



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS, KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**BENİGN-MALİGN HASTALIKLARIN TANI VE
EVRELEMESİNDE ENDOBRONŞİYAL ULTRASON
REHBERLİĞİNDE TRANSBRONŞİYAL İĞNE
ASPIRASYONU’NUN YERİ VE ETKİNLİĞİ İLE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLER**

Dr. Deniz Ezgi Mahmutoglu

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Mehmet Yıldırım
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL/2022

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR	ii
2. KISALTMALAR	iv
3. TABLO LİSTESİ	v
4. ŞEKİL LİSTESİ	vi
5. ÖZET.....	vii
6. ABSTRACT	ix
7. GİRİŞ VE AMAÇ	1
8. GENEL BİLGİLER.....	3
8.1. Endobronşiyal Ultrasonografi	3
8.1.1. Radyal (Mini Prob) Endobronşiyal Ultrasonografi	4
8.1.2. Lineer (Konveks) Endobronşiyal Ultrasonografi	6
8.1.3. EBUS-TBİA	7
8.2. Mediastinal Lenf Nodları	10
8.3. EBUS-TBİA'nın Etkinliğini Etkileyen Faktörler	14
9. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
9.1. Çalışma Tasarımı ve Hastalar.....	16
9.2. Hasta Hazırlığı.....	19
9.3. Girişim.....	19
9.4. İstatistiksel İnceleme Yöntemleri.....	22
10. BULGULAR	23
11. TARTIŞMA	35
12. SONUÇLAR	42
13. KAYNAKLAR.....	43
14. ÖZGEÇMİŞ	49
15. EKLER.....	51

1. TEŞEKKÜR

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yöneticisi ve Başhekim'i Prof.Dr. Cevdet Uğur Koçoğulları'na,

Asistanlık eğitimim boyunca tüm sıkıntılarımızda fikrine ve tecrübesine başvurduğum, meslek eğitimimizde bizi yalnız bırakmayan her daim emeğini bizden esirgemeyen kliniğimizin Eğitim ve İdari Sorumlusu Prof. Dr. Tamer Okay'a,

Beraber girdiğimiz tüm ameliyatlarda hissettirdiği güven ve öğreticiliği, eğitimimize olumlu katkısı olacak hiçbir sorumluyu yanıtsız bırakmayan, çok değerli Doç. Dr. Muharrem Çelik'e,

Göğüs Cerrahisi Kliniği'ndeki ilk nöbetim itibariyle ağabey desteğini her zaman hissettiğim, hakkı ödenmeyecek, tüm tez sürecimde gösterdiği sonsuz hoşgörü ve yardımları için Doç. Dr. Mehmet Yıldırım'a,

Hastalarına karşı titiz ve fedakar tutumunu örnek aldığım, zor zamanlarda ilgi ve desteğini eksik etmeyen Doç. Dr. Bülent Aydemir'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum aramızdan ayrılan Op. Dr. Murat Yaşaroğlu'na, her daim çalışkanlığı, öğrencisinin yanında oluşu ile büyük saygı ve sevgiyle hatırlayacağım Op.Dr. Recep Ustaalioğlu'na, değerli abimiz Op. Dr. Mehmet Sait Ersöz'e, aramıza dönüşünü beklediğimiz sevgili Op. Dr. Miray Ersöz'e,

Asistanlık sürecinde beraber çalışma şansı bulduğum, uzman olup aramızdan ayrılmış olmalarına rağmen tez sürecimin çeşitli aşamalarındaki yardımlarına minnettar olduğum, çok kıymetli arkadaşlarım Op. Dr. Ömer Giray İntepe' ye, Op. Dr. Eyüp Halit Yardımcı' ya, Op. Dr. Özgür Güzey' e, Op.Dr. İsmail Dal' a, Op. Dr. Melek Didem Aydemir'e, Op. Dr. Burak Odabaşı'na,

Asistanlık sürecimin en değerli hediyelerinden olan, beraber çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, asistan arkadaşlarım Dr. Kemal Demircan, Dr. Kübra Çetinkaya, Dr. Seçkin Deniz, Dr. Semih Buluklu, Dr. Aybiyçe Elif Silpağar, Dr. Gökhan Kırbaş, Dr. Nur Simge Kökleş ve Dr. Yusuf Altaş'a güzel dostlukları için,

Kliniklerinde çalışmayı şans olarak kabul ettiğim çok değerli hocalarım Prof. Dr. Murat Demirtaş, Doç. Dr. Bülend Ketenci ve tüm ekip arkadaşlarına, Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik hocama, Op. Dr. Metin Tilki ve Op. Dr. Ali Sürmelioglu'na, Prof. Dr. Fügen Aker, Uzm. Dr. Zuhal Kuş Silav, Uzm. Dr. Makbule Çıkrıkçıoğlu'na,

Anestezi ve Reanimasyon Kliniği İdari Sorumlusu değerli hocamız Prof. Dr. Türkan Kudsiođlu'na, kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum Prof. Dr. Nihan Yapıcı, Doç. Dr. Tülin Satılmış, Uzm. Dr. Hilal Yavuzel, Uzm. Dr. Dilek Sözmen Savařkan, Uzm. Dr. Murat Acarel'e ve tüm ekip arkadaşlarına,

Asistanlık eğitimim boyunca birbirimize destek vererek çalıştığımız, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji ve Radyoloji Bölümleri'ndeki kıymetli hocalarım, uzman ağabey ve ablalarım, tüm asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığımız tüm hemşire, tekniker ve personel kadrosuna, en içten teşekkürlerimi sunarım.



2. KISALTMALAR

AUC– Receiver Operating Characteristic Eğrisi Altında Kalan Alan

BT – Bilgisayarlı Tomografi

EBUS –Endobronşiyal Ultrasonografi

ESTS – European Society of Thoracic Surgeons

EUS – Endoskopik Ultrasonografi

FDG – Florodeoksiglukoz

FOB – Fiberoptik Bronkoskopi

IASLC – The International Association of the Study of Lung Cancer

İİAB – İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İİB – İnce İğne Biyopsisi

KHDAK– Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri

PET – Pozitron Emisyon Tomografisi

ROC – Receiver Operating Characteristic

ROSE – Rapid On-site Evaluation (Hasta Başı Hızlı Değerlendirme)

SUDmax – Maksimum Standardize Uptake Değeri

TBİA – Transbronşiyal İğne Aspirasyonu

VATS – Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

3. TABLO LİSTESİ

Tablo-1: International Association of the Study of Lung Cancer Lenf Nodu Haritası (sayfa:11)

Tablo-2: Lenf Nodlarının Klinik Sınıflandırılması ve Anatomik Lokalizasyonları (sayfa:13)

Tablo-3: Eşzamanlı Patolojik İncelemenin İşlem Süresine Etkisi (sayfa:28)

Tablo-4: Eşzamanlı Patolojik İnceleme Varlığının İşlem Sayısı Üzerine Etkisi (sayfa:29)

Tablo-5: Eşzamanlı Patolojik İnceleme Varlığının Patolojik Kesin Tanı Üzerine Etkisi (sayfa:29)

Tablo-6: "Endobronşiyal Ultrason Rehberliğinde Transbronşiyal İğne Aspirasyonu Patolojik Kesin Tanı" ile Süre, Örneklenen Toplam İstasyon Sayısı, Toplam Biyopsi Miktarı Arasındaki İstatistiksel İlişki (sayfa:30)

Tablo-7: "Endobronşiyal Ultrasonografi İşlemi Esnasında Patoloji Kesin Tanı" ve "Endobronşiyal Ultrasonografi Patoloji Sonucu" Benign-Malign Patoloji Tanısı Açısından Hasta Dağılımını Gösteren Tablo (sayfa:32)

Tablo-8: İnvaziv Tanı Yöntemleri Dağılımı (N) (sayfa:33)

Tablo-9: Komplikasyonlar (sayfa:34)

Tablo-10: Komplikasyon Durumu ile Süre, Örneklenen Toplam İstasyon Sayısı, Toplam Biyopsi Miktarı Arasındaki İstatistiksel İlişki (sayfa:34)

4. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Radyal Ultrason Probu (sayfa:5)

Şekil-2: Parankim İçerisindeki Pulmoner Nodülün Radyal Ultrason Görüntüsü (sayfa:5)

Şekil-3: Hava Yolu Komşuluğundaki Mediastinal Lenf Nodunun Lineer Ultrason Görüntüsü (sayfa:6)

Şekil-4: Balonu Serum Fizyolojik ile Doldurulmuş Lineer Endobronşiyal Ultrason Probu (sayfa:7)

Şekil-5: Endobronşiyal Ultrasonografi İğnesi ve Şıngası (sayfa:8)

Şekil-6: Lamlar, İçerisinde Formalin ve Alkol Bulunan Kaplar (sayfa:9)

Şekil-7: Örnek Olgu Rapor Formu-1 (sayfa:17)

Şekil-8: Örnek Olgu Rapor Formu-2 (sayfa:18)

Şekil-9: Ultrasonik Bronkoskop (Sayfa:19)

Şekil-10: Endobronşiyal Ultrasonografi Cihazı, Monitör, Işık Kaynağı, Klavye ve Ultrasonik İşlemci (sayfa:20)

Şekil-11: 22 G Endobronşiyal Biyopsi İğnesi, Şıngası ve Bronkoskop Çalışma Kanalı Girişine Uygun İğne Kilit Aparatı (sayfa:21)

Şekil-12: Örneklerin Patoloji Laboratuvarına Yönlendirilmesinde Kullandığımız Materyaller (sayfa:22)

Şekil-13: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyet Dağılımı (sayfa:23)

Şekil-14: Örneklenen Lenf Nodu İstasyonlarının Hasta Sayısına Göre Yüzde Olarak Oranı (sayfa:24)

Şekil-15: Biyopsi Miktarı Dağılımı (N) (sayfa:25)

Şekil-16: PET-BT Çekilmesine Ait Yüzde Olarak Grafik (sayfa:25)

Şekil-17: Patolojik Tanıya Ulaşmada Lenf Nodu Büyüklüğünün Etkisi (sayfa:26)

Şekil-18: Lenf Nodu Büyüklüğü ve Maksimum Standardize Uptake Değeri ile Malignite İlişkisi (sayfa:27)

Şekil-19: Endobronşiyal Ultrasonografi Rehberliğinde Transbronşiyal İğne Aspirasyonu Uygulanan Hastaların İşlem Öncesi Tanısına Ait Yüzde Olarak Grafik (sayfa:28)

5. ÖZET

Amaç: Endobronşiyal ultrasonografi rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) akciğer kanseri ya da farklı organlara ait kanserlerin, sarkoidoz, tüberküloz gibi benign hastalıkların tanı ve evrelemesinde kullanılan minimal invaziv bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı diğer invaziv tanısal yöntemlere göre komplikasyon ve mortalite oranı düşük olan EBUS-TBİA'nın tanısal değerini etkileyecek, klinik yaklaşımımızda ileri tanı ve tedavi sürecine katkıda bulunacak faktörlerin varlığının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'ne Nisan 2016-Şubat 2021 tarihleri arasında başvuran, EBUS-TBİA uygulanması amacıyla işlem öncesi hazırlıkları tamamlanan 20-81 yaş arası 205 olgu tespit edildi. Hasta epikrizleri, ameliyat notları ve patoloji sonuçları retrospektif olarak tarandı. Dahil etme kriterlerimize uyan toplam 199 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Olgular; yaş, cinsiyet, lenf nodu büyüklüğü, maksimum standardize uptake değeri (SUDmax), örneklenen istasyonlar, kaç defa örnekleme yapıldığı, eşzamanlı patolojik inceleme varlığı, patoloji sonuçlarıyla değerlendirildi. 3 hastaya laringeal maske yerleştirildikten sonra genel anestezi uygulanmıştır. Diğer tüm hastalar anestezi uzman doktorları tarafından uyutulduktan sonra entübe edilmiştir, işlem genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Veriler IBM Statistics 23 programına aktararak tamamlanmıştır. Kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Pearson Ki Kare testinden yararlanılmıştır. Risk gruplarının belirlenmesi için cut off değerleri ROC analizi ile elde edilmiştir. Anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

Bulgular: EBUS-TBİA ile toplam 91 hastaya benign hastalık, 81 hastaya malign hastalık tanısı konuldu. Benign tanı konulan 22 hastanın patoloji sonucunun sarkoidoz ile uyumlu olduğu saptandı. Malignite pozitif hastaların 14'ü küçük hücreli akciğer kanseri, 17'si akciğer dışı diğer organ metastazı, 50'si küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı aldı. 13 hastada solunum yetmezliği, kanama, geç ekstübasyon gibi komplikasyonlar gelişti. 1 hastada komorbid nedenlerle işlem sonrası servis koşullarında mortalite gözlemlendi. EBUS-TBİA'nın duyarlılık ve seçiciliğinin lenf nodu büyüklüğü 15,5 milimetre üzerindeyken istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı. Malignite riskinin, lenf nodu büyüklüğü 19,5 milimetre, SUDmax 7,26 üzerindeyken istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı sonucuna ulaşıldı.

Sonuç: Hasta başı değerlendirmenin (ROSE) işlem süresini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı, komplikasyonlar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı

saptandı. Ulaştığımız sınır değerler hastaların tanı ve tedavi sürecinde yol gösterici olacaktır. EBUS-TBİA'nın yaygınlaşmasıyla uzun dönem sağkalım üzerine olumlu etkisi olmayacak ve morbiditeyi arttıracak gereksiz cerrahi girişimler azalacaktır. İşlem sırasında örneklenen lenf nodu çeşitliliğinin artması EBUS-TBİA'nın duyarlılığını arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: *Endobronşiyal Ultrasonografi, İğne Aspirasyonu, Mediyastinal Lenf Nodu, Transbronşiyal Biyopsi*



6. ABSTRACT

Objectives: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) is minimally invasive method to diagnose and stage lung cancer, other types of cancer, various types of benign diseases like sarcoidosis and tuberculosis. The aim of this study is to investigate the presence of factors that affect the process of diagnosis and staging of EBUS-TBNA, which has a lower mortality and less complication in comparison to other invasive methods of diagnosis.

Materials and Methods: In Istanbul Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital we detected 205 patients between 20 and 81 years of age, who were prepared for EBUS-TBNA between the dates April 2016 and February 2021. Epicrisis reports, operation notes and pathological diagnoses are retrospectively evaluated. 199 patients suitable for our criteria formed our study group. Cases are evaluated in terms of age, sex, size of the lymph node, maximum standardized uptake value (SUVmax), sampled lymph node stations, the number of biopsies, the existence of rapid on-site evaluation (ROSE) and pathological results. General anesthesia was applied to 3 patients after laryngeal mask was applied. All other patients were intubated after being anesthetized by the anesthesiologist; the procedure was performed under general anesthesia. The data were transferred to the IBM Statistics 23 program and completed. Frequency distribution (number, percentage) for categorical variables and descriptive statistics (mean, standard deviation, minimum, maximum) for numerical variables are given. Pearson Chi-Square test was used to analyze the differences between the groups. Cut off values were obtained by ROC analysis to determine risk groups. $P<0.05$ was accepted for significance.

Results: 91 patients are diagnosed with benign disease; 81 patients are diagnosed with malign disease. Pathological results of 22 patients in benign group are found compatible with sarcoidosis. From the patients with malign diseases, 14 patients are diagnosed with small cell lung cancer, 17 patients with metastasis of a non-lung primary cancer and 50 patients with non-small cell lung cancer. 13 patients developed complications like respiratory failure, bleeding, late extubation. Mortality was observed in 1 patient in the post-procedure service conditions due to comorbid reasons. It was determined that the sensitivity and specificity of EBUS-TBNA increased statistically significantly when the lymph node size was above 15.5 millimeters. It was concluded that the risk of malignancy increased statistically significantly when the lymph node size was 19.5 millimeters and the SUVmax was above 7.26.

Conclusion: It is detected that rapid on-site evaluation (ROSE) increased the time of operation statistically significant. We have not found ROSE-related complication. The cut off values we have reached will guide the diagnosis and treatment process of the patients. With the widespread use of EBUS-TBNA, unnecessary surgical interventions that will not have a positive effect on long-term survival and increase morbidity will decrease. Increasing the lymph node diversity sampled during the procedure will increase the sensitivity of EBUS-TBNA.

Keywords: *Endobronchial Ultrasound, Mediastinal Lymph Node, Needle Aspiration, Transbronchial Biopsy*



7. GİRİŞ VE AMAÇ

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA), hava yollarının duvarındaki ya da komşuluğundaki yapılardan eşzamanlı ultrasonografik ve bronkoskopik görüntüleme eşliğinde örnekleme yapılmasını sağlayan değeri gün geçtikçe artan bir tanı aracıdır.

Kliniğimizde son beş yıldır sıklıkla mediastinal ve hiler lenf bezlerinin tanısında ya da akciğer kanseri evrelemesinde kullanılmaktadır. EBUS-TBİA, akciğer kanseri dışında malignite tanısı olan hastaların tanı ve evrelemesinde, cerrahi işlem ve ek tedaviler sonrasında takiplerinde de kullanılmaktadır. Akciğerin sarkoidoz tüberküloz gibi benign hastalıklarının tanısında da sıkça kullanılan tanı değeri yüksek bir işlemdir.

Akciğer kanseri tedavisinde en önemli tedavi basamaklarından biri doğru evrelemedir. Doğru bir evreleme ile hastanın cerrahi rezeksiyon için uygun olup olmadığına, operasyon öncesi ve sonrasında uygulanması gereken kemoterapi, radyoterapi gibi ek tedavi ihtiyacına karar verilmektedir. Torakotomi uygulanmış ve rezeksiyon yapılamayacağına karar verilen hastalarda, yaşam süresi olumsuz etkilenmektedir.

İnvaziv tanı ve tedaviyi içeren cerrahi işlemler öncesi kullanılan minimal invaziv tanı aracı olan EBUS-TBİA hastanın daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip cerrahi prosedürlere maruz kalmasını engeller. Ek invaziv tanı yöntemlerine ihtiyacı azaltması, gereksiz torakotomi kesilerini ve iyi prognoza katkısı olmayacak akciğer rezeksiyonlarını engellemesi işlemin hastaya sağladığı faydalardan bazılarıdır. İşlem sonrası toparlanma ve taburculuk diğer cerrahi müdahalelere göre daha erken olmaktadır.

Bu çalışmanın hazırlanma amacı, benign-malign hastalıkların tanı ve evrelemesinde EBUS-TBİA'nın tanısal değerine etkisi olan, klinik yaklaşımımızda ileri tanı ve tedavi sürecine katkıda bulunacak faktörlerin araştırılmasıdır.

İncelenen lenf nodu büyüklüğü ve lenf nodlarının pozitron emisyon tomografisi (PET) ile ulaşılan maksimum standardize uptake değeri (SUDmax) arttıkça işlemin tanı değerinin anlamlı bir şekilde yükseleceği öngörülmektedir.

Verilerin analizi ile, lenf nodu büyüklüğü açısından işlemin pozitif tanı oranını arttıracak sınır bir değerin varlığı sorgulanacaktır. Amacımız uygun tanı yöntemi seçiminde bize yol gösterecek değerlere ulaşılmasıdır. Böylece doğru tanı yöntemi seçimi hızla gerçekleştirilecek hastanın tedavi süreci başlatılacaktır. Bu sayede sağkalıma olumlu katkıda bulunulacaktır.

Çalışmamız sırasında kayıt altına alınan ve örneklenen toplam istasyon sayısı, biyopsi miktarı, eşzamanlı patolojik değerlendirme, toplam işlem süresi, komplikasyon gelişmesi gibi veriler incelenerek işlem sırasında tanı değerine etkide bulunacak faktörler araştırılacaktır. İşlemin verimliliğini artıracak, komplikasyon oranını düşürecek yaklaşımların varlığı sorgulanacaktır.

8. GENEL BİLGİLER

8.1. ENDOBRONŞİYAL ULTRASONOGRAFİ

Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) havayollarının duvarındaki ya da komşuluğundaki yapıları görüntülemek için kullanılan yeni gelişmekte olan bir tanı aracıdır (1).

Şüpheli veya biyopsi ile akciğer kanseri tanısı konmuş hastaların erken evrelemede bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılmaktadır (2). BT ve PET görüntülemesinin kesinliği yeterli değildir. Mediastinal lenf nodu metastazlarının tanısında BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %55 ve %81'dir (3). Lardinois ve arkadaşlarının 50 hastayı içeren prospektif çalışmalarında BT, PET, PET-BT'nin küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) evrelemedeki tanı doğruluğu karşılaştırılmıştır. PET ve PET-BT'nin lenf nodu evrelemedeki doğruluk oranları mediastinoskopi veya cerrahi evreleme ile kıyaslandığında sırasıyla %56 ve %78 olarak saptanmıştır (4). Bu yüzden invaziv mediastinal evrelemeye gerek duyulmaktadır.

Endobronşiyal ultrasonografinin, 1992'de ortaya çıkmasından beri kabul edilebilir bir invaziv mediastinal evreleme yöntemi olarak popülaritesi artmaktadır (5). EBUS ilk kullanılmaya başlandığı yıllarda negatif sonuçları mediastinoskopi ile onaylamak yaygın bir tanısal yöntemdi. Bu pratik daha fazla araştırma sonucunda mediastinoskopiye eşit, bazı durumlarda daha iyi sonuçlar alınmasıyla yavaş yavaş terkedilmeye başlandı (6-8).

Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda EBUS sonuçlarının mediastinoskopiyle karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür. Dong ve arkadaşlarının 1066 hastayı içeren meta analiz şeklinde düzenlenmiş çalışmalarında EBUS'un negatif prediktif değeri, duyarlılık ve doğruluk değerleri sırasıyla %93, %90 ve %96 olarak saptanmıştır (9). Mediastinoskopinin rolünün azalmasına rağmen, EBUS örneğinde lenfosit görülmemesi, ya da ön testlerde kanser şüphesinin yüksek olması gibi durumlarda doğrulayıcı evreleme işlemi olarak hala mediastinoskopiye başvurulmaktadır (10).

Endobronşiyal ultrasonografinin, akciğer kanseri dışındaki hastalıkların tanısı değerlendirilmesinde de yeri vardır. Tüberküloz, sarkoidoz gibi akciğerin benign hastalıklarının tanısında, lenfoma gibi akciğer kanseri dışı kanserlerin tanısında da değerli olduğu gösterilmiştir. EBUS'un akciğer kanseri dışı malignitelerin evrelemesinde de faydalı olduğu gösterilmiştir. Son yayınlarda gözlenmiştir ki, yemek borusu kanseri tanısı olan hastaların %12'sinde EBUS ile ulaşılan sonuçlar tedavi yönetimini değiştirmiştir (11).

Endobronşiyal ultrasonografi, endobronşiyal patolojilerin tedavisinde uygulanacak yöntemin seçiminde, havayolunun tanımlanmasında ve uygulanacak tedaviye eşlik etmede de kullanılan faydalı bir yöntemdir.

Endobronşiyal ultrasonografi lokal anestezi, bilinçli sedasyon veya genel anestezi altında gerçekleştirilmektedir. İşlem transoral veya transnazal olarak rijit bronkoskop, bronkoskop, entübasyon tüpü ve laringeal maske içerisinden yapılabilir. Radyal ve lineer (konveks) probu olmak üzere iki çeşit EBUS cihazı mevcuttur. İki cihazın da farklı teknik ve uygulamaları vardır.

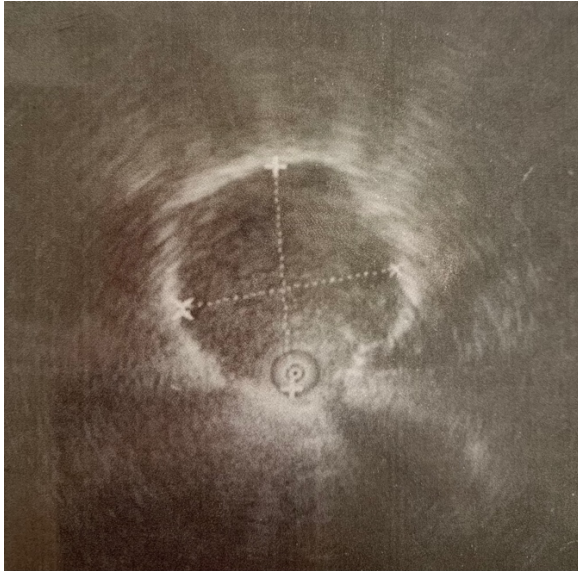
8.1.1. Radyal (Mini Prob) Endobronşiyal Ultrasonografi

Radyal Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS) mini probu hava yolunun ve akciğer parankiminin dairesel görüntüsünü sağlar. Radyal endobronşiyal ultrasonografi standart bir bronkoskop çalışma kanalından geçen minyatür, esnek bir ultrason probu ile gerçekleşir. Prob, çevresindeki yapıların 360 derece görüntüsünü yaratabilecek 20–30 MHz frekansa sahip dönen bir ultrason dönüştürücüsü içermektedir. Ayrıca probu çevreleyen, serum fizyolojik ile şişirilebilen, probun hava yolu ile daha iyi temas etmesini sağlayan bir balon mevcuttur. Bu sayede ultrason dalgaları daha iyi iletilmekte, daha iyi bir görüntü oluşmaktadır (10). Mini probun dış çapı balon kılıf varken 2,6 milimetredir. Minyatür ve esnek yapısı periferik lezyonlara ulaşılmasını ve lezyonun tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır. Radyal endobronşiyal ultrasonografi görüntüsünün penetrasyon derinliği yaklaşık 4-5 santimetre kadardır. Hava yolunda tümörün invazyon derinliğini belirlemekte kullanılmaktadır. Tümörün trakeobronşiyal duvara basısı ve invazyonunun ayrımında güvenilir bir yöntemdir. Mediastinal yapıların, büyük damarların, özafagusun tümör tutulumu açısından

değerlendirilmesine olanak sağlar. Radyal EBUS ile eşzamanlı biyopsi alınamamaktadır. Periferik lezyon örneklemesinde floroskopi rehber metot olarak kullanılabilir (1). Şekil-1'de radyal ultrason probunu balonu şişirilmiş haliyle görmekteyiz. Şekil-2'de radyal ultrason probu ile elde edilen görüntü mevcuttur.



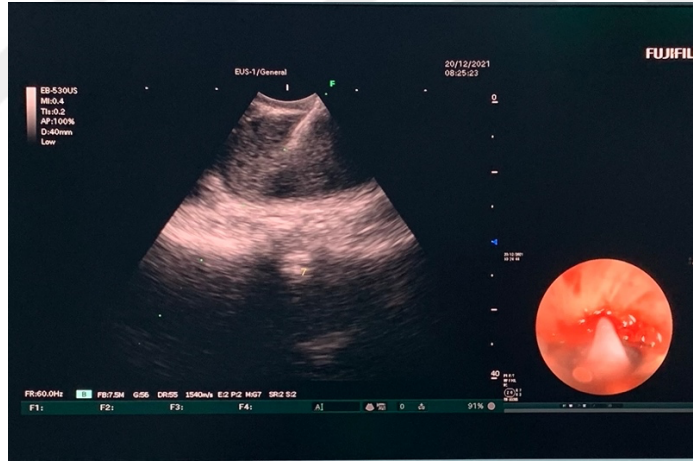
Şekil-1: Radyal ultrason probu.



Şekil-2: Parankim içerisindeki pulmoner nodülün radyal ultrason görüntüsü.

8.1.2. Lineer (Konveks Prob) Endobronşiyal Ultrasonografi

Lineer EBUS, konveks prob EBUS olarak bilinmektedir, en yaygın kullanılan EBUS formudur. Radyal EBUS'a göre bazı farklılıkları mevcuttur. Lineer ekobronkoskopta ultrason transdüseri bronkoskopun ucuna monte edilmiştir, tarama yönü endoskopun longitudinal aksına paraleldir. Tarama açısı 60 derecedir. Bu sayede örnekleme işlemi sırasında biyopsi kanalından geçmiş olan iğnenin tam ultrasonik ve bronkoskopik görüntülenmesi yapılabilmektedir. Cihazın renkli doppler modu sayesinde damarsal yapıların kan akımı gözlenebilmektedir, lenf bezlerinden ayrılabilmesi kolaylaşmaktadır. Radyal EBUS akciğer parankimi içerisindeki lezyonları tanımlamak için kullanılırken, lineer EBUS santral peribronşiyal yapıları, santral tümörleri mediastinal ve hiler lenf nodlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır (10). Şekil-3'te lineer ultrason görüntüsü ve de eşzamanlı bronkoskopi görüntüsü mevcuttur.



Şekil-3: Hava yolu komşuluğundaki mediastinal lenf nodunun lineer ultrason görüntüsü.

Lineer EBUS skopu 6,2-6,9 milimetre ölçülerinde dış çapa, 2,0-2,2 milimetre ölçülerinde bir çalışma kanalına sahiptir. 30 derece ileri oblik görüntü alan bir optiği mevcuttur. Ultrason frekansı 7,5-10 mHz arasındadır. Lineer endobronşiyal ultrasonografi görüntüsünün penetrasyon derinliği 20 milimetre ile 50 milimetre arasında değişmektedir. Skop, içi serum fizyolojik ile dolu bir şırınga ve musluk

sistemi yerleştirilecek bir balon kanalına sahiptir. Tek kullanımlık lateks balon transdüserin üzerine yerleştirilir. İşlem öncesinde serum fizyolojik ile şişirilerek içinde hava kabarcığı olmaması adına test edilir. İşlem sırasında gerektiğinde balon şişirilerek daha kaliteli bir görüntüye ulaşmak amaçlanmaktadır (10). Şekil-4'te balonu serum fizyolojik ile doldurulmuş ultrason probu görölmektedir.



Şekil-4: Balonu serum fizyolojik ile doldurulmuş lineer endobronşiyal ultrason probu.

8.1.3. Endobronşiyal Ultrasonografi Rehberliğinde Transbronşiyal İğne Aspirasyonu

Transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) havayollarına komşu mediastinal lenf nodları, kitleler ve submukozal lezyonların örneklenmesi için kullanılan basit ve ucuz bir yöntemdir (12). 1980'lerin ortasından itibaren Wang tarafından savunulan TBİA tekniğı endoskopik imkanların da katkısıyla subkarinal ve paratrakeal lenf nodu örneklemesinde giderek artan bir değere ulaştı (13).

Sitolojik ve histolojik örnekler hedef bölge belirlendikten sonra, bronkoskopun çalışma kanalından ilerletilen dış çapı 2 milimetre olan bir kılıfla çevrili 21, 22 ya da 25 gauge iğne ile elde edilir. Mehta ve arkadaşlarının çalışmaları göstermiştir ki koruyucu kılıfında kilitlenmemiş iğne, bronkoskopun ciddi ve maliyeti yüksek hasarlarına yol açmaktadır (14). Operatör, hasta ve cihazın korunması adına iğnenin

kullanımına özen gösterilmelidir. Şekil-5'te işlemlerimizde kullandığımız EBUS iğnesi ve şırıngası görülmektedir.

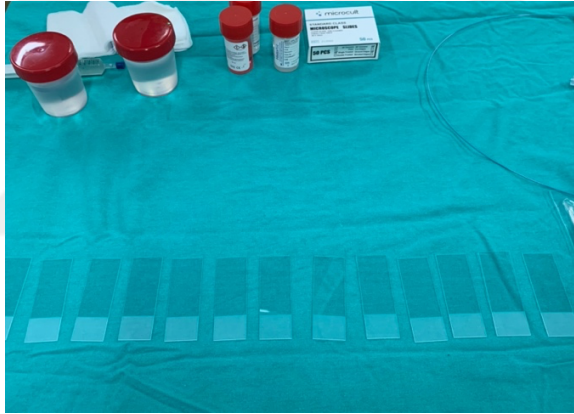


Şekil-5: Endobronşiyal ultrasonografi iğnesi ve şırıngası.

İğnenin uç kısmı bronkoskopun dışında iken skopun distal kısmının fleksiyon ve ekstansiyonundan kaçınılmalıdır (12). İğnenin içinde bir tel bulunmaktadır. Ekran görüntüsünden takip edilerek iğne kılıfının çalışma kanalından ne kadar çıkarılacağına karar verilir. İğne kılıfının distal ucu havayoluna dayanır. İğnenin uzunluğuna lenf nodu büyüklüğüne göre karar verilir. İğne hızlı ve yumuşak bir hareketle hedef bölgeye saplanır. Tel birkaç kez ileri geri hareket ettirilir, iğne üzerinde olabilecek kartilaj dokusunun uzaklaştırılması ve iğnenin lenf nodu içerisinde pozisyonunu görmek amaçlanmaktadır. Daha sonrasında tel dışarı çıkarılır. Daha öncesinde vakumlanarak hazırlanmış şırınga kullanılarak ultrason görüntüsü eşliğinde iğne gövdesi güvenli bir şekilde ileri geri hareket ettirilir, aspirasyon işlemi uygulanır. Alınan örneğin yeterli olduğuna karar verildiğinde iğne hareketi durdurulur. Şırınga vanası kapatılır. İğne ilk yerine getirilir, kilitlenir. İğne kılıfı '1' rakamı ortaya çıkacak şekilde başlangıç yerine getirilir, sabitlenir. İğne gövdesi bronkoskop kilidi

serbestleştirilerek çalışma kanalından çıkarılır (1). İğne, kılıfından dışarı çıkartılır, örnekler hastane patoloğunun tercihinine göre lama yayılır ve fiks edilir veya salin ve sitolit solüsyonuna aktarılır. Şekil-6'da alınan materyalleri patolojik incelemeye yönlendirmek için kullanılan lam, alkol ile doldurduğumuz kaplar ve hücre bloğu için formalin içeren hazır kaplar görülmektedir.

Elde edilen doku parçacıkları formalin solüsyonuna konulur hücre bloğu olarak histolojik değerlendirilme için gönderilir. Patoloğun işlem sırasında operasyon ekibine eşlik ettiği, cerrahi ekibin patoloğun katkılarıyla yapılacak biyopsi miktarına doku yeterliliği çerçevesinde karar verdiği, işlem sürecini yönlendirdiği uygulama şekline, hasta başı hızlı değerlendirme (rapid on-site cytological evaluation – ROSE) denmektedir (12).



Şekil-6: Lamalar, içerisinde formalin ve alkol bulunan kaplar.

Yanlış pozitif sonuçlara neden olmamak için alınması gereken bazı önlemlerden bahsedilebilir. Distal havayollarındaki hücresel materyalin aspire edilmesini engellemek için minimal aspirasyon uygulanmalıdır. Kontaminasyonu önlemek amacıyla, ilk önce yüksek evredeki lenf nodu örneklenmelidir. Önce N3, sonra N2, son olarak da N1 lenf nodları örneklenmelidir. Yanlış pozitif sonuç evreyi yüksek göstermekte ve hastaların cerrahi tedavi şansını engellemektedir (12).

Kısa aksı 1cm üzerinde olan, yuvarlak kenarlı, heterojen ekojenitesi olan ve hilar yapıların şekillerinin kaybolmasına sebep olan lenf nodları malignite açısından şüphe uyandırmaktadır. Örneklenmeleri gerekmektedir.

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu, mediyaşten ve hilar bölgenin minimal invaziv, kesin ve güvenli değerlendirilmesine olanak sunar. Annema ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmanın sonuçları göstermiştir ki, EBUS ve cerrahi evreleme birlikteliğinin tek başına cerrahi evrelemeye oranla mediyaştinal lenf nodu metastazı ve gereksiz torakotomileri önlemedeki duyarlılığı çok daha yüksektir (15).

Solunum sıkıntısı, pnömotoraks, cilt altı amfizem, mediyaştinal enfeksiyon, kanama gibi komplikasyonlar da nadir olarak karşımıza çıkmaktadır (16).

8.2. MEDİYASTİNAL LENF NODLARI

Mediyaşten, plevra yaprakları arasındaki torasik bölge olarak tarif edilmektedir. Üst sınırını torasik inlet, alt sınırını diyaframın üst yüzü oluşturmaktadır. Ön sınırını sternumun arka yüzü, arka sınırını torasik vertebral kolon oluşturmaktadır. Kalp, büyük damarlar, trakea, ana bronşlar, yemek borusu, timus ve lenfatik damarlar gibi bazı organ ve yapılar mediyaşten içerisinde yer almaktadır (17). Mediyaşten içerisindeki yapılar, boyun dokuları, göğüs duvarı, diyafram ve diyafram altındaki bazı doku ve organlar, meme gibi uzak organlar mediyaştinal lenf nodlarına drene olmaktadır. Bu yapıların iyi huylu hastalıklarında, tümöral oluşumlarında, tanı konulması ve tedavinin düzenlenmesinde mediyaştinal lenf nodlarının önemi ortaya çıkmaktadır (18,19).

International Association of the Study of Lung Cancer (IASLC) tarafından hilar ve mediyaştinal lenf nodlarını sınıflamak adına yayınlanan lenf nodu haritası en güncel ve en çok kabul gören kaynak durumundadır (20). BT görüntüsündeki spesifik anatomik belirleyicilere göre lenf nodlarını zonlar içerisinde gruplamak tercih edilmiştir. Tablo-1'de IASLC tarafından oluşturulan gruplandırılma ve isimlendirilme yer almaktadır.

Tablo-1: International Association of the Study of Lung Cancer lenf nodu haritası.

Supraklavikuler bölge, N3 nodlar: 1.Alt servikal, supraklavikuler ve sternal çentik nodları
Süperior mediastinal (N2) nodlar Üst bölge: 2R Üst paratrakeal (sağ), 2L Üst paratrakeal (sol), 3a Prevasküler, 3p Retrotrakeal, 4R Alt paratrakeal (sağ), 4L Alt paratrakeal (sol) Aortik nodlar, Aorto-pulmoner bölge: 5 Subaortik, 6 Paraaortik (asendan aorta veya frenik)
İnferior mediastinal (N2) nodlar Subkarinal bölge: 7 Subkarinal Alt bölge: 8 Paraözefageal, 9 Pulmoner ligament
N1 nodlar Hiler/İnterlobar bölge: 10 Hiler, 11 İnterlobar Periferik bölge: 12 Lober, 13 Segmental, 14 Subsegmental

Mediastinal lezyonların ve lenf nodlarının tanısında kullanılan çeşitli invaziv cerrahi işlemler mevcuttur. Skalen lenf nodu biyopsisi, ince iğne biyopsisi (İİB), mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), anterior mediastinotomi, torakotomi, sternotomi gibi girişimler lezyonun yerleşim yerine ve hastanın klinik durumuna göre tercih edilebilmektedir.

Minimal invaziv karakteri, mediastinal lenf nodu tanısında yüksek özgüllük ve duyarlılığı olan EBUS-TBİA, kullanım alanı gün geçtikçe genişleyen bir tanı aracı olarak rutin uygulamamızda yer almaktadır. Endoskopik ultrasonografi (EUS) cihazı eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) işlemi de mediastinal patolojilerin tanı sürecinde kullanılmaktadır. Eberhardt ve arkadaşlarının 139 küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı olan hastayı içeren çalışmalarında toplam 619 lenf nodu örneklenmiştir. 390 adet lenf nodu örnekleme EBUS-TBİA ile, 229 lenf nodu örnekleme EUS-İİAB ile gerçekleştirilmiştir. EBUS-TBİA'nın duyarlılığı %89, EUS-İİAB'nın duyarlılığı %92 olarak saptanmıştır. İki işlemin beraber duyarlılığı %96, negatif prediktif değeri ise %95 olarak hesaplanmıştır (21).

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu uygulaması sırasında örnekleme yapabildiğimiz lenf nodlarını sıralayacak olursak, supraklavikuler bölge, vasküler yapılara komşuluğu nedeniyle prevasküler lenf nodu dışındaki süperior mediastinal lenf nodlarının tamamı, subkarinal lenf nodu, bilateral hilar, interlober ve lobar lenf nodlarından bahsederiz. Aortik lenf nodları (5 ve 6 numaralı) işlem esnasında görüntülenebilirler, ancak majör damar yapılarına komşulukları nedeniyle örnek alınması mümkün olmamaktadır (1,12). Tablo 2'de bahsi geçen lenf nodlarının, IASLC lenf nodu haritasındaki klinik sınıflandırılması ve BT görüntüsündeki önemli anatomik yapılara göre lokalizasyonuna ait bilgiler derlenmiştir (12).

Tablo-2: Lenf nodlarının klinik sınıflandırılması ve anatomik lokalizasyonları (12).

1R/1L	Üstte krikoid kartilaj, altta bilateral klavikula ve orta hatta manubrium ile sınırlanmaktadır.
2R/2L	2R: Üst sınır klavikula, alt sınır trakeanın brakiosefalik ven tarafından çaprazlandığı alanın alt yüzüdür.
	2L: Üstte klavikula, altta aort kavsi ile sınırlı alandır.
3a, 3p	3a: Üst sınır klavikula, alt sınır karina bölgesidir. Sol ana karotis arter ve subklavyen arterin önünde yerleşmektedir.
	3p: Trakea arka yüzünde, üstte klavikula, altta karina bulunmaktadır.
4R/4L	4R: Üstte brakiosefalik venin trakeayı çaprazladığı alan, altta azigos veni ile sınırlıdır.
	4L: İnen aorta ile pulmoner trunkus arasında, üstte aort kavsi, altta pulmoner arter ile sınırlı alandır.
5	Aort ve pulmoner arter arasında kalan, ligamentum arteriosumun dış komşuluğundaki alandır.
6	İnen aorta ve aort kavsi dış yüzünde ve önünde bulunur.
7	Karinanın altından başlayarak, sağda intermedier bronşun başladığı noktaya, solda sekonder karinaya kadar uzanan bölgeyi temsil etmektedir.
8	Özofagus duvarına yakın, subkarinal lenf nodlarının altında, alt sınır sağ tarafta intermedier bronşun alt sınırı, sol taraftaysa sol ana bronşun alt sınırı tarafından oluşturulur.
9	Pulmoner ligament boyunca lokalizedir. Üst sınır inferior pulmoner ven, alt sınır ise diyafragma tarafından oluşturulur.
10R/10L	10R: Sağ ana bronş çevresinde, üstte azigos veni, altta sağ üst lobun başlangıcı ile sınırlanmaktadır.
	10L: Sol ana bronş çevresindeki, üstte karinanın altı, altta ise üst lob ve alt lob ayırım noktası tarafından sınırlanan alandır.
11R/11L	11Rs: Sağ üst lob bronşu ile intermedier bronş arasında yer almaktadır.
	11Ri: İntermedier bronşun dış yüzünde, sağ orta lobun dışında yer alır, önünde sol atrium ve sağ pulmoner ven bulunmaktadır.
	11L: İkincil karinanın solunda, alt lob ile üst lob bronşu arasında bulunmaktadır.
12R/12L	İki taraflı lobar bronşa bitişik alanda yerleşmiş lenf nodlarıdır.

8.3. ENDOBRONŞİYAL ULTRASON REHBERLİĞİNDE TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASPIRASYONU'NUN ETKİNLİĞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yeni gelişen hakkında yapılan çalışmaların her geçen gün derinleştiğini gözlediğimiz EBUS-TBİA'nın tanı değerine etkisi olan, pozitif prediktif, negatif prediktif, duyarlılık, özgüllük değerlerini ve doğruluk oranlarını arttıracak bazı faktörlerden bahsedilmektedir. Çalışmamızda kayıt altına aldığımız verilerin analizi ve ulaştığımız sonuçların literatür ile karşılaştırılması ile klinik yaklaşımımıza katkıda bulunabilecek faktörlerin varlığı sorgulanmaktadır.

Yaygın olan yaklaşım BT görüntülemesinde lenf nodu boyutu 1 santimetre üzerinde olan lenf nodlarının örneklenmesi yönündedir. Gözlenebilen submuzokal veya peribronşiyal tümör kanıtı varlığında TBİA'nın tanısal doğruluğunun arttığı belirtilmektedir (16). PET-BT görüntülemesindeki reaktif madde tulumu içinse 2-2,5 sınır değer olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda özellikle bu iki faktör adına malignite olasılığını arttıracak sınır bir değerden bahsedilip bahsedilemeyeceği sorgulanmaktadır. Marchand ve arkadaşları, 284 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında EBUS-TBİA'nın tanı sürecine katkısı ile lenf nodu büyüklüğü, SUDmax arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. SUDmax<4 olan hastalarda EBUS-TBİA'nın malignite için sensitivitesini %33, SUDmax>4 olan hastalarda ise %78,6 olarak tespit etmişlerdir. Lenf nodu boyutu içinse, üç grup belirlemişlerdir (1. grup: <10mm, 2.grup: <20mm 3.grup: >20mm). 10mm'den küçük nodüllerde sensitivite %92,3, 20mm üzerindeki daha büyük nodüllerde ise sensitivitenin %94,8'e yükseldiğini saptamışlardır. Üç grup arasında tanı doğruluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (22).

Kullanılan iğnenin boyutunun, işlemi uygulayan cerrahın deneyiminin işlemin tanısal değerine etkisi, sorgulanan diğer faktörlerdir. Ultrasonografik görüntüleme şansı sağlaması ile konvansiyonel TBİA'dan farklı olarak EBUS-TBİA'nın uygulayıcının deneyimine bağımlı olmadığını vurgulayan çalışmalar mevcuttur (23). Yarmus ve arkadaşlarının çok merkezli retrospektif çalışmalarında toplam EBUS-TBİA uygulanan 1235 hasta değerlendirilmiştir. 21 G ve 22 G aspirasyon iğnelerinin karşılaştırıldığı çalışmada, örnek yeterliliği ve tanı verimi açısından iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ROSE varlığında 21 G aspirasyon iğnesiyle her prosedürde lenf noduna uygulanan işlem sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (24).

Örneklenen lenf nodunun konumu, tek bir lenf noduna uygulanan aspirasyon miktarı, ‘hasta başı hızlı değerlendirme’ varlığı gibi faktörlerin etkisi çeşitli araştırmacılar tarafından değerlendirilen diğer faktörlerdir. Lee ve arkadaşlarının 102 KHDAK tanılı hastayı içeren prospektif çalışmalarında, her lenf nodundan yapılan 3 biyopsi ile %100 yeterlilik, %95 sensitivite değerlerine ulaşılmıştır. Yeterlilik ve sensitivite değerleri 4. biyopsiden sonra artmamıştır (25). Garwood ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada her lenf noduna 5 kez biyopsi yaptıklarında tanıya ulaşma oranlarını %80’ e ulaştığını 7 ve üzerindeki biyopsilerde ise anlamlı bir farklılık gözlenmediği sonucuna ulaşmışlardır (26).

Hasta başı hızlı değerlendirme eşliğinde yapılan incelemelerin EBUS-TBİA işlemine olan katkısı birçok araştırmacı tarafından sorgulanmıştır. EBUS-TBİA ile elde edilen materyalin değerlendirilmesinde, hazırlanmasında, triajında ROSE'nin yönlendirici etkisi ve hasta yönetimine katkısı çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. İşlemin süresine, sedasyon ihtiyacına, uygulanan aspirasyon miktarına, komplikasyon gelişmesine ve maliyete olan etkisi sorgulanmıştır. Collins ve arkadaşlarının ROSE varlığının işlem üzerindeki etkisini inceledikleri 680 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında, ROSE eşliğinde EBUS-TBİA uygulanan hastalarda biyopsi miktarında, işlem sırasında kullanılan lam miktarında ve işlem süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır (27).

9. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde 2016 - 2021 yılları arasında, 5 yıllık bir dönem içerisinde EBUS-TBİA uygulanan olguları içermektedir. Çalışmaya başlamadan önce Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurul onayı alınmıştır (Onay Numarası: HNEAH-KAEK 2021/KK/277). Bu çalışmada Helsinki bildirgesi prensiplerine bağlı kalmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastaların yazılı aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır. Bu çalışmanın herhangi bir ticari kurumla ilgisi bulunmamaktadır. Tezi yazanın, tez danışmanının ve tez yazım sürecine katkısı olan şahısların yapılan çalışma üzerinde herhangi bir çıkar amacı bulunmamaktadır.

9.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTALAR

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'ne Nisan 2016–Şubat 2021 tarihleri arasında başvuran, tarafımızca EBUS-TBİA uygulanması amacıyla preoperatif hazırlıkları tamamlanan 205 olgu tespit edildi. Hastaların demografik, klinik ve tedavi verileri retrospektif olarak toplandı. Hastaların görüntüleme tetkikleri ve patolojik tetkik sonuçlarına ulaşıldı. İşlem öncesi ve sonrası tedavilerinin takibiyle ilgili veriler kayıt altına alındı.

4 hasta lenf nodlarının çok küçük olması ve vasküler yapıların işleme engel olması, 1 hasta entübasyon güçlüğü sebebiyle işlem yapılamaması, 1 hasta dış merkezde opere edilmesi nedeniyle verilerine ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya Nisan 2016–Şubat 2021 tarihleri arasında kliniğimizde EBUS-TBİA uygulanan, 20-81 yaş arası, toplam 199 hasta dahil edildi.

Olgular; yaş, cinsiyet, lezyon boyutu, lenf nodu büyüklüğü, PET-BT maksimum standardize uptake değeri, örneklenen istasyonlar, örnekleme sayısı, eşzamanlı patolojik inceleme varlığı, komplikasyon gelişmesi, mortalite varlığı,

patoloji sonuçları ile değerlendirildi. Şekil-7 ve 8'de her işlem için doldurulan, kayıt altına aldığımız verileri içeren olgu rapor formu görülmektedir.

TARİH: 28.09.2021 VERSİYON:1

ENDOBRONŞİYAL ULTRASON REHBERLİĞİNDE
TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASPIRASYONU
DEĞERLENDİRME FORMU

Hastanın Adı Soyadı:

Protokol Numarası:

TC Kimlik Numarası:

Cinsiyet:

Yaşı:

İşlem Tarihi:

İşlem Süresi:

Örneklenen Toplam İstasyon Sayısı:

2R/L, 4R/L, 7, 10R/L, 11R/L Örnekleme:

Kitleden Örnekleme:

2R/2L, 4R/L, 7, 10R/L, 11R/L İşlem sayısı:

Toplam İşlem Sayısı:

Eşzamanlı Patolojik İnceleme Var/Yok:

2R/L, 4R/L, 7, 10R/L, 11R/L EBUS Patoloji Sonucu:

Kitleden Patoloji Sonucu:

2R/L, 4R/L, 5, 7 İnvaziv Örnekleme Sonucu:

İnvaziv Tanısal Örnekleme Metodu:

Şekil-7: Örnek olgu rapor formu-1.

En Büyük Lenf Nodu İstasyon Büyüklüğü:

En Büyük Lenf Nodu İstasyon SUD Tutulumu:

Primer Hastalık:

Materyal Yeterlilik:

EBUS İşlemi Esnasında Patoloji Kesin Tanı:

EBUS Patoloji Sonucu:

EBUS Öncesi Patoloji Tanı:

EBUS Öncesi PET-CT Tetkiki Var/Yok:

PET(+) Tutulan Lenf Nodu:

EBUS Öncesi/Eşzamanlı Fiberoptik Bronkoskopi uygulaması:

Hücre Bloğu Var/Yok:

Hücre Bloğu Tanı:

İşlem Esnası Yayma ile Tanı:

Hücre Bloğu + Yayma Tanı:

EBUS Sonrası Radikal Cerrahi İşlem Var/Yok:

Radikal Cerrahi İşlem Sonrası Patoloji Sonucu:

2R, 4R/L, 5, 6, 7, 8, 9, 10R/L, 11R Radikal Cerrahi İşlem Sonrası Örnekleme Sonucu:

Komplikasyon:

Mortalite:

Anestezi Metodu:

Not: Bu form Göğüs Cerrahisi tarafından doldurulup kaşelenecektir.

2

Şekil-8: Örnek olgu rapor formu-2.

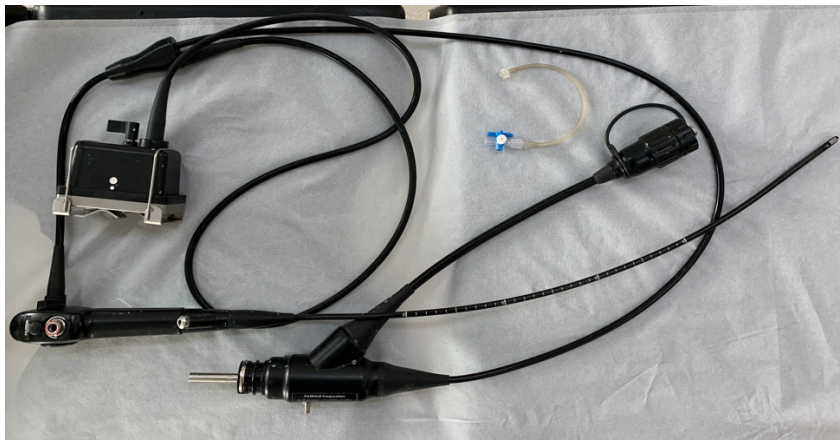
9.2. HASTA HAZIRLIĞI

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu, kliniğimizde anestezi eşliğinde ameliyathane koşullarında uygulanan bir tanı aracıdır. Tüm hastalar işlem öncesi anestezi polikliniği tarafından hemogram, geniş biyokimya, koagülasyon, HBV, HCV ve HIV için yapılan ELISA testi, sedimantasyon, burun kültürü sonuçları ve posteroanterior akciğer grafisi ile değerlendirildi, işlem için anestezi onayı alındı. Ek patolojileri olan hastalar diğer branşlarla ilgili konsültasyonları tamamlanıp tedavileri düzenlendikten sonra tekrar değerlendirildi, uygun görülen hastalara işlem uygulandı.

Zor entübasyon olarak değerlendirilen üç hastanın işlemi, anestezi doktorları tarafından laringeal maske uygulanması sonrası genel anestezi altında gerçekleştirildi. Diğer tüm hastalar işlem sırasında anestezi uzman doktorları tarafından uyutuldu ve entübe edildi.

9.3. GİRİŞİM

Merkezimizde tüm EBUS-TBİA işlemleri için renkli doppler tarama özelliği olan ultrasonik bronkoskop (FUJIFILM EB-530US) kullanıldı (Şekil-9). EBUS cihazımız, video işlemci (FUJIFILM VP-3500HD), ışık kaynağı (XL-4450) ve ultrasonik işlemciden (FUJIFILM SU-1) oluşmaktadır.



Şekil-9: Ultrasonik bronkoskop.

Bir adet lineer skop özelliği olan ultrasonik bronkoskop entübasyon tüpü içerisinde ilerletilerek örnekleme işlemi gerçekleştirildi. Şekil-9'da kliniğimizde kullanılan ultrasonik endoskop görölmektedir. EBUS-TBİA işleminin bronkoskopik, ultrasonografik ve biyopsi basamakları göğüs cerrahisi uzman doktorları tarafından, asistan doktorların yardımı eşliğinde uygulandı. Kliniğimizde kullanılan EBUS cihazı Şekil-10'da görölmektedir.



Şekil-10: Endobronşiyal ultrasonografi cihazı, monitör, ışık kaynağı, klavye ve ultrasonik işlemci.

Entübasyon tüpü içerisinde geçilerek hedef bölgeye ulaşıldıktan sonra bronkoskopun çalışma kanalından 22 gauge iğne (SonoTipTopGain GUB-45-18-022 ve EchoTipUltra ECHO-HD-22-EBUS-0) ilerletildi. Görüntüden kontrol edilerek iğne kılıfının kanaldan çıkış uzunluğuna karar verildi. Ultrason görüntüsündeki lenf nodu boyutuna göre iğne uzunluğu ayarlandı. İğne hedef bölgeye saplandı, tel ileri geri hareket ettirilip, lenf nodu içerisindeki konumu kontrol edildikten sonra tel dışarı çıkarıldı. Ekran görüntüsünde takip edilerek lenf nodu içerisindeki pozisyonumuz işlem boyunca kontrol edildi, aspirasyon girişimi uygulandı. Lenf noduna yapılan her girişim, iğnenin en az 20 defa ileri geri hareket ettirilmesiyle gerçekleştirildi. Şekil-11'de kliniğimizde kullanılan EBUS biyopsi iğnesi görülmektedir.



Şekil-11: 22 G endobronşiyal biyopsi iğnesi, şırıngası ve bronkoskop çalışma kanalı girişine uygun iğne kilit aparatı.

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu sırasında patoloji uzman doktoru da sıklıkla işlem odasının yakınında bulundu. Çoğunlukla hasta başı hızlı değerlendirme (ROSE) eşliğinde işlem gerçekleştirildi. Pandemi sürecinde EBUS-TBİA işlemleri ROSE olmadan uygulandı, örnekler bizim tarafımızdan hazırlanıp, patoloji laboratuvarına gönderildi.

Hücre bloğu için %10 formalin içeren hazır kaplar ve kendimizin hazırladığı içerisinde formalin bulunan kaplar kullanıldı. Sitoloji örnekleri için iğnede bulunan materyal lam üzerine sıçratıldı, ikinci bir lam ile yayma gerçekleştirildi. Her iki lam yayma yapılan yüzeyleri birbirine değmeyecek şekilde alkol içeren kaba yerleştirildi. Şekil-12'de uygulama sırasında kullandığımız materyaller görülmektedir.



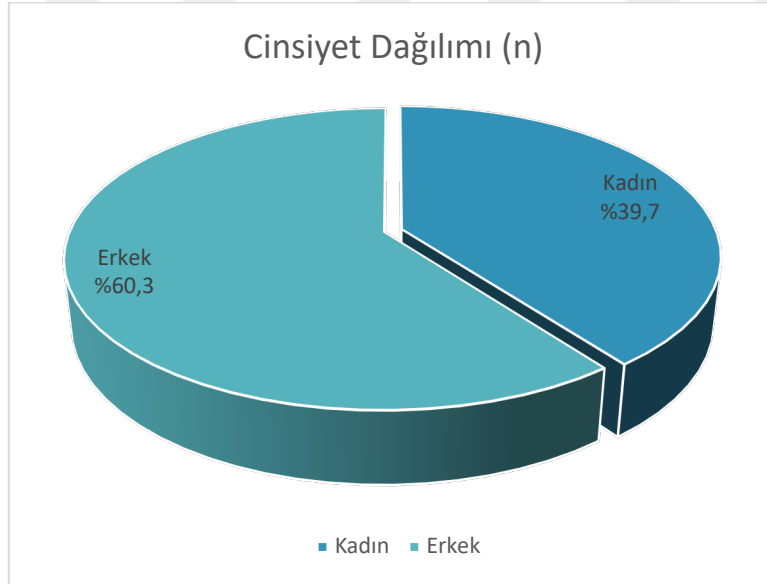
Şekil-12: Örneklerin patoloji laboratuvarına yönlendirilmesinde kullandığımız materyaller.

9.4. İSTATİKSEL İNCELEME YÖNTEMLERİ

Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktarılarak tamamlandı. Kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) verildi. Gruplar arasındaki farklılıklarının incelenmesinde bağımsız örneklem t testinden, kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise Pearson Ki Kare testinden yararlanıldı. Risk gruplarının belirlenmesi için cut off değerleri ROC analizi ile elde edildi. Anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

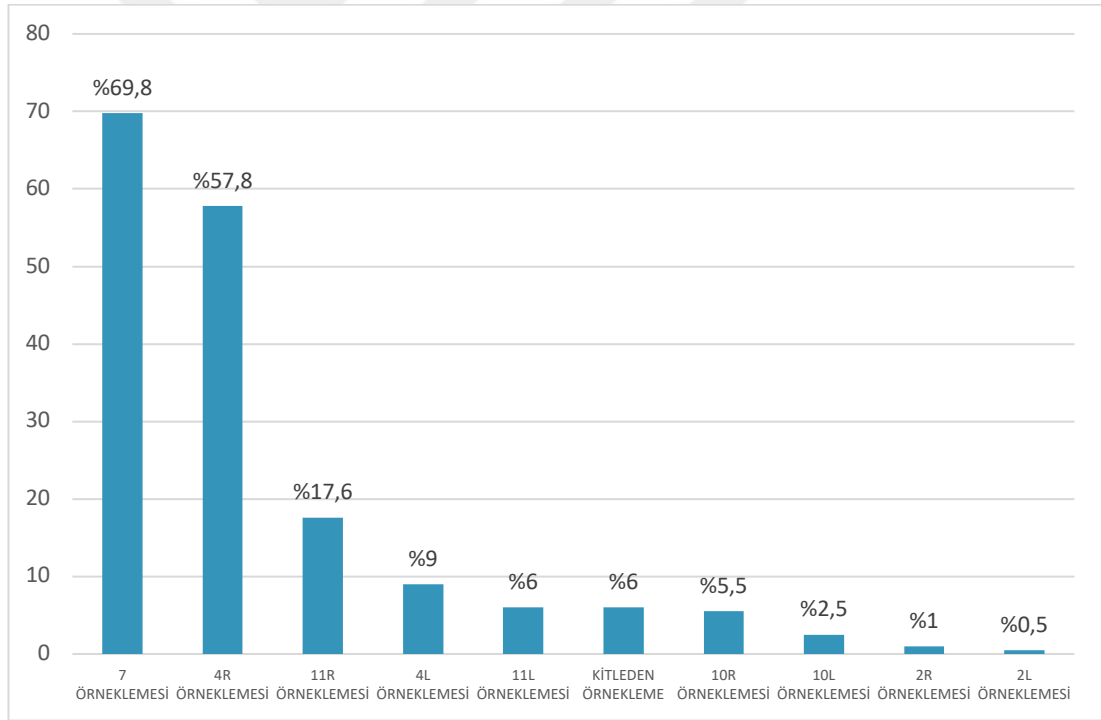
10. BULGULAR

Nisan 2016-Şubat 2021 tarihleri arasında kliniğimizde 205 hastanın EBUS-TBİA uygulanması amacıyla preoperatif hazırlılarının yapıldığı tespit edildi. Dahil etme kriterlerini karşılayan toplam 199 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen 199 hastanın %39,7'si (n=79) kadın, %60,3'ü (n=120) erkektir (Şekil-13). Yaş ortalaması $58,47 \pm 13,22$ olarak saptandı. Bir işlemin en az 20 dakika, en fazla 120 dakika sürdüğü, ortalama işlem süresi ise $58,07 \pm 20,63$ dakika olarak saptandı.

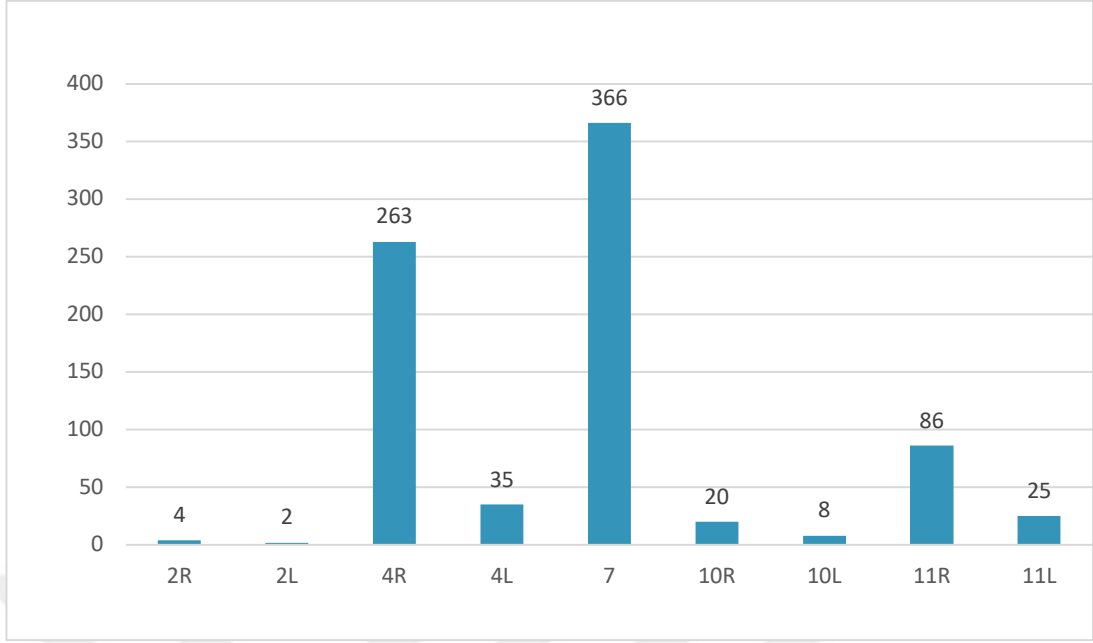


Şekil-13: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.

Toplam 338 adet lenf nodu örneklendi. Örneklenen lenf nodu ortalaması $1,81 \pm 0,87$ olarak saptandı. 12 hastada hem kitle hem de lenf nodu örnekleme yapıldı. 5 hastada ise sadece kitleden örnekleme yapıldı. En sık örnekleme yapılan istasyonların 7 (139 adet) ve 4R (115 adet) numaralı lenf nodu istasyonları olduğu saptandı. EBUS-TBİA uygulamalarımızda 2R (2 adet), 2L (1 adet), 4L (18 adet), 10R (11 adet), 10L (5 adet), 11R (35 adet; 29 adet 11Rs ve 6 adet 11Ri), 11L (12 adet) numaralı lenf nodlarından örnekleme yaptığımız raporlandı (Şekil-14). Toplam biyopsi miktarı 809, ortalama biyopsi miktarı $4,20 \pm 1,89$ olarak saptandı. Şekil-15'te biyopsi miktarı dağılımı gösterilmektedir. Direk kitleden yapılan biyopsi miktarı 27'dir. Tek istasyondan en fazla 7 kez biyopsi yapıldığı, bir hastada en fazla toplam 10 kez biyopsi işlemi uygulandığı saptandı.

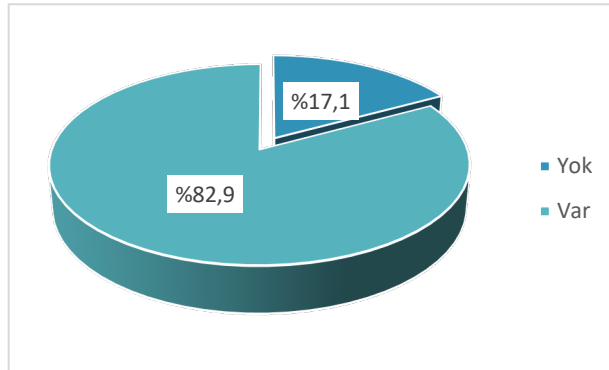


Şekil-14: Örneklenen lenf nodu istasyonlarının hasta sayısına göre yüzde olarak oranı.



Şekil-15: Biyopsi miktarı dağılımı (n).

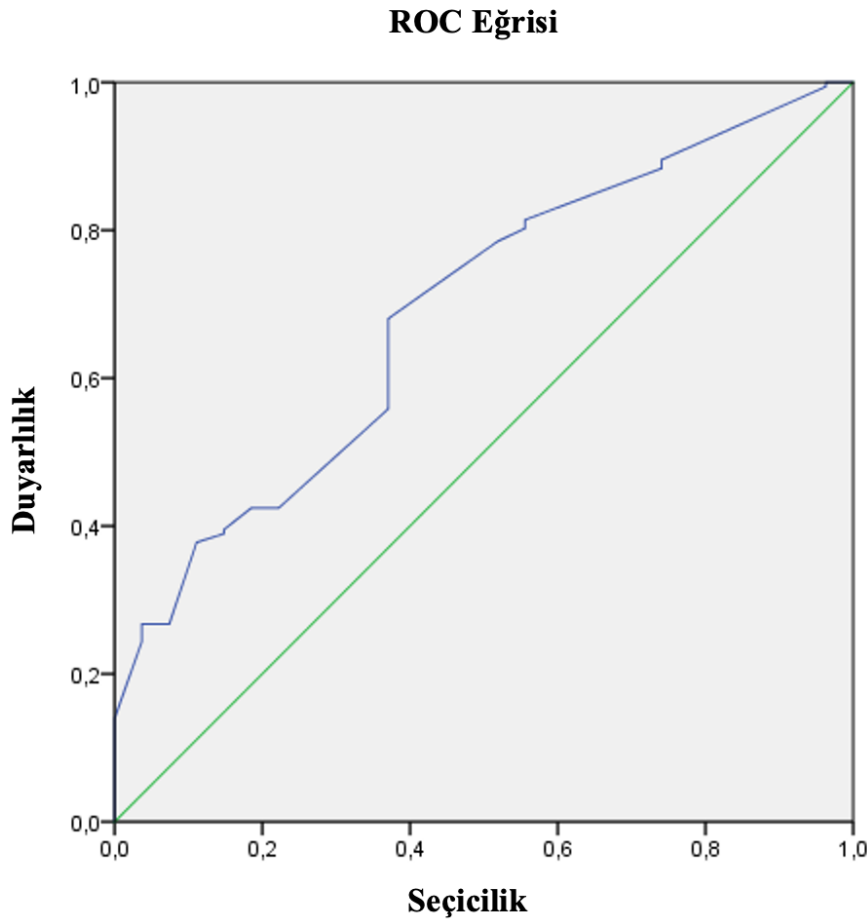
Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu uygulanan 165 hastaya işlem öncesinde PET-BT çekildiği, 34 hastanın işlem öncesine ait PET-BT'si olmadığı saptandı (Şekil-16). İşlem öncesi patolojik tanısı olan 82 hasta (%41,2), patolojik tanısı olmayan 117 hasta (%58,8) saptandı. Patolojik tanısı olan hastaların hepsinin malign hastalığı mevcuttu. İşlem öncesi fiberoptik bronkoskopi (FOB) uygulanmış hasta sayısı 97'dir (%48,7). EBUS-TBİA işlemi sırasında FOB uygulanan hasta sayısı ise 38'dir (%19,1).



Şekil-16: PET-BT çekilmesine ait yüzde olarak grafik.

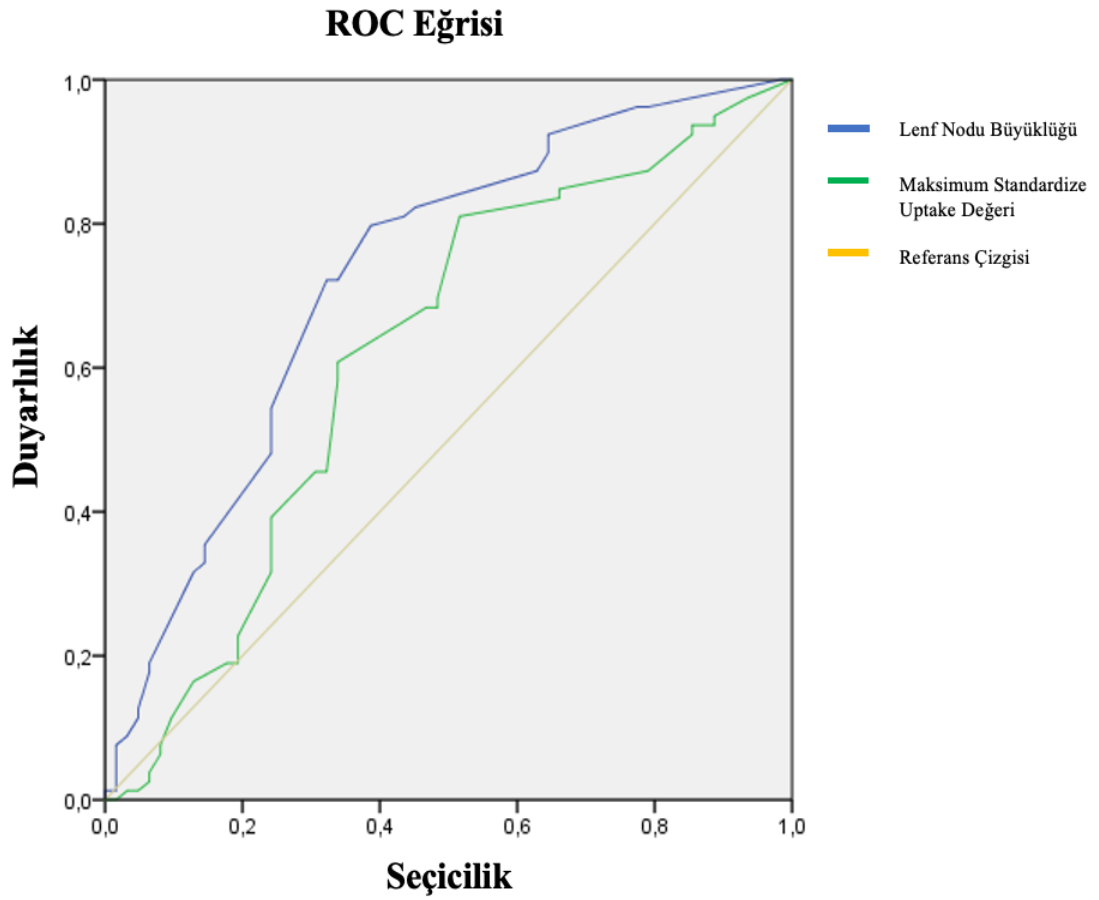
Hastaların PET-BT'lerindeki SUDmax ve BT görüntülemesindeki lenf nodu büyüklükleri değerlendirildi. Ortalama lenf nodu büyüklüğü $21,43 \pm 10,47$ milimetre, ortalama lenf nodu FDG (florodeoksiglukoz) tutulumu (SUDmax) ise $9,40 \pm 5,32$ olarak saptandı.

Maksimum standardize uptake değeri ve lenf nodu büyüklüğü ile malignite ilişkisinin sorgulandığı çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı sınır değerlere ulaşıldı. Şekil-17'de görüldüğü gibi uygulanan ROC (Receiver operating characteristic) analizi sonucu patolojik tanıya ulaşmada lenf nodu büyüklüğü için kesim noktası 15,5 milimetre olarak tespit edildi (0,680-duyarlılık ve 0,630-seçicilik, AUC (ROC eğrisi altında kalan alan)-0,689, $p=0,002$).



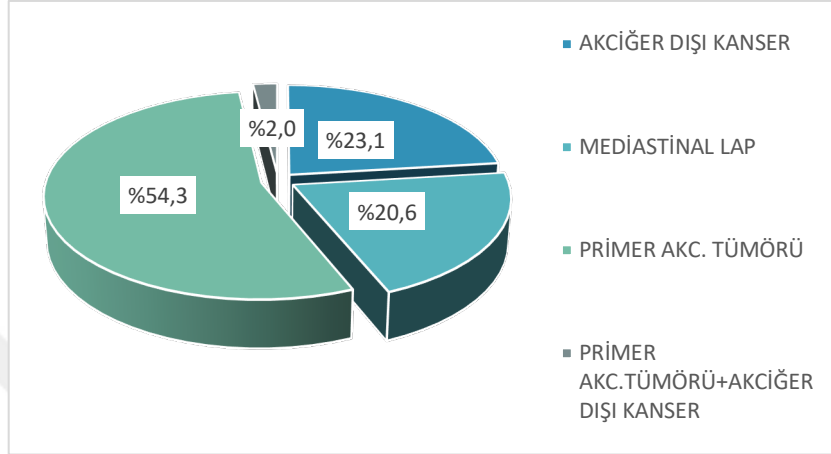
Şekil-17: Patolojik tanıya ulaşmada lenf nodu büyüklüğünün etkisi.

Şekil-18'de görüldüğü gibi uygulanan ROC analizi ile EBUS-TBİA patoloji sonucu olan olgularda malignite riskinin arttığı lenf nodu büyüklüğü için kesim noktası 19,5 milimetre (0,722-duyarlılık ve 0,677-seçicilik, AUC-0,727, $p<0,001$), lenf nodu SUDmax içinse kesim noktası 7,26 (0,696-duyarlılık ve 0,516-seçicilik, AUC-0,623, $p=0,012$) olarak tespit edildi. Bu değerlerin üzerine çıkılması durumunda hastalarda istatistiksel olarak anlamlı malignite riski olduğu saptandı.



Şekil-18: Lenf nodu büyüklüğü ve maksimum standardize uptake değeri ile malignite ilişkisi

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu uygulanan hastaların 108'i primer akciğer tümörü, 46'sı akciğer dışı organ kanseri, 41 tanesi mediastinal lenfadenopati, 4'ü hem primer akciğer tümörü hem akciğer dışı organ kanseri tanılarına sahipti (Şekil-19).



Şekil-19: Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu uygulanan hastaların işlem öncesi tanısına ait yüzde olarak grafik.

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu uygulamalarının 187 tanesi eşzamanlı patoloji inceleme rehberliğinde yapıldı. 12 hastanın işlemi patolog eşliğinde yapılmadı. İşlem süresi, eş zamanlı patolojik inceleme rehberliğinde yapılan uygulamalarda, eş zamanlı patolojik inceleme olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,004$). İstatistiksel değerlendirme Tablo-3'te gösterilmektedir.

Tablo-3: Eşzamanlı patolojik incelemenin (ROSE) işlem süresine etkisi.

	Eş zamanlı patolojik inceleme				P Değeri
	Yok		Var		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Süre (dakika)	41,67	11,35	59,12	20,67	0,004

Eşzamanlı patolojik inceleme varlığında uygulanan biyopsi miktarı ile patolojik olmadan uygulanan biyopsi miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,216$). Tablo-4'te istatistiksel değerlendirme verilmektedir.

Tablo-4: Eşzamanlı patolojik inceleme varlığının işlem sayısı üzerine etkisi.

EŞZAMANLI PATOLOJİK İNCELEME		N	Ortalama	Standart Deviasyon	P Değeri
Toplam Biyopsi Sayısı	Yok	12	4,83	1,64	0,216
	Var	187	4,14	1,89	

Eşzamanlı patolojik inceleme varlığının EBUS-TBİA işlemi sonucu elde edilen patolojik kesin tanı üzerindeki etkisi sorgulandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,212$). Tablo-5'te istatistiksel değerlendirme gösterilmektedir.

Tablo-5: Eşzamanlı patolojik inceleme varlığının patolojik kesin tanı üzerine etkisi.

			Eşzamanlı Patolojik İnceleme		Total	P Değeri
			Yok	Var		
EBUS-TBİA Kesin Tanı	Yok	N	3	24	27	0,212
		%	%25,0	%12,8	%13,6	
	Var	N	9	163	172	
		%	%75,0	%87,2	%86,4	
Total		N	12	187	199	
		%	%100,0	%100,0	%100,0	

İşlem süresi, örneklenen toplam istasyon sayısı, toplam biyopsi miktarı ile EBUS-TBİA sonrası patolojik kesin tanı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo-6: "Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu patolojik kesin tanı" ile süre, örneklenen toplam istasyon sayısı, toplam biyopsi miktarı arasındaki istatistiksel ilişki.

EBUS-TBİA Patolojik Kesin Tanı		N	Ortalama	Standart Deviasyon	P Değeri
Süre (Dakika)	Negatif	27	52,78	17,23	0,153
	Pozitif	172	58,90	21,04	
Örneklenen Toplam İstasyon Sayısı	Negatif	27	1,70	0,82	0,584
	Pozitif	172	1,80	0,88	
Toplam Biyopsi Miktarı	Negatif	27	3,74	1,72	0,191
	Pozitif	172	4,25	1,90	

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu esnasında, 37 hastaya benign, 48 hastaya malign hastalık tanısı konuldu. 114 hastaya işlem sırasında tanı konamadı. Hücre bloğu yapıldıktan sonra nihai EBUS–TBİA patoloji raporlarında 91 hastaya benign, 81 hastaya malign hastalık tanısı kondu. 27 hastaya tanı konamadı. Malign hastalık tanısı konulan hastaların 14 tanesi küçük hücreli akciğer kanseri, 17 tanesi akciğer dışı organ metastazı, 50 tanesi de küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak raporlandı. Direk kitleden örnekleme yapılan 12 hastanın 6'sı malign, 4 tanesi benign hastalık tanısı aldı. 2 hastanın örnekleri tanı için yeterli bulunmadı. 22 hastanın patoloji sonucu sarkoidoz ile uyumlu olarak raporlandı. Diğer tanı yöntemleri ile işlem öncesi tanı konamamış EBUS-TBİA ile tanı konan olgu sayısı 43'tür.

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu esnasında patolog tarafından materyal yeterlilik raporu verilmeyen hastaların %75,7'sinin, patoloji birimine gönderilen örneklerin değerlendirilmesi sonrası patolojik tanısı konabildi. Materyal yeterlilik raporu verilen 96 hastanın %97,9'unun patolojik tanısı belirlendi.

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu sırasında patolog tarafından materyal yeterlilik raporu verilen 96 hastanın 58 tanesine (%60,4) malign, 36 tanesine (%37,5) benign hastalık tanısı kondu. 2 hastanın tanısı saptanamadı. Materyal yeterlilik raporu verilen hastalar arasında malign patoloji sonucu miktarı, benign patoloji sonucu miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazladır ($p<0,001$).

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu esnasında patolog tarafından tanı konulabilen 85, tanı konulamayan 114 hasta mevcuttu. İşlem esnasında patolog tarafından benign ve malign olarak belirtilen tanımlar, işlem sonrası patoloji raporları ile analiz edildi. EBUS işlemi esnasında patolojik kesin tanının benign-malign hastalık tanısında seçiciliği 0,939, duyarlılığı 0,900 olarak saptandı. Tablo-7'de EBUS patoloji sonucunu da içeren tanı durumuna göre hasta dağılımı gösterilmektedir. İşlem esnasında patolojik kesin tanısı olmayan 114 hastanın 68'ine (%59,6) hücre bloğu ile tanı konulabildi. İşlem esnasında patolojik kesin tanı ve hücre bloğu ile tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo-7: "Endobronşiyal ultrasonografi işlemi esnasında patoloji kesin tanı" ve "Endobronşiyal ultrasonografi patoloji sonucu" benign-malign patoloji tanısı açısından hasta dağılımını gösteren tablo.

			EBUS Patoloji Sonucu			Total
			BENİGN	MALİGN	TANI YOK	
EBUS İşlemi Esnasında Patoloji Kesin tanı	BENİGN	N	31	5	1	37
		% EBUS İşlemi Esnasında Patoloji Kesin Tanı içinde	%83,8	%13,5	%2,7	%100,0
		% EBUS Patoloji Sonucu içinde	%34,1	%6,2	%3,7	%18,6
	MALİGN	N	2	45	1	48
		% EBUS İşlemi Esnasında Patoloji Kesin Tanı içinde	%4,2	%93,8	%2,1	%100,0
		% EBUS Patoloji Sonucu içinde	%2,2	%55,6	%3,7	%24,1
	YOK	N	58	31	25	114
		% EBUS İşlemi Esnasında Patoloji Kesin Tanı içinde	%50,9	%27,2	%21,9	%100,0
		% EBUS Patoloji Sonucu içinde	%63,7	%38,3	%92,6	%57,3
Total		N	91	81	27	199
		% EBUS İşlemi Esnasında Patoloji Kesin Tanı içinde	%45,7	%40,7	%13,6	%100,0

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu sonrası küratif cerrahi işlem uygulanan 16 hasta saptandı. Bu hastalardan 11 tanesinde (%73,3) EBUS-TBİA ile malignite negatifliği gösterilmesini takiben küratif cerrahi işlem uygulandı. 5 hastada (%26,4) EBUS-TBİA ile patolojik tanıya ulaşamadı. EBUS-TBİA ile tanı konamayan hastalardan 1 tanesine ek invaziv örnekleme olarak mediastinoskopi uygulandı, sonucun malignite açısından negatif gelmesi sonrasında küratif cerrahi işlem uygulandı.

Küratif cerrahi işlem uygulanan hastaların 14'ünün EBUS-TBİA öncesi tanısı primer akciğer kanseridir. 1 hasta kolon adenokarsinomu tanısıyla işleme alındı, sonucun malignite negatif çıkması üzerine akciğerdeki kitlesel lezyona yönelik kama rezeksiyon uygulandı. 1 hastaya nazofarenks kanseri tanısıyla işlem sonucu malignite negatif olarak belirtildikten sonra maksilla rezeksiyonu uygulandı.

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu sonrasında 13 hastaya ek invaziv tanı yöntemleri uygulandı. Tablo-8'de tanı yöntemlerinin hasta dağılımı görülmektedir. EBUS-TBİA ile tanı konamayan mediastinoskopi uygulanan 2 hastada malignite negatif, 2 hastada ise malignite pozitif tanıya ulaşıldı. 7 hastanın malignite negatif tanısına ileri invaziv tetkiklerle de ulaşıldı. EBUS-TBİA ile malignite negatif olduğu belirtilen bir hastada mediastinoskopi uygulandı ve malignite pozitif tanı raporlandı. EBUS-TBİA sonucu malignite pozitif tanı alan 1 hastada mediastinoskopi uygulandı, malignite pozitif saptandı.

Tablo-8: İnvaziv tanı yöntemleri dağılımı (n).

Mediastinoskopi	11
Mediastinotomi	1
VATS ile biyopsi	1

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu, 195 hastada endotrakeal entübasyon sonrası entübasyon tüpü içerisinden uygulandı. 4 hasta laringeal maske ile entübe edildikten sonra işlem gerçekleştirildi. 13 hastada balon aspirasyonu, işlem sırasında kontrol altına alınan kanama ve solunum yetmezliği gibi minör komplikasyonlar görüldü. Tablo-9'da oluşan komplikasyonlar görülmektedir. 1 hasta işlem sonrası servise alındı, servis takipleri sırasında 2.gün komorbid nedenlerle mortalite görüldü. 1 hastada küratif cerrahi işlem uygulandıktan sonra operasyon sonrası 2. gün mortalite görüldü. Komplikasyon gelişmesiyle; işlem süresi, örneklenen toplam istasyon sayısı ve toplam işlem sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo-10).

Tablo-9: Komplikasyonlar.

Kanama	5 hastada aspirasyon ile 1 hastada adrenalinle müdahale edilerek durdu.
Geç ekstübasyon	4 hastada gözlendi (2 hastanın solunum rezervi düşüktü).
Solunum yetmezliği	1 hastada işlem sonuna doğru desatürasyon gözlendi.
Pulmoner artere girilmesi	1 hastada kanama olmadı. 1 hastada kanama spontan durdu.
EBUS balon aspirasyonu	1 hastada gözlendi.

Tablo-10: Komplikasyon durumu ile süre, örneklenen toplam istasyon sayısı, toplam biyopsi miktarı arasındaki istatistiksel ilişki.

	Komplikasyon Durumu				P Değeri
	Yok		Var		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Süre (dakika)	57,74	20,63	62,69	20,88	0,404
Örneklenen Toplam İstasyon Sayısı	1,80	0,88	1,69	0,75	0,679
Toplam Biyopsi Miktarı	4,17	1,89	4,38	1,76	0,687

11. TARTIŞMA

Akciğerin benign ve malign hastalıklarının, mediasteni ilgilendiren hastalıkların tanısında kullanılan minimal invaziv bir işlem olan EBUS-TBİA'nın tanısal değerinde, incelenen lenf nodu büyüklüğü, lenf nodlarının PET-BT görüntülemesindeki FDG tutulum miktarı gibi faktörlerin etkisinin olup olmadığını belirlemek çalışmamızın primer sonlanım noktasıydı. Çalışmamızda malignite riski ile lenf nodu boyutu ve lenf nodu FDG tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Malignite riskini arttıracak istatistiksel olarak anlamlı sınır bir değerden bahsedilebileceği saptandı.

Çalışmamızın sekonder sonlanım noktası olarak, işlem sırasında kayıt altına alınan veriler ışığında eşzamanlı patolojik varlığı, örneklenen lenf nodu sayısı, biyopsi miktarı gibi faktörlerin doğru tanıya ulaşılmasına etkisi sorgulandı. Hastanın anestezi altında geçirdiği süre ve komplikasyon gelişmesi üzerine etkisi olabilecek faktörler analiz edildi.

En sık örnek alınan lenf nodlarının 7 (n=139) ve 4R (n=115) numaralı lenf nodları olduğu, ortalama $1,81 \pm 0,87$ istasyondan örnek alındığı tespit edildi. Çağlayan ve arkadaşlarının 72 hastayı içeren çalışmalarında, tek lenf nodu istasyonundan örnekleme yapıldığında sensitivite %72,7 olarak saptanmıştır. Çoklu istasyondan örnekleme yapıldığında ise sensitivitenin %85,3'e yükseldiği belirtilmiştir (28).

Liberman ve arkadaşlarının 166 KHDAK şüphesi olan hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada, endosonografik mediastinal evreleme ile cerrahi evreleme karşılaştırılmıştır. Tüm hastalara tek prosedür sırasında EBUS, EUS ve cerrahi örnekleme uygulanmıştır. EBUS, EUS, kombine EBUS/EUS ve cerrahi evreleme sırasında örneklenen ortalama lenf nodu istasyon sayısı sırasıyla 2,2, 1,7, 3,9, 3,1 olarak saptanmıştır. Sensitivite, negatif prediktif değer, tanı doğruluğu sırasıyla EBUS için %72, %88, %91; EUS için %62, %85, %88; kombine EBUS/EUS içinse %91, %96, %97 olarak saptanmıştır. Cerrahi evreleme bulguları negatif olan 24 hastada endosonografinin N2/N3/M1 hastalık tespit ettiği, ek %14 hastada gereksiz torakotomiye önlediği saptanmıştır. Kombine EBUS/EUS prosedürünün KHDAK hastalarında cerrahi evrelemenin yerine geçebileceği, cerrahi tekniklerle

ulaşılamayacak lenf nodları ve metastazlara ulaşabilme gücüyle cerrahi evrelemeyi geliştireceği vurgulanmıştır (29).

Graham ve arkadaşları, torakotomi yapılan akciğer kanseri hastalarının intratorasik evrelemesinde, sistematik lenf nodu diseksiyonunun kabul görmüş önemine rağmen, birçok cerrah tarafından rutin olarak uygulanmadığını vurgulamışlardır. Klinik evresi cT1-3 N0-1 olan, KHDAK tanılı 227 hastayı içeren çalışmalarında, her hastada ortalama 7 adet N1 ve N2 lenf nodu incelenmiştir. 46 hastada N2 hastalık saptamıştır. Çalışmalarının sonucunda, KHDAK doğru evrelemesinde sistemik lenf nodu diseksiyonunun rutin olarak yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (30).

Tümör lokalizasyonunun akciğer kanserinin lenfatik drenajı ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda sorgulanmıştır. Eckardt ve arkadaşları, 2004-2014 yılları arasında KHDAK nedeniyle opere olan 5,577 hastayı içeren çalışmalarında operasyon sırasında uygulanan mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile 612 hastada (534 hastaya preoperatif invaziv evreleme uygulanmıştır.) şüphelenilmeyen N2 hastalık tespit etmişlerdir. Bu hastaların 193'ünde subkarinal lenf noduna metastaz saptanmıştır. Analizlerinin sonucunda tümör lokalizasyonundan bağımsız tüm KHDAK hastalarında subkarinal lenf nodu diseksiyonu yapılmasını önermişlerdir (31). Tümör lokalizasyonundan etkilenmeden sistemik lenf nodu diseksiyonu gerekliliğini vurgulayan birçok çalışma olduğu gibi, lob spesifik sistemik lenf nodu diseksiyonunun yeterli olacağını savunan yazarlar da mevcuttur (32-34).

İnvaziv mediastinal örnekleme metotları ile kaç adet lenf nodu istasyonunun incelenmesi gerektiği konusunda uluslararası kabul görmüş bir öneri yoktur. Ülkelere ve kliniklere göre değişen yaklaşımlar mevcuttur. ESTS (European Society of Thoracic Surgeons) çalışma grubunun oluşturduğu kılavuzda her zaman sağ ve sol alt paratrakeal, subkarinal lenf nodlarının sistematik kontrolü ve biyopsisi önerilmektedir. Görülebiliyorsa üst paratrakeal lenf nodlarının örneklenmesi ve biyopsi alınması gerekliliği vurgulanmaktadır (36).

Akciğer kanseri hastalarında uygun tedavi yönteminin seçimi ancak doğru bir evreleme sonrasında mümkündür. Literatür taramalarımız sonucunda aktarılan tüm çalışmaların gayesi doğru ve akılcı evreleme adına örneklenmesi gereken lenf nodu istasyonlarının belirlenebilmesidir. Çok merkezli ve geniş araştırmalarla ortak kabul görebilecek yetkin bir yaklaşım belirlenmeye çalışılmıştır. Örneklenen lenf nodu sayısı arttıkça sensitivite, negatif prediktif değer ve tanı doğruluğunun arttığı görülmektedir. EBUS-TBİA işlemlerimizde örneklenen lenf nodu istasyon çeşitliliğinin ve sayısının artırılması gerekmektedir. Özellikle KHDAK tanısı ya da şüphesi olan hastalarda, ESTS kılavuzunda bahsedilen bir adet ipsilateral, bir adet kontralateral, bir adet subkarinal olmak üzere minimum 3 adet lenf nodu bölgesinin kontrolünün ve biyopsisinin gerçekleştirilmesi amaçlanmalıdır.

Hellwig ve arkadaşları akciğer kanseri evrelemesinde genellikle SUDmax için kullanılan sınır değer 2,5 olduğunu belirtmişler, bu tercihi kendi çalışmalarıyla da analiz etmek istemişlerdir. 95 hastadan oluşan retrospektif çalışmalarında, en yüksek tanı doğruluğu için eşik SUDmax'ı 4,5 olarak saptamışlardır. Fakat bu yüksek eşik değer yüksek yanlış negatif tanı oranlarını artırdığını vurgulamışlardır. Yanlış pozitif ve yanlış negatif tanı konan toplam hasta sayısını minimize ettiği için eşik değer olarak SUDmax'ın 2,5 olarak belirlenmesini makul bulduklarını belirtmişlerdir (37).

Bryant ve arkadaşlarının prospektif çalışması, PET-BT çekilmiş, mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulanmış, 397 KHDAK tanılı hastayı içermektedir. Tüm N2 istasyonlarını tek tek SUDmax ve patoloji sonuçları ile değerlendirmişlerdir. 143 hastada N2 pozitifliği saptamışlardır. SUDmax eşik değeri için geleneksel olarak kullanılan 2,5 değeri yerine 5,3'ü eşik olarak kabul ettiklerinde tüm N2 istasyonlarında PET-BT'nin tanı doğruluğunun en az %92'e yükseldiğini saptamışlardır. 8 ve 9 numaralı lenf nodları dışındaki tüm istasyonlarda benign ve malign lenf nodlarının FDG tutulumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. Literatürden farklı bir değer olarak, çalışmamızda malignite riskinin SUDmax 7,26 üzerindeyken istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı sonucuna ulaşıldı. Bryant ve arkadaşları ayrıca sık N2 pozitifliği saptanan lenf nodlarının 4R ve 7 numaralı lenf nodları olduğunu belirtmişlerdir (38). Benzer bir şekilde çalışmamızda en çok 4R ve 7 numaralı lenf nodlarından örnekleme yapıldığı, malignite tanısına ulaşıldığı

görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda PET-BT'de yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara sebep olabilecek patolojiler açısından cerrahın dikkatli olması gerektiği vurgulanmıştır. Histoplazmozis gibi mantar enfeksiyonları, pnömoni, hamartom, apse oluşumları; yanlış pozitiflik nedenleri olarak belirtilmiştir. Almanya'da silikozisin yanlış pozitifliğe neden olabilmesi gibi yerel faktörlere dikkat çekmişlerdir. Çalışmamızda ise sarkoidoz ve tüberküloz yanlış pozitiflik nedenleri olarak öne çıkmaktadır. Bronkoalveolar karsinom, karsinoid tümör gibi düşük FDG tutulumu olan tümörler de yanlış negatiflik sebepleri olarak öne çıkmaktadır (38-41).

Wang ve arkadaşları, 298 akciğer kanseri, 90 reaktif lenf nodu tanısı almış hastayı içeren retrospektif çalışmalarında, EBUS-TBİA işlemi sırasında ulaştıkları lenf nodu görüntülerini incelemişler, metastatik ve reaktif lenf nodu ayırında kullanabilecekleri prediktif faktörlere ulaşmaya çalışmışlardır. Malign lenf nodunu öngörmek için belirledikleri sınır değer, lenf nodu kısa aksı için 14,2 santimetre, uzun aksı içinse 16,7 santimetredir. Bu değerlerin üzerine çıkıldığında en yüksek sensitivite ve spesifiteye ulaştıklarını belirtmişlerdir (42). Çalışmamızda ise EBUS-TBİA'nın duyarlılık ve seçiciliğinin, lenf nodu büyüklüğü 15,5 milimetre üzerindeyken istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı. Malignite riskinin ise, lenf nodu büyüklüğü 19,5 milimetre üzerindeyken istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı sonucuna ulaşıldı.

Hastanın tanı ve tedavi sürecinde güvenilir sınır değerlerin kullanılması ile doğru tanı yöntemi seçiminde yetkinliğimiz artacaktır, hasta vakit kaybetmeden uygun tedaviye yönlendirilecektir. Çalışmamızı oluşturan hasta sayısının artırılması ve hasta takibi sırasında yaşanan veri kayıplarının azaltılması daha doğru, bilimsel olarak kıyaslanabilir verilere ulaşılmasını sağlayacaktır. Farklı çalışmalarda vurgulanan ve düzenlenmeye çalışılan bir konu da ulaşılan sınır SUDmax ve lenf nodu büyüklüğünü diğer kliniklerce de kullanılabilecek standart bir değer haline getirebilmektir. Farklı PET-BT uygulamalarının %15%-%20 oranında SUDmax değişimine sebep olduğu vurgulanmaktadır (22). Optimum ve doğru sonuçlara ulaşmak için PET-BT merkezlerinin uygulamaları nedeniyle oluşacak farklılıkları en aza indirmek amacıyla ortak bir yaklaşım belirlemek gerekmektedir.

Kliniğimizde EBUS-TBİA işlemi ROSE eşliğinde uygulanmaktadır. Pandemi süreciyle beraber patolog olmadan işlemin gerçekleştirildiği sadece 12 olgu mevcuttur. Literatür incelendiğinde ROSE'nin faydası ve gerekliliği üzerine farklı yaklaşımlar olduğu görülmektedir. Eş zamanlı patolojik inceleme, bir anlamda 'intraoperatif konsültasyon' olarak tanımlanan ROSE ile tanısal olmayan örneklemelerin ve işlem sayısının azaldığını, işlem süresinin kısaldığını vurgulayan merkezler mevcuttur. Azalan işlem süresi ve işlem miktarıyla birlikte komplikasyonların da azaldığı belirtilmektedir (43,44). ROSE'nin ek prosedürlere ihtiyacı ve çalışılan sitoloji lamalarını azalttığı, bu sebeple de maliyeti düşürdüğü vurgulanmaktadır. ROSE'nin ek yardımcı çalışmalar için yeterli örnek alınabilmesine, örneklerin uygun triajına katkısı nedeniyle zaman ve maliyet kazancı sağlandığı belirtilmektedir (45). Patoloji desteği ve yönlendirmesi ile alınan materyallerin yeterliliği artacak, materyallerin hazırlanıp değerlendirilmesi aşamasında dikkat edilmesi gereken hususlar optimize edilecektir (43-47). Alınan materyallerin uygun testler için ayrıştırılması adına parçalara ilk elde edildikleri an itibarıyla uygun yaklaşımda ROSE'nin üstünlüğü vurgulanmaktadır (48).

Wahidi ve arkadaşlarının meta-analizleri ile ulaştıkları sonuçlar, çalışmamızda elde edilen bilgilerle benzerlik göstermektedir. ROSE'nin ek prosedürleri azalttığını vurgulamalarına rağmen, aspirasyon sayısı, işlem süresi, tanısal katkı, komplikasyon miktarı açısından ROSE ile yapılan işlemlerle ROSE olmadan uygulanan işlemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (49). Layfield ve arkadaşları tarafından, ROSE işleminin tecrübeli bir patolog tarafından uygulanması gerekliliği, işlem esnasında preparatların tekrarlayan boyama ve yeniden çalışılma ihtiyacı nedeniyle işlem süresinin uzaması, ROSE'nin sınırlayıcı unsurları olarak belirtilmektedir (50). Çalışmamızda ROSE'nin işlem süresini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzattığı, ROSE ile gerçekleştirilen EBUS-TBİA işlemlerindeki biyopsi ve komplikasyon miktarı ile patolog olmadan yapılan işlemlerdeki biyopsi ve komplikasyon miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. ROSE varlığının patolojik kesin tanı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşıldı.

İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşabilmiş olursa da patoloji uzman doktorları olmadan işlem yapılan hasta sayısı sadece 12'dir. Bu durumun sonuçlara olası etkisini azaltmak için sayıca birbirine yakın iki grubun kıyaslanması daha uygun olacaktır. Kendi kliniğimiz ve tek bir patoloji kliniğini içeren bir çalışma olması, araştırmamızın sınırlılığını oluşturmaktadır. Kliniğimizde daha çok akciğer kanseri ve mediyastinal lezyonu olan hastalarının takibi ve tedavisi uygulanmaktadır. Göğüs hastalıklarının takip ve tedavisinde olan benign akciğer hastalıklarının veya lenfoma gibi malignitelerin tanı sürecinde EBUS-TBİA'nın giderek artan bir önemi vardır. Hasta kitlemiz, beraber çalıştığımız patoloji kliniğinin imkanları, tanı sürecinde kullanılabilecek kaynakları ve ihtiyaç duyulabilecek materyalleri etkilemektedir. Lenfoproliferatif hastalık ön tanısıyla EBUS-TBİA uygulanacak hastalardan elde edilen örnekten, akım sitometri için taze materyal ayrılması çeşitli kliniklerce kullanılan bir tanı yöntemidir. Taze örneklerin formalin-fikse edilmiş örneklerle göre daha çok DNA içerdiğini belirten çalışmalar mevcuttur (51). Deneyimli patoloji uzmanları tarafından işlem sırasında hazırlanan materyaller ileri tetkiklerin en iyi yetkinlikte gerçekleştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Benign-malign hastalık tanısında, işlem esnasında patolojik kesin tanının duyarlılığı 0,9, seçiciliği 0,939 olarak saptandı. EBUS-TBİA uygulaması esnasında patolog tarafından materyal yeterlilik raporu verilen hastalarda malign hastalık tanısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. İşlem sırasında patoloji uzmanının tanısı cerrahların hasta yönetimi ile ilgili alacakları kararı etkileyecektir. Ek invaziv örnekleme gerekliliği, EBUS-TBİA işleminin tekrarlanması, hastanın onkolojik tedaviye yönlendirilmesi gibi kararlar ile hastaya vakit kazandırılacak ve hastanın sağkalımına etkide bulunulacaktır.

İşlem esnasında patolojik kesin tanısı olmayan 114 hastanın 68'ine (%59,6) hücre bloğu ile tanı konulabildi. Hücre bloğunun değerini gösteren bu oran, eşzamanlı patoloji desteği olmadığı zamanlarda, alınan örnekleri patoloji laboratuvarına ulaştırma aşamasında, optimum yönetimi sağlamak adına sürecin tekrar sorgulanmasını sağladı. Patoloji uzman meslektaşlarımızla kurduğumuz olumlu iletişim ve bilgi paylaşımı materyallerin triajının en yetkin haliyle gerçekleştirilmesine yardımcı olacaktır.

Çalışmamızda, tanısal materyal elde edebilmek için lenf düğümünden veya tümöral bir oluşumdan kaç kez biyopsi yapılması gerektiği sorgulandı. Heijden ve arkadaşları, meta-analizleri sonucunda tanıya ulaşmada optimal performans için her lenf nodundan en az 3 biyopsi yapılmasını önermişlerdir (52). Çalışmamızda istatistiksel analiz sonucunda anlamlı bir sınır değere ulaşamadı. Ortalama biyopsi miktarı $4,20 \pm 1,89$ olarak saptandı. Hastaların %86,4'ünde tanıya ulaşıldı. Örneklenen toplam istasyon sayısı, toplam biyopsi miktarı ve işlem süresi ile komplikasyon gelişmesi ve patolojik kesin tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Daha öncesinde uygulanan tanısal işlemlerle tanı konamayan, EBUS-TBİA ile direk kitleden örnekleme yapılan hastaların dört tanesi benign, altı tanesi malign hastalık olarak raporlandı. EBUS-TBİA'nın kullanım alanı çeşitliliği adına yüz güldürücü sonuçlardır.

Hasta grubumuz geriye dönük olarak tarandı. Bazı hastaların ek invaziv tanı yöntemlerine, küratif cerrahi işlemlere yönlendirilmesi ve sonrasındaki takipleri sırasında veri kaybı yaşandığı gözlemlendi. Küratif cerrahi işlem sırasında sistemik lenf nodu diseksiyonu uygulanacak hastalarda gerek cerrahi tedavi gerekse preoperatif tanı sürecinde, örnekleme yapılan lenf nodlarını standardize etmek gibi konularda bilimsel tavra ve araştırmalara katkısı olacak bir yaklaşım geliştirilmelidir.

12. SONUÇLAR

Mediastinal lenf nodları aracılığıyla veya direk mediasten patolojisi oluşturarak kendini gösteren birçok hastalıktan bahsetmek mümkündür. Bu çalışmamızla EBUS-TBİA işlemi sırasında hangi faktörlere dikkat edilirse hastalık sürecinin daha hızlı ve doğru bir şekilde yönetileceği sorgulanmıştır. İşlem sırasında hangi faktörlerin hasta yararına olacağını tespit ederek uygulama pratiğimizi düzenlemek ve geliştirmek amaçlanmıştır.

Ulaştığımız sınır lenf nodu büyüklüğünü ve SUDmax'ı aşan, hastaya ait değerler, malignite riskinin yüksek olduğunun düşünülmesini sağlayacaktır. Bu değerler, klinik bulgularla da uyumlu malignite şüphesi olan hastalarda mediastinoskopi uygulama kararı alınmasını destekleyecektir. Lenf nodu büyüklüğü ve SUDmax'ı, sınır değer altındaki hastalarda ise ek invaziv tanı yöntemi uygulaması atlanıp doğrudan cerrahi rezeksiyon aşamasına geçilmesi yönünde karar verilebilecektir.

Kliniğimizin patoloji anabilim dalıyla olumlu iletişimi nedeniyle çoğu işlem ROSE ile gerçekleştirilmiştir. İçinde bulunduğumuz koşullar göz önünde bulundurulduğunda patolog eşliğinde uygulanamayacak işlemler olacaktır. Alınan materyallerin doğru koşullarda saklanması ve transferi için patoloji anabilim dalıyla etkin bir diyalog içerisinde olunmalıdır.

Akciğerin benign ve malign hastalıklarının tanı ve evrelemesinde EBUS-TBİA'nın tanı sürecine katkısı olabilecek faktörler elimizdeki tüm veriler kullanılarak analiz edildi. Hasta takiplerindeki aksamalar ve veri kayıpları nedeniyle pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer gibi EBUS-TBİA'nın tanı değerini gösterecek istatistiksel bilgilere ulaşamadı. Daha geniş hasta grubuyla, prospektif olarak düzenlenmiş çalışmalar bu eksiklikleri giderecektir.

Endobronşiyal ultrason rehberliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu, minimal invaziv karakteri, ciddi komplikasyonlara yol açmaması, hasta toparlanma süresinin kısalığı, gereksiz torakotomi gibi mortalite ve morbiditesi daha yüksek olan cerrahi girişimlerin önüne geçmesi nedeniyle klinik kullanımda giderek yaygınlaşacaktır.

13. KAYNAKLAR

1. Çetinkaya E, Kamiloğlu E. Endobronşiyal ultrasonografi. Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, Göğüs Cerrahisi, Cilt 1., 2. baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi 2013.
2. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Version 7. 2015. NCCN.org.
3. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, 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 2013;143(5 Suppl): e211S–e250S.
4. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 2003; 348:2500–2507.
5. Hürter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. Thorax 1992;47(7):565–567.
6. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;142(6):1393–1400.
7. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, et al. Diagnosis of mediastinal adenopathy real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. J Thorac Oncol 2008; 3:577–582.
8. Cornwell LD, Bakaeen FG, Lan CK, et al. Endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration biopsy for preoperative nodal staging of lung cancer in a veteran population. JAMA Surg 2013;148(11):1024–1029.
9. Dong X, Qiu X, Liu Q, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Ann Thorac Surg 2013;96(4):1502–1507.

10. Basil Nasir, Moishe Liberman. Ultrasound and endoscopic bronchoscopic ultrasound in the evaluation of the lungs, mediastinum and pleura. In Shields' General Thoracic Surgery, Volume One, 8th Edition 2019.
11. Liberman M, Hanna N, Duranceau A, et al. Endobronchial ultrasonography added to endoscopic ultrasonography improves staging in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;96(1):232–236.
12. Shah P. MD FRCP, Atlas of Flexible Bronchoscopy, First published in Great Britain in 2012.
13. Wang KP. Transbronchial needle aspiration and percutaneous needle aspiration for staging and diagnosis of lung cancer. *Clin Chest Med* 1995; 16: 535–552.
14. Mehta AC, Curtis PS, Scalzitti ML, et al. The high price of bronchoscopy. Maintenance and repair of the flexible fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1990; 98: 448–454.
15. Matot I, Kramer MR. Sedation in outpatient flexible bronchoscopy. Alfentanil-propofol versus meperidine-midazolam. *J Bronchol* 1999; 6:74–77.
16. Harzheim D, Herth FJF. Bronchoscopic evaluation of the lungs, and T tracheobronchial tree. In Shields' General Thoracic Surgery, Volume One, 8th Edition 2019.
17. Carter BW, Tomiyama N, Bhora F, et al. A modern definition of mediastinal compartments. *J Thorac Oncol* 2014; 9: S97–S101.
18. Shields TW. Lymphatics of the Lungs. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, ed. *General Thoracic Surgery*, vol 1, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, Walters Kluwer Business 2009: 87-101.
19. Shields TW. The mediastinum, its compartments and the mediastinal lymph nodes. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, ed. *General Thoracic Surgery*, vol 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, Walters Kluwer Business 2009: 2055-8.

20. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):568–577.
21. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest*. 2010 Oct;138(4):790-4.
22. Marchand C, Medford ARL. Relationship between endobronchial ultrasound-guided (EBUS)-transbronchial needle aspiration utility and computed tomography staging, node size at EBUS, and positron emission tomography scan node standard uptake values: a retrospective analysis. *Thorac Cancer*. 2017 Jul;8(4):285-290.
23. Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS, et al. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1441–1445.
24. Yarmus LB, Akulian J, Lechtzin N, et al. American College of Chest Physicians Quality Improvement Registry, Education, and Evaluation (AQuIRE) Participants: Comparison of 21-gauge and 22-gauge aspiration needle in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: results of the American College of Chest Physicians Quality Improvement Registry, Education, and Evaluation Registry. *Chest* 2013;143: 1036–1043.
25. Lee HS, Lee GK, Lee HS, et al. Real- time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest* 2008; 134:368–374.
26. Garwood S, Judson MA, Silvestri G, et al. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2007; 132:1298–304.
27. Collins BT, Chen AC, Wang JF, et al. Improved laboratory resource utilization and patient care with the use of rapid on-site evaluation for endobronchial ultrasound fine-needle aspiration biopsy. *Cancer Cytopathol* 2013; 121:544–551.

28. Çağlayan B, Salepçi B, Fidan A, et al. Sensitivity of convex probe endobronchial sonographically guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of granulomatous mediastinal lymphadenitis. *J Ultrasound Med* 2011; 30:1683–9.
29. Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, et al. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. *CHEST* 2014; 146(2):389- 397.
30. Graham ANJ, Chan KJM, Pastorino U, et al. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non–small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999, 117(2), 246–251.
31. Eckardt J, Jakobsen E, Licht PB. Subcarinal lymph nodes should be dissected in all lobectomies for non-small cell lung cancer-regardless of primary tumor location. *Ann Thorac Surg*. 2017 Apr;103(4):1121-1125.
32. Riquet M, Rivera C, Pricopi C, et al. Is the lymphatic drainage of lung cancer lobe-specific? A surgical appraisal. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Mar;47(3):543-9.
33. Liang RB, Yang J, Zeng TS, et al. Incidence and distribution of lobe-specific mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer: data from 4511 resected cases. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(11): 3300-3307.
34. Riquet M. Anatomic basis of lymphatic spread from carcinoma of the lung to the mediastinum: surgical and prognostic implications. *Surg Radiol Anat*. 1993;15(4):271-7.
35. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. (1998). Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 116(6), 949–953.
36. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:1–8.

37. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, et al. 18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense? *J Nucl Med*. 2007 Nov; 48(11): 1761-6.
38. Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. 2006; 82(3), 0–1020.
39. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, Ojha B. Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006 Aug;82(2):417-22; discussion 422-3.
40. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, et al. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:231– 6.
41. Shingyoji M, Nakajima T, Yoshino M, et al. Endobronchial ultrasonography for positron emission tomography and computed tomography-negative lymph node staging in non- small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1762–7.
42. Wang L, Wu W, Hu Y, et al. Sonographic features of endobronchial ultrasonography predict intrathoracic lymph node metastasis in lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 1203–9.
43. Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing lung cancer: a randomized study. *Respiration* 2013; 85: 486-492.
44. Eapen GA, Shah AM, Lei X, et al; American College of Chest Physicians Quality Improvement Registry, Education. Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: results of the AQUIRE registry. *Chest*. 2013;143(4):1044–1053.

45. Jain D, Allen TC, Aisner DL, et al. Rapid on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirations for the diagnosis of lung cancer: a perspective from members of the pulmonary pathology society. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Feb;142(2):253-262.
46. Trisolini R, Cancellieri A, Tinelli C, et al. Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates in the diagnosis of hilar and mediastinal adenopathy: a randomized trial. *Chest* 2011; 139:395-401.
47. Yarmus L, Van der Kloot T, Lechtzin N, et al. A randomized prospective trial of the utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirate specimens. *Journal of Bronchology&Interventional Pulmonology* 2011; 18:121- 7.
48. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th ed.).
49. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, et al. Technical aspects of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(3):816–835.
50. Layfield LJ, Bentz JS, Gopez EV. Immediate on-site interpretation of fine- needle aspiration smears: a cost and compensation analysis. *Cancer*. 2001;93(5): 319–322.
51. Steinfort DP, Conron M, Pasricha SR, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the evaluation of suspected lymphoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2010; 5:804-9.
52. van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, et al; World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology, Task Force on Specimen Guidelines. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration*. 2014;88(6):500–517.