mikobakteri	2 (0,2)
Mutasyon n (%)	
Yok	202 (62,7)
Var	52 (16,1)
Çalışılmamış	62 (19,3)
Doku yetersiz	6 (1,9)
Mutasyon tipleri n (%)	
EGFR	38 (73,1)
ALK	13 (25,0)
ROS	1 (1,9)

4.3. Patoloji sonuçlarına göre lenf nodlarının karşılaştırılması

Lenf nodları patoloji sonuçlarına göre malign ve benign olarak gruplandırılmıştır. Sonografik bulgulara göre ön tanı ile patolojik son tanı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. EBUS sonografik kriterlerine göre belirlenen işlem sonrası klinisyenin ön tanıları açısından bakıldığında, patolojisi malign olan lenf nodlarının %89,8' inin malign olduğu, patolojisi benign olanların %83,4 ünün benign olduğu tahmin edilmiştir ($p<0,001$). (Tablo 9)

Lenf nodlarının çap, şekil, kenar özellikleri, nekroz işareti, merkezi hiler yapı ve ekojenite gibi ultrasonografik özelliklerinin malign-benign ayrımında her bir özelliğin ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). (Tablo 9)

İstasyonlara göre değerlendirildiğinde malign lenf nodlarının %42' si paratrakeal, %25,5' i subkarinal ve %32,5' i hiler bölge lenf nodları olarak saptanmıştır. Benign lenf nodlarının dağılımı ise %37' si paratrakeal, %29,1' i subkarinal ve %33,2 hiler bölgelerde lokalize olduğu saptanmıştır. Patolojik tanı ve istasyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır (p=0,103). Malign lenf nodlarının toraks BT' de ölçülen boyutu daha büyük ve PET-BT SUVmax değerleri benign lenf nodlarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır (p <0,001). İşlem sırasında gelişen komplikasyonlar değerlendirildiğinde malign ve benign lenf nodları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,797). (Tablo 9)

Tablo 9. Patoloji sonuçlarına göre lenf nodlarının karşılaştırılması (n=1987)

	Malign (n=765)	Benign (n=1222)	p değeri
EBUS sonrası ön tanı n (%)			
Malign	687 (89,8)	203 (16,6)	<0,001
Benign	78 (10,2)	1019 (83,4)	
İstasyon grup n (%)			
Paratrakeal	321 (42,0)	460 (37,6)	0,103
Subkarinal	195 (25,5)	356 (29,1)	
Hiler	249 (32,5)	406 (33,2)	
Toraks BT çap (mm) median (min -max)	21,0 (5,0-50,0)	15,0 (5,0-47,0)	<0,001
PET SUV median (min -max)	7,4 (0,0-40,2)	4,1 (0,0-33)	<0,001
PET SUV değer n (%)			
2,5 altı	11 (1,7)	118 (13,3)	<0,001
2,5 ve üstü	620 (98,3)	766 (86,7)	
EBUS çap median (min -max)	19,0 (5,0-50,0)	12,0 (3,0-50,0)	<0,001
EBUS çap n (%)			
1 cm ve altı	75 (9,8)	447 (36,6)	<0,001
1 cm üstü	690 (90,2)	775 (63,4)	
EBUS şekil n (%)			
Oval	184 (24,1)	941 (77,0)	<0,001

Yuvarlak	581 (75,9)	281 (23,0)	
EBUS kenar n (%)			
Belirgin	639 (83,5)	594 (48,6)	<0,001
Belirsiz	126 (16,5)	628 (51,4)	
EBUS nekroz işareti n (%)			
Yok	264 (34,5)	1138 (93,1)	<0,001
Var	501 (65,5)	84 (6,9)	
EBUS merkezi hiler yapı n(%)			
Yok	733 (95,8)	793 (64,9)	<0,001
Var	32 (4,2)	429 (35,1)	
EBUS ekojenite n (%)			
Homojen	129 (16,9)	1038 (84,9)	<0,001
Heterojen	636 (83,1)	184 (15,1)	
EBUS skor	5,0 (0,0-6,0)	2,0 (0,0-6,0)	<0,001
Komplikasyon n (%)			
Var	6 (3,4)	30 (3,8)	0,797
Yok	172 (96,6)	765 (96,2)	

4.4. EBUS ön tanılarının maligniteyi ön görmede istasyonlara göre dağılımı

EBUS ön tanısının paratrakeal bölgedeki istasyonlarda maligniteyi ön görmedeki sensitivitesi %91,2, spesifitesi %84,1, PPD %80,1, NPD %93,3 olarak saptanmıştır. Subkarinal bölgedeki lenf nodlarının EBUS ön tanısının maligniteyi ön görmedeki sensitivitesi %85,6, spesifitesi %86,2, PPD %77,3, NPD %91,4 saptanmıştır. Hiler bölge lenf nodları için ise sensitivite %91,2, spesifite %80, PPD %73,7 ve NPD %93,7 saptanmıştır.

Paratrakeal alanda EBUS ön tanısı ile maligniteyi ön görme oranı, benign lenf nodlarını öngörmeye göre 55,5 kat daha yüksek saptanmıştır. (OR=55,4 %95 GA 35,0-88,0). Bu oran subkarinal bölgede 37,4 (OR=37,4 %95 GA 22,6-61,6) iken, hiler bölgede 41,4 olarak belirlenmiştir. (OR=41,4 %95 GA 25,0-68,3) (Tablo 10).

Tablo 10. Paratrakeal, subkarinal ve hiler lenf nodlarında EBUS ön tanıların malignite için öngörü değerleri

EBUS ön tanı Benign vs Malign	Sensitivite(%)	Spesifite (%)	PPD(%)	NPD(%)	OR (%95 CI)	P değeri
Paratrakeal	91,2	84,1	80,1	93,3	55,4 (34,9-87,9)	<0,001
Subkarinal	85,6	86,2	77,3	91,4	37,3 (22,6-61,6)	<0,001
Hiler	91,2	80,0	73,7	93,7	41,4 (25,1-68,3)	<0,001

4.5. EBUS sonografik özelliklerinin maligniteyi öngörme değerleri

Lenf nodu sonografik özelliklerinin (boyut, şekil, kenar özelliği, merkezi hiler yapı, nekroz bulgusu, ekojenite) malignite tahmininde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. (tüm parametreler için $p<0,001$)

Lenf nodu EBUS çapı cut-off değeri bir cm alındığında, bir cm üzeri lenf nodlarının malignite öngörüsünün sensitivitesi %90,2, spesifitesi %36,6, PPD %47,1 ve NPD %85,6 olarak saptanmıştır. Diğer bulguların sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri Tablo 11’ de sunulmuştur.

EBUS sonografik özellikleri arasında maligniteyi öngörmeye en yüksek sensitivitesi olan parametre merkezi hiler yapı yokluğu (%95,8) olarak saptanmıştır. Benign lenf nodlarını öngörmeye en yüksek spesifitesi olan parametre ise lenf nodu yapısının homojen olması (%84,9) olarak saptanmıştır.

Ekojenitesi EBUS’ da heterojen saptanan lenf nodlarında malignite çıkma olasılığı %77,6 (PPD), nekroz bulgusu olmayan lenf nodlarında benign çıkma olasılığı %93,1 (NPD) saptanmıştır. EBUS sonografik parametrelerin sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri Tablo 11’ de gösterilmiştir. Kliniğimize ait lenf nodlarının EBUS görüntüleri Şekil 11’ de sunulmuştur.

Tablo 11. EBUS parametrelerinin maligniteyi öngörme değerleri

	OR	%95 GA	p değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD(%)	NPD(%)
Çap ≤1 cm vs >1cm	5,0	4,1-6,2	<0,001	90,2	36,6	47,1	85,6
Şekil Oval vs Yuvarlak	10,5	8,5-13,0	<0,001	75,9	77,0	67,4	83,6
Kenar Özellikleri Belirsiz vs Belirgin	5,3	4,2-6,6	<0,001	83,5	51,4	51,8	83,3
Nekroz Yok vs Var	25,7	19,6-35,5	<0,001	85,6	81,2	65,5	93,1
Merkezi hiler yapı Var vs Yok	12,3	8,5-17,9	<0,001	95,8	35,1	48,1	93,0
Ekojenite Homojen vs Heterojen	27,8	21,7-35,5	<0,001	83,2	84,9	77,6	88,9

≤1 cm	oval	belirsiz	homojen	merkezi hiler yapı
>1cm	yuvarlak	belirgin	heterojen	koagülasyon nekroz bulgusu

Şekil 11: Kliniğimize ait lenf nodlarının EBUS görüntü özellikleri

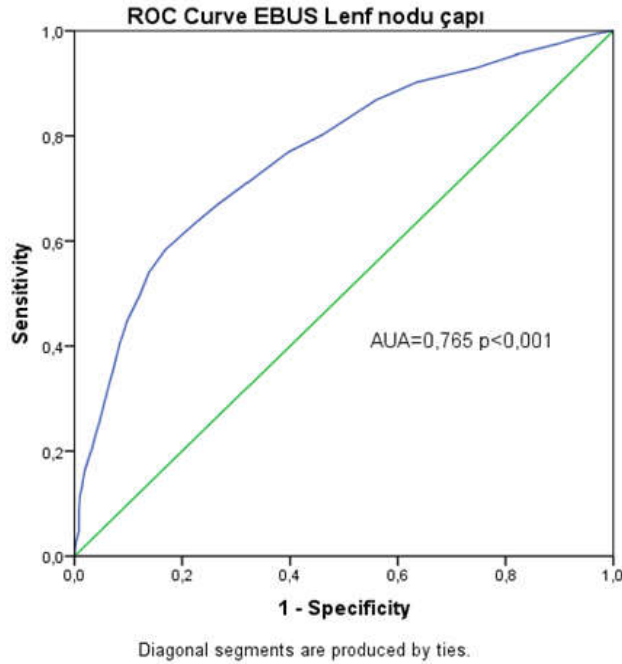
EBUS sonografik bulgularından malignite tahmininde odds oranı en yüksek olan üç bulgu; lenf nodunun heterojen olması, nekroz işareti varlığı ve merkezi hiler yapının olmaması birlikte değerlendirildiğinde bu özelliklere sahip lenf nodlarında sahip olmayanlara göre 26,8 (20,4-35,2) kat malignite riski daha fazla ve spesifitesi %93,5, PPD %86,3 olarak saptanmıştır ($p<0,001$). (Tablo 12)

Tablo 12. Birleştirilmiş EBUS parametreleri (Heterojen, Nekroz var ve Merkezi hiler yapı yok) malignite öngörü değerleri

	OR	%95 GA	p değeri	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Heterojen+Nekroz var+Merkezi hiler yapı yok Düşük risk vs Yüksek risk	26,83	20,43-35,22	<0,001	%65,0	%93,5	%86,3	%81,0

4.6. Maligniteyi öngörmde EBUS Lenf nodu çapı için cut-off değeri

Maligniteyi öngörmde EBUS lenf nodu çapı median değeri için yapılan ROC analizinde eşik değeri (cut-off) 13,5 mm olarak saptanmıştır. Bu değerin sensitivitesi %77, spesifitesi %60,2, PPD %54,8, NPD %80,7 saptanmıştır. EBUS çapı 13,5 mm veya daha büyük olan lenf nodlarının malignite riski küçük olanlara göre 5,0 (4,1-6,2) kat daha fazla ve bu eşik değere göre yeniden analiz yapıldığında maligniteyi ön görmede istatiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (AUC:0,765, $p<0.001$; OR:5,068 CI:4,134-6,213) (Şekil 11).



Şekil 12. Patolojik maligniteyi öngörmde EBUS Lenf nodu çapı için cut-off değeri

4.7. Malignite için risk faktörleri olarak EBUS parametrelerinin değerlendirilmesi

EBUS parametrelerinin tek değişkenli analizinde parametrelerin her biri maligniteyi öngörme açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (her bir parametrenin p değeri <0,001). Bu parametrelerin hepsinin bir arada değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizinde; bir cm' den büyük olma, bir cm ve küçük olanlara göre malignite riskini 1,7 kat, lenf nodunun yuvarlak şekilli olması, oval lenf nodlarına göre 2,4 kat , lenf nodu kenar özelliklerinin belirgin olması belirsiz olanlara göre 2,3 kat, nekroz bulgusu olan lenf nodları olmayanlara göre 3,1 kat, merkezi hiler yapı olmayan lenf nodları olanlara göre 2,5 kat, heterojen lenf nodları homojen olanlara göre 5,9 kat artırmaktadır. EBUS parametrelerinden lenf nodunun heterojen olması ve lenf nodunda nekroz varlığının olması maligniteyi öngörmeye en önemli parametreler olarak saptanmıştır (sırasıyla OR=5,9 %95GA 4,2-8,2, OR=3,1 %95GA 2,2-4,5). Kliniğimize ait bu bulgulara ait görüntüler Şekil 13' de sunulmuştur. EBUS parametrelerinin malignite öngörü değerlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi Tablo 13' de sunulmuştur.



Şekil 13. Heterojen ekojenite ve koagülasyon nekroz bulgusu sonografik görüntüleri

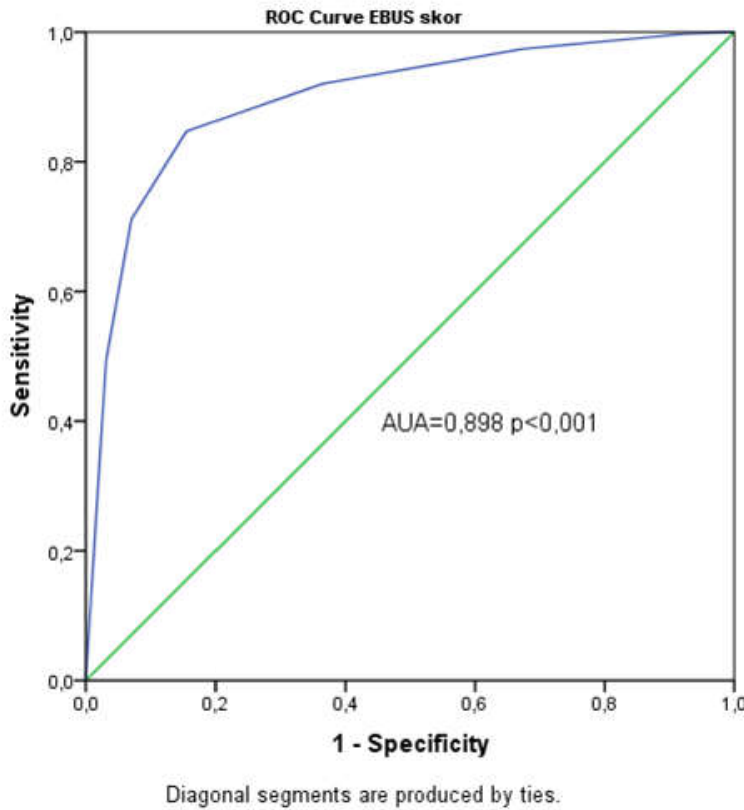
Tablo 13.Malignite için risk faktörleri olarak EBUS parametrelerinin değerlendirilmesi

	Univariate analiz (tek değişkenli)				Multivariate analiz (çok değişkenli model)			
	β	OR	%95 GA	p değeri	β	OR	%95 GA	p değeri
EBUS parametreleri								
Çap ≤1cm vs >1cm	1,623	5,06	4,13-6,21	<0,001	0,560	1,751	1,235-2,481	0,002
Şekil Oval vs Yuvarlak	2,358	10,574	8,548-13,080	<0,001	0,880	2,411	1,810-3,212	<0,001
Kenar özellikleri Belirsiz vs Belirgin	1,679	5,362	4,296-6,691	<0,001	0,841	2,340	1,733-3,105	<0,001
Nekroz işareti Yok vs Var	3,247	25,710	19,684-35,580	<0,001	1,139	3,124	2,177-4,483	<0,001
Merkezi hiler yapı Var vs Yok	2,517	12,392	8,534-17,993	<0,001	0,927	2,526	1,653-3,860	<0,001
Ekojenite Homojen vs Heterojen	3,326	27,813	21,753-35,561	<0,001	1,776	5,909	4,237-8,240	<0,001

4.8. Maligniteyi öngörmede EBUS Skorlaması

Maligniteyi öngörmede lenf nodu çapının bir cm' den büyük olması, yuvarlak şekil olması, belirgin kenar özellikleri bulunması, nekroz bulgusu olması, merkezi hiler yapı olmaması ve heterojen olması kriterleri birlikte kullanılmıştır ve skorlama yapılmıştır. Bu altı kriterden her bir kritere bu bulgular var ise bir puan, yok ise sıfır puan verilmiştir.

Patolojik maligniteyi öngörmede EBUS skoru için yapılan ROC analizinde eşik değer (cut-off) 3,5 saptanmıştır. Bu değerın sensitivitesi %84,7, spesifitesi %84,5, PPD %77,3, NPD %89,8 saptanmıştır. (AUC:0,898 $p<0.001$; CI:23,419-38,642) EBUS skoru 4 ve üstü olanların malignite riskinin EBUS skoru 3 ve altında olanlara göre 30,0 (23,4-38,6) kat daha fazla olduğu ve skorlamanın maligniteyi öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). (Şekil 14)



Şekil 14. Patolojik maligniteyi öngörmede EBUS Skor için cut-off değer

4.9.Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Hastaların 44'ünde (%4,6) işlem sırasında komplikasyon gelişmiştir. Bu komplikasyonlar arasında en sık, desatürasyon ve minör kanama görülmüştür. Ciddi komplikasyon olarak üç hastada masif kanama, bir hastada aritmi, bir hastada pnömomediasten, iki hastada ise işlem sırasında kardiyak arrest gerçekleşmiştir. İşlem sırasında hiç ölüm olmamıştır. (Tablo 14)

Tablo 14. Hastaların komplikasyonlarının değerlendirilmesi (n:967)

Komplikasyon • Var • Yok	n (%) 44 (4,6) 923 (95,3)
Komplikasyon şekli • Minor kanama • Desatürasyon • Masif kanama • Pnömomediasten • Arrest • Aritmi	n (%) 18 (40,9) 19 (43,2) 3 (6,8) 1 (2,3) 2 (4,5) 1 (2,3)

5.TARTIŞMA

Endobronşiyal ultrasonografi son yirmi yılda çoğu gelişmiş ülkede yaygınlaşmış intratorasik lenfadenopati ve hava yolu duvarına komşu lezyonların değerlendirilmesi için kullanılan minimal invaziv bir tekniktir ⁷⁰. Yapılan çalışmalar lenfadenopatinin endosonografik değerlendirmesinin altın standart kabul edilen mediastinoskopiye kıyasla benzer tanısal verime sahip olduğunu ancak daha düşük komplikasyon oranlarına sahip olduğunu göstermektedir ^{91,92}. Konveks Prob ile EBUS-TBİA küçük hücreli dışı akciğer kanseri intratorasik evrelemesinde ilk tercih edilen yöntem halini almıştır ⁹³.

EBUS-TBİA endikasyonları arasında akciğer kanserinde tanı ve evreleme, mutasyon analizi, nüks değerlendirme, benign mediastinal lenfadenopati yapan hastalıklarda tanı, akciğer dışı malignitelerde tanı ve evreleme yer almaktadır. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 62,1 (21-90) ve cinsiyet özelliklerine bakıldığında çoğunluğu erkek cinsiyetten oluşmaktadır (n=666, %68,9). Bu konuda yapılan diğer çalışmaların da yaş ve cinsiyet özelliklerine bakıldığında ileri yaş ve erkek hastaların bu çalışmalarda da çoğunlukta olduğu görülmektedir ^{3,4,6}.

Çalışmamızda lenf nodları patolojik tanılarına göre değerlendirildiğinde 765 lenf nodu malign (%38,5) ve bu malign lenf nodlarının 594' ü (%77,6) akciğer kanseri olarak saptanmıştır. Histolojik tiplerine göre değerlendirildiğinde yaklaşık yarısını (n=301, %50,7) adenokarsinom oluşturmaktadır. Farklı kıtalardan elde edilen epidemiyolojik verilere göre, her iki cinsiyette akciğer adenokarsinomu, skuamöz hücreli karsinomdan daha sık görülmektedir ⁹⁴. Bizim hastalarımızda da bu verilerle uyumlu olarak adenokarsinom tanısı daha fazla olarak görülmüştür.

Akciğer kanserinde hedefe yönelik tedavileri sağlayan genetik mutasyonları belirlemek önemlidir. Ülkemizde akciğer kanserinde genetik mutasyonların bölgesel dağılımını araştıran (REDIGMA) çok merkezli çalışmada 703 hasta değerlendirilmiş ve mutasyon testleri bu hastaların %18,9' unda pozitif bulunmuştur. Mutasyonlar %69,9 EGFR, %26,3 ALK, %1,6 ROS ve %2,2 PDL olarak saptanmıştır ⁹⁵. Çalışmamızda genetik mutasyon çalışılan 260 lenf nodundan 52' sinde (%20,0) mutasyon varlığı saptanmıştır. Bu mutasyonlar arasında en sık 38 (%73,1) lenf nodunda EGFR saptanmıştır. Diğer mutasyonlar incelendiğinde 13 lenf nodunda ALK

(%25,0) ve 1 lenf nodunda ROS (%1,9) mutasyonu saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları ülkemizin mutasyon dağılım oranlarına benzer özelliklerde bulunmuştur.

Akciğer dışı malignitelerde PET-BT' de hipermetabolik mediastinal lenf nodu varlığında evreleme amaçlı doku tanısı önerilmektedir. Bu konuda EBUS ile yapılan çalışmalar sınırlı miktardadır. Yang ve ark.' ları tarafından 533 hastanın dahil edildiği altı çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde, akciğer dışı malignitelerde intratorasik lenf nodu metastazlarının saptanmasında EBUS-TBİA' nın tanısal doğruluğu ve duyarlılığı %85 olarak hesaplamıştır ²⁶. EBUS-TBİA, minimal invaziv bir yöntem olması nedeniyle ilk basamak yöntem olarak önerilmektedir ⁹⁶. Kliniğimizde de benzer şekilde akciğer kanseri dışı olgularda metastaz şüpheli mediastinal lenf nodu varlığında ilk olarak EBUS uygulanmaktadır. Çalışmamızdaki lenf nodlarının %13,1' i akciğer dışı malignite metastazlarından oluşmaktadır. En sık meme ve ürogenital malignitelerin metastazları saptanmıştır.

Ultrasonografik görüntünün maligniteyi öngörmedeki değeri ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda Ahuja ve Ying servikal lenf nodlarının değerlendirilmesinde ultrasonografi görüntüsünün baş, boyun ve toraks malignitelerinde yararlı bir görüntüleme yöntemi olduğunu bildirmiştir ⁹⁷. Ayrıca toraks ve baş boyun maligniteleri dışında Teixeira ve ark.' ları tarafından yapılan çalışmada sonografik değerlendirmenin meme kanserinde lenf nodlarının evrelendirilmesinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır ⁹⁸. Günümüzde EBUS-TBİA uygulanan hastalarda mediastinal lenf nodlarında maligniteyi öngörmek için ultrasonografik özelliklerin kullanılabileceği düşünülmektedir ⁴⁶. Son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar giderek artmaktadır.

Literatürde bu konuda yapılan ilk çalışmada Fujiwara ve ark.' ları lenf nodlarının sonografik özellikleri ile malign lenf nodlarını tanımlayan kriterler belirlemişlerdir. Bu kriterler arasında lenf nodunun boyutu, şekli, sınır özellikleri, merkezi hiler yapısı varlığı, koagülasyon nekrozu bulgusu ve ekojenite özellikleri yer almaktadır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada 487 akciğer kanseri hastasında 1061 lenf nodu değerlendirilmiş olup tanımlanan sonografik kriterlerden yuvarlak şekil, belirgin sınır özelliği, heterojen ekojenite ve koagülasyon nekrozu varlığı maligniteyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ³. Fujiwara ve ark. bu çalışmada sadece akciğer kanseri tanılı malign lenf nodlarını değerlendirirken, bizim çalışmamızda hem tüm maligniteler hem de benign lenf nodları değerlendirilmiştir.

Fujiwara ve ark. tarafından belirlenen tanımlayıcı kriterler çalışmamızda kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısı 967 ve lenf nodu sayısı 1987 olup şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalar arasında en geniş hasta serisine sahip olan çalışmadır.

Lenf nodu boyutunun maligniteyi öngörmeye Fujiwara ve ark. tarafından güvenilir bir gösterge olmadığı bulunsada yapılan farklı çalışmalarda bu konu ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Garcia-Olivé ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada kısa aksı iki cm üzerinde olan lenf nodlarının malignite olasılığı % 90' ın üzerinde saptanmıştır. Memoli ve ark.' ları tarafından yapılan çalışmada ise kısa aks beş mm ve üzerinde olan lenf nodları değerlendirilmiş ve boyut arttıkça malignite varlığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır^{99,100}. EBUS sonografik özelliklerinin malign lenf nodlarını öngörmeye tanısal kullanımı amaçlı yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta analizde 13 çalışma değerlendirilmiştir. Bu 13 çalışmanın yedisinde lenf nodu boyutunun bir cm veya üstünde olmasının malignite ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁹. Bizim çalışmamızda maligniteyi öngörme açısından EBUS ile ölçülen lenf nodu boyutunun bir cm' den büyük olması malignite ile istatistiksel anlamlı ilişkili saptanmıştır ve sensitivitesi %90,2, spesifitesi %36,6, PPD %47,1, NPD %85,6 saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışmamızda maligniteyi öngörmeye EBUS lenf nodu çapı için en uygun cut-off değeri 13,5 mm olarak belirlenmiştir. Lenf nodu boyutu 13,5 mm üzerinde olan lenf nodlarında çok değişkenli regresyon analizinde malignite riskinin yaklaşık beş kat daha yüksek olduğu saptanmıştır ve bu değerin sensitivitesi %77, spesifitesi %60,2 saptanmıştır. Bu sonuçlara bakıldığında tek başına lenf nodu boyut ölçümünün maligniteyi öngörmeye değerli ancak yeterli olmadığı görülmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda saptanan 13,5 mm cut-off değerinin kullanılmasının planlanacak çalışmalar açısından daha uygun olabileceği kanaatindeyiz.

Şekil özellikleri açısından bakıldığında birçok çalışmada yuvarlak şekil malignite ile ilişkili saptanmıştır^{3,101,102}. Jhun ve ark.' ları yuvarlak şeklin tek değişkenli regresyon analizinde malignitenin önemli bir prediktörü olduğunu ancak çok değişkenli regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirlemişlerdir¹⁰³. Gogia ve ark. tarafından şekil özellikleri daha kapsamlı olarak değerlendirilmiştir ve ayrıca lenf nodunda bronkoskopist tarafından üç farklı kenar görülebiliyorsa üçgen şekil

olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada değerlendirilen üçgen şeklinin benign lenf nodlarını öngörmeye %98,9 sensitif olduğu bulunmuştur ¹⁰⁴. Bizim çalışmamızda lenf nodunun yuvarlak şekilde olması malignite riskinin tek değişkenli regresyon analizinde 10,5 kat, çok değişkenli analizde ise 2,4 kat daha yüksek olduğu ve oval lenf nodlarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Lenf nodu sınır özelliklerinin dahil edildiği çalışmalar değerlendirildiğinde literatürde çalışmalar arası farklı sonuçlar bildirilmiştir. Gogia ve ark. belirsiz sınır özelliklerinin olması benign lenf nodlarını öngörmeye spesifitesini %92,6 saptamıştır ¹⁰⁴. Ayub ve ark.' larının yaptığı çalışmada belirgin kenar özelliklerinin maligniteyi öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirilmiştir ($p=0,11$) ¹⁰⁵. Ancak Fujiwara ve ark. tarafından yapılan çalışmada belirgin sınır özelliklerinin maligniteyi öngörmeye belirsiz lenf nodlarına göre prediktif olduğunu saptanmıştır ($p=0,0006$) ³. Bizim çalışmamızda kenar özelliklerinin belirgin olmasının maligniteyi öngörme açısından sensitivitesi %83,5, spesifitesi %51,4 ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$). Tek değişkenli analizde lenf nodlarının belirgin kenar özelliklerinin olması durumunda malignite riskinin 5,3 kat, çok değişkenli analizde ise 2,3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında lenf nodunun kenar özellikleri maligniteyi öngörme açısından değerli olduğu düşünülmektedir.

Merkezi hiler yapı varlığının Ayub ve ark. yaptığı çalışmada çok değişkenli analizde bağımsız prediktif faktör olarak benign lenf nodunu öngördüğü saptanmıştır ($p=0,03$) ¹⁰⁵. Agrawal ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde malign ve benign lenf nodlarını ayırt etmede merkezi hiler yapı varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,011$). ¹⁰⁶ Hylton ve ark.' ları tarafından yapılan sistematik derlemede maligniteyi öngörmeye en sensitif kriter %94,2 olarak merkezi hiler yapı yokluğu saptanmıştır ⁹. Bizim çalışmamızda da benzer olarak merkezi hiler yapı yokluğu maligniteyi öngörmeye %95,8 ile en yüksek sensitivitesi olan parametre olarak saptanmıştır. Yapılan tek değişkenli analizde merkezi hiler yapının olmaması durumunda malignite riskinin 12,3 kat, çok değişkenli analizde ise 2,5 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Koagülasyon nekrozunun varlığının metastatik lenf nodu boyutu arttıkça vasküler yapının hücre büyümesine ayak uyduramadığı ve merkezde damarlanma olmadığını gösterdiği düşünülmektedir ¹⁰⁷. Ülkemizde Alıcı ve ark.' ları tarafından yapılan

çalışmada malign lenf nodlarının tahmininde nekroz varlığının spesifitesinin %99,8 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,001$)¹⁰⁸. Abedini ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmada nekroz bulgusu varlığının malignite ön görüsündeki sensitivitesi %66, spesifitesi %76,5 saptanmıştır⁷. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak koagülasyon nekroz varlığı malignitenin istatistiksel olarak anlamlı bir prediktörü olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). Bizim çalışmamızda çok değişkenli analizde nekroz saptanan lenf nodlarında malignite oranının olmayanlara göre 3,1 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Lenf nodunun heterojen yapıda olması yapılan birçok çalışmada malignite lehine saptanmıştır. Evison ve ark. ları tarafından 887 lenf nodunun değerlendirildiği çalışmada heterojen ekojenitenin malignite öngörüsünde sensitivitesi %83,4, spesifitesi %96,1 ve maligniteyi öngörmeye en güçlü kriter olarak saptanmıştır. ($p < 0,001$)¹⁰². Benzer olarak bizim çalışmamızda da heterojen olma malign lenf nodunu öngörmeye en güçlü kriter olduğu saptanmıştır ve malign lenf nodlarında 5,9 kat daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Schmid-Bindert ve ark.' ları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada 145 hasta 281 lenf nodunun sonografik özellikleri değerlendirilmiş olup maligniteyi öngörmeye en yüksek PPD (%73) olan bulgu heterojenite olarak saptanmıştır. Bu prospektif çalışma ile korele olarak bizim çalışmamızda da en yüksek PPD (%76,6) gösteren bulgu heterojenite olarak bulunmuştur.

Agrawal ve ark.' ları tarafından son yıllarda malign veya benign lenf nodlarını ayırt etmede sonografik özelliklerin değerlendirildiği 18 prospektif, 11 retrospektif çalışma ile yapılan meta-analizde doppler bulgusu dışındaki tüm bulgular maligniteyi öngörmeye değerli saptanmıştır. Bu bulgular arasında merkezi hiler yapı yokluğu en yüksek sensitivite, koagülasyon nekrozu varlığı ise malignite tahmininde en yüksek spesifite gösteren bulgu olarak saptanmıştır¹⁰. Çalışmamızda doppler bulguları incelenememiştir, diğer tüm sonografik bulgular meta-analiz ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da istatistiksel anlamlı bulunmuştur ve en yüksek duyarlılık (%95,8) merkezi hiler yapı yokluğu olarak saptanmıştır. Bununla birlikte en yüksek spesifite ise (%84,9) meta analizden farklı olarak bizim çalışmamızda heterojenite olarak saptanmıştır.

Endobronşiyal ultrasonografi ile mediastinal lenf nodu ayırıcı tanısında sonografik tek bir parametre ayırt edici olarak tanımlanamadığından farklı sonografik kriterlerinin kombinasyonunun kullanılmasının faydalı olabileceği ve birden çok kriter baz alınarak değerlendirilmesi önerilmektedir ¹⁰. Çalışmamızda EBUS sonografik bulgularından nekroz bulgusu varlığı, heterojen olma ve merkezi hiler yapı yokluğu kriterleri gruplandırılarak malignite açısından yeniden değerlendirildiğinde sensitivite %65, spesifite %93,5, PPD %86,3, NPD %81,0 bulunmuştur. Bu özelliklerin tamamına sahip olan lenf nodlarında malignite riskinin 26,8 (20,4-35,2) kat daha fazla olduğu görülmüştür. Klinik pratikte EBUS yapan hekimler için az sayıda ultrasonografik kriter kullanımının akılda kalıcılığı arttırarak kullanım kolaylığı sağlayacağını düşünüyoruz.

Ultrasonografik kriterler ile skorelama oluşturulması çeşitli çalışmalarda denenmiştir. Schmid-Bindert ve ark.' ları tarafınca yapılan çalışmada kısa eksen bir cm üstünde, heterojen, yuvarlak şekil, belirgin sınır, hiler yapının olmaması ve yüksek kan akımı kriterleri ile ultrason skorelama sistemi oluşturulmuştur ve ikiden fazla kriter mevcut ise lenf nodu malignite açısından 15,5 kat yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir ¹⁰⁹. Wang ve ark.' ları tarafından retrospektif 459 metastatik lenf nodunun ve 176 reaktif lenf nodunun tarandığı başka bir çalışmada yuvarlak şekil, merkezi hiler yapı yokluğu, dopplerde non-hiler vasküler patern ve konglomerasyon olmaması kriterlerini içeren skorelama sistemi oluşturulmuştur. Dört kriterden en az ikisinin varlığı malignite tahmini açısından en iyi bulgular olarak saptanmıştır (Sensitivitesi %93,0, Spesifitesi %55,6) ⁴. Shafiek ve ark.' ları tarafından 141 hasta 208 mediastinal lenf nodu ile yapılan bir başka çalışmada sonografik bulgulardan boyutu bir cm üzerinde, yuvarlak, belirgin sınır, heterojen ve hiler yapı yokluğu kriterlerine göre oluşturulan skorelama sisteminin maligniteyi öngörmede %78 sensitif, %86 spesifik olduğu bulunmuştur ¹¹⁰. Yapılan skorelama çalışmaları ile kıyaslandığında en yüksek hasta ve lenf nodu sayısına sahip olan çalışmamızda maligniteyi öngörmede lenf nodu boyutu, yuvarlak şekil, belirgin kenar, nekroz bulgusu, merkezi hiler yapı yokluğu ve heterojenite kriterleri kullanılmıştır. Bu altı kriterden her birine bir puan verilerek skorelama yapılmıştır. EBUS skoru 4 ve üstü olanların malignite riski EBUS skoru 3 ve altında olanlara göre 30,0 (23,4-38,6) kat daha fazla ve skorelamanın maligniteyi öngörmede sensitivitesi %84,7, spesifitesi %84,5, PPD %77,3, NPD %89,3 olarak ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0,001). Bu değerlere bakıldığında EBUS skorunun maligniteyi öngörme açısından oldukça önemli olduğu görülmektedir.

Geliştirdiğimiz bu skorlama ile daha objektif değerlendirme yapılabilir ve yapılması planlanacak ileriki çalışmalarda bu kriterlerin kullanılması daha uygun olacaktır.

Endobronşiyal ultrasonografi ile lenf nodu değerlendirilmesinde sonografik özelliklerin malign lenf nodlarını öngörmeye yararlı olduğu bilinmektedir. Ancak EBUS' un benign lenf nodlarını tahmin etmede sonografik özelliklerin değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Wang ve ark.' ları tarafından tüberküloz, sarkoidoz ve reaktif lenf nodlarının değerlendirildiği çalışmada nekroz bulgusu ve kümelenme yokluğu tüberküloz ilişkili; boyutun bir cm üzerinde, kenar özellikleri belirgin, kümelenme olması, non hiler perfüzyon, merkezi hiler yapının yokluğu sarkoidoz ile ilişkili saptanmıştır. Ayrıca hiler perfüzyon, merkezi hiler yapı olması, kümelenme yokluğu reaktif lenf nodları ile ilişkili saptanmıştır.¹⁰¹ Ayub ve ark.' ları tarafından 71 tüberküloz, 63 sarkoidoz ve 36 malignite tanısı olan 170 hasta 312 lenf nodunun değerlendirildiği güncel bir çalışmada lenf nodunda belirgin kenar özellikleri, merkezi hiler yapı varlığı ve lenf nodlarında konglomerasyon varlığının benign mediastinal lenfadenopati tanısı için bağımsız prediktif faktörler olduğu belirlenmiştir ¹⁰⁵. Ülkemizde bu konuda Özgül ve ark.' larının yaptığı çalışmada sarkoidoz için tanısal kriterler belirlenmesi amaçlanmış ve lenf nodunun bir cm üzerinde ve granüler yapı içermesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ¹¹¹. Çalışmamızda 1222 (%61,5) lenf nodu benign saptanmıştır. Benign lenf nodlarının büyük çoğunluğunu reaktif lenf nodları oluşturmaktadır (n=929,%76,2). Reaktif lenf nodları altta yatan hastalığa sekonder gelişmektedir. Literatürde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis, kalp yetmezliği gibi birçok komorbiditeye eşlik eden reaktif lenf nodları görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda 75 lenf nodu granümatöz inflamasyon olarak değerlendirilmiş olup 52 lenf nodu nonkazeifiye granülom multinükleer dev hücreler içermesi nedeniyle sarkoidoz olarak, 23 lenf nodunda kültürde üreme olması nedeniyle tüberküloz olarak değerlendirilmiştir. 215 lenf nodu antrakozis olarak saptanmıştır. Fakat çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle antrakozis saptanan hastalardaki risk faktörleri net olarak tanımlanamamıştır. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmamız tek merkezlidir. Retrospektif olması nedeniyle hastaların komorbiditeleri, sigara öyküsü gibi risk faktörlerine ulaşılamamıştır. Ancak bu verilerin mevcut çalışmamızın amacının

ultrasonografik görüntü özelliklerinin değerlendirilmesi olması nedeni ile sonuçlara etkisi olmadığı düşüncesindeyiz. Ultrasonografi görüntüleri EBUS deneyimi olan bir uzman ve araştırma görevlisi tarafından değerlendirilmiştir. Ultrasonografi görüntülerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi nedeniyle görüntü kalitesinde lenf nodları arasında farklılıklar yaşanabilmektedir. Ultrasonografik değerlendirmenin görsel olarak yorumlanmaya dayalı olması nedeniyle subjektif ve ultrason değerlendirmesinin deneyime bağımlı olması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Çalışmamızda doppler bulguları, vaskülarizasyon, kalsifikasyon, konglomerasyon, elastografi gibi farklı ultrasonografik kriterler taranmamıştır. Biyopsi ile eş zamanlı değerlendirme yapan bir sitopatoloğun işleme eşlik etmesi ile (ROSE (rapid on-site pathological evaluation)) biyopsi materyalinin uygunluğu açısından yetersiz numune veya non-diagnostik sonuçların azalması sağlanmaktadır ¹¹². Bu yöntemle gereksiz biyopsi tekrarı ve invaziv işlemler önlenmektedir. Çalışmamızda eş zamanlı patoloğ bulunmadığından bu değerlendirme yapılamamıştır. Kliniğimiz üçüncü basamak EBUS açısından sevk alan bir klinikte bu nedenle daha seçilmiş hastalar başvurabilmektedir.

Bronkoskopistlerin malign olma olasılığı olan lenf nodlarından örneklemeye rehberlik etmek için ultrason özelliklerini kullanmaları tanısal verimliliği arttırmakta ve gereksiz biyopsi tekrarlarını önlemektedir ⁴⁶. Bizim bilgilerimize göre çalışmamız literatürde malign ve benign lenf nodlarının EBUS ultrasonografik özelliklerini değerlendiren en fazla hasta sayısı ile yapılan çalışmadır. Maligniteyi öngörmeye saptadığımız ultrasonografik kriterlerin ve bu kriterleri birlikte değerlendirdiğimiz EBUS skorlama sisteminin tanısal verimi arttıracak ve gereksiz biyopsi tekrarlarını önleyeceğini düşünüyoruz. Ancak sonografik olarak malign lenf nodları ön görülse bile tek başına tanısal yöntem olarak tercih edilmemelidir ve kesin doku tanısı için ultrasonografi eşliğinde biyopsi mutlaka alınmalıdır.

6.SONUÇLAR

- Mediastinal lenf nodlarında EBUS ile sonografik özelliklerin değerlendirilmesi maligniteyi öngörmeye oldukça değerli bir yöntemdir.
- Sonografik özellikler arasında çalışmamızda bir cm' den büyük, yuvarlak, belirgin sınır, nekroz bulgusu olan, hiler yapısı olmayan ve heterojen özellikteki lenf nodları maligniteyi öngörmeye istatistiksel anlamlı saptanmıştır.
- Bu kriterler arasında maligniteyi öngörmeye en önemli parametreler heterojenite ve nekroz bulgusu varlığı olarak saptanmıştır.
- Bu kriterlerin birlikte değerlendirilmesi ile oluşturulan EBUS skorum sisteminin sensitivitesi %84,7 ve spesifitesi %84,5 saptanmıştır.
- EBUS skorum sisteminin malignite tahmininde kullanılmasının gereksiz invaziv işlemleri azaltacağını düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Shin, S. Y., Hong, I. K. & Jo, Y. S. Quantitative computed tomography texture analysis: can it improve diagnostic accuracy to differentiate malignant lymph nodes? *Cancer Imaging* **19**, 25 (2019).
2. Silvestri, G. A. *et al.* Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **143**, e211S–e250S (2013).
3. Fujiwara, T. *et al.* The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest* **138**, 641–647 (2010).
4. Wang, L. *et al.* Sonographic Features of Endobronchial Ultrasonography Predict Intrathoracic Lymph Node Metastasis in Lung Cancer Patients. *Ann. Thorac. Surg.* **100**, 1203–1209 (2015).
5. Schmid-Bindert, G. *et al.* Predicting malignancy in mediastinal lymph nodes by endobronchial ultrasound: a new ultrasound scoring system. *Respirology* **17**, 1190–1198 (2012).
6. Lin, C.-K. *et al.* Differentiating metastatic lymph nodes in lung cancer patients based on endobronchial ultrasonography features. *Med. Ultrason.* **20**, 154–158 (2018).
7. Abedini, A. *et al.* Identification of Sonographic Features for Predicting Benign Versus Malignant Mediastinal or Hilar Lymph Nodes Using Endobronchial Ultrasound. *Oman Med. J.* **35**, e112 (2020).
8. Hylton, D. A. *et al.* The Canada Lymph Node Score for prediction of malignancy

- in mediastinal lymph nodes during endobronchial ultrasound. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **159**, 2499–2507.e3 (2020).
9. Hylton, D. A. *et al.* Ultrasonographic characteristics of lymph nodes as predictors of malignancy during endobronchial ultrasound (EBUS): A systematic review. *Lung Cancer* **126**, 97–105 (2018).
 10. Agrawal, S., Goel, A. D., Gupta, N., Lohiya, A. & Gonuguntla, H. K. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound (EBUS) features in differentiating malignant and benign lymph nodes - A systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* **171**, 106097 (2020).
 11. Stoddard, N., Heil, J. R. & Lowery, D. R. Anatomy, Thorax, Mediastinum. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2020).
 12. Gray, H., Warwick, R. & Williams, P. L. *Gray's Anatomy: 35th Ed.* (1973).
 13. Volpe, J. K. & Makaryus, A. N. Anatomy, Thorax, Heart and Pericardial Cavity. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2020).
 14. Shields, T. W., LoCicero, J., Reed, C. E. & Feins, R. H. *General Thoracic Surgery*. (Lippincott Williams & Wilkins, 2009).
 15. Park, D. R. & Vallières, E. Tumors and Cysts of the Mediastinum. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* 1814–1835 (2010) doi:10.1016/b978-1-4160-4710-0.00076-6.
 16. Carter, B. W. *et al.* ITMIG Classification of Mediastinal Compartments and Multidisciplinary Approach to Mediastinal Masses. *Radiographics* **37**, 413–436 (2017).
 17. Genereux, G. P. & Howie, J. L. Normal mediastinal lymph node size and

- number: CT and anatomic study. *AJR Am. J. Roentgenol.* **142**, 1095–1100 (1984).
18. Leyn, P. D. *et al.* Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* vol. 45 787–798 (2014).
 19. Rusch, V. W. *et al.* The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* **4**, 568–577 (2009).
 20. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/surgical-evaluation-of-mediastinal-lymphadenopathy>.
 21. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-a-mediastinal-mass>.
 22. Botti, G. & Marino, F. Z. Introduction (Epidemiology, Mediastinal Anatomy, Mediastinal Masses). *Current Clinical Pathology* 3–6 (2018) doi:10.1007/978-3-319-90368-2_1.
 23. Lardinois, D. & Weder, W. DIAGNOSTIC STRATEGIES IN MEDIASTINAL MASS. *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery* 1506–1520 (2008) doi:10.1016/b978-0-443-06861-4.50127-1.
 24. Sugarbaker, D. J. *et al.* *Adult Chest Surgery, 2nd edition.* (McGraw Hill Professional, 2014).
 25. Almeida, P. T. & Heller, D. Anterior Mediastinal Mass. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2020).
 26. Yang, B. *et al.* Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy for

- the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies: A meta-analysis and systematic review. *Respirology* vol. 19 834–841 (2014).
27. Ercan, S. *et al.* Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma. *The Annals of Thoracic Surgery* vol. 77 1786–1791 (2004).
 28. De Leyn, P. *et al.* European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. *J. Thorac. Oncol.* **2**, 357–361 (2007).
 29. Ost, D. E., Yeung, S.-C. J., Tanoue, L. T. & Gould, M. K. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer. *Chest* vol. 143 e121S–e141S (2013).
 30. Sharma, P., Singh, H., Basu, S. & Kumar, R. Positron emission tomography-computed tomography in the management of lung cancer: An update. *South Asian J Cancer* **2**, 171–178 (2013).
 31. Kim, D.-W., Kim, W. H. & Kim, C. G. Dual-time-point FDG PET/CT: Is It Useful for Lymph Node Staging in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer? *Nuclear Medicine and Molecular Imaging* vol. 46 196–200 (2012).
 32. Kumar, R., Sharma, P., Singh, H. & Basu, S. Positron emission tomography-computed tomography in the management of lung cancer: An update. *South Asian Journal of Cancer* vol. 2 171 (2013).
 33. Verhagen, A. F. *et al.* The Clinical Value of Lymphatic Micrometastases in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* vol. 5 1201–1205 (2010).
 34. Ter-Pogossian, M. M. The origins of positron emission tomography. *Seminars in*

- Nuclear Medicine* vol. 22 140–149 (1992).
35. Savas, R., Fakultesi, E. U. T., Dali, R. A., Izmir & Türkiye. PET/BT Uygulamalari. *Türk Radyoloji Seminerleri* vol. 8 148–154 (2020).
36. Gupta, N. C., Tamim, W. J., Graeber, G. G., Bishop, H. A. & Hobbs, G. R. Mediastinal Lymph Node Sampling Following Positron Emission Tomography With Fluorodeoxyglucose Imaging in Lung Cancer Staging. *Chest* vol. 120 521–527 (2001).
37. Pozo-Rodríguez, F. *et al.* Accuracy of Helical Computed Tomography and [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Identifying Lymph Node Mediastinal Metastases in Potentially Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* vol. 23 8348–8356 (2005).
38. Schimmer, C. Staging of non-small cell lung cancer: clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* vol. 5 418–423 (2006).
39. Dasgupta, A. & Mehta, A. C. Transbronchial needle aspiration. An underused diagnostic technique. *Clin. Chest Med.* **20**, 39–51 (1999).
40. Schieppati, E. Mediastinal lymph node puncture through the tracheal carina. *Surg. Gynecol. Obstet.* **107**, 243–246 (1958).
41. Oho, K., Kato, H., Ogawa, I., Hayashi, N. & Hayata, Y. A new needle for transfiberoptic bronchoscopic use. *Chest* **76**, 492 (1979).
42. Wang, K. P. & Terry, P. B. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am. Rev. Respir. Dis.* **127**, 344–347 (1983).
43. Wang, K. P. Flexible transbronchial needle aspiration biopsy for histologic

- specimens. *Chest* **88**, 860–863 (1985).
44. Dasgupta, A., Mehta, A. & Wang, K.-P. Transbronchial Needle Aspiration. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* vol. 18 571–581 (1997).
45. Wang, K.-P. Transbronchial Needle Aspiration to Obtain Histology Specimen. *Journal of Bronchology* vol. 1 116–122 (1994).
46. Wahidi, M. M. *et al.* Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Chest* vol. 149 816–835 (2016).
47. Mehta, A. C., Curtis, P. S., Lou Scalzitti, M. & Meeker, D. P. The High Price of Bronchoscopy. *Chest* vol. 98 448–454 (1990).
48. Wang, K. P., Gupta, P. K., Haponik, E. F. & Erozan, Y. S. Flexible Transbronchial Needle Aspiration. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* vol. 93 233–236 (1984).
49. Minair, O. A., Dasgupta, A. & Mehta, A. C. Transbronchial Needle Aspiration of Central and Peripheral Lesions. *Interventional Bronchoscopy* 66–79 (1999) doi:10.1159/000062094.
50. Ost, D. E. *et al.* Diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: results of the AQUIRE Bronchoscopy Registry. *Chest* **140**, 1557–1566 (2011).
51. Oki, M. *et al.* Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing lung cancer: a randomized study. *Respiration* **85**, 486–492 (2013).
52. Haponik, E. F. & Shure, D. Underutilization of transbronchial needle aspiration: experiences of current pulmonary fellows. *Chest* **112**, 251–253 (1997).

53. Chin, R., Jr *et al.* Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer: how many aspirates are needed? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **166**, 377–381 (2002).
54. Harrow, E. M. *et al.* The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **161**, 601–607 (2000).
55. Herth, F., Becker, H. D. & Ernst, A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* **125**, 322–325 (2004).
56. Hurter, T. & Hanrath, P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax* vol. 47 565–567 (1992).
57. Yasufuku, K. *et al.* Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* vol. 50 347–354 (2005).
58. Ilgazli, A. ENDOBRONSIAL ULTRASONOGRAFİ (EBUS). *Toraks Cerrahisi Bülteni* vol. 2 42–46 (2011).
59. Herth, F. & Becker, H. D. Endobronchial ultrasound of the airways and the mediastinum. *Monaldi Arch. Chest Dis.* **55**, 36–44 (2000).
60. Kurimoto, N. *et al.* Assessment of Usefulness of Endobronchial Ultrasonography in Determination of Depth of Tracheobronchial Tumor Invasion. *Chest* vol. 115 1500–1506 (1999).
61. Gomez, M. & Silvestri, G. A. Endobronchial ultrasound for the diagnosis and staging of lung cancer. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **6**, 180–186 (2009).
62. Walker, C. M. *et al.* Mediastinal lymph node staging: from noninvasive to surgical. *AJR Am. J. Roentgenol.* **199**, W54–64 (2012).

63. Bolliger, C. T. & Mathur, P. N. *Interventional Bronchoscopy*. (Karger Medical and Scientific Publishers, 2000).
64. Baba, M. *et al.* Correlation between endobronchial ultrasonography (EBUS) images and histologic findings in normal and tumor-invaded bronchial wall. *Lung Cancer* **35**, 65–71 (2002).
65. Steiner, R. M., Liu, J. B., Goldberg, B. B. & Cohn, J. R. The value of ultrasound-guided fiberoptic bronchoscopy. *Clin. Chest Med.* **16**, 519–534 (1995).
66. Nakamura, Y. *et al.* A New Technique for Endobronchial Ultrasonography and Comparison of Two Ultrasonic Probes. *Chest* vol. 126 192–197 (2004).
67. Kurimoto, N. *et al.* Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* **126**, 959–965 (2004).
68. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/endobronchial-ultrasound-technical-aspects>.
69. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/endobronchial-ultrasound-technical-aspects>.
70. Avasarala, S. K., Aravena, C. & Almeida, F. A. Convex probe endobronchial ultrasound: historical, contemporary, and cutting-edge applications. *J. Thorac. Dis.* **12**, 1085–1099 (2020).
71. Erer, O. F. Endoscopic Modalities in Diagnosis of Lung Cancer. *Nts* **4**, 18–25 (2018).
72. Yasufuku, K. *et al.* Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* **126**, 122–128

(2004).

73. Krasnik, M., Vilman, P., Larsen, S. S. & Jacobsen, G. K. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax* **58**, 1083–1086 (2003).
74. Bade, B. C. & Dela Cruz, C. S. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin. Chest Med.* **41**, 1–24 (2020).
75. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* vol. 70 313–313 (2020).
76. Yılmaz, Ü. Treatment Approaches in Lung Cancer. *Nükleer Tıp Seminerleri* vol. 4 32–38 (2018).
77. Website. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-lung-cancer>.
78. David, E. A. *et al.* Does Lymph Node Count Influence Survival in Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer? *The Annals of Thoracic Surgery* vol. 103 226–235 (2017).
79. Çok, G. TNM Staging of Lung Cancer. *Nts* **4**, 1–5 (2018).
80. Dietrich, C. F. *et al.* Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum, part I: endoscopic ultrasound (EUS), endobronchial ultrasound (EBUS) and transcutaneous mediastinal ultrasound (TMUS), introduction into ultrasound techniques. *J. Thorac. Dis.* **7**, E311–25 (2015).
81. Yasufuku, K. *et al.* A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-

- guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **142**, 1393–400.e1 (2011).
82. Herth, F. J. *et al.* C2-01: Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum. *Journal of Thoracic Oncology* vol. 2 S361–S362 (2007).
 83. Erbay, M. *et al.* [Causes of mediastinal/hilar granulomatous lymphadenitis]. *Tuberk. Toraks* **66**, 212–216 (2018).
 84. Nakajima, T., Yasufuku, K., Fujiwara, T. & Yoshino, I. Recent advances in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Respir. Investig.* **54**, 230–236 (2016).
 85. Agarwal, R., Srinivasan, A., Aggarwal, A. N. & Gupta, D. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* **106**, 883–892 (2012).
 86. Madan, K. *et al.* Initial experience with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) from a tuberculosis endemic population. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* **21**, 208–214 (2014).
 87. Jalil, B. A., Yasufuku, K. & Khan, A. M. Uses, limitations, and complications of endobronchial ultrasound. *Proc.* **28**, 325–330 (2015).
 88. Aziz, F. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a concise review. *Transl Lung Cancer Res* **1**, 208–213 (2012).
 89. Dhooria, S., Aggarwal, A. N., Gupta, D., Behera, D. & Agarwal, R. Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle

- Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir. Care* **60**, 1040–1050 (2015).
90. von Bartheld, M. B., van Breda, A. & Annema, J. T. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration* **87**, 343–351 (2014).
91. Sehgal, I. S., Dhooria, S., Aggarwal, A. N., Behera, D. & Agarwal, R. Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery* vol. 102 1747–1755 (2016).
92. Vilmann, P. & Puri, R. The complete medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). *Minerva Med.* **98**, 331–338 (2007).
93. Czarnecka-Kujawa, K. & Yasufuku, K. The role of endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease* vol. 9 S83–S97 (2017).
94. Lortet-Tieulent, J. *et al.* International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* **84**, 13–22 (2014).
95. Özçelik, N. *et al.* Regional distribution of genetic mutation in lung cancer in Turkey (REDIGMA). *Tuberk. Toraks* **67**, 197–204 (2019).
96. Navani, N. *et al.* Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy in patients with extrathoracic malignancy: a multicenter study. *J. Thorac. Oncol.* **6**, 1505–1509 (2011).
97. Ahuja, A. T. & Ying, M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR*

Am. J. Roentgenol. **184**, 1691–1699 (2005).

98. Teixeira, P. A. de C. *et al.* Axillary Lymph Node Sonographic Features and Breast Tumor Characteristics as Predictors of Malignancy: A Nomogram to Predict Risk. *Ultrasound in Medicine & Biology* vol. 43 1837–1845 (2017).
99. Garcia-Olivé, I. *et al.* Sensitivity of Linear Endobronchial Ultrasonography and Guided Transbronchial Needle Aspiration for The Identification of Nodal Metastasis in Lung Cancer Staging. *Ultrasound in Medicine & Biology* vol. 35 1271–1277 (2009).
100. Wang Memoli, J. S. *et al.* Using endobronchial ultrasound features to predict lymph node metastasis in patients with lung cancer. *Chest* **140**, 1550–1556 (2011).
101. Wang, L. *et al.* Sonographic Features of Endobronchial Ultrasound in Differentiation of Benign Lymph Nodes. *Ultrasound Med. Biol.* **42**, 2785–2793 (2016).
102. Evison, M. *et al.* Nodal staging in lung cancer: a risk stratification model for lymph nodes classified as negative by EBUS-TBNA. *J. Thorac. Oncol.* **10**, 126–133 (2015).
103. Jhun, B. W. *et al.* Clinical value of endobronchial ultrasound findings for predicting nodal metastasis in patients with suspected lymphadenopathy: a prospective study. *J. Korean Med. Sci.* **29**, 1632–1638 (2014).
104. Gogia, P. *et al.* Endobronchial ultrasound: morphological predictors of benign disease. *ERJ Open Res* **2**, (2016).
105. Ayub, I. I. *et al.* Identification of specific EBUS sonographic characteristics for predicting benign mediastinal lymph nodes. *Clin. Respir. J.* **12**, 681–690 (2018).

106. Agrawal, S. P. *et al.* Diagnostic utility of endobronchial ultrasound features in differentiating malignant and benign lymph nodes. *Monaldi Arch. Chest Dis.* **88**, 928 (2018).
107. Ying, M., Bhatia, K. S. S., Lee, Y. P., Yuen, H. Y. & Ahuja, A. T. Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscale, Doppler, contrast enhancement and elastography. *Cancer Imaging* **13**, 658–669 (2014).
108. Alici, I. O., Demirci, N. Y., Yilmaz, A., Karakaya, J. & Özaydın, E. The sonographic features of malignant mediastinal lymph nodes and a proposal for an algorithmic approach for sampling during endobronchial ultrasound. *The Clinical Respiratory Journal* vol. 10 606–613 (2016).
109. Schmid-Bindert, G. *et al.* Predicting malignancy in mediastinal lymph nodes by endobronchial ultrasound: a new ultrasound scoring system. *Respirology* **17**, 1190–1198 (2012).
110. Shafiek, H. *et al.* Real-time prediction of mediastinal lymph node malignancy by endobronchial ultrasound. *Arch. Bronconeumol.* **50**, 228–234 (2014).
111. Ozgul, M. A. *et al.* Lymph node characteristics of sarcoidosis with endobronchial ultrasound. *Endosc Ultrasound* **3**, 232–237 (2014).
112. Nakajima, T. *et al.* Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for nodal staging in patients with lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **95**, 1695–1699 (2013).

8.EKLER

EK.1 ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Doç.Dr. Kemal Can Tertemiz

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4763-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endobronşiyal Ultrasonografi Yapılan Olgularda Lenf Nodu Görünümü Özelliklerinin Histopatolojik Tanı ile Korelasyonu
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr. Kemal Can Tertemiz Göğüs Hastalıkları A.D
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

EK.2 ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Doç.Dr. Kemal Can Tertemiz

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4763-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endobronşiyal Ultrasonografi Yapılan Olgularda Lenf Nodu Görünümü Özelliklerinin Histopatolojik Tanı ile Korelasyonu
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr. Kemal Can Tertemiz Göğüs Hastalıkları A.D
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

