

TC.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERİNDE ENDOSKOPIK GÖRÜLEBİLİR  
LEZYONLARDA BİYOPSİ ÖNCESİ VE SONRASI BRONŞ LAVAJININ  
TANIYA KATKISI**

**DR.NAFİYE YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. MEHMET MERAL**

**UZMANLIK TEZİ**

**ERZURUM - 2012**

**İÇİNDEKİLER**

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>ONAY</b> .....	<b>vi</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>vii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1.Günümüzde Akciğer kanseri istatistikleri</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1.1.İnsidans Hızı</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1.2.Kümülatif İnsidans Hızı</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1.3. Mortalite Hızı</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2. Akciğer kanseri için tanımlayıcı epidemiyolojik özellikler</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2.1. Yaş</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2.2. Cinsiyet</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2.3. Irksal Farklılıklar</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2.4. Sosyoekonomik Durum</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2.5. Histopatoloji</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2.6. Sağkalım Hızları</b> .....	<b>5</b>

<b>2.3. Akciğer kanseri etyolojisi .....</b>	<b>6</b>
<b>2.3.1. Sigara .....</b>	<b>6</b>
<b>2.3.2. Çevresel ve mesleki faktörler .....</b>	<b>7</b>
<b>2.3.3. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları .....</b>	<b>7</b>
<b>2.3.4. Diyet .....</b>	<b>7</b>
<b>2.3.5. Genetik Faktörler .....</b>	<b>7</b>
<b>2.4. Akciğer kanseri patolojisi .....</b>	<b>8</b>
<b>2.4.1. Adenokarsinom .....</b>	<b>9</b>
<b>2.4.2. Skuamöz Hücreli Kanser .....</b>	<b>9</b>
<b>2.4.3. Küçük Hücreli Kanser .....</b>	<b>10</b>
<b>2.4.4. Büyük Hücreli Kanser .....</b>	<b>10</b>
<b>2.4.5. Adenoskuamöz Kanser .....</b>	<b>10</b>
<b>2.5. Akciğer kanseri klinik özellikleri .....</b>	<b>11</b>
<b>2.5.1. Primer tümör ile ilişkili semptomlar .....</b>	<b>12</b>
<b>2.5.1.a. Öksürük .....</b>	<b>12</b>
<b>2.5.1.b. Hemoptizi .....</b>	<b>12</b>
<b>2.5.1.c. Göğüs ağrısı .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5.1.d. Nefes darlığı .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5.2. İntratorasik yayılıma bağlı semptom ve bulgular .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5.2.a. Ses kısıklığı .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5.2.b. Frenik sinir paralizisi .....</b>	<b>14</b>

2.5.2.c. Disfaji .....	14
2.5.2.d. Vena kava superior sendromu(VKSS) .....	14
2.5.2.e. Superior sulkus tümörü(Pancoast tümörü) .....	14
2.5.2.f. Plevral tutulum .....	15
2.5.3. Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular .....	15
2.5.3.a. Karaciğer Metastazı .....	15
2.5.3.b. Santral Sinir Sistemi Metastazları(SSS) .....	15
2.5.3.c. Kemik Metastazı .....	16
2.5.3.d. Adrenal Metastazlar .....	16
2.5.4. Paraneoplastik sendromlar .....	16
2.5.4.a. Endokrin paraneoplastik sendromlar .....	17
2.5.4.b. Hematolojik paraneoplastik sendromlar .....	17
2.5.4.c. Nörolojik paraneoplastik sendromlar .....	17
2.5.4.d. Cilde ait paraneoplastik sendromlar .....	17
2.5.5. Sistemik metastazların değerlendirilmesi .....	17
2.5.5.a. Semptomlar .....	17
2.5.5.b. Bulgular .....	18
2.5.5.c. Laboratuvar testleri .....	18
2.6. Akciğer kanseri radyolojik bulguları .....	18
2.6.1. Evrelemede radyolojik bulgular .....	21
2.6.1.a. Primer kitle .....	21

2.6.1.b. Hiler ve mediastinal lenf bezleri .....	21
2.6.1.c. Mediastinal İnvazyon .....	21
2.6.1.d. Göğüs duvarı invazyonu .....	22
2.6.1.e. Plevral tutulum .....	23
2.6.1.f. Uzak metastazlar .....	23
2.6.2. Diğer görüntüleme yöntemleri .....	23
2.6.2.a. Pozitron Emisyon Tomografisi(PET) .....	24
2.7. Akciğer kanseri laboratuvar testleri .....	24
2.8. Akciğer kanseri tanısı .....	25
2.8.1. Balgam sitolojisi .....	25
2.8.2. Bronkoskopi .....	26
2.8.3. Transtorasik İğne Aspirasyonu / Biyopsisi .....	26
2.8.4. Plevral sıvının değerlendirilmesi .....	27
2.8.5. Kapalı plevra biyopsisi(KPB) .....	28
2.8.6. Torakoskopi .....	28
2.8.7. Metastatik alanlardan biyopsi .....	29
2.9. Bronkoskopi .....	29
2.9.1. Bronkoskopik yöntemler .....	29
2.9.2. Akciğer kanserinde tanı amaçlı bronkoskopi endikasyonları .....	30
3.9.3. Bronkoskopik bulguların sınıflandırılması .....	31
2.9.4. Bronkoskopik mukozal bulgular .....	31

2.9.5. Bronş Biyopsisi .....	33
2.9.6. Bronşiyal Lavaj .....	34
2.9.7. Bronkoalveoler Lavaj(BAL) .....	35
2.9.8. Bronşiyal Fırçalama .....	35
2.9.9. Transbronşiyal Biyopsi(TBB) .....	36
2.9.10. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu .....	36
2.9.11. Santral lezyonlarda bronkoskopik teknikler .....	37
2.9.12. Periferik lezyonlar için bronkoskopik teknikler .....	37
3. MATERYAL VE METHOD .....	39
4. BULGULAR .....	41
5. TARTIŞMA .....	47
6. KAYNAKLAR .....	51

**ONAY**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı başkanlığınca araştırma görevlisi Dr.Nafiye Yılmaz'a 04.05.2009 tarih ve 83 sayılı yazıyla verilen "Akciğer kanserinde endoskopik görülebilir lezyonlarda biyopsi öncesi ve sonrası bronş lavajının tanıya katkısı" adlı tez konusunun incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 15.05.2009 tarih ve 4 nolu oturumunun 186 nolu bölüm kurul kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür . Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 23.07.2009 tarih ve 5 nolu oturumunun 98 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve titiz hekimliği, araştırmacı ve yenilikçi akademisyenliği ile örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Metin GÖRGÜNER'e,

Tez konumun belirlenmesi ve hazırlanması aşamasında her konuda desteğini gördüğüm, eğitim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, azim ve çalışkanlığıyla örnek aldığım değerli hocam Doç Dr. Mehmet MERAL'e,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen, hoşgörülü ve sıcak bir ortamda bizlere çalışma imkanı hazırlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Leyla SAĞLAM, Prof. Dr. Hasan KAYNAR ve Doç. Dr. Metin AKGÜN'e,

Asistanlıklarında ve akademisyenliklerinin ilk yıllarında birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, disiplin ve çalışkan özellikleri ile örnek aldığım Yrd. Doç. Dr. Elif YILMAZEL UÇAR ve Yrd. Doç. Dr. Ömer ARAZ'a

Sıcak ve hoşgörülü bir ortamda birlikte çalışma şansı bulduğum değerli doktor arkadaşlarım; Ali TABARU, Aysel TURAN, Esra EKBİÇ KADIOĞLU, Ravza BAYRAKTAR, Özgür ATLI, Didem PULUR, Nazlı KELERCİOĞLU, Esin SONKAYA, Fikriye ACARBAY ve Deniz ÖZTÜRK'e,

Asistanlığım süresince çalışma arkadaşlığının ötesinde yakınlık ve desteklerini gördüğüm başta sorumlu hemşiremiz Ayşe KABUL olmak üzere diğer tüm hemşireler ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Patoloji kliniğinden değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Sare ŞİPAL'e, rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Radyoloji Anabilim dallarındaki saygıdeğer hocalarım ve değerli doktor arkadaşlarıma,

Manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme

**En içten duygularıyla teşekkür ederim.**

## ÖZET

**Amaç:** Endoskopik olarak endobronşiyal görülebilir lezyonu olan akciğer kanseri ön tanıılı hastalara yapılan fiberoptik bronkoskopi sırasında bronş lavajının diğer bronkoskopik işlemlerin öncesi ve sonrasında yapılmasının tanısal açıdan fark olup olmadığı değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmaya toplam 80 hasta alındı. Bronkoskopi sırasında lezyon tespit edilip, önce bronş lavajı alındı, sonrasında gerekli işlemler (biyopsi, fırçalama, transbronşiyal ince iğne aspirasyonu) uygulandı. Sonrasında tekrar lavaj alınarak işlem sonlandırıldı. Alınan materyaller patolojik olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $60.5 \pm 11.4$  (18- 85) olup, bunların 72'si erkek (%90), 8'i kadın (%10) idi. İşlem öncesi ( bronş lavajı 1) bronş lavajlarının 29'u (%36.3) malign, 51'i (%63.8) benign olarak sonuçlandı. İşlem sonrası ( bronş lavajı 2) bronş lavajlarının ise 33'ü (%41.3) malign, 47'si (%58.8) benign olarak geldi. İşlem öncesi ve işlem sonrası bronş lavajlarının sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi(  $p=0.424$ )

**Sonuç:** Akciğer kanserinde endoskopik görülebilen lezyonlarda bronş lavajının tanıya katkısı tartışmalıdır. Endobronşiyal görülebilir lezyonu olan hastalarda yapılan bronşiyal yıkamanın diğer bronkoskopik işlemlerin öncesi ve sonrasında yapılmasında belirgin fark yoktur. Ancak lezyonun görünümü, yapılan işlemin efektif olması, hastanın kooperasyonu, patolojik materyalin uygun şartlarda incelenmesi gibi birçok faktörün bu konuda etkili olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Endobronşiyal lezyon, bronkoskopi, bronş lavajı

## ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study was to determine if performing bronchial lavage performed during fiberoptic bronchoscopy on patients with endobronchial lesion endoscopically visible lung cancers on before and after other bronchoscopic process has any effect on the diagnostic yield.

**Methods:** This study included 80 patients. After determining endobronchial lesion, first the bronchial lavage was determined and other necessary procedures (biopsy, brushing, trans bronchial fine-needle aspiration) was performed. Then performing lavage the process was finished. Received materials were evaluated pathologically.

**Results:** The average age of patients was  $60.5 \pm 11.4$  (18-85). 72 of them were men (90%) and 8 of them were women (10%). Before process (bronchial lavage 1), 29(36.3%) of bronchial lavages were malign and 51(63.8%) were benign. After process (bronchial lavage 2), 33(41.3%) were malign and 47(58.8%) were benign. Compared to the results of before and after process of bronchial lavages, no statistically significant difference was observed ( $p=0.424$ ).

**Conclusions:** The contribution of bronchial lavage on the diagnose endoscopically visible lung cancer lesions is controversial. Bronchial washings performed on patients with endobronchial visible lesions has no significant difference on before and after the other bronchoscopic procedure. However, it is thought that many factors such as the appearance of the lesion, the effectiveness of the process, the cooperation of patients, the examination of the pathological material under appropriate conditions have an effect in this regard.

**Key Words:** Endobronchial lesion, Bronchoscopy, Bronchial lavage

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil –1:** Lezyonun bronkoskopik lokalizasyonu

**Şekil –2:** İşlem Öncesi ve İşlem Sonrası Lavaj Sonuçlarının Karşılaştırılması

## TABLO LİSTESİ

**Tablo -1:** Hastaların Demografik Özellikleri

**Tablo -2:** Alınan biyopsi sayıları ve oranları

**Tablo -3:** Alınan Materyallerde Patolojik Tanı Elde Etme Oranları

**Tablo -4:** Elde Edilen Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Fleksible bronkoskopi birçok akciğer hastalığında tanı ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Endoskopik olarak görülebilen lezyonu olan akciğer kanseri olan hastalarda fleksible bronkoskopi sitolojik ve histolojik tanıda, intratorasik evrelemede önemli rol oynar. Fleksible bronkoskopi yoluyla yapılan forceps biyopsi, fırçalama ve bronşiyal yıkama sitolojik ve histolojik tanı için kullanılır. Bu işlemlerin kombine edilmesi endoskopik olarak görülebilen lezyonu olan akciğer kanserinin tanı oranlarını %85- 94`e kadar yükseltebilir.

Bronkoskopi sırasında uygulanan işlemler içinde en iyi tanı oranını %71 ile %93 arası değerleri ile forceps biyopsi sağlar. Endoskopik olarak görülebilen lezyonu olan akciğer kanseri olgularında bronşiyal yıkamanın tanı oranı % 32`den %90`a kadar geniş bir aralıkta yer alır. Ancak bu oran forceps biyopsiden çok düşüktür.

Forceps biyopsi ile bronşiyal yıkamanın kombine edilmesi tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalar forceps biyopsinin tek başına yapılmasının ötesinde bronşiyal yıkama yapmanın tanı oranını %4 ile %20 oranında arttırdığını göstermiştir. Bunun aksine başka çalışmalarda ise forceps biyopsiye ek olarak bronşiyal yıkama yapmanın tanıya herhangi bir katkısı olmadığını göstermişlerdir. Bronşiyal yıkama ile ilgili bu tartışmaların ötesinde, bu yöntemin başka açıları ise; optimal volümde salin solüsyonunun verilmesi ve bunun biyopsi ve fırçalama işlemlerine göre zamanlaması henüz tam aydınlatılmamıştır.

Birçok bronkopist yıkama örneklerinin zamanlamasını kendi tercihlerine göre uygulamaktadır. Teorik olarak forceps biyopsi ve fırçalama sonrası yapılan bronşiyal yıkama tanıya daha fazla katkı sağlayabilir. Çünkü bu teknikler daha fazla malign hücrenin yıkama örneğine dökülmesine sebep olabilir. Buna rağmen tüm hastalarda biyopsi ve fırçalama öncesi ve sonrası yapılan bronşiyal yıkama ile ilgili henüz destekleyici bir çalışma yoktur.

Örnekleme ve preperasyon sırasında kullanılan teknik, alınan örnek sayısı, tümör tipi, boyutu, lokalizasyonu, akciğer kanseri tanısında eksfoliyatif sitolojinin duyarlılığını belirleyen faktörlerdir. Seçiciliği etkileyen faktörlerin başında ise klinik öykü yetersizliği, inflamasyon varlığı ve fiksasyon kusurları gelir. Pnömoni ve infarkt yanlı pozitif tanıların en önemli nedenleridir.

Bronşiyal sitoloji, santral tümörlerin tanısında daha etkindir, periferik kitlelerden hücre elde etmek bronkoskopik inceleme ile daha güçtür. Santral yerleşimli tümörlerde tanı oranı %93 iken, periferik yerleşimli tümörlerde %70 civarındadır. Tümör ne kadar büyükse sitolojik materyalde o kadar çok hücre bulunur ve sitolojik tanı mümkün olur. Ancak çok büyük, bronşu tamamen tıkayan ya da büyük oranda nekroza gitmiş tümörlerde de tanı zorluğu yaşanmaktadır. Optimum boyutun 3-6cm olduğu bildirilmektedir. Mukozal yüzeye

uzanan, ekzofitik gelişim gösteren tümörlerin %95`ine tanı vermek mümkün iken, submukozal tümörlerde oran %68`e düşmektedir.

Az diferansiye tümörler gerek nükleer özellikleri, gerekse interselüler bağlarının zayıflatılmış olması ve hücrelerin sitolojik materyale kolayca dökülmesi nedeniyle daha rahatlıkla tanınırlar. Bronşiyal fırçalama ve yıkama, balgam sitolojisinden daha güvenilir sitolojik tanı yöntemleridir. Tümör lokalize edilebilir ve daha küçük tümörler tanınabilir, hücreler daha iyi korunmuş ve çok sayıdadır.

Geniş mukozal bir alanın serum fizyolojik ile yıkanması olarak tanımlanabilecek bronş lavajları, hastadan alınır alınmaz patoloji laboratuvarına ulaştırılmalıdır. Serum fizyolojik içindeki hücreler hızla dejenere olurlar. Patoloji laboratuvarında lavaj materyalinden santrifüj sonrası yayma ya da sitosantrifüj preparatları hazırlanır; preperasyonda sıvı bazlı sitoloji tekniği de kullanılabilir. Filtrasyon da preperasyonda kullanılabilir bir diğer yöntemdir. Lavajın mukoid içeriğinin, mukolitikler kullanılarak uzaklaştırılması ve preparatların sonra hazırlanması daha iyi sonuç vermektedir. Patoloji laboratuvarına hemen ulaştırılmayacak örnekler, buzdolabında +4 derecede bekletilmeli, ancak bu süre uzamamalıdır.

Bu çalışmanın amacı endoskopik olarak görülen lezyonu olan akciğer kanserli hastalarda forceps biyopsi öncesi ve sonrası yapılan bronşiyal yıkamanın tanı oranını karşılaştırmak.

## 2. GENEL BİLGİLER

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser haline gelmiştir [1]. Tüm dünyada kanser olgularının % 12'sinden ve kanser ölümlerinin % 17.8' inden akciğer kanseri sorumludur [2].

### 3.1. GÜNÜMÜZDE AKCİĞER KANSERİ İSTATİSTİKLERİ

**3.1.1. İnsidans Hızı:** Amerika Birleşik Devletleri'nde Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 2005 yılı verilerine göre erkeklerde yeni kanser olgularının % 13'ü, kadınlarda ise %12'si akciğer kanserindedir. Her yıl 92.700 erkek ve 81.770 kadın olmak üzere toplam 174.470 olgu tanı almaktadır. Erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada görülmektedir [3].

**3.1.2. Kümülatif İnsidans Hızı:** Kümülatif insidans hızı, belli bir zaman diliminde, toplumdaki insanların hastalığa yakalanma riskinin ihtimalidir. Akciğer kanseri, kümülatif insidans hızı SEER verilerine göre 65 yaş için hesaplandığında erkeklerde 13`te 1, kadınlarda 18`de 1 ve genelde ise 16`da 1`dir. Bu değerler, 65 yaşında akciğer kanserine yakalanmamış bir kişinin gelecek on yıl içinde kansere yakalanma riskini bildirmektedir [4].

**3.1.3. Mortalite Hızı:** ABD`de kanser ölümleri sıralamasında, akciğer kanseri erkek ve kadınlarda ilk sırada yer almaktadır. Erkeklerde kanser ölümlerinin % 31'i, kadınlarda ise % 26'sı akciğer kanserindedir [5]. Her yıl 90.330 erkek, 72.130 kadın akciğer kanseri nedeniyle yaşamını yitirmektedir.

Dünyada akciğer kanseri insidansı her yıl % 0.5 artış göstermektedir. Görülme hızları açısından ülkeler ve / veya bölgeler arasında 10- 100 kat farklılık görülmektedir. Akciğer kanserli olguların % 69'u, 1980`li yıllarda gelişmiş ülkelerde iken, büyük değişimle günümüzde %49'u gelişmekte olan ülkelerdedir [6]. Dünyada genel olarak bakıldığında erkeklerde akciğer kanserinin yaşa standardize insidans hızı yüzbinde 35.5, kadınlarda yüzbinde 12.1`dir. En yüksek insidans ve mortalitenin olduğu bölgeler Doğu Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya, Yeni Zelanda ve Güney Amerikadır. Çin, Japonya ve Güneydoğu Asya orta derecede yüksek, en düşük hızlar Güney- orta Asya, Güney Amerika, Hindistan, Pakistan ve sahra altı Afrika'dır [6, 7]. Kadınlarda akciğer kanserinin insidans hızlarının dünyadaki dağılımı, erkeklerde seyreden dağılıma benzerdir. Tek istisnai durum, Kuzey Avrupa'dır. Çin`li kadınların sigara içme sıklığındaki düşüklüğe rağmen, insidans hızının (yüzbinde 19) Yeni Zelanda`ya benzer seyretmesi dikkat çekicidir [8].

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000` dir [9]. Sağlık Bakanlığının şimdiye kadar kuşkuyla bakılan verilerine karşılık, 2001 yılında İzmir ölçeğinde ilk defa topluma dayalı gerçek kanser insidans verileri yayınlanmıştır. İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi'nin 1993- 1994 yılları verilerine göre akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde % 38.6`lık oranla en büyük bölümü oluşturmaktadır. Kadınlarda ise % 5.2`lik oranla 7. sıradadır.

2005 yılında Türk Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri çalışma grubunun 'Türkiye'nin akciğer kanseri haritası' isimli projesinin ilk sonuçlarına göre akciğer kanserinin insidans hızı erkeklerde yüzde 75.8, kadınlarda ise 9.58`dir. Yıllık beklenen yeni olgu sayısı 30.239 olarak hesaplanmıştır [10].

Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek ( Akdeniz 41.0/ 100.000, Ege ve İç Anadolu 39.5/ 100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17.7/ 100.00, 11.7/ 100.000) değerlerdedir [9].

### **3.2. AKCİĞER KANSERİ İÇİN TANIMLAYICI EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER**

**3.2.1 Yaş:** Akciğer kanseri yaşla birlikte artmakta, 6.- 7. dekatlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde ( 50 yaş altında % 5-10 dolayında ) sıklığı daha azdır [1-12]. Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır ve adenokanser en sık izlenen kanser tipidir [1]. SEER 2003 yılı verilerine göre erkeklerde akciğer kanseri prevalans değerlerinin % 4.6 `sı 50 yaş altında, % 42.7`si 50-69 yaş grubunda ve % 52.6`sı 70 yaş üzerine iken, kadınlarda ilgili değerler %5.2, % 41 ve % 53.8 `dir [3].

**3.2.2. Cinsiyet:** Dünyanın çeşitli bölgelerinde kadınlarda yaşa göre düzeltilmiş akciğer kanseri insidans değerleri dünyanın tüm bölgelerinde erkeklerden daha düşüktür. Ancak kadınlarda akciğer kanseri gelişimindeki artış dikkat çekicidir. Önce Amerika'da görülen bu artış, şimdilerde Avrupa kıtasında da kendini göstermektedir. Son zamanlarda yapılan olgu-kontrol çalışmaları, günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü göz önünde bulundurulmadığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir [1]. Türk Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri çalışma grubunun 1994-1998 yılları arasında 11.849 olguluk retrospektif hastane temelli çalışmasında olguların % 90.4 `ü erkek, % 9.6`sı kadındır.

Akciğer kanseri mortalitesi kadın ve erkek için farklı eğilimler göstermektedir. Kadın ve erkek arasındaki insidans, mortalite ve yaşam süreleri arasındaki farklılıkları açıklamada

biyolojik maruziyetler, sağlık risklerine temas, hastalık ve sakatlığın deneyimi ve medikal bakım, sağlık hizmetlerine ulaşım da araştırılmalıdır.

**3.2.3. Irksal Farklılıklar:** ABD`de yaşayan Afrika kökenli erkeklerde akciğer kanseri gelişme riski, beyaz erkeklerden % 45 daha yüksek bulunmaktadır [3]. Afrika kökenli erkeklerin daha sıklıkla sigara kullanmasının, katran ve nikotin içeriği daha yoğun sigara kullanmaları ve sigaranın daha derine çekilmesine neden olan mentollü sigaraları çekmelerinin de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Afrika kökenli erkeklerde ayrıca sağkalım süresi de % 13 daha kısadır [14, 15].

**3.2.4. Sosyoekonomik Durum:** Akciğer kanseri dünyanın birçok ülkesinde yoksul ve düşük eğitimi bireyler arasında yaygındır. Düşük sosyoekonomik durum akciğer kanserli olguların daha geç evrede teşhis edilmeyele de ilişkili bulunmuştur [15]. Sosyoekonomik durum, sigara içmek, diyet ve işyerlerinde ve çevredeki kanserojenlerle temas gibi akciğer kanseri riskini artıran interaksiyon değişkenleriyle ilişkilidir.

**3.2.5. Histopatoloji:** Son yıllarda akciğer kanserinin histopatolojik tiplerinin dağılımında önemli değişikler olmuştur. En sık görülen tip 1980`li yıllarda skuamoz tiptir. Zamanla skuamoz tip akciğer kanserli olguların sıklığı azalmaya başlamış, günümüzde ise tüm akciğer kanserli olguların ancak üçte birini oluşturmaktadır [16, 17].

Ülkemizde gençlerde adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmekle birlikte en sık izlenen kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir [18]. Kadınlarda sigara alışkanlığındaki artışa paralel olarak akciğer kanseri sıklığı da artış göstermektedir [19]. Histopatolojik olarak ABD ve Japonya`da en sık adenokanser saptanırken Asya lkelerinde skuamöz hücreli kanser hala en sık kanser tipidir [1, 19, 20]. Ülkemizde en sık skuamöz hücreli kanser (yaklaşık % 45) görülmekte, bunu benzer oranla (yaklaşık % 20) kk hücreli kanser ve adenokanser izlemektedir. Büyük hücreli kanser % 2 oranıyla en az görülen kanser tipidir [21].

Sigara içme davranışı ve sigara içindeki değişiklerin histopatolojik değişimde etkisi olduğunu bildiren görüşler bulunmaktadır [14, 15, 22]. Düşük katran içeren sigaralar, santral tümörlerden daha çok periferik yerleşim gösteren tümörle ilişkilendirilmiştir. Ancak bu sigaralarda katranın düşüklüğüne karşılık, nitrozaminlerin düzeyi de yüksektir [38].

**3.2.6. Sağkalım Hızları:** Akciğer kanseri fatalitesi yüksek bir hastalıktır. Dünyada en yüksek gözlenen 5 yıllık sağ kalım yüzdeleri ABD`den % 15 olarak bildirilmektedir. Bu hız Avrupa`da %10, gelişmekte olan ülkelerde % 8.9`dur. SEER sonuçlarına göre de kanserlerin içinde en

düşük sağ kalım yüzdesi, pankreas tümörlerinden sonra akciğer kanserine aittir [3-5]. Akciğer kanseri sağ kalım hızları gençlerde, yaşlılardan daha iyidir.

Akciğer kanserinde prognoza etki eden faktörlerin başında, tümör evresi gelmektedir. Evre I`de tanı almış olanlarda 5 yıllık sağ kalım süresi %59, Evre II`de %33, Evre III`te %10 ve Evre IV`te % 2`dir [3- 5]. Akciğer kanserli olguların yaklaşık %49`u başlangıçta uzak metastaza sahiptir. Bu hastaların % 26`sında mediasten lenf bezi tutulumu saptanır. Uzak metastaz bulunan küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgular tedavi edilmediklerinde 4-5 aylık ortalama sağkalım süresine sahiptirler ve bu olguların sadece % 10`u 1 yıl yaşamaktadır [17]. Küçük hücreli akciğer kanseri, diğer akciğer kanserlerinden daha hızlı progresyon gösterir, daha kısa tümör ikiye katlanma süresi, daha fazla büyüebilme özelliği ve çoklu kemoterapi ve radyoterapiye duyarlılık göstermektedir [24].

### 3.3. AKCİĞER KANSERİ ETYOLOJİSİ

Akciğer kanser gelişiminde etkili olduğu belirtilen yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü % 6 oranında etkilidir [11].

**3.3.1. Sigara:** Akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Bindokuzyüzelli yılına kadar yapılan olgu-kontrol bazlı epidemiyolojik araştırmalar sigaranın akciğer kanseri ile kuvvetli ilişkisi olduğunu göstermiştir. Sigaranın akciğer kanseri nedeni olduğu yönünde ilk bulgular 1962 yılında yayınlanmıştır [1]. Akciğer kanseri gelişiminden % 94 oranında sigara sorumludur, sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk % 3,5`tir. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler [11].

Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda % 20-40, erkeklerde % 30-40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla % 2-10 ve % 40-60`tır [28]. Dünya genelinde ise erkeklerde % 47-52, kadınlarda % 10-12 sıklıkta sigara kullanımı olduğu tahmin edilmektedir. Erkekler kadınlara göre sigara içmeye daha küçük yaşlarda başlamaktadırlar. Erkekler daha uzun süreli, yüksek katran içerikli ve derin inhalasyonlu sigara alışkanlığına sahiptirler. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa`da kadınlarda sigara alışkanlığı ikinci dünya savaşı sonrası başlamıştır. Son zamanlarda yapılan olgu-kontrol çalışmaları, günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü gözönünde bulundurulmadığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir [1]. Sigara içmeyen bireylerin istemeden sigara dumanına maruz kalmalarına

pasif içicilik, veya istemsiz içicilik denilmektedir. Sigaranın kenarından çıkan duman çevredeki dumanın asıl kısmını oluşturur ve sigara içicisinin dışarı üflediği dumandan çok daha toksin ve karsinojen taşır [30]. Türkiye’de ise sigara içme prevalansı kadınlarda % 24, erkeklerde % 63’tür. Toplumumuzun büyük kısmını kapsayan yüksek sigara tüketimi gözönüne alındığında, günümüzde ve gerekli önlemler alınmazsa yakın gelecekte bir akciğer kanseri epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu söylemek yanlış olmaz [28].

**3.3.2. Çevresel ve mesleki faktörler:** Asbest, kadmiyum, nikel, krom gibi mesleki etkenler ve radyasyon akciğer kanseri riskini artırır. Asbest maruziyetinde bu risk 5 iken, sigara ile birlikte olduğunda risk 50-100 kat artar. Mesleki radon maruziyetinde risk 20 kat artmaktadır. Tütün kullanımıyla beraber bu artış daha fazladır. Ev içi radon maruziyetinin akciğer kanserlerinin % 10’unun nedeni olduğu tahmin edilmektedir [25].

**3.3.3. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları:** İki akciğer hastalığının akciğer kanserine duyarlılığı artırabileceği bildirilmektedir. Bunlardan biri KOAH` ta olduğu gibi hava yolu obstrüksiyonudur, diğeri ise pnömokonyozlar gibi akciğer kapasitesini kısıtlayan fibrotik hastalıklardır [15, 26]. Tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skar bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu belirtilmektedir [27]. Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında olguların % 0,3’ünde idiyopatik pulmoner fibrozis ve % 2,9’unda akciğer tüberkülozuna ikincil gelişen fibrotik skar dokusu saptanmıştır [21].

**3.3.4. Diyet:** Akciğer kanserinde diyetin bu konuda %5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin A ve  $\beta$ -karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini artırır. Diyetinde  $\beta$ -karoten / retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanserinin göreceli riski 0,59’a düşmektedir. Vitamin E ve selenyum benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Çay (özellikle yeşil çay) tüketimi de koruyucu etki gösterir [28].

**3.3.5. Genetik Faktörler:** Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riski 2,4 kat artmaktadır [3]. Suçlanan genetik faktörlerden biri olan P-450 enzim sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin artmış aktivitesi akciğer kanseri riskini 8 kat artırır [29].

Akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Bilinen risk faktörleri elimine edildiğinde % 85-100 oranında gelişiminin engellenebileceği tahmin edilmektedir[1-19]. Bu konuda en

önemli basamak, sigara kullanımını en aza indirecek hatta tümüyle ortadan kaldıracak önlemlerin öncelikle alınmasıdır.

### 3.4. AKCİĞER KANSERİ PATOLOJİSİ

Günümüzde sigara içme sıklığı ve alışkanlıklarındaki değişiklikler tüm dünyada akciğer kanseri insidansını ve mortalitesini büyük ölçüde değiştirmektedir. Bu değişikliklerin akciğer kanserlerinin histolojik tipleri ve bunların görülme oranları üzerine de etkisi olmaktadır. Tümörlerin sınıflandırılması; hastaların tedavisinde uyum sağlanmasının yanısıra epidemiyolojik ve biyolojik çalışmaların temelini oluşturması açısından oldukça önem taşımaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önceki akciğer tümörleri sınıflaması 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmiş, bunun üzerine sınıflama DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir [31].

2004 WHO sınıflaması ile akciğer kanserleri şu başlıklar altında toplanmaktadır.

1. Skuamöz hücreli kanser
2. Küçük hücreli kanser
3. Adenokanser
4. Büyük hücreli kanser
5. Adenoskuamöz kanser
6. Sarkomatoid kanser
7. Karsinoid tümör
8. Tükrük bezi tipi kanserler
9. Preinvaziv lezyonlar

Buna göre akciğer kanserinin 4 majör tipi ve bunların insidansı şöyledir; adenokarsinom (%31-%34), skuamöz hücreli karsinom (%30), küçük hücreli karsinom (%20-%25) ve büyük hücreli karsinom (%10-%16). Adenokarsinomun bir alt tipi olarak

değerlendirilen bronkoalveoler karsinom tüm akciğer kanserlerinin %3-%4'ünü oluşturur [32-33]. ABD ve Japonya'da adenokarsinom sık görülürken, ülkemizde ve Avrupada skuamöz hücreli karsinom siktir. Tüm dünyada ve ülkemizde adenokarsinom sıklığı artmaktadır.

#### **3.4.1. Adenokarsinom:**

Adenokarsinom, genç yaş, kadın hasta grubu, sigara içmeyen ve sigarayı bırakan kişilerin tümör tipi olarak belirlenmekte ve gelişmiş ülkelerde en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Genellikle, periferik lokalizasyonlu tek veya multiple kitleler şeklindedir. Plevraya komşu olduğu alanlarda retraksiyon oluşturur. Tümörün çevresi düzensiz lobülasyonlar gösterir. Kesit yüzü gri- beyaz renktedir. Santralde düzensiz skar dokusu gözlenebilir.

Uzun yıllar santral skarın adenokanserin öncü lezyonu olduğu düşünülmüş ancak sonraları skarın sonuç olarak geliştiği saptanmıştır. Tümör hücrelerinden salınan sitokinlerin fibrozisi indükleyerek skar geliştiği düşünülmektedir. Skar dokusunda akciğer kanseri yalnızca sistemik skleroz gibi olgularda izlenen diffüz fibrozis zemininde gelişebilmektedir. Lokalize skar dokusu üzerinde kanser gelişimi oldukça nadirdir [34].

Rezeksiyon materyallerinde % 80 oranı ile tanısı en sık konulan mikst tip adenokanserdir. Genellikle papiller, asiner, müsin yapan solid tip ve bronşiyoloalveolar tipin kombinasyonları izlenir [35].

Adenokanser alt tipi olan bronşiyoloalveoler kanser terminal bronşiyoller ve asiner epitelden gelişir. Sadece tümüyle çıkarılan tümör dokusunun tamamen incelenmesi ile tanı konulur. İğne biyopsilerinde, bronksopik biyopsilerde ve sitoloji örnekleriyle bronşiyoloalveoler kanser (BAK) tanısı verilemez. Nonmüsinöz BAK sigara ile ilişkilidir, kadın cinste belirgindir. Tüberküloz, kollojen doku hastalıkları (sistemik sklerozis), konjenital pulmoner hava yolu malformasyonu ile birliktelik içerir. BAK tipleri içinde en sık nonmüsinöz tip görülür. Müsinöz tip daha çok sigara içmeyenlerde görülür.

#### **3.4.2. Skuamöz Hücreli Kanser:**

Skuamöz hücreli kanser bütün akciğer kanserlerinin yaklaşık % 30'unu oluşturur. Uzun yıllar en sık görülen akciğer kanseri olma özelliğini son dönemde özellikle gelişmiş ülkelerde adenokansere devretmiştir [36]. Ancak ülkemiz için resmi veriler olmamakla birlikte en sık görülen akciğer kanseri şeklinde bilinmektedir. Papiller, berrak, bazaloid ve küçük hücreli alt tipleri vardır. Diferansiyasyon derecesine göre iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve zayıf diferansiye olarak üç subtipe ayrılır.

Çoğunlukla santral tipte olup, lob ve segment bronşlarında lokalizedir. 1/3 periferik lokalizasyonludur. Uzak metastazlar diğer hücre tiplerine göre daha geç dönemde ve azdır.

Bu nedenle, sitolojik ve bronkoskopik erken yakalanma şansı fazladır. Nekrozlaşma eğilimindedir. Bronkoskopik olarak bronş içine büyüyen vejetan, nekrozlu tümör görünümü vardır. Kavitasyon özelliği nedeniyle diğer hücre tiplerinden daha kolay tanınma şansı vardır.

Endobronşiyal gelişim lümeni tam tıkayarak periferik akciğer parankiminde atelektazi, bronşektazi, abse, bronkopnömoni gibi sekeonder patojiler oluşturabilir [37]. Prognozu diğer non small cell karsinomlara göre daha iyidir [38].

### **3.4.3. Küçük Hücreli Kanser:**

Köken hücresi bronş epitelinde dağınık olarak bulunan Kulchitsky hücreleridir. Çok dar sitoplazma ile sınırlanan, genellikle nükleol içermeyen, ince kromatin taneli nukleusu olan hücreler tümörü oluşturur.

Büyük bronşlardan kaynaklanan santral tipte, sigara ile ilişkisi çok belirgin akciğer kanseri tipidir. Kombine tip, büyük hücreli, skuamöz hücreli veya adenokarsinom ile birlikteliktir. Kombine form tanısı için küçük hücreli dışı komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekmektedir. Bu da tanının ancak rezeksiyon materyallerinde verilebileceği sonucuna götürür. En önemli kombine varyant küçük hücreli-büyük hücreli karsinom varyantıdır [39].

Küçük hücreli karsinom basal nöroendokrin Kulchitsky hücrelerden kaynaklanması nedeniyle nöroendokrin tümörler içerisinde de yer alır ve paraneoplastik sendromları sık yapar. Vakaların % 70'i tanı konduğunda metastatik evrededir [40]. Metastazlarını hemotojen ve lenfojen yolla yaparlar. Bronkoskopik görünümü genellikle submukozal ve peribronşyal yayılımın oluşturduğu mural lezyonlar tarzındadır.

### **3.4.4. Büyük Hücreli Kanser:**

Dünya Sağlık Örgütü sınıflanmasında büyük nükleuslu, iyi sınırlı, epidermoid, adeno ve küçük hücreli karsinom özelliklerinden hiç birini göstermeyen indifferansiye epitelyal malign tümör olarak tanımlanmıştır. Histolojik varyantları nöroendokrin büyük hücreli, kombine nöroendokrin büyük hücreli, bazoloid karsinom, lenfoepitelyoma benzeri kanser, berrak hücreli, rabdoid fenotipli büyük hücreli vardır. Tümör büyük, boğumlu ve nekrotik kitle ve sıklıkla subplevral olma eğilimindedir. Tümörün yaklaşık %60'ı periferde olma eğilimindedir. Metastazları adenokarsinoma benzer ve %50 oranında beyine metastaz yapar. Agresif bir tümördür ve çoğunlukla yaygın metastazlarla gelir [40].

### **3.4.5. Adenoskuamoz Kanser:**

Adenokanser ve skuamoz hücreli kanser alanlarını beraber içeren bir kanserdir. Her komponent tümörün en az % 10'unu oluşturmaktadır[37]. Sigara ile ilişkili olup, klasik adenokanser klinik ve davranışını gösterir. Akciğer periferinde yerleşir, santral skar içerir.

Akciğerin diğer malign epitelyal tümörleri şu şekilde sınıflandırılabilir: **A.**  
Sarkomatoid kanser

1. pleomorfik kanser
2. İğsi hücreli kanser
3. Dev hücreli kanser
4. Karsinosarkom
5. Pulmoner blastom
6. Karsinoid tümör
7. Tipik karsinoid
8. Atipik karsinoid

**B.** Tükrük bezi tümörleri

1. Mukoepidermoid kanser
2. Adenoid kistik kanser
3. Epitelyal- miyoepitelyal kanser
4. Preinvaziv lezyonlar
5. Skuamoz karsinoma insitu
6. Atipik adenomatöz hiperplazi
7. Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi

### **3.5. AKCİĞER KANSERİ KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Akciğer kanserli olguların % 90'ından fazlası tanı döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir. Sadece %6 civarında asemptomatik hasta olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.

Akciğer kanseri çoğunlukla göğüs radyografisinde anormal bir bulgularla ya da yeni ortaya çıkan veya önceden var olup karakter değiştiren klinik bulgu veya semptom ile kendini gösterir.

Akciğer kanserli olgularda herhangi bir fizik muayene bulgusu olmayabilir. Fizik muayenede; supraklavikuler lenfadenopati, Horner sendromu bulguları, plevral sıvı birikimi, lokalize ronküs, hepatomegali, kaşeksi, lokalize kemik duyarlılığı, periferik motor ve/veya duysal nöropati bulguları, nörolojik bulgular görülebilir.

Akciğer kanserine bağlı semptom, klinik ve laboratuvar bulguları;

1. Primer lezyona,
2. İntratorasik yayılıma,
3. Uzak metastazlara,
4. Paraneoplastik sendromlara; ilişkin olmak üzere 4 grupta toplanabilir[41, 42, 43, 44].

### **3.5.1. Primer tümör ile ilişkili semptomlar:**

Öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı ve dispne

#### **3.5.1.a. Öksürük:**

İlk semptom olarak hastaların 1/4`ünde olmasına rağmen, diğer şüpheli semptomlar olmadığında tek başına akciğer kanserini düşündürmez ve gözden kaçabilir. Tanı anında da hastaların % 50-75`inde öksürük vardır. Prodüktif öksürük ise hastaların %25`inde görülür [42, 45, 46]. Özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastlanan bir semptomdur.

Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya kanlı balgam ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir [47]. Üç haftayı geçen persistan öksürüklerde göğüs radyografisinin çekilmesi ya da uzmana yönlendirilmesi önerilmektedir [45]. Bronkore veya büyük volümlü prodüktif öksürük bronkoalveolar karsinom ve ileri evreyi düşündürmektedir.

#### **3.5.1.b. Hemoptizi:**

Hastayı hekime yönlendiren en dikkat çekici semptomlardan biridir. Hemoptizinin en sık rastlanan sebebi kronik bronşit olmasına rağmen akciğer kanseri tanısı alan hastaların %

25- 50` sinde hemoptizi rapor edilmektedir. Göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir. Kırk yaşın üzerindeki hemoptizi semptomu varlığı durumunda olgular akciğer radyografisi ve fiberoptik bronkoskopi ile araştırılmalıdır.

Hasta ve doktorlar için alarm veren iki semptom olarak kabul edilen öksürük ve kanlı balgam ilk belirti olarak hastaların% 30`undan fazlasında görülür. Bu semptomdan genellikle tümör içindeki damarlarda lokal nekroz ve infalstasyon sorumlu tutulur. KHDAK( küçük hücreli dışı akciğer karsinomu) nedeniyle ( santral yerleşimli yassı hücreli karsinom) gelişen hemoptizi, aşırı kaviteasyon ve bazen de direkt bronşiyal veya pulmoner artere invazyon ile asfiksiye neden olup ölümcül seyredebilir.

### **3.5.1.c. Göğüs ağrısı:**

Primer tümör tarafından göğüs duvarı ve plevral invazyon nedeniyle göğüs ağrısı yaygın bir semptomdur. Hastalığın seyri esnasında akciğer kanserli hastaların % 50` sinden fazlası göğüs ağrısından yakınır. Ağrı tipik olarak tümörle aynı tarafta ve gençlerde yaşlılara oranla daha yaygındır. Künt vasıfta, sürekli soluk alıp verme ve öksürükle değişmeyen yan ağrısı görülmektedir. Genellikle bu ağrı mediastianl, plevral veya göğüs duvarı tutulumu veya kot metastazına bağlı olarak gelişebilir. Plöritik ağrı ise akciğer kanserli hastaların % 8-15`inde görülür ve direkt olarak plevra tutulumu, obstriktif pnömoni veya hiperkoagulabilite nedeniyle oluşan pulmoner emboli nedeni ile olduğu düşünülmektedir.

### **3.5.1.d. Nefes darlığı:**

Tanı sırasında mevcut olan yaygın semptomlardandır ve hastaların yaklaşık % 25` inde saptanır. Havayoluna dıştan bası veya intraluminal obstriksiyon, obstriktif pnömoni veya atelektazi, lenfanjitik yayılım, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral effüzyon veya perikardiyal effüzyon ve/veya tamponad gibi nedenler dolayısıyla nefes darlığı oluşmaktadır [20, 21]. Ayrıca nefes darlığı komorbid bir hastalık olan KOAH ile ilgili olabilir.

### **3.5.2. İntratorasik yayılıma bağlı semptom ve bulgular:**

Akciğer kanserin intratorasik yayılımı direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla sinir, organ, diyafragma ve göğüs duvarı tutulumuna, bu da çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır.

#### **3.5.2.a. Ses kısıklığı:**

Sigara içen bir kişide uzayan ses kısıklığının iki sebebi olabilir; akciğer veya larinks kanseri. Daha çok sol akciğer yerleşimli tümörlerde sol rekürren sinir paralizisi gelişir.

Genellikle mediastinal yayılım veya adenopatiler nedeniyle sol rekürren laringeal sinir paralizisi ve sonuçta sol vokal kord paralizisi meydana gelir [50].

### **3.5.2.b. Frenik sinir paralizisi:**

Frenik sinir perikard boyunca bilateral olarak uzanır, primer tümör tarafından veya bulky lenfadenopatiler ile hasara uğrayabilir. Sol hemitoraks yerleşimli tümörlerde daha çok tutulur, çünkü aortikopulmoner penceredeki lenf bezlerine yakın seyredir. Bu sinir hasarı sonucunda sol diyafragma paralizisi ve volüm kaybı olur. Lokal ileri hastalık belirtisidir ve geriye dönüşü yoktur [51].

### **3.5.2.c. Disfaji:**

Hiler ve mediastinal bulky lenfadenopatiler nedeniyle özafagus basısı olduğunda disfaji gelişir. Diğer nedeni de rekürren laringeal sinir paralizisi sonucu ses kısıklığı arkasından disfonksiyon nedeniyle yutmada problem ve asfiksi ile sonuçlanmasıdır.

### **3.5.2.d. Vena kava superior sendromu(VKSS):**

VKSS`lu vakaların %46- 75`inden akciğer kanseri sorumlu tutulmaktadır. VKSS küçük hücreli akciğer kanserlerinde KHDAK`ne göre daha sıktır. Primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılım sonucu genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava basısı obstrüksiyona neden olmaktadır.

Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremiteler ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik eder [28, 52].

### **3.5.2.e. Superior sulkus tümörü(Pancoast tümörü):**

Göğüs apeksinden orijin alan, 8 servikal ile birinci ve ikinci toarsik trunkusların dağılımı boyunca omuz ve kol ağrısı, el kaslarında atrofi ve güçsüzlük, Horner sendromunun eşlik ettiği semptom ve bulgular topluluğuna Pancoast sendromu, bu tümörlere de superior sulkus tümörleri denilmektedir. Primer akciğer kanserlerinin % 3- 5`ini oluşturan superior sulkus tümörlerinde hakim olan histolojik tip 1960`lı yılların yarısında epidermoid karsinom iken, son 20 yılda predominant histoloji yaklaşık vakaların yarısında adenokarsinom olarak görülmeye başlamıştır.

Fizik muayenede kolun abdüksiyonu ile ağrının ortaya çıkması, kas güçsüzlüğü, el kaslarında atrofi ve triseps refleksinin kaybı uyarıcı olmalıdır. Tek taraflı enoftalmi, pitozis,

miyozis ve aynı taraf yüz ve üst ekstremitelerde anhidrozis Horner sendromu olarak bilinmektedir [28].

### **3.5.2.f. Plevral tutulum:**

Akciğer kanserlerinde plevral tutulum % 8- 15 oranında görülmektedir [51, 53]. Neoplastik plevral invazyon başlangıcında plöretik ağrı olurken, sıvı toplandıktan sonra ağrı kaybolur. Bu sıvı nefes darlığına sebep olur, direkt plevral yayılım ile meydana gelebilirse de mediastinal lenf nodu tutulumu ve lenfatik obstrüksiyon ile de oluşabilir. Sıvı olmaksızın plevral tutulum plevral kalınlaşma olarak kabul edilir.

Malign effüzyonlu akciğer kanserli hastaların küratif rezeksiyon şansları yoktur. Ancak bu hastaların yarısında malign sitoloji gösterilemeyebilir. Tanısal torasentezler tekrarlanarak sitolojik tetkikler yapılmalıdır. Akciğer kanserli hastalarda benign orijinli sıvıların olabileceği unutulmamalıdır (lenfatik obstrüksiyon, postobstrüktif pnömoni, atelektazi, tüberküloz, kalp yetmezliği vb.). Cerrahi torakoskopi veya medikal plöroskopi ile 2-3 negatif sitoloji gösterildikten sonra cerrahi şansı değerlendirilmelidir. Malign sıvılar eksuda niteliğinde olup seröz, seröfibrinöz veya kanlı görünümde olabilirler. Tekrarlayan torasentezlerde tanı değeri ilk torasentezde % 60 civarında iken, üçüncü torasentezde % 85`lere çıkmaktadır. Alınan mayi miktarı 10 ml ile litrelerce alınmasının sitolojik değerinde farklılık yaratmadığı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir.

### **3.5.3. Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular:**

Otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda %54, adenokarsinomda %82, büyük hücreli karsinomda %86`dır [52]. Hekime başvuran hastaların çoğunda toraks dışına yayılım vardır. Bazı durumlarda ekstratorasik metastazlara ait semptomlar klinik görünümüne hakim olabilirler. Akciğer tümörleri ekstratorasik metastazlarını en sık olarak sürrenaller, beyin, karaciğer, akciğer ve kemiğe yaparlar.

#### **3.5.3.a. Karaciğer Metastazı:**

Karaciğer metastazında, %60 ile ilk sırada yer alan küçük hücreli olguları %30 ile epidermoid kanserli olgular izler[42, 51]. Başlangıçta semptom bulunmaz. Daha sonra iştahsızlık, kilo kaybı, alkalen fosfataz serum düzeyinde artış görülür. Sarılık nadirdir.

#### **3.5.3.b. Santral Sinir Sistemi Metastazları (SSS) :**

Akciğer kanserli olguların otopsi serilerinde beyin metastazı %25-40 olarak gösterilmiştir. Beyin metastazı oluşan hastalarda baş ağrısı, kusma, nöbetler, hemiparezi, kraniyal sinirlere ait bulgular, görme kaybı bulunabilir veya hasta asemptomatik olabilir.

Beyin metastazı en sık küçük hücreli akciğer kanserinde, küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularda ise en fazla adenokanser subgrubunda görülür. Primer tümörün boyutunun artması ve bölgesel lenf bezi tutulumu riski artırmaktadır. Akciğer kanserli olgularda beyin metastazının varlığı kötü prognoz işaretidir. Epidural spinal kord metastazı nadir olsa da, acil müdahale edilemsi gereken bir durumdur. Çünü nörolojik defisit irreversibil, progresif seyirli olup arkasından duyusal refleks, motor kayıp, inkontians ve parapleji ile sonuçlanabilmektedir.

### **3.5.3.c. Kemik Metastazı:**

Kemik metastazı yine en sık küçük hücreli kanserlerde görülür(%30-40). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemik metastazı tanı sırasında % 20 sıklıkta görülür. Osteolitik metastazlar osteoblastik metastazlara göre daha sık görülmekte, en yaygın tutulumda vertebral korpus, kotlar ve uzun kemiklere olmaktadır. Serum kalsiyum ve alkalin fosfat düzeyinde yükselme destekleyici bulgudur. Ancak paraneoplastik sendrom olarak da kabul edilen hiperkalsemi paratiroid hormon benzeri madde nedeniyle de ortaya çıkabilmektedir.

### **3.5.3.d. Adrenal Metastazlar:**

Otopsi serilerinde adrenal metastazların görülme sıklığı %40`tır. Masif tutulum olduğunda ciddi abdominal ağrı, nadiren de adrenal dokunun bilateral %90`dan fazla tutulum olduğunda adrenal yetmezlik tablosu görülebilir. Operabl evrede 330 KHDAK`li hastayı kapsayan bir çalışmada % 10 hastada izole adrenal kitle tesbit edilmiş; bunların ancak % 25` i malign karakterde, kalanların adenom, nodüler hiperplazi vb. nonmalign patolojilerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Görüntülenmenin negatif çıkması adrenal metastazı ekarte ettirmemektedir. Bu görüşü destekleyen bir çalışmada normal adrenal BT`si olan KHAK`li bir grup hastada adrenal bezden yapılan biyopsi ile %17 oranında metastaz tesbit edildiği gösterilmiştir [54, 55].

Nadir görülen diğer metastaz bölgeleri deri, yumuşak doku, barsaklar, tiroid, overler, pankreas ve diğer bölgeler sayılabilir [51]. Akciğer kanseri seyri sırasında %15- 20 sıklıkta görülen supraklaviküler çukurdaki palpabl lenfadenopatiler veya subkütan nodüllerden ince iğne aspirasyonu ile elde edilen materyalin incelenmesi gerek yatan gerekse ayaktan hastalarda yüksek sensitivite ve ufak bir morbidite ile metastatik hastalığın tanı ve evrelemesine kolaylıklar sağlayabilir [56].

### **3.5.4. Paraneoplastik sendromlar:**

Paraneoplastik sendromlar kanserli olgularda tümör hücrelerinin biyolojik olarak aktif çeşitli hormon ve protein üretimleri nedeniyle uzak yerlerde etkin olarak meydana getirdiği semptom ve bulgulardır. Akciğer kanserli olguların %10-20'sinde gözlenebilir [57]. En sık küçük hücreli akciğer kanserinde kaydedilmiştir. Paraneoplastik sendromların tanınması altta yatan akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir. Şu şekilde sınıflandırılabilir;

**3.5.4.a. Endokrin paraneoplastik sendromlar;** Cushing sendromu, nonmetastatik hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, jinekomasti, nadiren hiperkalsitoninemi ve karsinoid sendromdur.

**3.5.4.b. Hematolojik paraneoplastik sendromlar;** Anemi, lökositoz, eozinofili, lökomoid reaksiyon, trombositoz, trombositopenik purpuradır.

**3.5.4.c. Nörolojik paraneoplastik sendromlar;** Subakut duyusal nöropati, mononöritis multipleks, Lambert-Eaton sendromu, ensefalomyelit gibi.

**3.5.4.d. Cilde ait paraneoplastik sendromlar;** Hipertrikoz, paraneoplastik akrokeratoz, eritrodermi, akantozis nigrikans, Sweet sendromu gibi.

### **3.5.5. Sistemik metastazların değerlendirilmesi:**

Akciğer kanserli hastaların başvuru sırasındaki semptomlarıyla prognoz arasındaki ilişkilerini inceleyen iki büyük kohort çalışmasının sonuçları oldukça yol gösterici olmuştur [58, 59]. En iyi prognozlu hastaların ya asemptomatik ya da sadece primer tümöre ait semptomlu hastaların olduğu, halsizlik, kilo kaybı, anoreksiya ve metastatik hastalığa bağlı semptomu olanların ise kötü prognozu olduklarını belirtilmiştir. Ayrıca herhangi bir evrede olsa dahi anoreksiya, kilo kaybı ve halsizliğin de kötü prognoza işaret ettiği vurgulanmaktadır.

Klinik değerlendirmede elde edilen anormal bulguların, tümörün ekstratorasik yayılımına ait ipuçları verebileceği saptanılan semptom, klinik ve laboratuvar bulguları şöyledir:

#### **3.5.5.a. Semptomlar:**

Son 3 ayda > % 10 kilo kaybı

Kas, iskelet, bölgesel ağrıları

Nörolojik; baş ağrısı, senkop, inme, ekstremitelerde güçsüzlük veya mental durumda değişiklik

### 3.5.5.b. Bulgular:

1cm ele gelen lenfadenopati

Ses kısıklığı

Kemiklerde hassasiyet

Hepatomegali

Fokal nörolojik bulgular, papil ödemi

Yumuşak dokuda kitleler

### 3.5.5.c. Laboratuvar testleri:

Hematokrit kadınlarda < % 35, erkeklerde <%40

Alkalin fosfataz yüksekliği, gama- glutamil transferaz yüksekliği veya serum transaminazlarında yükseklik

## 3.6. AKCİĞER KANSERİ RADYOLOJİK BULGULARI

Akciğer kanserinin radyolojik bulguları tümörün boyutu ve anatomik lokalizasyon ile ilgilidir. Akciğer kanserinin sağ akciğerde daha sık görüldüğü ve oranın 3/2 olduğu bildirilmektedir. Özellikle üst loblar ve anterior segment daha sık görülen lokalizasyonlardır.

Trakeal lokalizasyonu %1, üst lobların apeks kısmında süperior sulkustan kaynaklanma oranı %4 civarındadır. Akciğer kanserlerinin %40'ı lob ve segment bronşlarından kaynaklanan santral tümörlerdir, %30 oranında ise periferik lokalizasyon gösterirler. Epidermoid ve küçük hücreli akciğer kanseri daha çok santral, adenokarsinom periferik lokalizasyonu özelliğindedir.

Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. Buzlu cam görünümündeki lezyonlar sıklıkla erken evre bronkioloalveoler karsinomda görülmektedir. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral effüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır.

Öte yandan, kör noktalar denilen yerlerdeki lezyonların görülememesi nedeniyle ortaya çıkan hatalar da vardır. Kör noktalar; sağ veya sol paratrakeal alanlar, klavikulanın sternal ucu ya da birinci kostanın kostokondral bileşim yeri, akciğerin periferik bölgesi, direkt grafide diyafram çizgisinin hemen alt ve üst bölümünde yer alan akciğer alanı ile kalp

arkasını kapsar. Buralardaki lezyonları gözden kaçırmamanın tek yolu her göğüs filminde bu alanları bilinçli olarak taramak, her alanı karşı tarafıyla ve eski filmlerle karşılaştırarak incelemek ve şüpheli durumlarda spiral toraks BT çekmektir.

Akciğer kanserinde hücre tipi, büyük ölçüde kanserin yerleşim ve yayım şeklini, dolayısıyla radyolojik görüntüleri etkiler. Buna göre bir değerlendirme şöyle yapılabilir:

Skuamoz hücreli kanser daha çok ana bronşlara yerleşir, lümen içine doğru büyür, erkenden semptom verir. Sıklıkla santral- hiler yerleşimli kitle olarak yerleşir. Postobstruktif pnömoni nedeni olabilir. Periferde kitle olarak ta gelişebilir, bu durumda çoğunlukla kaviter lezyona dönüşür.

Adenokanser daha çok periferik nodül şeklinde başlar. Radyogramlarda sıklıkla buzlu cam manzarası veren nodüllere neden olur. Yavaş ve uzun süre lokal büyür, bu nedenle uzun süre sessiz kalır. Torasik yapılardan birine ulaştınca semptom verir. Bu nedenle tanı konulduğunda çoğunlukla periferik büyük bir kitle lokal olarak yaygın tümördür. Nadiren santral de gelişebilir.

Bronkoalveoler karsinom da, alt tipi olduğu adenokansere benzer bir davranış gösterir. Hemen daima soliter veya daha küçük multipl nodüller şeklinde başlar. Bir süre sonra yaygın küçük nodüller, hava bronkogramı gösteren alveolo-asiner, konsolide-nodüler alanlara dönüşür. Bu dönemde lobar ya da lob atlamış diffüz tutulum halinde kendini gösterir. Daha çok bu dönemde tanı konulur.

Büyük hücreli kanser periferik veya santral kitle şeklinde gelişir.

Küçük hücreli kanser daha çok santral bir lezyon olarak başlar. Ancak, hücreleri oldukça hızlı bölünür ve submukozaya invaze olur. Bu nedenle erkenden lenfatiklere ve kan yoluyla yayılır. Radyogramlarda mediastinal yaygın lenf nodu tutulumları ve mediastinal invazyon göstereni primer olarak daha çok santral yerleşmiş nispeten küçük bir kitle şeklinde ortaya çıkar [60].

Akciğerde çapı 3 cm'ye kadar olan yuvarlak veya oval şeklindeki dansitelere nodül; 3 cm'den büyük olanlara ise kitle adı verilir [61]. Soliter pulmoner nodüller (SPN)'in ayırıcı tanısına oldukça geniş grupta lezyonlar girmesine rağmen, özellikle 2 cm'den daha büyük nodüllerin çoğu malign karakterde olma eğilimindedir. Malign lezyona sahip hastalarda beş yıllık yaşam şansı nodülün çapı ile ters orantılı olarak azalmaktadır.

Spiral BT, 1 cm'den küçük nodüllerin tespit edilmesinde konvansiyonel BT'den üstündür. Bir nodülün kanser yönünden kesin tanısı sitolojik ya da histolojik yöntemlerle konulabilmekle birlikte şekil, kenar ve iç yapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi ve büyüme hızı, boyutu gibi radyolojik özellikleri malign ve benign lezyon ayırımında yol gösterici olabilir. Pulmoner nodüllerin BT ile değerlendirilmesinde nodülün lokalizasyonu (parenkimal, fissüral veya plevral), dansitesi, kontrastla boyanma paterni ve morfolojisi mutlaka tanımlanmalıdır [61, 62]. Nodül dansitesinin ölçümü ayırıcı tanı açısından önemlidir. Diffüz kalsifikasyon veya nodülün 150 –200 HU üzerinde (yüksek dansiteli) olması benignite lehinedir. Çapı 1-3cm arası, sferik, homojen soliter pulmoner nodüller ayırıcı tanı yönünden mutlaka dinamik spiral BT ile değerlendirilmelidir. Kontrastsız çekimin ardından nodülün olduğu alan kontrast madde verildikten sonra 1., 2., 3. ve 4. dakikalarda tekrar taranarak nodül dansite ölçümü esasına dayanan dinamik BT çalışmaları yapılmaktadır. Dansitede ortalama maksimum artış 10 HU'den az ise kuvvetle benign, 15 HU üzerinde artış kuvvetle malign lezyon lehine değerlendirilmektedir. Yapılan multisentrik dinamik BT çalışmasında sensitivite % 100, spesifisite % 50-77 arasında bulunmuştur [63].

Saptanan nodülün kanser olma olasılığı çap ile orantılı olarak artmaktadır. Bir cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık % 15-20'si, 2 cm veya altındaki nodüllerin yaklaşık % 40-45'i kansere bağlı iken, 3cm ve üstündeki nodüllerin ise % 80-95'i kansere bağlıdır [63]. Bu nedenle, 3 cm üzerindeki lezyonlar, varsa eski radyografilerle kıyaslanmalı, pnömoni düşünülmüyorsa aksi ispatlanana kadar malign olarak yorumlanmalıdır. Yine büyüme hızı da nodülün değerlendirilmesinde önemli kriterlerden biridir. Tümörlerin hacminin ikiye katlanma zamanı sıklıkla 4,2 ile 7,3 ay arasındadır. Bir aydan kısa sürede ikiye katlanma süresi abse, pnömoni gibi benign nedenlerle olmaktadır. Onsekizaydan uzun sürede hacimde büyüme olmaması yine lezyonun çok yüksek olasılıkla benign olduğunu gösterir [61].

Periferal karsinomların % 10-20'sinde kavitasyon gözlenir. Skuamöz hücreli karsinomlar en fazla kavitasyon gösteren tümör tipini oluşturur. Kavitasyon en iyi bilgisayarlı tomografi ile gösterilebilir. Klasik olarak tümör kavitasyonları eksantrik yerleşimli, kalın ve düzensiz duvarlıdır. Duvar kalınlığı ortalama 8mm kadardır, ancak 4mm'den ince duvarlı kaviteler de görülebilir. Kavitelerde 15mm'yi aşan duvar kalınlığı sıklıkla malign olarak kabul edilmelidir [61].

Kalsifikasyonlar genelde granülom, hamartom gibi benign lezyonlarda görülmekle birlikte diffüz, santral, lameller ve popkorn kalsifikasyonlar sıklıkla benign, eksantrik, noktasal ve amorf kalsifikasyonlar akciğer kanserlerinde de görülebilir [64, 65].

Santral yerleşimli akciğer tümörleri sıklıkla segmental veya subsegmental bronşlardan köken alır ve bunların çoğu skuamöz veya küçük hücreli karsinomlardır. En belirgin radyolojik bulguları; lezyonun periferinde kollaps ve obstrüktif pnömoni ile tek başına ya da bu bulgularla birlikte olabilen hiler büyümedir. Hilusta vasküler genişlemeler akciğer grafilerinde ve daha nadiren de BT'de yanıtıcı olarak hiler kitle olarak yorumlanabildiği gibi tersine, hiler kitleler vasküler kaynaklı olarak yorumlanabilir. Böyle durumlarda ayırıcı tanıda kontrastlı, eğer mümkünse anjiyo protokolü ile çekilen spiral BT (anjiyo BT) kullanılır.

Hava hapsi olması, santral yerleşimli tümöre bağlı olarak meydana gelen değişikliklerin daha nadir görülen formudur. Sübap mekanizması ile inspiyumda giren hava ekspiyumda çıkamaz ve hiperinflasyona neden olur. Akciğer grafilerinde bu bölge daha siyah olarak görülür. Çekilen ekspiyum grafisi ile lezyon tarafında hacimsel değişiklik olmazken, normal tarafta hacimsel azalma gözlenir [62- 66].

Evrelemede en sık kullanılan görüntüleme yöntemi spiral BT'dir. Daha nadir olarak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) de kullanılmaktadır. Radyolojik olarak tümör saptanan olgularda evrelendirmede; primer tümör, hiler ve mediastinal lenf bezleri, mediastinal invazyon, göğüs duvarı invazyonu, plevral tutulum ve uzak metastazlar göz önünde bulundurulur [66].

### **3.6.1. Evrelemede radyolojik bulgular**

**3.6.1.a. Primer kitle:** Periferik veya santral kitlenin radyolojik olarak saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi en iyi olarak spiral BT ile mümkündür [66].

**3.6.1.b. Hiler ve mediastinal lenf bezleri:** Lenfadenopati değerlendirmesinde, BT'de genelde lenf bezi çapının 1 cm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir. Ancak küçük çaplı lenf bezleri metastatik olabileceği gibi, oldukça büyük çaplarda lenf bezleri benign olabilmektedir. Özellikle obstrüktif pnömoni ile birlikte olan primer tümörlerde patolojik boyuttaki mediastinal lenf bezlerinin reaktif olabileceği gözardı edilmemelidir. Lenf bezi için BT ile kalsifik olan lenf bezleri dışında, benign-malign ayrımı yapılamamaktadır. Kalsifik lenf bezleri (osteosarkom gibi metastazlar dışında) benign natürdedir [66].

**3.6.1.c. Mediastinal İnvazyon:** Konvansiyonel radyolojik yöntemlerle mediasten invazyon bulgularının ortaya çıkması için frenik sinir felci ya da özofagusta obstrüksiyon gibi ileri bulguların oluşması gereklidir. Oysa mediastene direkt uzanım, BT ve MRG ile daha kolay saptanabilmektedir. Mediastinal yayılımın en güvenilir bulgusu; bronşlar, büyük damarlar ya da özofagusun tümör dokusu tarafından sarıldığıının görülmesidir. Atelektazi ve sekonder

pnömoni ile birlikte olan tümörlerde mediastenle ilişkisinin mevcut olup olmadığını ayırdedebilmek zordur. BT ile mediasten invazyonu % 60 ile 90 arasında değişen oranlarda doğru sonuçla gösterilebilmektedir. BT'de mediastinal invazyon varlığı için kullanılacak kriterler şöyle özetlenebilir [66].

- Tümör ile mediasten arasında temasın 3cm'den fazla olması veya tümörün 180 dereceden daha fazla mediastene dayanması,
- Kitle ile mediasten arasında yağ planlarının izlenememesi,
- Kitlenin mediastene doğru belirgin kitle etkisi oluşturması,
- Kitle komşuluğundaki perikard ve plevrada kalınlaşmanın mevcudiyeti,
- Kitlenin aortayı 90 dereceden fazla çevrelemesi.

Tanımlanan kriterlerin birden fazlasının mevcudiyetinde doğru tanı koyma oranı artmaktadır. BT ile mediastinal ve vasküler invazyon hakkında kesin karar verilemeyen olgularda MRG endikasyonu doğmaktadır.

**3.6.1.d. Göğüs duvarı invazyonu:** Kemik destrüksiyonu olmadan BT ile göğüs duvarı invazyonunun varlığını doğru olarak söyleyebilmek güçtür. Göğüs duvarı invazyonunu düşündüren bulgular aşağıda belirtilmiştir:

- Kitle ile plevra arası temasın 3cm' den daha fazla olması,
- Tümör ile göğüs duvarı arasında geniş aç olması,
- Eşlik eden plevral kalınlaşma ve plevral çekinti olması.

Göğüs duvarının kavis yaptığı apeks ve diyafragma bölgelerinde, koronal ve sagittal düzlemde görüntüleme ve ince ekstraplevral yağ çizgisini daha iyi gösterme özelliklerinden ötürü MRG, konvansiyonel BT'den üstündür [65-67].

Sagittal ve koronal düzlemlerde kesitler alabilme özelliği olan MRG ile Pancoast tümörlerinin yumuşak dokuya uzanımını değerlendirmek daha kolay ve doğru olmaktadır. Ekstraplevral yağ dokusu, kaslar, brakiyal pleksüs, komşu damarlar ve vertebra invazyonu MRG ile daha iyi gösterilebilirken kosta harabiyeti BT ile daha iyi ortaya konabilir. Ultrasonografi, uygulanabildiği lokalizasyonlarda plevral devamlılığın kaybı, yumuşak doku

invazyonu ve solunum sırasında tümörün göğüs duvarına fiksasyonu gibi duvar invazyonu bulgularını daha iyi ortaya koyabilmektedir [66, 67].

**3.6.1.e. Plevral tutulum:** Hem periferik hem de santral yerleşimli tümörler plevraya yayılım gösterebilirler. Plevrada tümör tutulumu, düzensiz ya da düzgün yüzeyle kalınlaşma, nodüler plevral değişiklikler, plevral tabanlı kitle şeklinde gözlenebilir. Plevranın akciğer tümörü ile doğrudan ilişkisinde, tümör plevrayı tutmuşsa, tümör ve plevra arasındaki dar açı kaybolur. Plevra altı yapılarında bu tutulumdan etkilenir; doğrudan invaze olmamışlarsa plevra altı bağyağ dokusu kesikli ya da sürekli bütünlüğünü kaybeder. Halbu ki bening patolojilerde plevra altı doku çok rahat seçilebilecek şekilde çepeçevre belirginleşir.

Sadece plevral kalınlaşmanın mevcut olduğu durumlarda, birçok benign olayda da plevral kalınlaşma görüldüğü için, olayı invazyon olarak değerlendirmek zordur. Parietal plevra invazyonu; ultrasonografiyle solunuma eşlik etmeyen ve hareketsiz lezyonun görülmesi ile tanınabileceği gibi yine spiral BT ile inspiryum ve ekspiryumda alınan kesitlerde, lezyonun hareketine bağlı hacim ve şekil değişiklikleri incelenerek de değerlendirilebilir. Son yöntem daha çok göğüs duvarı invazyonu için yapılmaktadır. Plevral sıvı birikimi en fazla adenokarsinomlarda görülmektedir. BT ve MRG ile plevral sıvının karakterizasyonunun yapılması mümkün değildir [67].

**3.6.1.f. Uzak metastazlar:** Uzak metastazlar, evrelemede en önemli kriterlerden biri olup tümör varlığında belki de önce metastazların olup olmadığı saptanmalıdır. Primer tümör büyüklüğü ile metastaz arasında bir ilişki yoktur. Yani büyük kitlelerde metastaz görülmezken küçük kitlelerde yaygın metastazlar görülebilir. Hematojen metastazlar sık olup beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organ ve bölgelerdir, ancak vücudun her yerine metastaz olabilir [67].

**3.6.2. Diğer görüntüleme yöntemleri:** Günümüzde hızla gelişen teknoloji ile spiral BT'lerden daha hızlı çekim yapabilen, daha kaliteli ve multiplanar görüntülemeye izin veren "multislice CT" yaygınlaşmaya başlamıştır. Çok kesitli BT'lerin geliştirilmesi hastalıkların teşhisi ve uygulanacak olan tedavi yaklaşımlarında büyük avantajlar sağlamıştır. Bu yeni teknoloji ile inceleme zamanının süresi çok kısalmaktadır. Ayrıca daha geniş anatomik hacimleri araştırmak kolaylaşmaktadır. Diğer avantajlı yönleri ise, rutin olarak incelenen kesit kalınlıklarının 0.5 ve 1 mm'ye kadar azalması, parsiyel volum etkisinin azalması, kontrast maddenin intravasküler konsantrasyonunu daha iyi göstererek arteriyel yada venöz fazların daha iyi saptanmasıdır [67, 68].

### 3.6.2.a. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), invivo biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invazif olmayan bir yöntemdir. Onkolojide yaygın olarak çalışılan alanlardan biri de akciğer kanserleridir. Akciğer kanserlerinde gerek toraksın ve gerekse tüm vücudun tomografik görüntülenmesi yapılabilmektedir [69].

Akciğer kanserlerinde çalışmalar daha çok KHDAK'da yoğunlaşmaktadır. En sık kullanılan radyofarmasötik, F-18 işaretli florodeoksiglükozdur (FDG). Ancak C-11 Methionin ile de yapılan çalışmalar bulunmaktadır. F-18 FDG, tümör hücrelerinde glukoz kullanımının görüntülenmesini sağlayan bir radyofarmasötiktir [69, 70].

F-18 FDG ile yapılan çalışmalarda, PET'in KHDAK'nde kullanım endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır:

- Soliter pulmoner nodülün benign-malign olarak ayırıcı tanısı,
- Evreleme,
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi,
- Tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi,
- Prognostik bilgi elde edilmesi.

F- 18 FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık % 96, özgüllük % 78-80, doğruluk % 91 olarak bildirilmektedir. Adenokanser ve mukoepidermoid kanser lezyonlarında glukoz düşük olabilir. Bu nedenle PET sözkonusu tümörlerde güvenilmeyen bir yöntemdir.

Mediastinal ve hiler lenf nodlarının invazyonunun gösterilmesinde genel olarak duyarlılık % 98, özgüllük % 92 ve % 91 olarak bildirilirken; BT'de normal büyüklükte lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 73 ve % 97, BT'de normalden büyük lenf nodu olanlarda bu değerler % 95 ve % 76 olarak rapor edilmektedir [70].

Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük % 93 ve % 98 gibi yüksek oranlardadır. Sürrenal bez metastazlarının saptanmasında ise % 96 ve % 99 değerleri bu yöntemin duyarlılık ve özgüllük değerleri olarak sunulmaktadır [69-70].

### 3.7. AKCİĞER KANSERİ LABORATUVAR TESTLERİ

Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalen fosfataz, albumin, ALT, AST, GGT, total bilirubin, üre, kreatinin, LDH, Na, K, Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır. Diğer testlerin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur [71].

Çok çeşitli moleküler ve biyolojik madde (CEA, sialik asit,  $\beta$ -HCG, nöron spesifik enolaz, pro-GRP gibi), akciğer kanserinin varlığı, evrelemesi ya da progresyonunu gösterebilmek amacıyla klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Günümüzde akciğer kanserlerini erken evrede saptayabilecek ya da hastalığın takibini etkileyebilecek özgül ve duyarlı bir tümör belirleyicisi ortaya konamamıştır ve rutin kullanımda önerilmemektedir [70-72].

### **3.8. AKCİĞER KANSERİ TANISI**

Akciğer kanseri şüphesi oluştuğunda tanı ve evrelemede azami fayda sağlayacak ve aynı zamanda gereksiz invaziv işlemlerden kaçınarak hastayı en az yoracak olan tanısal işlem seçilir. Balgam sitolojisi, bronkoskopi teknikler, transtorasik iğne biyopsileri ve cerrahi biyopsiler başlıca tanı yöntemleridir.

#### **3.8.1. Balgam sitolojisi:**

Akciğer kanserinin tansısında kullanılan en az invaziv yöntem balgam sitolojisidir. Özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanserinden şüphelenilen ancak, bronkoskopi, transtorasik iğne biyopsisi gibi invaziv tanısal işlemleri reddeden veya iskemik kalp hastalığı, ağır kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi ciddi komorbiditeler nedeniyle bu invaziv işlemlerin komplikasyon riskinin yüksek olduğu hastalarda tanıya yardımcı olabilir.

Schreiber ve McCrory birçok çalışmanın sonuçlarını analiz ederek, akciğer kanserinin tansısında kullanılan yöntemlerin performans karakterlerini belirledikleri çalışmalarında balgam sitolojisinin duyarlılığını %66, özgüllüğünü % 99 olarak saptamışlardır [73].

Balgam sitolojisinin duyarlılığı hastaya, materyalin hazırlanmasında kullanılan teknik faktörlere ve tekniği uygulayan teknisyen ile materyali yorumlayan sitopatoloğun deneyimine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hastaya ait faktörlerden biri tümör lokalizasyonudur. Tümörün santral ya da periferel, mukozal ya da submukozal yerleşmesi balgam sitolojisinin tanı oranını etkilemektedir. Tanı oranı santral yerleşimli tümörlerde % 82.5 iken, periferel yerleşimli tümörlerde % 48`dir [74]. Risse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanlı balgam, düşük FEV1 değeri, 24 mm`den büyük tümörler, santral yerleşimli tümörler ve muhtemelen daha çok santral yerleşimli olmalarından dolayı skuamoz hücreli kanserler balgamda pozitif sitolojik tanı ile ilişkili bulunmuştur [75].

Optimal örnek sayısı konusunda fikir birliği olmamakla birlikte, sabah erken saatte, kuvvetli öksürük sonucu elde edilen, üç farklı taze örnek alınması tavsiye edilmektedir. Üç örnekten sonra duyarlılıkta çok az bir artış olmaktadır. İndükte balgam ise özellikle küçük periferik yerleşimli lezyonlarda spontan balgama göre daha kaliteli örnek alınmasını sağlayarak tanısal kazancı artırmaktadır [76].

### **3.8.2. Bronkoskopi:**

Günümüzde rijid ve fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesi ile bazı tedavi uygulamalarında (brakiterapi, lazer tedavi ve endobronşiyal stent uygulaması vb.) kullanılmaktadır. Bugün için endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin doku tanısına ulaşmak için ana yöntemdir, ancak verimliliği tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Endobronşiyal tümör, bronşiyal lümeni kısmen veya tamamen tıkayan egzofitik kitle lezyonu şeklinde olabileceği gibi submukozal veya peribronşiyal hastalık şeklinde de olabilir. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bir bulgu tespit edilemeyebilir [77].

Nispeten daha az invaziv olan fiberoptik bronkoskopi, tanısal etkinliğe ilave olarak, hasta uyumunun iyi ve komplikasyon oranının düşük olması ile güvenli bir yöntemdir ve ayaktan hastalara rahatlıkla uygulanabilir.

Fiberoptik bronkoskopi ile endobronşiyal forseps biyopsi, endobronşiyal fırçalama, bronşiyal lavaj, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) teknikleri uygulanıp, şüpheli alanlardan gerekli örnekler alınarak tanıya gidilebilir [78].

### **3.8.3. Transtorasik İğne Aspirasyonu / Biyopsisi:**

Fluoroskopi, ultrasonografi ve BT eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. TTİA akciğer kanseri şüphesi olan, fiberoptik bronksokopiyi reddeden veya tolere edemeyen ve cerrahiye uygun olmayan ancak kemoradyoterapi planı için doku tanısı gereken durumlarda faydalıdır.

Özellikle 3 cm' den küçük tümörlerde tanı oranı % 80 ile % 95'dir [71]. BT rehberliğinde girişimin özgüllüğü % 96-100, duyarlılığı % 89-92'dir. Yanlış negatiflik veya yetersiz tanı oranı % 10 ile % 30 arasında değişebilir. Tekrarlanan girişimlerde ise tanı konma oranı % 35-65'dir [71, 79, 80]. Tanı değerini etkileyen faktörler ise lezyonun lokalizasyonu, çapı, yapısı, patoloji uzmanının operasyon odasında olup olmaması ve iğnenin çapıdır.

Transtorasik iğne aspirasyonunda BT rehberliğinin tercih edildiği durumlar; fluoroskopi ve ultrasonografi ile lokalize edilemeyen lezyonlar, hiler ve mediastinal kitleler, torasik inlet lezyonlar, vena kava süperior sendromlu olgular, oblik ve açılı uygulamalar, yaygın büllöz hastalıklardır [79, 80].

#### **Transtorasik iğne aspirasyonunun endikasyonları:**

Soliter ve multipl pulmoner nodüller, konsolidasyon, kavite ve apse varlığı

Plevral lezyonlar,

Mediastinal kitlelerin tanısı,

Hilus, mediasten, göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen olguların evrelendirilmesi.

Transtorasik iğne aspirasyonu kısmi kontrendikasyonlara sahip bir yöntemdir. Kanama diyatezi, şiddetli pulmoner hipertansiyon, kist hidatik şüphesi, vasküler lezyonlar, yaygın amfizem, kontrol edilemeyen öksürük varlığı, kooperasyon bozukluğu, pnömonektomi varlığı başlıca kontrendikasyonlarıdır [82].

Transtorasik iğne aspirasyonunun en sık rastlanan komplikasyonu pnömotoraks (% 25- 42) olup %5- 12 oranında tüp torakostomi uygulaması gerektirir. Diğer komplikasyonları ise kendiliğinden iyileşen intraparakimal kanama, ağır hemoraji, hava embolisi ve iğnenin geçtiği bölgede tümör implantasyonudur [71, 81, 82, 83].

#### **3.8.4. Plevral sıvının değerlendirilmesi:**

Akciğer kanserlerinin % 50'sine plevral sıvı eşlik eder [83, 84]. Akciğer kanserli olguların % 8-15'inde plevra sıvısı saptanır. Plevra sıvılarının bir bölümü paramalign nedenlerden (post obstrüktif ateletazi, pnömoni ve mediastinal lenfatik obstrüksiyon) de kaynaklanabilir [71, 85, 86].

Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarında materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir [86, 87]. Tanı değeri % 50- 60 kabul edilmektedir. Olguların %65'inde 50- 100 cc plevra sıvısının sitolojik incelenmesi malign hücre saptanmasında yeterlidir [71, 88]. Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomada elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada daha düşüktür [87].

Tekrarlanan torasentezler yeni hücre ekfoliyasyonu nedeniyle %30 hastada tutulumu kanıtlayabileceği için torasentez tekrarlanmalı ve tanı konamaz ise sonraki basamakta kapalı plevra biyopsisi ve torakoskopi uygulanmalıdır [87].Torasentez komplikasyonları; pnömotoraks, reekspansiyon akciğer ödemi ve nadiren hava embolisidir [88].

**3.8.5. Kapalı plevra biyopsisi (KPB):** Pariyetal plevradan Abram's veya Cope iğneleri ile yapılmaktadır [86,88]. Plevra biyopsisinin tek başına plevra sıvılarında tanı oranı %40- 70 (ortalama %46) olarak bildirilmektedir. Tekrarlanan torasentezler ile tanı konamayan malign plevra sıvılarında plevra biyopsisinin tanıya katkısının % 10'un altında olduğu bildirilmiştir [87]. Tekniğin başarısı tümörün yaygınlığı ve dağılımı ile ilişkilidir. İnvazif tümörlerde pozitiflik oranı daha yüksek olur. Diyafragma, viseral plevra ve mediastinal plevrada tümör varlığında ise tanısız verimlilik düşüktür [84, 86, 88]. Biyopsinin malignite alanına denk gelmesi %40-69, tanı konma şansı %46'dır. Pariyetal plevranın tutulumunun viseral plevraya göre daha geç ve yama şeklinde olması biyopsinin tanı yüzdesinin torasentezden daha düşük olmasında etkindir.

Toraks ultrasonografisi sıvının, plevra kitlelerinin ve göğüs duvarına dayalı parenkimal lezyonların kolaylıkla tanınmasına yardımcı olur. Bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında ultrasonografinin plevra lezyonlarının tanısında % 95 gibi verimlilik sağladığı, başka bir çalışmada ise Abram's iğnesiyle yapılan plevra biyopsisi ile % 44 tanısız duyarlılık sağlanırken, ultrasonografi eşliğindeki kesici iğne plevra biyopsilerinde bu oranın % 70'lere ulaştığı saptanmıştır [86, 89, 90]. Torasentez ile tanı konulamayan plevra sıvılarında plevranın en fazla anormallik gösteren ve biyopsi için en uygun kısmını belirlemede ultrasonografik inceleme önerilmektedir [84].

Torasentez ve torakoskopi arasında daha noninvazif bir biyopsi metodu olarak kapalı plevra biyopsisi mümkünse ultrasonografi eşliğinde yapılmalıdır. Klinisyenlerin bazılarının sıvı sitolojisinin önce değerlendirilmesi önerisine karşın, plevra biyopsisi ile birlikte sıvı sitolojisinin tanı değerini artırması nedeniyle (%80- 90] genellikle bu iki işlemin bir arada yapılması da önerilmektedir [86- 91].

### **3.8.6. Torakoskopi:**

Biyopsi ve diğer tetkiklere rağmen, plevra sıvılarının % 21-27'sine tanı konamamaktadır. Görerek biyopsi alma gereksinimi, endoskopik teknolojiye ve lokal anesteziye gelişmelerle birleşince torakoskopiye olan ilgi yeniden artmıştır. Torakotomiden

daha az invazif, maliyeti düşük, hospitalizasyon süresi kısa, ağrı, morbidite ve komplikasyonları daha azdır [82, 86, 92].

#### **Tanısal torakoskopinin endikasyonları:**

- Erken aşamada ve aşırı olmayan sıvı varlığı,
- Malign mezotelyomada ve non malign plevra sıvılarının saptanma
- Mediasteninin değerlendirilmesi ve akciğer kanserlerinin evrenmesi,
- Göğüs duvarı invazyonu ayırımı,
- Doku tanısı (metastatik adenokarsinom ve mezotelyoma ayırımı, kapalı akciğer wedge rezeksiyon biyopsileri, soliter pulmoner nodül ve satellit nodül değerlendirilmesi).

#### **3.8.7. Metastatik alanlardan biyopsi**

Nadir de olsa primer akciğer tümörü düşünülen bazı hastalar bronkoskopi ve TTİA ile tanı konulamayan küçük, fakat yaygın metastazları olan lezyona sahip olabilirler. Bu durumda hem kemoterapi rejimini belirleyebilmek hem de hasta ve yakınlarına tanısal ve prognostik bilgi verebilmek için doku tanısı gerekir. Bu hastalarda en kolay ulaşılan ve hastayı en az yoran alanlardan, yine mümkün olan en az invaziv yöntemle biyopsi alınarak tanıya gidilmesi tercih edilmelidir.

### **3.9. BRONKOSKOPİ**

Trakeobronşiyal lümenin doğrudan görsel olarak değerlendirilmesi yanı sıra, tanı ve tedavi amaçlı işlemler için kullanılan endoskopi sistemi bronkoskopi olarak adlandırılır. Bronkoskopi ile trakeobronşiyal ağaç gözlenebilir, solunum yollarına ait sekresyon toplanabildiği gibi alt solunum yolları mukozasından, akciğer parankiminden, komşu lenf nodlarından ve trakeobronşiyal lümenin dışında hemen bitişiğindeki kitlelerden biyopsi alınabilir.

#### **3.9.1. Bronkoskopik yöntemler:**

- 1-Rijit bronkoskopi
- 2-Fleksibl bronkoskopi
- 3-Otofloresan bronkoskopi
- 4-Dar bant görüntüleme bronkoskopi (DBG)

5-Endobronşial ultrasonografidir.

### 3.9.2. Akciğer kanserinde tanı amaçlı bronkoskopi endikasyonları:

-Hemoptizi

-Uzun süreni tedaviye cevap vermeyen öksürük

-Akciğer kanseri riski olan bir hastada lokalize wheezing ve stridor

-Ses kısıklığı ve vokal kord paralizisi

-Diyafragma paralizisi

-Tekrarlayan ve rezolüsyonu geciken pnömoniler

-Radyolojik olarak yer kaplayan, atelektazi ve mediastende yer değişikliğine neden olan lezyon ile etyolojisi bilinmeyen plevral sıvı

-Normal üst hava yolu muayenesi ve normal radyolojiye karşın pozitif balgam sitolojisi

-Primeri bilinmeyen metastatik kanser

Bronş mukozası normalde soluk ve pembe renkli, aydınlatıldığında hafifçe parlayan ve minimal travmayla kolayca zedelenen bir yapıdadır. Aspirasyon mukozada eritem, hiperemi ve hatta kanamaya yol açabildiğinden bronkoskopi sırasında aşırı aspire edilmemelidir [93, 94]. Bronşitli birçok hastanın ve kronik akciğer hastalıklı hastaların bronkoskopisinden eritem, doku ödemi ve pürülan sekresyonlar mutadır. Hiperemi, peteşi ve damarlanma artışı da bir inflamasyon bulgusudur. Mukoza ödemi arttıkça karinalarda genişleme ve posterior duvarda daha bariz olmak üzere longitudinal ve transvers raylanma oluşur ve segment bronş girişi daralır. Mukozada renk değişiklikleri görülebilir ( antrakoz gibi) [93]. Hava yollarında tespit edilen patolojileri tanımlarken yeri, tipi, morfolojisi ve şiddeti muhakkak belirtilmelidir. Lezyonun yerini ifade etmek için, kord vokal, karina, lob bronş girişleri gibi bazı nirengi noktaları mevcuttur. Ayrıca, lezyonun uzunluğu, çapı ve oluşturduğu obstrüksiyon derecesi de belirtilmelidir. Kord vokalleri geçince başlayan trakeada; darlıklar, dışbasılar (akciğer, boyun ve özefagus tümörleri, guatr, teratom, lenfoma gibi), tümörler ( adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom ve metastatik karsinomlar, leiomyosarkomlar), anomaliler ( trakeal bronkus gibi ) görülebilir.

### **3.9.3. Bronkoskopik bulguların sınıflandırılması [93]:**

#### 1. Bronş duvarı yapısı

- Mukoza epiteli
- Submukozal yapı

#### 2. Bronş lümeni

- Stenoz
- Obstrüksiyon
- Lokal konjesyon
- Kompresyon
- Anormal dallanma
- Bifürkasyonla ilgili anormal bulgular

#### 3. Patolojik materyal

- Anormal sekresyon varlığı
- Kanama
- Taş
- Yabancı cisim

#### 4. Hareket bozukluğu

- Solunum sırasında
- Öksürük sırasında gözlenen anormal hareket

### **3.9.4. Bronkoskopik mukozal bulgular [93]:**

- İnflamasyon / hiperemi / ödemi

- Mukozal solukluk, mukozal kıvrımlarda kalınlaşma veya kaybolma
- Kartilajın silinmesi-dış bası
- Ülserasyon
- Endobronşiyal kitle-nodül
- Mukozal düzensizlik, mukozal kalınlaşma-atrofi
- Bronş lümeninde kan, sekresyon, taş ve yabancı cisim gibi anormal yapılar
- Mukus bez orifislerinin genişlemesi

**Akciğer kanserinin bronkoskopik bulguları şöyle sıralanabilir:**

**A.Direk bulgular**

1.Tümör

- a) Kitle
- b) Kitle-nekroz

2.İnfiltrasyon

- a)Mukoza düzensizliği
- b)Eritem, damarlanma artışı
- c)Kıkırdak halkalarda silinme

3.Tıkanma

**B.İndirekt bulgular**

- 1.Bronşlarda daralma ( stenoz )
- 2.Dıştan bası ( kompresyon )
- 3.Ödem, mukozada kalınlaşma

Akciğer hastalığının niteliğine, lezyonun yerleşim yerine göre farklı örnek alma yöntemleri tek başlarına veya birlikte kullanılabilir. Hedef lezyonun yerleşimine göre örnek alma şekilleri şöyle sıralanabilir:

1.Santral hava yolu lezyonlarında:

- a. Forseps biyopsi
- b. Bronş lavajı
- c. Fırçalama
- d. Endobronşial iğne aspirasyonu

2.Periferik pulmoner lezyonlarda:

- a. Forseps biyopsi
- b. Fırçalama
- c. Küret ile örnekleme
- d. Transbronşial iğne aspirasyonu

e. Bronkoalveoler lavaj

3. Mediastinal/hiler lezyonlar:

- a. Transbronşial iğne aspirasyonu
- b. Endobronşial ultrason

### **3.9.5. Bronş Biyopsisi:**

Endobronşial biyopsi işlemi, fleksibl veya rijid forsepslerin bronkoskopun içinden geçirilip direkt olarak lezyondan materyal alınmasıyla yapılır. Çeşitli forsepsler kullanılarak yapılan bu işlemde, forsepsler başlıca üç çeşittir: Düz keskin kenarlı (cup), tırtıklı kenarlı (alligator) ve orta kısmı iğneli (spiked) forsepsler.

Bronşiyal mukoza biyopsisi, bronş içerisinden bronkoskopik görüş alanı içerisinde olan alanlardan alınan biyopsidir. Bronş içerisinde vejetan tümoral bir kitle veya lokal patolojik görünüm saptanmışsa lezyon üzerinden biyopsi alınır. Biyopsiler mümkün olduğunca derinden alınmaya çalışılmalıdır. Endobronşiyal lezyonlarda üç biyopsi alınması minimal kanama riski ile optimal tanısal kazanç elde edilmesi için yeterli olmakta, biyopsi sayısının artırılması ile tanısal kazanç değişmemektedir[95]. Lezyonun üzeri nekrotik tabaka

ile kaplanmışsa alınacak biyopsi nekroz alanından değil, daha derinden tümör dokusunun özelliklerini yansıtacak şekilde patolojik normal doku sınırından alınması gereklidir.

Santral yerleşimli tümörlerde bronş forseps biyopsisi ile histolojik tanı %76-82 oranında bildirilirken, bronşiyal yıkama ve bronşiyal fırçalama örnekleri ile bu oran %87'lere yükselmektedir [97, 98]. Govert ve arkadaşları endobronşiyal lezyonlarda tanı oranını bronş biyopsisi ve bronşiyal yıkama ile %82 olarak bildirirken, bronş biyopsisi, bronşiyal yıkama ve endobronşiyal iğne aspirasyonu örnekleri ile tanı oranının %95'lere yükseldiğini bildirmişlerdir [98]. Buna karşı, dış hava yolu basısı olan veya submukozal veya peribronşiyal hastalığı olanların sadece %27'sine direkt forseps biyopsiyle tanı koyulabilmektedir.

### **3.9.6. Bronşiyal Lavaj:**

Bronş içerisindeki hücresel elemanların tetkik edilmek amacıyla alınması işlemidir. Lavaj yapmak için lezyonun bulunduğu bölgeye 10-20ml kadar salin solüsyonu gönderilir, daha sonra negatif basınçla geri alınır. Tanı yöntemleri arasında en basit ve en az travmatik olanıdır. Genellikle malignitelerde sitolojik materyal, tüberküloz ve diğer bazı enfeksiyonlarda mikroskopik muayene ve kültür için materyal alınır.

Bronş lavajı uygulaması bronkoskobun ulaşamayacağı periferik bölgelerdeki lezyonların tanısında tercih edilir [100]. Ancak bronş lavajında alınan örnekler ,sadece alveolar ve bronşiyal bölgenin özelliğini yansıtmamaktadır, üst solunum yollarından gelen hücreler de bu örneğin içerisinde yer almaktadır. Alveol yüzey hücre profilini gösteren daha hassas bir örnek alınmak istendiğinde bronkoalveolar lavaj (BAL) tercih edilmelidir.

Bronşiyal sitoloji santral tümörlerin tanısında daha etkindir, periferik kitlelerden hücre elde etmek bronkoskopik inceleme ile güçtür. Santral yerleşimli tümörlerde tanı oranı %93 iken, periferik yerleşimli tümörlerde % 70 civarındadır. Tümör ne kadar büyükse sitolojik materyalde o kadar çok hücre bulunur ve sitolojik tanı mümkün olur. Ancak çok büyük, bronşu tamamen tıkayan ya da büyük oranda nekroza gitmiş tümörlerde de tanı zorluğu yaşanmaktadır. Optimum boyutun 3- 6cm olduğu bildirilmektedir. Mukozal yüzeye uzanan, ekzofitik gelişim gösteren tümörlerin % 95'ine tanı vermek mümkün iken, submukozal tümörlerde tanı oranı %68'e düşmektedir.

Az diferansiye tümörler gerek nükleer özellikleri, gerekse intersellüler bağlarının zayıflamış olması ve hücrelerinin sitolojik materyale kolayca dökülmesi nedeniyle daha rahatlıkla tanınırlar. Tümör tiplendirmesinde en yüksek doğruluk oranı keratinize skuamöz hücreli karsinomlar ve küçük hücreli karsinomlarda elde edilir.

Yanlış pozitif tanı nadir olduğundan, klinik ve radyolojik verilerde destekliyorsa eksofoliyatif sitoloji tanısı ile hastalar güvenle tedaviye alınabilir. Yeterli örneklerde tümör saptamada duyarlılık % 80'e ulaşmaktadır. Ancak bronkoskopik bulgu olmaksızın yapılan kör örneklemelerde duyarlılık belirgin olarak düşmekte, bronşiyal sitoloji biyopsi ile birlikte değerlendirildiğinde ise duyarlılık yükselmektedir.

Bronşiyal fırçalama ve yıkama, balgam sitolojisinden daha güvenilir sitolojik tanı yöntemleridir; tümör lokalize edilebilir ve daha küçük tümörler tanınabilir, hücreler daha iyi korunmuş ve çok sayıdadır.

### **3.9.7. Bronkoalveoler Lavaj (BAL):**

Bronkoalveoler lavajın amacı; terminal hava yolları ve alveol epitelyal yüzeyindeki hücre, ekstraselüler protein ve lipidleri örneklemektir. Bu nedenle bronkoskopun ucu kamanın kınına sokulması gibi "wedge" pozisyonuna getirilir, yani bronşiyal segment ve daha iyisi subsegment içerisinden bronşu tam tıkayana kadar ileri itilir. Wedge pozisyonunda bronkoskop ucunun ilerisinde kalan alveol yüzeyi, periferik hava yollarına göre 100 misli oranla daha büyük olduğundan bronşiyal ağacın dördüncü- beşinci dallarına indirilen bronkoskoptan yapılan BAL'da akciğerin %1.5- 3'ünden, yani yaklaşık bir milyon alveolden örnek materyal alınmış olur [101].

Yaygın parankimal hastalıklarda BAL'ın rolü önemlidir. Kanama riskinden dolayı akciğer biyopsisinin ve fırçalamasının önerilmediği kritik derecedeki hastalarda dahi güvenle yapılabilir. Radyolojik olarak tesbit edilmiş lokalize lezyonlar için ilgili segmentte, diffüz lezyonlar için sağ akciğer orta lob veya sol akciğer lingula segmentlerinden birisine 20 ml'lik porsiyonlar halinde toplam 200- 300 ml, oda ve vücut ısısında, serum fizyolojik verilmesi ve manuel yöntemle, kademeli düşük basınç uygulanarak geri alınması şeklinde uygulanır. BAL işlemi sırasında hastanın sakin ve uyumlu olması gerekir. Öksürük olduğunda daha çok bronş epiteli döküleceğinden işlem sırasında hastanın öksürtülmemesi ve bronkoskopun ucunun bronş ağzına saplandıktan yer değiştirmemesine dikkat edilmelidir. Bunun için işlem öncesi üç gün kadar etkili bir antitüsif tedavi yararlı olabilir [101].

### **3.9.8. Bronşiyal Fırçalama:**

Bronş duvarında periferik ya da santral yerleşimli, yüzeysel lezyonlardan, uç kısmı değişik sıklıkta ve büyüklükte hazırlanmış fırçalar kullanarak hafif sürtünme darbeleriyle hücresel elemanlardan örnek alınması işlemidir. Bronş lavajına ek olarak lavaj ile birlikte fırçalamanın kullanılması akciğer kanserinin tanılabilirliğini %87 oranında artırır [102]. Sık kullanılan bir yöntemdir.

Bu yöntem, bronkoskopiyle görülebilen lezyonlar ile biyopsi forsepslerinin açılmadığı küçük bronşlardaki periferik lezyonların tanısında kullanılır. Aynı zamanda bronşiyal fırçalama mukozası üzerinde bronş duvarının içine doğru büyüyen ve bronkopistinin sadece yüzeyde renk değişikliği şeklinde gözlemleyebildiği lezyonlarda da yararlıdır. En yüksek tanı oranı, infiltratif ve stenotik lezyonlarda elde edilir [96, 103].

### **3.9.9. Transbronşiyal Biyopsi (TBB):**

Transbronşiyal akciğer biyopsisi, diffüz akciğer hastalıklarının tanısında kullanılan rutin bir işlemdir. Peribronşiyal olarak yerleşmiş lezyonlarda bu yöntemle tanı koymak daha muhtemeldir. Tanısal değeri %50- 70 olmakla birlikte, sarkoidoz, tüberküloz gibi spesifik tanı koyma ihtimali daha düşüktür. Transbronşiyal biyopsiler kullanılarak elde edilen periferik akciğer lezyonlarına ait tanısal veriler %30-90 arası geniş bir aralıktadır. Transbronşiyal akciğer biyopsisi, immün süprese hastalarda akciğer hastalığının tanısını koymada çok faydalıdır. Aspergilloz gibi mantar enfeksiyonları ve sitomegalovirüs gibi viral enfeksiyon tanıları, transbronşiyal akciğer biyopsisi ile konulabilir [96,103]. Periferik nodüler lezyonlarda, lezyonun çapı 2 cm'den daha küçük olduğunda, doğru tanı koyma olasılığı sadece %10-30'dur, oysa 2 cm'in üstünde bu oran %50'ye ulaşır [104].

Transbronşiyal olarak akciğerden biyopsi alınırken forseps kapalı olarak hedefe doğru ilerletilir, gidebildiği kadar ileri itilir. Duvara dayandığı hissedilince forseps 1-2 cm geri çekilir. Hastadan derin nefes alması istenir. Forseps ucu açılarak tekrar ilerletilir. Hastadan ekspirasyon yapması istenir ve manevra ile bu sırada açık olan forseps içine invajine olan bronş duvarı ve komşuluğundaki akciğer dokusu alınır. TBB tek taraflı yapılmalı, dört- altı örnek alınmalı ve kanama kontrolü ile işlem sonlandırılmalıdır. Hastalar işlem sonrası iki saat gözlem altında bulundurulur. Pnömotoraks (% 1-2), kanama olasılığını (%2) ekarte etmek amacıyla akciğer grafisi çekilmelidir.

### **3.9.10. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu:**

Transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA), bronkoskopi aracılığıyla trakeobronşiyal ağaca komşu mediastinal patolojilerden, trakea ya da bronş duvarındaki ve akciğer parankimindeki patolojilerden sitolojik, histolojik ya da mikrobiyolojik örnek alma tekniğidir.

İlk kez Schieppati tarafından rijit bronkoskopiyle uygulanan bu yöntem, Wang ve arkadaşlarının fleksibl iğneleri geliştirmesiyle çok sık kullanılan bir yöntem haline gelmiştir[105]. Ülkemizde bu yöntem 1988 yılından beri, ilk başlarda rijid bronkoskopiyle, daha sonra da fiberoptik bronkoskopiyle olmak üzere kullanılmaktadır.

Bugün için hilus ya da mediastende yerleşik lenfadenopatilerin tanısında ve tanısı konmuş bronş karsinomlu hastaların evrelendirilmesinde, submukozal, peribronşiyal lezyonlarda ve fluoroskopi eşliğinde periferik nodül ya da kitlelerin tanısında kullanılmaktadır.

TBİA yapılacak alana, iğne katateri FOB kanalı içinden ilerletilerek değişik şekillerde uygulama yapılabilir. İğnenin metal koruyucusunun biyopsi yapılacak hedef alan üzerine dik gelecek şekilde konularak sabitleştirilmesinden sonra, iğnenin transbronşiyal olarak ilerletilmesi ve negatif basınç uygulanarak aspirasyon yapılması sık uygulanan bir yöntemdir. Diğer bir yöntem, uygulama alanına gelmeden önce iğnenin ilerletilmesi ve bronkoskopik olarak iğnenin ilerletilmesi ve bronkoskopik olarak iğnenin görülerek aspirasyon yapılacak alana iğnenin saplanması ve aspirasyon uygulanmasıdır. Her iki yöntemle de aspirasyon uygulanırken iğnenin ileri- geri hareket ettirilmesi alınacak örneğin zenginleştirilmesine katkıda bulunabilir.

**3.9.11. Santral lezyonlarda bronkoskopik teknikler:** Santral yerleşimli tümörlerde bronş forseps biyopsisi ile histolojik tanı % 76-82 oranında bildirilirken, bronşiyal yıkama (BY) ve bronşiyal fırçalama (BF) örnekleri ile bu oran % 87'lere yükselmektedir[77, 97]. Santral lezyonlarda, 3-4 biyopsi örneğinin alınması yeterlidir[106, 107]. Ana bronş ve trakeanın yan duvarlarında lokalize tümörlerde standart biyopsi forsepsleri yerine iğneli biyopsi forsepsleri tercih edilebilir. Santral endobronşiyal tümörlerde bronş forseps biyopsisi ile endobronşiyal iğne aspirasyonunun (EBİA) tanısız verimliliği birbirine yakındır. Ancak, üzeri nekrotik materyal ile kaplı endobronşiyal egzofitik lezyonlarda, 21 veya 22 gauge sitolojik transbronşiyal aspirasyon iğneleri ile uygulanan EBİA, forseps biyopsi ile birlikte yapılmalıdır. Aşırı vasküler görünümlü tümörlerde hemoraji riski nedeniyle sadece EBİA kullanılabilir[108]. Karsinomların submukozal yayılım ve dıştan bası gösterdiği durumlarda transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) daha hassastır [109].

Transbronşiyal iğne aspirasyonu, mediastinal ve hiler lenf bezlerinin örneklenmesinde kullanıldığında duyarlılığı % 50, özgüllüğü % 96 ve doğruluğu % 78'dir. Duyarlılık, bronkopistinin mediastinal lenf bezleri ve vasküler yapıların anatomisini çok iyi bilmesi ve işlem öncesi BT ile planlama yapılmasıyla artırılabilir. Endoskopik ultrasonografi ile girişim yerinin saptanması ile duyarlılık % 87- 92 ve özgüllük % 100'e çıkarılabilmektedir[9, 110].

**3.9.12. Periferik lezyonlar için bronkoskopik teknikler:** Endoskopik olarak görülebilir lezyonun olmadığı durumlarda, fiberoptik bronkoskopi ile tanı daha zordur. Fluoroskopi rehberliğinde transbronşiyal biyopsi (TBB), bronşiyal fırçalama ve yıkama örnekleri ile periferik akciğer tümörlerinin % 40- 80'ine tanı konabilmektedir. Bronşiyal yıkamanın, diğer

iki yöntemle ilave edilmesi tanıya % 3 oranında katkıda bulunmaktadır [111, 112]. Bronşiyal fırçalamanın, oluşabilecek bir kanama ile fırça örtülebileceği için, diğer işlemlerden önce yapılması önerilmektedir. Periferik lezyonlarda fırçalamanın 2 kez yapılmasının yeterli olabileceği belirtilirken, fluoroskopi eşliğinde TBB'de en az 6 kez örnek alınması önerilmektedir [112].

Periferik lezyonlarda TBİA'nun (P-TBİA) fluoroskopi eşliğinde kullanılması, periferik yerleşimli akciğer kanserlerinde ortalama % 60 oranında tanı verimliliği sağlayan yararlı bir tekniktir. Periferik lezyonlarda BY, BF ve TBB'ye P-TBİA'nun eklenmesi bronkoskopinin tanısal duyarlılığını artırabilir [77, 113]. P-TBİA'nın tanısal verimliliğini etkileyen faktörlerden birisi de lezyonun büyüklüğüdür. Çapı 2 cm'den küçük lezyonlarda tanı oranı % 33 iken, 2 cm'den büyük lezyonlarda bu oran % 76'dır [114].

Bronkoalveolar lavaj (BAL)'ın, BF, TBB, P-TBİA'na eklenmesinin diyagnostik verime katkısı açık değildir. Bronkioloalveoler karsinom ya da lenfanjitis karsinomatozadan şüphelenildiğinde, kanama veya fluoroskopi imkanı olmaması nedeniyle BF, TBB, P-TBİA'nun yapılamadığı durumlarda BAL tercih edilebilir [71, 115].

Periferik akciğer lezyonlarında fiberoptik bronkoskopinin diyagnostik verimliliğini etkileyen faktörler:

- Tümör büyüklüğü; 2-3cm` den büyük olması verimliliği artırır,
- Bronş işareti; BT` de tümör- bronş ilişkisi saptanması verimliliği artırır,
- Tümörün lokalizasyonu.

Fiberoptik bronkoskopide santral lezyonlara yapılan girişimlerde en sık komplikasyon kanama olup, 50 ml'den fazla kanama sıklığı % 2'dir. Periferik tümörlerde ise en sık görülen komplikasyonlar % 2'den az oranda pnömotoraks ve kanamadır [58].

### 3. MATERYAL VE METHOD

Bu çalışmada, Haziran 2009 ile Eylül 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanelerinin Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında akciğer kanseri şüphesiyle rutin bronkoskopi yapılan ve bronkoskopik inceleme sırasında endobronşiyal lezyon saptanan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Hastanın kendisine ve yakınlarına, hastalık ve mevcut patoloji ile uygulanması planlanan işlemler hakkında bilgi verildi. İşlemin uygulama şekli, gerekliliği, sonuçları ve olası riskleri hakkında bilgilendirildi. Hastada bronkoskopik işlemi uygulamaya engel bir durum olduğu takdirde işlemin sonlandırılacağı, hastaların işlem sonrası en az 24 saat gözetim altında tutulacağı anlatıldı. Daha sonra hasta ya da yakınlarının işlem ile ilgili bilgilendirilmiş onayları alındı.

Bronkoskopi öncesi, hastaların Postero-Anterior (P-A) akciğer radyografisi ve bilgisayarlı toraks tomografisi hazır bulunduruldu. Kan değerleri ve pıhtılaşma testleri kontrol edildi. İşlemden en az dört saat öncesinden hastalara oral yoldan herhangi bir madde almamaları tavsiye edildi. Bronkoskopiden 30- 60 dk önce atropin ampül intramusküler olarak uygulandı. Hastalara işlem öncesi intravenöz kanül takıldı. Sonrasında işlem öncesi premedikasyon işlemleri uygulandı. Topikal anestezi için lidokain (Xylocaine® % 10 sprey ASTRA Sweden®) kullanıldı. Hastalara sırtüstü (supine) pozisyon verildi ve bir pulse oksimetre yardımıyla oksijen saturasyonu ve tansiyon aleti ile kan basıncı takip edildi. Özellikle oksijen saturasyonu düşük olanlarda (% 92'in altında) nazal kanül ile 2-3 litre/dk'dan oksijen desteği sağlandı. Sırtüstü pozisyonu tolere edemeyen hastalarda oturur pozisyonda işlem yapıldı. Hastayı sedatize etmek amacıyla da 0.07 mg/kg'dan ortalama 2 mg kadar midazolam intravenöz olarak uygulandı. Hastanın klinik durumu ve ek hastalıkları göz önünde bulundurularak ilacın dozu ayarlandı. Bronkoskopi odasında bronkoskopi sırasında gelişebilecek hayatı tehdit edici komplikasyonlara karşı resusitasyon ekipmanı hazır bulunduruldu.

Çalışmamızda Video-Monitörize bronkoskopi (Olympus BF-1T240, Olympus; Tokyo, Japon) model bronkoskop kullanıldı. Bronkoskopi sırasında lezyon tespit edildikten sonra önce bronş lavajı alındı, sonrasında gerekli işlemler (biyopsi, fırçalama, transbronşiyal inceleme, aspirasyonu) uygulandı. Sonrasında tekrar lavaj alınarak işlem sonlandırıldı. Alınan örnekler işlem öncesi ( bronş lavajı 1) ve sonrası ( bronş lavajı 2) olarak belirtilerek patoloji bölümüne gönderildi. Materyallerin hepsi aynı uzman patolog tarafından değerlendirildi. Bronş lavajlarının sonucu 4 gruba ayrılarak incelendi. İşlem öncesi malignite pozitif olan, işlem sonrası malignite pozitif olan, hem öncesi hem sonrası malignite pozitif olan, her ikisi de malignite negatif sonuç olarak ayrıldı.

Tüm olguların yaşı, cinsiyeti, sigara kullanıp kullanmadığı, endoskopik görünümü, lezyonun endoskopik olarak tipi ve yerleşim yeri ve yapılan bronkoskopik işlemler ile gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin analizi SPSS 18 bilgisayar programına girilerek elde edildi. İşlem öncesi ve işlem sonrası bronş lavajlarının sonuçları, ince iğne aspirasyonun bronş lavaj sonuçlarını etkileyip etkilemediği, fırçalama işlemi ve bronş lavajı sonuçlarına etkisi istatistiksel olarak  $\chi^2$  Mc Nemar testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $P < 0.05$  olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 80 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 60.5 ±11.4 (18-85) olup, bunların 72'si erkek (%90), 8'i kadın (%10) idi. Hastaların 72'si (%90) aktif sigara kullanan veya daha önce kullanıp bırakan kişilerdi. 8 kişi ise (%10) daha önce hiç sigara içmemişti. Bronkoskopik olarak lezyonların görünümü tümöral, infiltratif ve nekrotik olarak 3 kategoriye ayrılarak incelendi. 63 hastanın (%78) tümöral lezyonu, 17 hastanın (%21.3) infiltratif ve 12 hastanın da (%15) nekrotik lezyonu vardı.

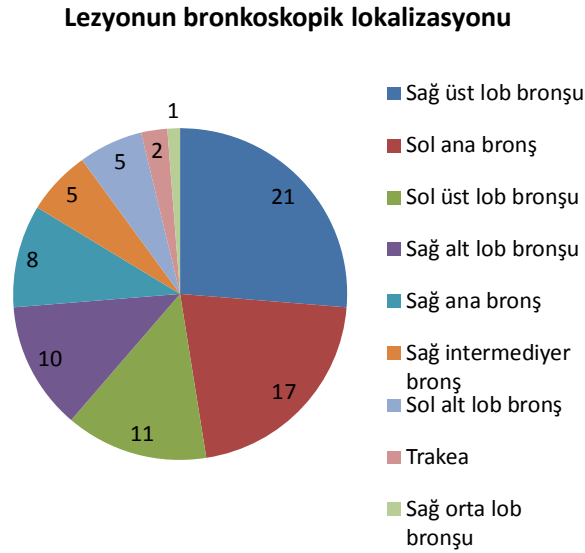
Lezyonların bronkoskopik lokalizasyonları değerlendirildiğinde; trakeada 2 (%2.5), sağ ana bronşta 8 (%10), sol ana bronşta 17 (% 21.3), sağ üst lob bronşunda 21 (%26.3), sağ intermedier bronşta 5 (% 6.3), sağ orta lob bronşunda 1 (% 1.3), sağ alt lob bronşunda 10 (%12.5), sol üst lob bronşunda 11 (%13.8), sol alt lob bronşunda ise 5 (%6.3) lezyon saptandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara içme durumu, endobronşiyal lezyonun bronkoskopik olarak lokalizasyonu ve görünümü tablo 1`de sunulmuştur.

**Tablo1 –: Hastaların Demografik Özellikleri**

Özellikler	Oranlar
<b>Yaş ortalaması</b>	60.5 ± 11.4
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	72 (%90)
Kadın	8 (%10)
<b>Sigara içme durumu</b>	
Sigara kullanmış	72 (%90)
Sigara kullanmamış	8 (%10)
<b>Bronkoskopik olarak lezyonun görünümü</b>	
Tümöral lezyon	63 (%78)
İnfiltratif lezyon	17 (%21.3)
Nekrotik lezyon	12 (%15)

**Şekil -1: Lezyonun bronkoskopik lokalizasyonu**



Çalışmaya alınan hastaların 65'ine (%81) biyopsi, 61'ine (%76) ince iğne aspirasyonu, 30'una da (%37.5) fırçalama yapıldı. 32 (%40) hastadan postbronkoskopik balgam alındı. Hastalardan alınan biyopsi sayısı 0-7 arasındaydı. 15 hastadan (%18.8), hemoraji gelişmesi, hastanın bronkoscopiye tolere edememesi veya lezyonun biyopsi almaya uygun olmaması gibi çeşitli nedenlerden dolayı, biyopsi alınamadı. Ancak bu hastalara da ince iğne aspirasyonu ve / veya fırçalama işlemleri yapıldı. 9 (%11.3) hastadan 1 biyopsi, 26 (%32.5) hastadan 2 biyopsi, 22 (% 27.5) hastadan 3 biyopsi, 7 (%8.8) hastadan 4 biyopsi, 1 (%1.3) hastadan 7 biyopsi alındı. Alınan biyopsi sayısı ve yüzde oranları tablo 2`de verilmiştir.

**Tablo -2: Alınan Biyopsi Sayıları ve Oranları**

Biyopsi sayısı	Yapılan hasta sayısı	Oranları ( % )
0	15	18.8
1	9	11.3
2	26	32.5
3	22	27.5
4	7	8.8
7	1	1.3
<b>Toplam</b>	80	100

Hastaların 65'inden (%81.3) biyopsi alındı, bunların 55'inden (%68.8) malign sonuç, 10`undan (%12.5) ise benign sonuç elde edildi. İnce iğne aspirasyonu yapılan 61 (%76.3) hastadan da, 18`inin (%22.5) sonucu benign, 40`ının (%50) sonucu malign, 3` ünün (%2.5) malignite şüpheli olarak geldi. Fırçalama yapılan hastaların ise 1`si (%21.3) malign, 2`si de (%2.5) malignite şüpheli olarak geldi. 32 hastadan alınan postbronkoskopik balgam

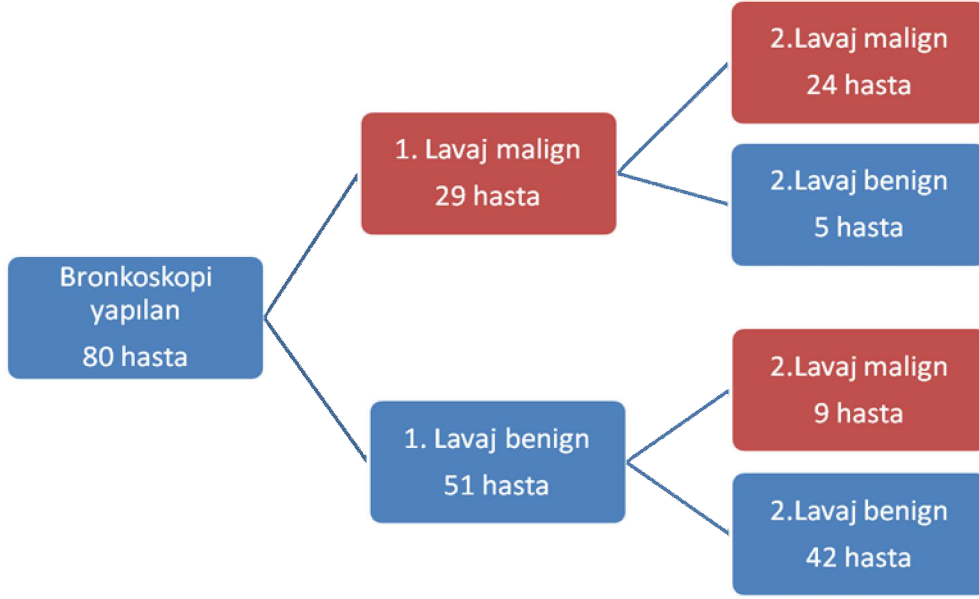
örneklerinin 16' sından (%20) malign, 16' sı (%20) benign sonuç elde edildi. İşlem öncesi (bronş lavajı 1) bronş lavajlarının 29'u (%36.3) malign, 51'i( %63.8) benign olarak sonuçlandı. İşlem sonrası (bronş lavajı 2) bronş lavajlarının ise 33'ü (%41.3) malign, 47'si (%58.8) benign olarak geldi (Tablo 3).

**Tablo -3: Alınan Materyallerde Patolojik Tanı Elde Etme Oranları**

<b>Alınan materyal türü</b>	<b>Benign tanı oranı</b>	<b>Malign tanı oranı</b>	<b>Malignite şüpheli oranı</b>	<b>Toplam</b>
<b><i>Biyopsi sonucu</i></b>	10 (%12.5)	55 (%68.8)	0	65 (%81.3)
<b><i>Fırçalama sonucu</i></b>	11 (%13.8)	17 (%21.3)	2 (%2.5)	30 (%37.5)
<b><i>İnce iğne aspirasyonu sonucu</i></b>	18 (%22.5)	40 (%50)	3 (%3.8)	61 (%76.3)
<b><i>1. lavaj</i></b>	51 (%63.8)	29 (%36.3)	0	80 (%100)
<b><i>2. Lavaj</i></b>	47 (%58.8 )	33 (%41.3)	0	80 (%100)
<b><i>Postbronkoskopik balgam sonucu</i></b>	16 (%20)	16 (%16)	0	32 (%40)

İşlem öncesi lavajda patoloji sonucu benign gelen 9 hastada, işlem sonrası yapılan lavajlarda malign sonuç elde edildi. Buna ek olarak lavaj 1'i malign gelen 5 hastada ise lavaj 2 benign olarak geldi. 24 hastada lavaj 1 ve 2 sonuçlarının ikisi de malign, 42 hastada da benign sonuçlandı (Şekil 2). İşlem öncesi ve işlem sonrası bronş lavajlarının sonuçlarında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi( $p=0.424$ ).

## Şekil -2: İşlem Öncesi ve İşlem Sonrası Lavaj Sonuçlarının Karşılaştırılması



Çalışmaya alınan 80 hastanın patoloji sonuçları incelendiğinde 49 hastada küçük hücreli dışı karsinom, bunlarında 42`sinin (%52.5) yassı epitel hücreli kanser olduğu görüldü. 3 hastada (%3.8) adenokarsinom, 11 hastada (%13.8) küçük hücreli kanser,1 hastada (%1.3) metastatik kanser, 2 hastada (%2.5) karsinoid lezyon, 6 hastada (%7.5) malignite şüpheli ancak alt tip belirlenemedi şeklinde ve 8 hastada da (%10) benign sonuç elde edildi (Tablo 4).

**Tablo -4: Elde Edilen Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

<b>PATOLOJİ SONUCU</b>	<b>SAYISI</b>	<b>ORANLARI</b>
Küçük hücreli dışı karsinom	49	%61
Yassı epitel hücreli karsinom	42	%52.5
Adenokarsinom	3	%3.8
Küçük hücreli karsinom	11	%13.8
Metastatik karsinom	1	%1.3
Karsinoid tümör	2	%2.5
Malignite şüpheli- alt tip belirlenememiş	6	%7.5
Benign sonuç	8	%10

İnce iğne aspirasyonu yapılan hastaların lavaj 1'i benign olan 8 hastanın, lavaj 2'si malign; lavaj 1'i malign olan 3 hastanın lavaj 2'si benign; 31 hastanın her iki lavajının da benign;18 hastanın da her iki lavajının da malign olduğu tesbit edildi. İnce iğne aspirasyonun bronş lavaj sonuçlarını etkileyip etkilemediği istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p= 0.227$ ).

Fırçalama yapılan hastalarda lavaj sonuçları değerlendirildiğinde işlem öncesi lavajı malign olup, işlem sonrası lavajı benign olan hasta tesbit edilmedi. 3 hastada işlem sonrası lavajının malign, işlem öncesi lavaj benign, 8 hastada işlem öncesi ve sonrası lavajları malign,16 hastada ise her iki lavaj da benign tesbit edildi. Fırçalama işlemi ve bronş lavajı sonuçlarına etkisi istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0.250$ ).

## 5. TARTIŞMA

Endobronşiyal görülebilir lezyonu olan akciğer kanseri ön tanılı hastalara yapılan fiberoptik bronkoskopi sırasında bronş lavajının diğer bronkoskopik işlemlerin öncesi ve sonrasında yapılmasının tanısal açıdan fark olup olmadığı incelendi. Sonuçlar değerlendirildiğinde ise işlem öncesi ve işlem sonrası (biyopsi, fırçalama ve ince iğne aspirasyonu) alınan bronşiyal yıkamalarda belirgin istatistiksel fark gözlenmedi.

Endobronşiyal tümör, bronşiyal lümeni kısmen veya tamamen tıkayan egzofitik kitle lezyonu şeklinde olabileceği gibi submukozal veya peribronşiyal hastalık şeklinde de olabilir. Bugün için endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin doku tanısına ulaşmak için bronkoskopi ana yöntemdir, ancak verimliliği tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir.

Patolojik değerlendirme, bronkoskopinin önemli bir tamamlayıcısı olup işlem sırasında sıklıkla sitolojik ve/ veya histolojik inceleme için örnekler alınmaktadır. Bronşiyal fırçalama, bronşiyal yıkama (bronş lavajı), bronkoalveolar lavaj, transbronşiyal aspirasyon (ince ve/ veya kalın iğne ile), endobronşiyal forseps biyopsi ve transbronşiyal biyopsiler bronkoskopi sırasında patolojik değerlendime için alınan örneklerdir.

2001 yılında yayınlanan İngiliz Toraks Derneği rehberine göre, endoskopik görülebilir lezyonu olanlarda endoskopik işlemlerin optimal sırası açık olarak belli olmadığı, ileri çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Akciğer kanserinde endoskopik görülebilen lezyonlarda bronş lavajının tanıya katkısı tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar bronşiyal yıkamanın tanı oranını aşırı bir şekilde artırmadığı, maliyet ve zaman kaybı açısından ihmal edilmesi gerektiğini düşünmektedirler [115, 120]. Buna karşın, diğerleri ise forseps biyopsiyle birlikte yapılan bronşiyal yıkamanın tanı oranını artırdığı ve maliyetinin de uygun olduğunu savunmaktadırlar [ 117, 126].

Çoğu bronkoskopist tanısal kazancı artırmak için bronşiyal lavajı, bronşiyal fırça ve biyopsi sonrasında yapmayı tercih eder. Bazı çalışmalarda forseps biyopsi ve fırçalama sonrası bronşiyal yıkama sıvısına daha fazla malign hücre döküldüğü için tanı oranının yükseldiği gösterilmiştir [120, 124]. Lundgren ve arkadaşları, endoskopik görülebilir lezyonlarda bronş lavajının forseps biyopsi ve fırçalama sonrası yapılması kanama nedeniyle alınan materyalin içeriğinin karışabileceğini, bu nedenle bronşiyal yıkamanın biyopsi ve fırçalama öncesi tercih edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir [128]. Ancak son zamanlarda endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserinde lavajın biyopsi öncesi ya da sonrasında alınması tanı oranını değiştirmemektedir[100]. Bizim çalışmamızda da ince iğne

aspirasyonu, fırçalama ve biyopsi işlemleri öncesi ve sonrası alınan lavajların değerlendirilmesinde; lavaj 1 ve lavaj 2 arasında tanısal açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi.

Muers ve arkadaşları, bronş lavajı yerine tek kullanımlık katater kullanılması, örneklerin içeriğini etkilemeyeceğini savunmuşlardır, ancak bununla ilgili veri ve istatistiksel veri sunmamışlardır [129].

Van der Drift ve arkadaşlarının 137 endoskopik görülebilir akciğer kanserli hastada yaptığı çalışmada, başlangıç lavajı (biyopsi ve fırçalama öncesi yapılan) ve ikinci lavajlar (biyopsi ve fırçalama sonrası yapılan) toplanmıştı. Sonuçta birinci ve ikinci lavajlar arasında belirgin tanı oranında değişiklik saptanmamış [127]. Endoskopik görülebilir lezyonu olanlarda tanı oranı sırasıyla birinci lavajda %72, ikinci lavajda ise %74 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise 1. lavaj sonucu malign olan 29 (%36.3) hasta, 2. lavaj sonucu malign olan 33 (%41.3) hasta bulundu. 42 (%52.5) hastada her iki lavaj sonucu benign, 24 (%52.5) hastada da işlem öncesi ve işlem sonrası lavajların ikisi de malign olarak bulundu. Van der Drift ve arkadaşlarının endoskopik olarak görülebilir lezyonu olmayan 84 hastada yapılmış; bronşiyal yıkamanın tanı oranı beklenenden düşük bulunmuş (Birinci yıkamada %36, ikinci yıkamada %42). Diğer çalışmalarda bu oranlar sırasıyla %35 ve %52 arasında değişmektedir [73, 131]. Yine van der Drift'in yaptığı bu çalışmada 45 hastada alınan birinci ve ikinci lavajlar arasında tanısal farklılık görülmüş. Sonra bunu açıklamaya çalışmışlar. Arrologia ve Matthay, Chaudhary ve arkadaşların çalışmalarına atıf yaparak, forseps biyopsi ve fırçalama sonrası alınan lavajlarda daha fazla tümör hücrelerinin döküldüğü ve böylece tanı oranını artırdığını savunmuşlardır. Ancak Chaudhary ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada biyopsi ve fırçalama işlemleri öncesi ve sonrası lavajlar karşılaştırılmamıştır. Bunun bir açıklamasının da bronkoskopi sırasında hastanın kooperasyonu ve öksürmesi gibi faktörlere bağlı olabileceği düşünülmüş. Genelde ikinci lavajların daha fazla kan ihtiva ettiği ve patolojik inceleme yapan kişinin işini karmaşık hale getirdiğini savunmuşlardır. Bu çalışmada da 13 (%6) hastadan biyopsi ve fırçalama ile malign tanı gösterilememiş olup, sadece yıkamalarla diyagnostik tanı elde edilmiş. Bizim çalışmamızda ise sadece bronş lavajı ile patolojik tanı elde edilen vaka saptanmadı.

Bazı çalışmalar biyopsi ve fırçalamaya bronş lavajının eklenmesinin tanı oranını yükselttiğini savunmuşlar [124, 125, 137, 140]. Bazıları ise tanıya katkısının olmadığını söylemektedir [116, 119, 138]. Bu bahsedilen çalışmalarda sadece bronş lavajının, endobronşiyal görülebilir lezyonlarda tanıma oranını %1.5'ten %5'e kadar, görülemeyen lezyonlarda ise %7.4'ten %9.5'lara kadar çıkarabilmektedir. Van der Griff'in yaptığı çalışmada ise bu katkı endobronşiyal görülebilir lezyonlarda birinci yıkamada tanıya katkısı

%4.4, ikinci yıkamada %2.9, görülemeyen lezyonlarda her iki yıkamanın katkısı %4.8 olarak saptanmış.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada forseps biyopsinin tanı oranının bronşiyal yıkamaya göre belirgin yüksek olduğu belirtilmiştir. Buna karşın, 207 hastanın alındığı bu çalışmada biyopsi ile tanı konulamayan 6 hastada bronşiyal yıkama ile tanı desteklenmiş. Bu oran forseps biyopsiye eklendiğinde bronkoskopinin tanı oranını %93.7'den %96.6'ya çıkarmıştır. Bizim çalışmamızda ise toplam 65 hastaya forseps biyopsi yapıldı, 55 (%68.8) hastada malign tanı, 10 (%12.5) hastada da benign tanı elde edildi. Endoskopik görülebilir lezyonlarda, tümörün kalın nekrotik materyalle kaplı olması, ezilme artefaktı ve hedeflenen lokalizasyondan alınmaması gibi nedenlerden dolayı forseps biyopsi ile bazen uygun tanı elde edilemeyebilir. Bu çalışmada biyopsi öncesi grupta bronş lavajının tanı oranı %57.3, biyopsi sonrası grupta ise %55.8 olarak bulunmuş, aralarında belirgin fark saptanmamıştır ( $p=0.88$ ).

Raymond ve McLeod'un santral tümörlerde bronşiyal yıkama sıvısının hangi sıra ile alındığına bakılmaksızın yaptığı çalışmada belirgin bir fark bulamamışlardır (örnekleme öncesi yapılan bronş lavajlarında % 25 pozitif sonuca karşılık, işlem sonrası alınan lavajlarda % 45 pozitif sonuç elde edilmiştir) [130]. Aynı şekilde Scriven ve arkadaşlarının 36 hastalık serilerinde, diğer örnekleme yöntemleri öncesi ve sonrası yapılan bronşiyal yıkamanın sensitivitesi sırasıyla %65 ve %85'tir ( $p= 0.1$ ) [ 131].

Son zamanlarda yapılan iki çalışmada da fırçalama ve biyopsi işlemleri öncesi ve sonrası alınan lavajlarda belirgin bir fark saptanmamıştır [132, 133]. Ancak bu dört çalışmanın da ancak özetlerine ulaşılabildiği, metod ve sonuç kısımlarının, ayrıntılı tartışma bölümlerinin analizine ulaşılamamıştır.

İspanya'da yapılan 78 vakanın alındığı bir çalışmada 61 (%81.3) vaka erkek, 14 (%18.7) vaka kadın, hastaların yaş ortalaması  $66.3 \pm 10.5$  imiş. 54 (%72) hastada nonsmall cell akciğer kanseri, 19 (%25.3) hastada small cell akciğer kanseri ve 2 (%2.7) hastada da metastatik akciğer kanseri tesbit edilmiş. Lezyonların 32'si (%42.7) endobronşiyal kitle, 29'u (%38.7) mukozal infiltratif, 14'ü de (%18.6) submukozal lezyon olarak değerlendirilmeye alınmış. Bu çalışmanın özellikleri bizim çalışmamızla neredeyse bağdaşmaktadır. Çalışmaya alınan 80 hastanın %90'ı erkek, %10'u kadın, yaş ortalaması ise  $60.5 \pm 11.4$  idi. 55 (%68.8) hastada non small cell akciğer kanseri, 11 (%13.8) hastada small cell akciğer kanseri, 1 (%1.3) hastada metastatik kanser, 2 (%2.6) hastada karsinoid tümör tesbit edildi. 6 hastada ise malignite pozitif ancak alt tip belirlenemedi şeklinde raporlandı. İspanya'da yapılan bu çalışmada 71 vakaya (%94.7) bronkoskopik olarak tanı konulabilmiş. Diğer kalan 4 hastanın

2`si cerrahi teknikler, 1`i plevral biyopsi, geriye kalan 1 tanesi ise transbronşiyal iğne aspirasyonu ile tanı almış. İşlem öncesi yapılan lavaj ve işlem sonrası yapılan lavajlar arasında belirgin bir fark bulunmamış (%53`e karşılık, %57.7, p=0.6). Bununla beraber biyopsi ve fırçalama işlemleri öncesi ve sonrası lavajlar birlikte değerlendirmeye alındığında tanıya katkısı %69.3 gibi, öncesi lavajlarla (p=0.001), sonrası lavajlarla (p=0.004) kıyaslandığında anlamlı fark gözlenmiş. 18 hastada (%24) işlem öncesi ve sonrası lavajların sitojik değerlendirmesi uyumsuz bulunmuş. Forseps biyopsi ve fırçalama sonrası lavajı negatif gelen 32 vakanın 14`ü (%43.7), aspirasyon materyalinin kan nedeniyle sitolojik değerlendirme yapılamamasından kaynaklanmış. Belirgin fark submukozal tümörlerde gözlenmiş. Diğer endobronşiyal lezyonlara kıyasla, submukozal lezyonlarda fırçalama ve biyopsi sonrası mukozal dökülmeye bağlı olarak, fırçalama ve biyopsi sonrası alınan lavajlarda daha fazla hücre tesbit edilmiş [116, 128, 133]. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiş. Belki de bu alt gruplarda fazla vaka olmamasından kaynaklanabilir. Sadece biyopsi ile tanı alan 9 hasta (%12)( 3`ü kitle, 4`ü mukozal infiltratif, 2`si submukozal lezyon ), sadece fırçalama ile tanı alan 1 hasta (%1.3, mukozal infiltratif), 2 hasta (%2.7, 1`i kitle, 1`i submukozal lezyon ) ise sadece işlem sonrası lavajla pozitif sonuç elde edilmiş. İşlem sonrası alınan lavajlarda aşırı kanama yüksek kalitede sitolojik örneklemeleri bile zor kılmakta, hücre sayısını bile etkileyerek tanıya varmayı güçleştirebilir.

Çalışmamızın sonuçları literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, işlem öncesi ve sonrası lavajların istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu görülmüştür. Ancak diğer çalışmalarda olduğu gibi sadece bronş lavajı ile tanı elde edilen hasta tesbit edilmediği için tanısal açıdan katkısı optimal değerlendirilememiştir. Yapılan tüm bronkoskopik işlemler sonucu malign tanı elde edilen 72 hasta göz önüne alınarak yapılan değerlendirme sonuçları ise şöyledir: 1. lavaj sonucu malign gelen 29 hasta, 2. lavaj sonucu malign gelen 33 hasta bulunmuştu. İşlem öncesi lavajın sensitivitesi hesaplandığında %40.2`den, işlem sonrası lavajın sensitivitesi %45.8`e artış göstermiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da sensitivitede yaklaşık %5`lik bir artış sağlanmıştır.

Sonuç olarak endobronşiyal görülebilir lezyonu olan hastalarda yapılan bronşiyal yıkamanın diğer bronkoskopik işlemlerin öncesi ve sonrasında yapılmasında belirgin fark gözlenmediği tesbit edildi. Ancak lezyonun görünümü, yapılan işlemin efektif olması, hastanın kooperasyonu, patolojik materyalin uygun şartlarda incelenmesi gibi birçok faktörün bu konuda etkili olduğu düşünülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1166-96.
2. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49: 33-64.
3. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK: Epidemiology and Population Studies: SEER Series: Cancer Statistics, Trends, and Multiple Primary Cancer Analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. The Oncologist 2007; 12: 20- 37 .
4. National Cancer Institute. SEER Statistics Review, 1973-2002.
5. Jernal A, Siege R, Ward E, Murray T, Xu J, Carol s,S, Thun MJ: Cancer Statistics , 2006 . CA Cancer J Clin. 2006; 56; 106- 130.
6. <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>. GLOBOCAN 2005. Ula ??m tarihi: 1.11.2009.
7. Spiro SG, Silvestri GA: One Hundred Years of Lung Cancer Am. J. Respir. Crit. Care Med 172; 523
8. WHO: Gender in lung cancer and smoking research. WHO Library Cataloguing in-Publication Data. WHO. 2004, Geneva, Switzerland.
9. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
10. Türk Toraks Derneği. Türkiye`de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri. Türk Torask Derneği Beyaz Kitap, 2010.
11. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999: 17-22.
12. Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. Lung Cancer 2001; 33: 203-11.
13. Pirozynski M: Histoical Review. 100 years of lung cancer. Respiratory Medicine 2006; 100: 2073-84.

14. Alberg AJ, Samet JM: Epidemiology of Lung Cancer. Chest 2003; 123; 21-49.
15. Alberg AJ, Samet JM: Epidemiology of Lung Cancer. Chest 2007; 132: 29-55.
16. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. Lung Cancer 1993; 14: 1-15.
17. Janssen- Heijnen MLG, Coebergh Jan-WW: The changing epidemiology of lung cancer in Europe. Lung Cancer 2003; 41: 245-58.
18. Çırak K Tatar D, Özacar R, Halilçolar H. 40 yaş altı akciğer kanseri olgularımız. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı 1996; 417-22.
19. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. Lung Cancer 2000; 27: 107-18.
20. Cha Q, Chen Y, Du Y. The trends in histological types of lung cancer during 1980-1988, Guangzhou, China. Lung Cancer 1997; 17: 219-30.
21. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. Respiration 2002; 69: 207-10.
22. Gabrielson E: Worldwide trends in lung cancer pathology. Respirology 2006; 11: 533-8.
23. Chen F, Bina WF, Cole P: Adenocarcinoma in the United States declining incidence rate of lung. Chest 2007; 131; 1000-1005.
24. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74- 108. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
25. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Özyardımcı N; eds. 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2001: 35- 8.
26. Boffetta P: Involuntary smoking and lung cancer. Scand J Work Environ Health 2002; 28: 30-40.
27. Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A ve ark. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. Solunum 2000; 2: 56-60.
28. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 15-34.

29. Steward BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report, WHO International Agency for Research on Cancer, IARC Pres, Lyon, 2003.
30. Gönüllü U: Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi. T Klin Tıp Bilimleri 1995; 15: 361-4.
31. Thun MJ, Henley S. J, Burns D, Jemal A, Shanks TG, Calle EE: Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 691-9.
32. Travis WD, Linder J, Mackay B. Classification, histology, cytology, and electron microscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, eds. Lung cancer principles and practice. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1996.
33. Matthews MJ, Mackay B, Lukeman J. The pathology of non small cell carcinoma of the lung. Semin Oncol 1983; 10(1): 34-55.
34. Colby TV, Koss M, Travis WD: Tumors of the Lower Respiratory Tract 3 ed. Armed Institute of Pathology. Washington, DC, 1995.
35. Motoi N, Szoke J, Riely GJ, Seshan VE, Kris MG, Rusch VW, Gerald WL, Travis WD. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. Am J Surg Pathol. 2008, 32: 810-27.
36. Toyooka S, Maruyama R, Toyooka KO et al: Smoke exposure, histologic type and geography-related differences in the methylation profiles of non-small cell lung cancer. Int J Cancer 2003; 103: 153-60.
37. Travis V, Brambilla E, Müller-Hermelink K, Haris CC: Pathology and Genetics of Tumours of the lung, Pleura, Thymus and Heart. WHO Classification of Tumours IARC Pres Lyon, 2004.
38. Gail MH, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. Cancer 1984; 54(9): 1802-1813.
39. Radice PA, et al. The clinical behavior of "mixed" small cell/large cell bronchogenic carcinoma compared to "pure" small cell subtypes. Cancer 1982; 50(12): 2894-2902.
40. Yesner R. Pathogenesis and pathology. Clin Chest Med 1993; 14(1): 17-30.

41. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. *Chest* 2003; 123: 97-104.
42. Midthun DE. Overview of the risks factors, pathology, and clinical manifestations lung cancer. <http://www.uptodate.com/home/index.html>, August 2009.
43. In Kh, Kwon YS, Oh IJ, et al. Lung cancer patients who are asymptomatic at diagnosis show favorable prognosis: a Korean Lung Cancer Registry Study *Lung Cancer* 2009; 64: 232-7.
44. Hof IV. Lung tumors: symptoms, clinical signs, evaluation and staging. *Ther Umsch* 1994; 51: 238-44.
45. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax* 2005; 60: 1059-65.
46. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors. ACCP Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006; 129: 147-53.
47. Mountain CF, Libshitz HI, Hermes KE. Lung cancer: a handbook for staging and imaging. Houston, Mountain and Libshitz, 1996; 62.
48. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65: 299.
49. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population based lung cancer patients by cell type in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56: 2107.
50. Margolis ML. Non-small cell lung cancer-clinical aspects, diagnosis, staging, and natural history. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Third Edition, New York, McGraw-Hill Comp., 1988; 1759-71.
51. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass IH, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds). *Lung Cancer Principles and Practice*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Company, Second Edition, 2000: 521-34.
52. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus, USA, 2002; 35-50.

53. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, paraneoplastic syndromes. ACCP Evidence-Based clinical Practice Guidelines ( 2 nd edition ). Chest 2007; 132: 149-60.
54. Pagani JJ. Normal adrenal glands in small cell lung carcinoma: CT-guided biopsy. AJR Am J Roentgenol 1983; 140: 949.
55. Silvestri GA, Lenz JE, Harper SN, et al. The relationship of clinical findings to CT scan evidence of adrenal gland metastases in the staging of bronhogenic carcinoma. Chest 1992; 102: 1748-51.
56. Rodwedder JJ, Handley JA, Kerr D. Rapid diagnosis of lung cancer from palpable metastases by needle thrust. Chest 1990; 98: 1393-6.
57. Yalman M, Aydın G, Akciğer Kanseri. In Erk M. Ark. Göğüs Hastalıkları. İstanbul. Çantay. 2001: 755.
58. Carbone PP, Frost JK, Feinstein Ar, et al. Lung cancer perspective and prospacts. Ann Intern Med 1970; 73: 1003-24.
59. Feinstein AR, Wells CK. A clinical severity staging system for patients with lung cancer. Medicine 1990; 69: 1-33.
60. Helan R. Lung cancer imaging: primary diagnosis, staging and lokal recurrence. Semin Oncol. 1991; 18: 87-98.
61. Mcloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23: 123 –35.
62. Berkmen YB. Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi. TRD 1997: 249-57.
63. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. Radiology 2000; 214: 73- 80.
64. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. Mayo Clin Proc 1999; 74: 319-29.
65. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. Mayo Clin Proc 1993; 68: 378-85.

66. Jardin MRG, Remy J. Spiral CT of the Chest. 1. baskı. Berlin: Springer; 1996: 74-76.
67. Ceugnart L, Taieb S. Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. *Cancer/Radiothérapie* 2005; 9: 223-9.
68. Mather R. Multislice CT: 64 slices and beyond. *Radiol Manage* 2005; 27: 46-52.
69. Dwamena BA. Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s-Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213: 530-6.
70. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139-46.
71. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-32.
72. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. *Eur Respir J* 1994; 7: 186-97.
73. Schreiber G, McCrory Dc. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003; 123: 115-128.
74. Rosa UW, Prolla JC, Gastal ES. Cytology in diagnosis of cancer affecting the lung: results in 1.000 consecutive patients. *Chest* 1973; 63: 203-7.
75. Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 1987; 31: 159-65.
76. Agusti C, Xaubet A, Monton C, et al. Induced sputum in the diagnosis of peripheral lung cancer not visible endoskopically. *Respir Med* 2001; 95: 822-8.
77. Topçu F, Özcan C, Işık R ve ark. Fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile tanı konulan akciğer kanserli olgularda elde edilen materyallerin değeri. *Solunum Hastalıkları* 1997; 8: 407-15.
78. Arroliga AC, Matthay RA. The Role of bronchoskopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14: 87-98.
79. Hirose T, Mori K, Machida S et al. Computed tomographic fluoroscopy-guided transthoracic needle biopsy for diagnosis of pulmonary nodules. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 259-62.

- 80.** Solak H, Öztaş S, Ağanoğlu S et al. Diagnostic value of transthoracic fine needle aspiration biopsy in thoracic lesions. *Turkish Respir J* 2001;2:11-15.
- 81.** Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology* 2001; 33: 13-6.
- 82.** Kaya A, Güngör A, Gönüllü U. İnvaziv tanı yöntemleri. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds *Toraks Kitapları. Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 1: 38-43.
- 83.** Yılmaz A, Akkaya E, Baran R. Transtorasik iğne aspirasyonu. *Tüberküloz ve Toraks* 2002; 50: 295-300.
- 84.** Gönüllü U. Bronş kanserleri. In: Numan Numanoglu; ed. *Solunum sistemi ve hastalıkları,* Ankara: Antıp; 1997: 593-631.
- 85.** Sahn S.A The Pleura. *Am Rev Respir Dis* 1985; 193: 104- 234. 67. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi.* İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 57-76.
- 86.** Chang DB, Yang PC, Wu KT et al. Ultrasound-guided pleural biopsy with tru-cut needle. *Chest* 1991; 100: 1328-33.
- 87.** Bayramgürler B, Yılmaz A, Arslan S ve ark. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyonu sonuçlarımız. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 165-8.
- 88.** Kinasewitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP; ed. *Pulmonary diseases and disorders.* New York: McGraw- Hill; 1998: 1389-410.
- 89.** Yu CJ, Yang PC, Wu HD, Luch KT. Ultrasound study in unilateral hemitorax opacification: image comparison with computed tomography. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147: 430-4.
- 90.** Chen NH, Hsieh IC, Tsao TC: Comparison of the clinical diagnostic value between pleural needle biopsy and analysis of pleural effusion. *Changgede Yi Xue Za Zhi* 1997; 20: 11-6.
- 91.** Arseven O, Ece T. İnvazif Tanı Yöntemleri. In: Arseven O; ed. *Akciğer hastalıkları.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 115- 29.

- 92.** Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 271-6.
- 93.** Altın S, Çetinkaya E. Tanı amaçlı bronkoskopi. Mirici A, Yıldız F( editörler ). *Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri I*, 2003: 133-65.
- 94.** Becker HD. Bronchoscopy for Airway Lesions. In: Wang KP, Mehta AC, Turner JF ( eds). *Flexible Bronchoscopy*. 2 nd edition. Blackwell: Publishing, 2004: 71-89.
- 95.** Shure D, Astarita RW. Bronchogenic carcinoma presenting as an endobronşiyal mass: optimal number of biopsy specimens for diagnosis. *Chest* 1983; 83: 865-7.
- 96.** British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56 (suppl 1): i1-i21.
- 97.** Topçu F, Özcan C, Işık R ve ark. Fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile tanı konulan akciğer kanserli olgularda elde edilen materyallerin değeri. *Solunum Hastalıkları* 1997; 8: 407-15.
- 98.** Joseph A. Govert, Leslie G. Dodd, Peter S. Kussin, Wayne M. Samuelson. A Prospective Comparison of Fiberoptic Transbronchial Needle Aspiration and Bronchial Biopsy for Bronchoscopically Visible Lung Carcinoma *Cancer* 1999; 87: 129-34.
- 99.** Uzaslan E. Bronkoalveolar lavaj. Özyardımcı N( editör). *Nonspesifik Akciğer Hastalıkları*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999: 196-230.
- 100.** Lee HS, Kwon SY, Kim DK, et al. Bronchial washing yield before and after forceps biopsy in patients with endoscopically visible lung cancers. *Respirology* 2007; 12: 277-82.
- 101.** Baselski VS, Wunderink RG, Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 533-58.
- 102.** British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56 ( Suppl I): 11-121.
- 103.** Robinson DS, Faurchou P, Barnes N, Adelroth E. Biopsies: bronchoscopic technique and sampling. *Eur Respir J Suppl*. 1998; 26: 16-19.

104. McElvein RB. Bronchoscopy: Transbronchial Biopsy and Bronchoalveolar Lavage. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, 6th ed. ed by AE Baue, ASGeha, GL Hammond, H Laks, and KS Naunheim. 1996: 169-180.
105. Herth FJF, Eberhardt R, Ernst A. The future of bronchoscopy in diagnosis, staging and treatment of lung cancer. *Respiration* 2006; 73: 399-409.
106. Popovich J Jr, Kvale PA, Eichenhorn MS et al . Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 521-3.
107. Shure D, Astarita RW. Bronchogenic carcinoma presenting as an endobronchial mass: Optimal number of biopsy specimens for diagnosis. *Chest* 1983; 83: 865-7.
108. Yılmaz U, Utkaner G, Yalnız E ve ark. Endobronşial akciğer tümörlerinin tanısında endobronşial iğne aspirasyonu ve forseps biyopsinin etkinliği. *Solunum* 1999; 1: 17-21
109. Çilli A, Öztürk C. Submukozal ve peribronşiyal bronş karsinomlarının tanısında transbronşiyal iğne aspirasyonu ve bronş lavajı. *Solunum Hastalıkları* 1997; 8: 349-54.
110. Çelik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Özyardımcı N; eds. Akciğer kanserleri. Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti.; 2001: 50-56.
111. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-32.
112. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC et al: Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23: 137-58.
113. Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome: surgery and stents. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH; eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2000: 1056-70.
114. Shure D, Fedullo PF. Transbronchial needle aspiration of peripheral masses. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 1090-2.
115. Karahalli E, Yılmaz A, Turker H, Ozvaran K. Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopyfor endoscopically visible lung cancer: should cytologic examinations be performed routinely? *Respiration* 2001; 68: 611–14.

116. Kvale PA, Bode FR, Kini S. Diagnostic accuracy in lung cancer; comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1976; 69: 752–727.
117. Chopra SK, Genovesi MG, Simmons DH, Gothe B. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer comparison of pre-and post-bronchoscopy sputa, washings, brushings and biopsies. *Acta Cytol.* 1977; 21: 524–7.
118. Chau CH, Yeu WW, Wong PC, Lee J, Wong CF. Usefulness of collecting routine cytologic specimens during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible and nonvisible lung carcinoma. *Chest* 1997; 111: 522–3.
119. Struve-Christensen E, Michaelsen M, Mossing N. The diagnostic value of bronchial washing in lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1974; 68: 313–17.
120. Lundgren R, Bergman F, Angstrom T. Comparison of transbronchial fine needle aspiration biopsy, aspiration of bronchial secretion, bronchial washing, brush biopsy and forceps biopsy in the diagnosis of lung cancer. *Eur. J.Respir. Dis.* 1983; 64: 378–85.
121. Jones AM, Hanson IM, Armstrong GR, O'Driscoll BR. Value and accuracy of cytology in addition to histology in the diagnosis of lung cancer at flexible bronchoscopy. *Respir. Med.* 2001; 95: 374–8.
122. Lam WK, So SY, Hsu C, Yu DY. Fibreoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchial cancer. comparison of washings, brushings and biopsies in central and peripheral tumours. *Clin. Oncol.* 1983; 9: 35–42.
123. Mak VH, Johnston ID, Hetzel MR, Grubb C. Value of washings and brushings at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax* 1990; 45: 373–376.
124. Chaudhary BA, Yoneda K, Burki NK. Fiberoptic bronchoscopy. Comparison of procedures used in the diagnosis of lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1978; 78: 33–7.
125. Govert JA, Dodd LG, Kussin PS, Samuelson WM. A prospective comparison of fiberoptic transbronchial needle aspiration and bronchial biopsy for bronchoscopically visible lung carcinoma. *Cancer* 1999; 87: 129–34.

126. Van der Drift MA, van der Wilt GJ, Thunnissen FB, Janssen JP. A prospective study of the timing and costeffectiveness of bronchial washing during bronchoscopy for pulmonary malignant tumors. *Chest* 2005; 128: 394–400.
127. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin. Chest Med.* 2002; 23: 137–58.
128. Muers MF, Boddington MM, Cole M, Murphy D, Spriggs AI. Cytological sampling at fibreoptic bronchoscopy: comparison of catheter aspirates and brush biopsies. *Thorax* 1982; 37: 457–61.
129. Wong PC, Lee J, Lam FM, et al. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 394-398.
130. Raymond NJ; McLeod S, THornley PE. Timing of bronchial washing at fiberbronchoscopy improves the diagnostic rate of primary bronchial carcinoma. *Thorax.* 1991; 46 Suppl. 289.
131. Scriven NA, MacFarlane JT, Clelland CA. Bronchial washings: when should we do them? *Thorax* 1999; 54 suppl: 84.
132. Test VJ, Petersen WG. Does the sequence of sample collection alter the yield of fiberoptic bronchoscopy in patients with suspected malignancy. *Chest* 2003; 124 Suppl: 78.
133. Eather G, Nickels R, Feenstra J, Armstong J, Turner M, Garske L. The effect of altering the sequence order of saline washing in the bronchoscopic diagnosis of lung cancer. Abstract of 2005 Annual Scientific Meeting of the Thorasic Society of Australia and New Zeland. Accessed on August 28, 2005. Available from: <http://www.thorasic.org.au/asma2005abstractslist.php>.
134. Lee FYW, Metha AC. Basic techniques in flexible bronchoscopy. In: Wang KP, Metha AC, editors. *Flexible bronchoscopy*. Cambridge: Blackwell Science; 1995.p. 95-118.
135. Buccheri G, Barberis P, Delfino M. Diagnostic, Morphologic anf histopathologic correlates in bronchogenic carcinoma: a review of 1045 bronchoscopic examinations. *Chest* 1991; 99: 809-814.

- 136.** Williams t, Bowie PES. The bronchoscopic diagnosis of lung cancer: a prospective correlation between the bronchoscopic apperances and cytology and biopsy results. J Bronchol 2000; 7: 295-300.
- 137.** Jay SJ, Wehr K, Nicholason DP, et al. Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology: comparison of techniques used in conjunction with flexible fiberoptic bronchoscopy. Acta Cytol 1980; 24: 304-312.
- 138.** Solomon DA, Solliday NH, Gracey DR. Cytologic in fiberoptic bronchoscopy: comparison of brushing, washing and post-bronchoscopy sputum. Chest 1974; 65: 616-619.

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERİNDE ENDOSKOPIK GÖRÜLEBİLİR LEZYONLARDA  
BİYOPSİ ÖNCESİ VE SONRASI BRONŞ LAVAJININ TANIYA KATKISI**

Dr. Nafiye YILMAZ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :23.05.2006

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :24.01.2012

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 24.01.2012

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mehmet MERAL

Jüri üyesi : Prof. Dr. A. Metin GÖRGÜNER

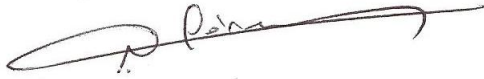
Jüri üyesi : Prof. Dr. Hasan KAYNAR

Jüri üyesi : Prof. Dr. Fatih ALPER

Jüri üyesi : Doç. Dr. Mehmet MERAL

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN

Prof. Dr. A. Metin GÖRGÜNER  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı



OCAK-2012  
ERZURUM