

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER LEZYONLARININ TANISINDA SİTOLOJİK MATERYALLERİN,  
BİYOPSİ MATERYALLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ferda KESKİN ÇİMEN**

**TRABZON-2012**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER LEZYONLARININ TANISINDA SİTOLOJİK MATERYALLERİN,  
BİYOPSİ MATERYALLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr.Ferda KESKİN ÇİMEN**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Şafak ERSÖZ**

**TRABZON-2012**

## ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük katkıları bulunan değerli hocalarım başta tez danışmanım Doç. Dr. Şafak ERSÖZ olmak üzere Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN, Prof. Dr. Kadriye YILDIZ, Prof. Dr. Havvanur TURGUTALP, Prof. Dr. Abdülkadir REİS, Prof. Dr. Ümit ÇOBANOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Sevdegül MUNGAN'a, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm laboratuvar personeline, bu süre içinde bana her anlamda destek olan sevgili eşim Dr. Orhan ÇİMEN'e, aileme ve bir tanecik oğlum Mehmet Ertuğrul'a teşekkür ederim.

Dr. Ferda KESKİN ÇİMEN

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
RESİMLER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akciğer Embriyolojisi	2
2.2. Akciğer Histolojisi	2
2.3. Akciğer Anatomisi	3
2.4. Akciğer Fizyolojisi	4
2.5. Akciğer Tümörlerinde Tanı Yöntemleri	5
2.5.1. Bronkoskopi	5
2.5.2. Endobronşial Forseps Biyopsi	7
2.5.3. Endobronşiyal İğne Aspirasyonu	7
2.5.4. Bronşiyal Fırçalama	7
2.5.5. Bronş Lavajı	8
2.5.6. Otofloresans Bronkoskopi	8
2.5.7. Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi	9
2.5.8. Elektromanyetik Yöngüdümlü Bronkoskopi	9
2.5.9. Bronkoalveolar Lavaj	9
2.5.10. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu	11
2.5.11. Endobronşial Ultrasonografi	11
2.5.12. Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu(İia)	11
2.6. Aspirasyon ve Yayma Teknikleri-Fiksasyon-Boyama	12
2.6.1. Yaymaların Hazırlanması	12

2.6.2. Fiksasyon	13
2.6.3. Yaymaların Boyanması	13
2.7. Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji	14
2.8. Akciğer Kanserinde Etyoloji	15
2.9. Akciğer Tümörlerinde Sınıflama	16
2.10. Akciğer Tümörlerinde Sito-Histopatoloji	18
2.10.1. Akciğer Spesmenlerinde Normal Sitoloji	18
2.10.2. Skuamöz (Epidermoid) Hücreli Karsinom	19
2.10.3. Küçük Hücreli Karsinom	20
2.10.4. Adenokarsinom	21
2.10.5. Büyük Hücreli Karsinom	22
2.10.6. Adenoskuamöz Karsinom	22
2.10.7. Nöroendokrin Tümör	23
2.10.8. Radyoterapiye Bağlı Değişiklikler	23
2.11. Sitolojide Tanımlar ve İstatistikler	24
3. MATERYAL ve METOD	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	40
7. ÖZET	42
8. SUMMARY	44
9. KAYNAKLAR	46

**TABLolar DİZİNİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1: Erişkinlerde fiberoptik bronkoskopun tanı amaçlı kullanım alanları	6
Tablo 2: Erişkinlerde fiberoptik bronkoskopun kontrendikasyonları	6
Tablo 3: Bronkoskopi tanı yöntemlerinin sınıflandırılması	7
Tablo 4: Sigara içmeyenlerde BAL'ın normal diferansiyel sitoloji değerleri	10
Tablo 5: Malign Akciğer Tümörlerinde Histolojik Sınıflama (DSÖ, 2004)	17
Tablo 6: Bronş fırçalama materyallerinin biyopsi karşılıklarına göre benign-malign ayrımı	26
Tablo 7: Biyopsi ile doğrulanan 215 olgunun sitolojideki alt tiplendirme ile biyopsi karşılıkları	27
Tablo 8: Bronş aspirasyon materyallerinin biyopsi karşılıklarına göre benign-malign ayrımı	31
Tablo 9: Bronş aspirasyonunda malign tanısı alan 88 olgunun alt tiplere göre dağılımı	31
Tablo 10: Transtorasik ince iğne aspirasyon materyallerinin sonuçlarının aynı olguya ait biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması	32
Tablo 11: TTİİAS'de malign tanısı alan 42 olgunun alt tiplere göre dağılımı	33
Tablo 12: Bronkoalveolar lavaj materyallerinin sonuçlarının aynı olguya ait biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması	34

## RESİMLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Resim 1: Normal akciğer sitolojisinde görülen hücresel elemanlar (H&E x40)	19
Resim 2: Skuamöz hücreli karsinomda keratinize sitoplazmalı atipik skuamöz hücreler (PAP x400)	27
Resim 3: Yaygın glob korne oluşumları içeren iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom olgusu (H&E x100)	28
Resim 4: Bez benzeri yapı oluşturan atipik epitel grupları. (PAP x200)	28
Resim 5: Yukarıda sitopatolojik görüntüsü verilen olgunun histopatolojisinde iyi diferansiye adenokarsinom görülmekte (H&E x200)	29
Resim 6: Ezilme artefaktı gösteren, hiperkromatik çekirdekli, dar stoplazmalı atipik hücreler (H&Ex400)	29
Resim 7: Resim 6 daki olgunun histopatolojisinde küçük hücreli karsinom morfolojisi izlenmektedir. (H&E x200)	30

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri bugün dünyadaki en yaygın kanserdir. Bütün kanserlerin %12.6' sı, kanserden ölümlerin %17.8' ini oluşturur. Erkeklerde kadınlara göre 2.7 kat daha fazladır. 2000 yılında yaklaşık 1.2 milyon yeni olgu ve 1.1 milyon ölüm bildirilmiştir. 2030 yılında ise akciğer kanserinden hayatını kaybedeceklerin sayısı 10 milyon kişi olarak tahmin edilmektedir (1).

Ülkemizde, akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüken, kadınlarda 6. sırada yer almaktadır (2). %45 oranıyla skuamöz hücreli kanser tipi ilk sırada yer alırken, %2 oranıyla büyük hücreli kanser tipi en az görülmektedir. Küçük hücreli karsinom ve adenokarsinom oranları ise her biri için yaklaşık %20 oranındadır (3).

Sigara akciğer kanseri gelişiminde ilk sırada yer alır (4). Görülme sıklığı yaşla birlikte artan akciğer kanserinde, hastaların çoğu 50-70 yaş arasındadır (5).

Akciğer kanserine yaklaşımda klinik bulgular, diagnostik görüntüleme yöntemleri, biyokimyasal parametreler sayesinde önemli bilgiler elde edilmekle birlikte benign ve malign lezyonların ayrımı bu yöntemlerle kesin olarak yapılamamaktadır. Bu nedenlerden dolayı tanıda histopatolojik inceleme ve sitoloji önem arz etmektedir.

Akciğer kanserlerinin tanısında sitoloji önemli bir yer almaktadır. Sitolojik spesmenler, santral yerleşimli endobronşiyal hastalıklar için %88'in üzerinde sensitiviteye sahiptir. Solunum sistemi hastalıklarının tanısında; sitolojik olarak bronşiyal fırçalama, bronş aspirasyonu, bronkoalveolar lavaj ve transbronşiyal-transtorasik ince iğne aspirasyonu (İİA) yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler akciğer lezyonlarının benign/malign ayırımında önemli rol oynamaktadır. Biyopsi alınamayan durumlarda, sitopatolojinin önemi daha da artmaktadır. Sitoloji ile patolojik inceleme arasındaki genel uyum %50 ile %90 arasında değişmektedir (6,7).

Bu çalışmada akciğer lezyonlarının eş zamanlı olarak yapılan biyopsilere verilen tanımlar ile sitolojik materyallerin tanıları karşılaştırılarak özgüllük, duyarlılık, pozitif öngörü, negatif öngörü ve doğruluk oranlarının saptanması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akciğer Embriyolojisi

Solunum sisteminin ilk taslağı 5. hafta civarında ön barsağın (foregut) ventral duvarından bir divertikül şeklinde oluşmaya başlar. Divertikülün kaudal yönde genişlemesiyle, özofagotrakeal şişkinlik olarak adlandırılan iki bölmeli boru oluşur. Endodermal kökenli olan bu şişkinlikler birleştiklerinde, ön barsakta bir dorsal bir de ventral kısım oluştururlar. Dorsal kısımdan özofagus meydana gelir (8). Ellialtıncı haftalarda ventral bölüm, ön barsaktan ayrılırken, trakea denilen bir orta hat ve akciğer tomurcuğu denilen iki lateral çıkıntı oluşturur (8,9). Kaudal ve lateral yönlerde büyümesi devam eden akciğer tomurcukları, perikardiyoperitoneal kanala penetre olur. Zamanla genişleyen akciğer tomurcukları ön barsağın her iki tarafında yer alan bu boşlukları doldurur. Visseral plevra akciğeri dıştan örten, parietal plevra ise vücut duvarının iç yüzünü örten mezoderm tabakasından oluşur (8). Primer bronküslerden, primitif lobar bronküslerin ortaya çıkışı gebeliğin 7. haftası civarına denk gelir ve 2 loblu sol, 3 loblu sağ akciğer taslağı oluşur. Dallanma ise 24. haftada sonlanır. Yirminci haftadan itibaren başlayan alveolizasyon ise doğumdan sonra devam eder (9).

Histolojik olarak akciğer gelişimi 4 ayrı evrede incelenir. Bu evreler 5-17. haftalar arasındaki “*Psödoglandüler Evre*”, 16-25. haftalar arasındaki “*Kanaliküler Evre*”, 25-40. haftalar arasındaki “*Terminal Kese Evresi*” ve 40 haftadan doğuma kadar devam eden “*Alveoler Evre*” olarak adlandırılır (8,10).

### 2.2. Akciğer Histolojisi

Akciğer içi bronşlar goblet hücreleri içeren yalancı çok katlı silli silindirik epitel ile döşelidir. Duvarın geri kalan kısmı, ince bir lamina propria, ince bir düz kas tabakası, dağınık bronşiyal bezler içeren bir submukoza, hyalin kıkırdak plakları ve adventisyadan ibarettir (11).

Bronşiyollarda epitel, seyrek goblet hücreleri içeren alçak yalancı çok katlı silli silindirik epitel ve mukoza normal olarak katlantılıdır. Bezler ve kıkırdak artık yoktur. Terminal bronşiyollerde prizmatik silli epitel, goblet hücreleri bulunmaz. Respiratuar bronşiyoller doğrudan alveolar kanallar ve alveollerle birleşir. Epitel alçak silindirik veya kübiktir ve tübülün başlangıç bölümünde silli olabilir. Tek tek alveoller respiratuar bronşiyollerin duvarında küçük cepler şeklinde belirir. Alveol sayısı distale doğru artar. Her respiratuar bronşiyolün terminal bölümü, birkaç alveolar kanallar halinde dallanır ve bu kanala açılan alveol kümesi alveol kesesi olarak isimlendirilir (11).

Pulmoner arter ve ven bronşiyol ağacın bölünmesine eşlik ederek tekrar tekrar dallanır. Visseral plevra akciğerlere sıkıca yapışmıştır. İnce bir tabaka plevral bağ dokusu ve plevra mezotelinden oluşur (11).

Alveoller çok ince tek katlı yassı alveolar hücreler (tip 1 pnömosit) ile örtülmüştür. Bu hücreler, kapillerleri döşeyen endotel ile çok sıkı temastadır ve solunum için kan-hava bariyerini oluşturur. Bundan başka alveoller, büyük alveolar hücreleri (tip 2 pnömositler) de içerir. Bu hücreler sekresyon yaparlar ve sitoplazmalarında lamelli cisimcikler vardır. Tip 2 pnömositler pulmoner surfaktan olarak isimlendirilen, fosfolipidden zengin bir madde sentezler ve salgılar. Surfaktan alveolar hücrelerin yüzeyine yayılır, onları nemlendirir ve alveolar yüzey gerilimini azaltır. Fötal gelişme süresinde, gebeliğin son haftası boyunca yeterli sürfaktan, büyük alveolar hücreler tarafından salgılanır. Bu hücreler aynı zamanda yassı alveolar hücreler için kök hücreler (stem cells) olarak görev yapar. Monositler bağ dokusuna geçerler ve alveolar makrofajlara dönüşürler. Bunların birincil görevi korumadır ve solunan partiküler maddeleri fagosite ederler (11).

### **2.3. Akciğer Anatomisi**

Sağ akciğer kalbin solda lokalize olması nedeni ile daha büyük olmasına rağmen iki akciğer arasında volüm açısından belirgin fark yoktur. Sağ akciğerde 3, sol akciğerde 2 lob bulunur. Sağ akciğerde üst, orta ve alt olmak üzere 3 lob; sol akciğerde ise üst ve alt olmak üzere 2 lob bulunmaktadır. Sol akciğerdeki lingula, sağ akciğerdeki orta loba karşılık gelmektedir.

Sağ akciğerde 10 segment, sol akciğerde 8 segment bulunur. Pulmoner arter ve venler, bronş, lenf damarları, bronşiyal arter ve sinirlerin akciğere giriş-çıkış yaptıkları yer hilus pulmonalis olarak adlandırılır (12,13).

Pulmoner arter, ven ve bronştan oluşan bronkopulmoner segmentler akciğerlerin anatomik yapısının temelidir. Ana bronşlar akciğere girdikten sonra lob bronşlarına, lob bronşları da segment bronşlarına dallanır. Sol ana bronş sağa göre dar, uzun ve yataydır. Sağ ana bronş sistemi karinadan sola göre dik olarak ayrılır (12-14). Ana pulmoner arter aortanın solundan çıkarak superiora ve sola ilerler ve dalları segmental bronşlara yakın seyredip ilgili segmentlere ulaşır (12).

Akciğerlerin venöz sistemini her iki akciğerde de mevcut olan superior ve inferior pulmoner venler olarak adlandırılan 2 major trunkus oluşturur (12,13).

Bronş arterleri; aortadan, interkostal arterlerden, subklavian arter veya brakiosefalik trunkustan köken alırlar ve kardiyak outputun %1'ine sahiptirler. Akciğere parasempatik lifler vagus siniri ile ulaşırken, sempatik lifler sempatik trunkustan gelir (12, 13).

Intrauterin 5. haftanın sonunda mezodermden gelişmeye başlayan akciğerlerin lenfatik sisteminde yüzeysel ve derin olmak üzere iki grup lenf damar ağı bulunur. Visseral plevra ve akciğeri direne eden yüzeydeki lenf damarları plevranın hemen altında bulunur. Derin lenf damarları ise bronkusların submukozasında ve çevresindeki bağ dokusunda bulunur. Sağ ve sol akciğer lenfatik drenajı genellikle kendi tarafındaki bronkomediastinal lenf nodlarıdır. Ancak kollateraller yoluyla kontralateral direnaja da söz konusu olabilir. Kontralateral direnaja sol alt lobda daha siktir. Alveol duvarlarında lenfatik damarlar mevcut değildir. Ancak bazı alveollerin etrafında "juxta-alveolar lenfatik damarlar olarak adlandırılan peribronkovasküler lenfatik damarlar bulunmakta olup, intraalveoler sıvının direnaja bu damarlar sayesinde gerçekleşmektedir (14, 15). Akciğer pulmoner ve mediastinal lenf nodları olmak üzere iki grup lenf noduna drene olur (16).

#### **2.4. Akciğer Fizyolojisi**

Normal sakin solunumda birinci mekanizma, diyafragmanın hareketi ile gerçekleşmektedir. İnspirasyon sırasında, diyafragmanın kasılması akciğerlerin alt bölümlerini aşağıya doğru çeker. Ekspirasyonda, diyafragma gevşer, akciğerlerin göğüs çeperinin ve karın dokularının elastik büzülme yetenekleri akciğerleri sıkıştırır. Şiddetli solunum esas olarak karın kaslarının kasılmasıyla karın organlarının diyafragmayı alttan yukarı doğru itmesiyle meydana gelir. Akciğerleri genişleten ikinci mekanizma göğüs kafesinin yukarı doğru kaldırılmasıdır. Göğüs kafesini yükselten kaslar inspirasyon kasları aşağı çeken kaslar da ekspirasyon kasları olarak sınıflandırılır.

Akciğerler göğüs boşluğunda hareketlerini kolaylaştıran ince bir plevral sıvı tabakası ile çevrelenmiş bir halde, tam anlamıyla göğüs boşluğunda yüzmektedir. Plevral basınç, akciğer plevrası ve göğüs çeperi plevrası arasındaki dar alanda bulunan sıvı basıncıdır. Bu basınç, hafif emici yani hafif negatif bir basınçtır. İspirasyonun başlangıcında normal plevra basıncı  $-5\text{cm H}_2\text{O}$  civarındadır. Normal inspirasyon sırasında göğüs kafesinin genişlemesi, ortalama  $-7.5\text{ cm H}_2\text{O}$ ' a kadar düşen daha negatif bir basınç yaratır ve gittikçe artan bir kuvvet ile akciğerlerin yüzeyini çeker.

Alveoler basınç, akciğer alveollerinin içindeki basınçtır. Normal inspirasyonda yaklaşık  $-1\text{ cm H}_2\text{O}$  basıncına düşer. Ekspirasyonda  $+1\text{ cmH}_2\text{O}$ 'a kadar yükselir ve bu basınç, inspirasyonda alınan  $0.5$  litre havayı,  $2$  veya  $3$  saniyelik ekspirasyon süresince akciğerlerden dışarı atar (17).

## **2.5. Akciğer Tümörlerinde Tanı Yöntemleri**

### **2.5.1. Bronkoskopi**

Fiberoptik bronkoskopun (FOB) 1970'li yıllarda uygulamaya sokulması, göğüs hastalıkları pratiğinde büyük ve neredeyse kalp kateterininkine benzer bir etki yapmıştır. Fiberoptik bronkoskopi, nazal pasajdan, oral yoldan veya trakeotomi deliğinden gerçekleştirilebilir. FOB'un transnazal yoldan yapılmasının ek avantajları vardır. Nazal kavite, nazofarenks ve larenks gibi anatomik bölgelerdeki patolojik durumlar ortaya çıkarılabilir. Bu yaklaşımın bilinen tek kontrendikasyonu, burun pasajının travma veya başka bir hastalık nedeniyle tıkalı olmasıdır (18-20).

Trakeobronşiyal ağaçtaki mukozal renk değişimi, olağan mukozal yapının bozulması ve pürüzlü yüzey veya mukozal ülserasyon varlığı önemli tanısal ipuçları sağlar (21). Bronkoskop ile tümör görülse bile tümörün periferinden ya da nekrotik tümör dokusundan alınan biyopsi örnekleri tanısal malign hücre içermeyebilir. Bu nedenle her bronkoskopide üç biyopsi örneğinin alınması önerilmekte ve sayının tanısal verimliliği etkilediği bildirilmektedir (22).

Akciğer kanserinin görünümü, histolojik tipe göre değişkenlik gösterir; skuamöz hücreli karsinom primer olarak mukozal tipte iken, küçük hücreli karsinom ile adenokarsinom primer olarak submukozal tipte karakterizedir (20).

Tablo 1’de erişkinlerde fiberoptik bronkoskopun tanı amaçlı kullanımı görülmektedir (18, 19).

**Tablo 1:** Erişkinlerde fiberoptik bronkoskopun tanı amaçlı kullanım alanları

1.	Akciğer grafisinde dansite, infiltrasyon, atelektazi veya lokalize hiperlüsensi görünümlü etyolojisi bilinmeyen akciğer lezyonlarını değerlendirmek
2.	Havayolu açıklığını değerlendirmek
3.	Açıklanamayan hemoptizi, açıklanamayan öksürük (veya öksürük karakterinde değişiklik), lokalize “wheeze” veya stridor nedenlerini belirlemek
4.	Şüpheli veya pozitif balgam sitolojisinin orijinini aramak
5.	Açıklanamayan vokal kord veya hemidiyafragma paralizisi, vena kava superior sendromu, şilotoraks veya açıklanamayan plevral efüzyon etyolojisini araştırmak
6.	Trakea hasarı, havayolu obstrüksiyonu veya tüp yerleştirilmesi gibi endotrakeal tüplerle ilgili sorunları değerlendirmek
7.	Preoperatif olarak akciğer kanserini evrelemek ve daha sonra, uygunsa, tedaviye yanıtı değerlendirmek
8.	Şüpheli akciğer infeksiyonlarında mikrobiyolojik incelemeler için materyal elde etmek
9.	Toraks travmasından sonra şüphelenilen bronş yırtığı veya diğer hasarlı durum yönünden havayollarını değerlendirmek
10.	Şüpheli trakeoözofageal fistülü değerlendirmek
11.	Zararlı dumanların akut inhalasyonu veya mide içeriği aspirasyonu sonrasında solunum yollarında meydana gelen hasarın lokalizasyon ve yaygınlık derecesini değerlendirmek
12.	Diffüz veya fokal akciğer hastalıkları bulunan hastaların akciğerlerinden inceleme için materyal almak

Tablo 2’de erişkinlerde fiberoptik bronkoskopun kontrendikasyonları görülmektedir (18, 19).

**Tablo 2:** Erişkinlerde fiberoptik bronkoskopun kontrendikasyonları

1.	Hasta veya hasta yakınının işlem için onay vermemesi
2.	Direkt denetleme olmaksızın deneyimsiz bir kişi tarafından yapılan bronkoskopi
3.	Kardiyopulmoner arrest, pnömotoraks veya kanama gibi acil müdahale gerektiren konularda yeterliliği olmayan personel tarafından ve yetersiz ekipman eşliğinde gerçekleştirilen bronkoskopi
4.	İşlem süresince hasta için yeterli oksijenasyonun sağlanamaması

Tablo 3’de bronkoskopi tanı yöntemlerinin sınıflandırılması görülmektedir (23).

**Tablo 3:** Bronkoskopi tanı yöntemlerinin sınıflandırılması

1. Endoskopik inspeksiyon
2. Santral örnekleme (bronş içi)
Endobronşiyal forseps biyopsi
Endobronşiyal iğne aspirasyonu
Bronşiyal fırçalama
Bronş lavajı
Otofloresans bronkoskopi
3. Periferik örnekleme
Transbronşiyal akciğer biyopsisi
Elektromanyetik yön güdümlü bronkoskopi
Bronkoalveolar lavaj
4. Bronş dışı örnekleme
Transbronşiyal iğne aspirasyon sitolojisi
Endobronşiyal ultrasonografi ile lenf nodlarından İİAS

### 2.5.2. Endobronşial Forseps Biyopsi

Örneklemede kullanılan biyopsi forsepslerinin çeşitli şekil ve boyutları vardır. Biyopsi forsepslerinin kesici kepeçeleri yuvarlak veya standart, elipsoid, iğneli elipsoid veya timsah ağızlı olabilir (24, 25).

### 2.5.3. Endobronşiyal İğne Aspirasyonu

Derin örnekleme imkanı veren endobronşiyal iğne aspirasyonu (EBİA), forseps biyopsi sırasında kanama riski olan ve kolayca ufalanabilen endobronşiyal tümörlerde ve özellikle submukozal ve peribronşiyal hastalıkta yarar sağlayabilir (26, 27). Ayrıca bu yöntem, forseps biyopsinin teknik açıdan zorlandığı üst loblardaki lezyonların tanısında yardımcı olabilir (28).

### 2.5.4. Bronşiyal Fırçalama

Bronşiyal fırçalama (BF), hücrel ve mikrobiyolojik örnekleme için özel fırçalarla materyal alınmasıdır. Özellikle akciğer kanserinin sitolojik tanısında yararlı olan bu yöntemde kullanılan fırçalar çeşitli boyutlarda (2,5 ve 7 mm), tipte (kılıflı, kılıfsız), tek veya çok kullanımlık olabilir (29, 30).

Fırça ile şüpheli doku üzerinde ileri geri hareketleri yapılır veya şüpheli bronşun içine birkaç kez sokulur. Bronkoskoptan dışarı çıkarılan kataterin fırça kısmı lamın küçük bir alanına, eldivenli parmakla veya ikinci bir lamla sıkıca bastırılarak, dairesel hareketle sürülür. Kuruma artefaktlarını azaltmak için ovalama işlemi yaklaşık olarak beş saniye içinde tamamlanır ve lamlar %95'lik etanol içeren kaplara yerleştirilir. Dairesel hareketin çapı, fırça üzerindeki hücresel materyalin miktarına göre 0.5-2 cm arasında değişir (24, 25, 31-33).

Taze (1-2 saat içinde ) veya etil alkolle tespitleyip gönderme olanağı yoksa, ilgili merkeze ulaştırılana kadar, buzdolabı kapağının iç rafında +4 °C' de yarım günü geçmeyecek şekilde korunabilir (34).

İnfiltratif veya stenotik endobronşiyal tümörlerde en yüksek tanısal verime ulaşılır (26).

#### **2.5.5. Bronş Lavajı**

Bronş lavajı (BL), şüpheli lezyonun bulunduğu havayollarına FOB kanalından serum fizyolojik solüsyonunun (SF) verilmesi ve aspirasyonla geri alınan materyalin uygun bir kaptan toplanması işlemidir. Basit ve az travmatik bir yöntem olan BL, genellikle malign hastalıkların sitolojik incelemesinde ve infeksiyöz etken (örneğin tüberküloz basili ) araştırılmasında kullanılır (24, 29, 35).

Genel olarak her lavaj için 5-10 ml SF verilir ve yaklaşık olarak verilen miktarın %25-50'si materyal kabının içine aspire edilir. Elde edilen 5-10 ml'lik aspirat genellikle laboratuvar incelemesi için yeterlidir (24). Aspirat örneği, sitoloji laboratuvarına hemen gönderilmelidir. Ancak hızlı transport sağlanamazsa aspirat, eşit hacimde fiksatif (%2 Karbovaks veya %50 etanol ) içeren etiketli bir örnek kabına konulmalıdır (35). Forseps ve fırça biyopsilerinden sonra yapılan BL, alınan örnekteki hücre sayısını artırır (24, 33, 36). Bronş lavajı, santral akciğer kanseri olan hastaların yaklaşık olarak %68'inde tanısal materyal sağlar (26).

#### **2.5.6. Otofloresans Bronkoskopi**

Otofloresans bronkoskopi (OFB), trakeobronşiyal ağacın mukoza anormalliklerinin açığa çıkarılması için mavi ışıkta gözlenen normal/patolojik doku floresans özelliklerinin

değerlendirilmesinde kullanılan bir tanı yöntemidir. Normal doku yeşil renkli, patolojik doku ise kırmızı/kahve renkli floresans oluşturur. Bu yöntemle displazi, karsinoma in situ (CIS) gibi bronş içi mukoza anormalliklerinin yanı sıra erken invaziv kanserler gösterilebilir (29). OFB, özellikle akciğer grafisi normal fakat balgam sitolojisi şüpheli olan bireylerde yararlıdır (37).

### **2.5.7. Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi**

Transbronşiyal (bronkoskopik, transbronkoskopik) akciğer biyopsisi (TBAB), endoskopik görüş alanı dışında kalan diffüz parankimal veya lokalize infiltratif lezyonlardan yapılan örnekleme işlemidir (38). Olası iki taraflı pnömotoraks riski nedeniyle, biyopsiler sadece tek taraftan alınır. Diffüz akciğer hastalığında tanısal doğruluk %62 ila %79 arasında değişmektedir (39, 40).

### **2.5.8. Elektromanyetik Yöngüdümlü Bronkoskopi**

Elektromanyetik yöngüdümlü bronkoskopi (EMYB), standart fiberoptik bronkoskopun görüş alanı dışında kalan akciğer parankim alanlarını hedeflemek için bronkoskopik araçlara (örneğin forseps, fırça, iğne) rehberlik sağlayan bir sistemdir (41, 42).

### **2.5.9. Bronkoalveolar Lavaj**

BAL rutin fiberoptik bronkoskopinin bir parçasıdır ve kısmen invaziv bir yöntemdir. BAL alınırken bronkoskopun emme kanalından bir katater iletilip 50 cc' lik plastik enjektörle steril izotonik sıvı verilir ve hiç bekletmeden yine elle aspire edilir. Verilen sıvıyı 37<sup>0</sup> C 'e ısıtmanın hücre canlılığını hafifçe arttırdığı ve öksürüğü azalttığı bilinmektedir (22). Kan bulaşmasının lavaj materyalindeki hücre ve protein değerlerine olumsuz etkilerini önlemek için BAL'ın fırçalama ve transbronşiyal biyopsiden önce yapılması zorunludur. Ancak akciğerde malignite ön tanısı ile uygulanan protokolde, fırçalama ile dökülmeleri kolaylaşan malign hücreleri örnekleme amacıyla BAL en son yapılacak tetkiktir (22). Toplam 240 cc izotonik sıvı (4x60 cc) verilir geri alınır. Bu



şekilde, akciğerin %1.5-3'ünü veya 1 milyon alveolü temsil eden bir materyal elde edilebilir (43).

Alınan sıvı BAL laboratuvarına gönderilir. Geri alınan sıvının ideal olarak ne kadar olacağı konusunda fikir birliği olmamakla birlikte, 10 ml' den az bir sıvının yetersiz kabul edilmesi gerekir. Sıklıkla verilen sıvının en az %40'ının geri alınması beklenir. BAL'ın amacı, infeksiyon etkeni, malign hücre veya asbest cisimciğini araştırmak ya da elektron mikroskopik inceleme yapmaksam geri alınan sıvı süzülmeden laboratuvara gönderilir. Bunun dışındaki durumlarda sıvı, üç-dört katlı gaz bezinden süzülür. Uygun devirde 10 dakika santrifüj edilir. Altta kalan hücre kısmı diferansiyel ve immünsitoloji ile hücre kültürü ve biyolojisi araştırmaları için kullanılır (23). Uygun bir BAL örneğinde ağız veya bronş epitel hücrelerinin oranı % 5'i geçmemelidir (44). Yeterli hücre içeren BAL' da rutin olarak kullanılan boya May Grünwald-Giemsa boyasıdır (23).

Diferansiyel sitoloji, bir BAL materyalindeki hücrelerin yüzde oranlarının saptanmasıdır. Bir lam üzerinde değişik alanlardan olmak üzere toplam 600 hücre sayılıp başlıca alveolar makrofaj, lenfosit, nötrofil ve eozinofil lökositlerin yüzde oranları saptanır (23).

Tablo 4'de sigara içmeyenlerde BAL'ın normal diferansiyel sitoloji değerleri görülmektedir (23).

**Tablo 4:** Sigara içmeyenlerde BAL'ın normal diferansiyel sitoloji değerleri

Total hücre sayısı	13 x10 <sup>6</sup>
Alveolar makrofaj	%84
Lenfosit	%13
Granülosit	%3
Nötrofil	%0.5
Eozinofil	%0.5
Mast hücresi	%0.5
Plazma hücresi	%0.5

### **2.5.10. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu**

Transbronşiyal iğne aspirasyonu, derin submukozal alan ile trakea veya bronşlara komşu kitleler, lezyonlar ya da lenf nodlarından iğne aspirasyonu ile sitolojik ve/veya histolojik örnek alınması yöntemidir (23).

Tüm tasarımlarda plastik bir kataterin ucunda iğne yer almakta, diğer ucunda ise aspirasyon uygulanacak kısım bulunmaktadır. Kataterin ucundaki iğnelerin uzunlukları 13-15 mm arasındadır. Sitolojik iğnelerin çapları 20-22 Gauge arasındadır. Histolojik örnek almak üzere 19 Gauge çaplı iğne kullanılabilir. Transbronşiyal iğne aspirasyonu günümüzde en sık akciğer kanseri tanı ve evrelemesinde kullanılmaktadır (23).

### **2.5.11. Endobronşiyal Ultrasonografi**

Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS); havayollarına komşu ya da duvarındaki yapıları görüntülemek için geliştirilmiş yeni bir ultrason yöntemidir. Günümüzde EBUS'un kullanılan iki tipi mevcuttur. Radyal (dairesel–mini prob) ve lineer (doğrusal-konveks) problu endobronşiyal ultrason cihazlarıdır (23).

### **2.5.12. Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu(İia)**

İİA'nın özellikle endike olduğu durum; tümör lehinde kuvvetli klinik kuşkunun bulunduğu ancak balgam sitolojisi ile bronkoskopik bulguların negatif olduğu durumdur (22).

İİA'nın tanı değeri, küçük hücreli ile küçük hücreli dışı akciğer karsinomunu ayırt etmede oldukça yüksektir. Primer ve metastatik adenokarsinomu ayırt edebilecek güvenilir sitolojik kriterler yoktur, ancak primer akciğer tümörü lehine kabul edilen özellikler; soliter bir lezyonun varlığı, mikst adenoskuamöz farklılaşma ve başka bir yerde primer tümörün olmayışıdır (22).

Biyopsiler alınan materyale göre “aspirasyon” ve” parça koparma” şeklinde gruplandırılır (45, 46). Lezyonlara floroskopi, BT veya US eşliğinde ulaşılabilir (47, 48). Aspirasyon materyali direkt olarak lama yayılıp havada kurutulduktan sonra alkolde fikse edilir ve boyanır (genellikle Giemsa ile ) (23).

TTİA/S' nin en sık komplikasyonları pnömotoraks ile parankimde hemoraji ve/veya hemoptizidir (23).

İİAS'sinin malign lezyonlar için tanı oranı yüksek olup, oranlar çeşitli çalışmalara göre değişmekle birlikte, tanı yüzdesi %75-96 arasında bildirilmektedir (49, 50). Ancak benign lezyonlarda bu oran daha düşük olup, değişik çalışmalarda %10-50 oranında değişkenlik göstermektedir (51-53).

## 2.6. Aspirasyon ve Yayma Teknikleri-Fiksasyon-Boyama

### 2.6.1. Yaymaların Hazırlanması

Sitoloji laboratuvarlarında kullanılan standart lam 75mm x 25mm boyutlarında ve tercihen bir ya da iki kenarı buzlu (rodajlı) olanlardır. Lamalar temiz ve kuru olmalıdır. Aspirasyona başlamadan önce, hastanın yanı başında iken, kurşun kalemle lamaların buzlu kısmına hastanın adı ve soyadının baş harfleri ile aspirasyon bölgesinin ismi kaydedilmelidir. Kontaminasyonun önlenmesi için havada kurutulan preparatların çelik preparat taşıyıcılarda taşınması önerilir (34).

İmmünohistokimyasal boyama düşünülen olgularda alum, albümin ve polilizinli lamalar tercih edilebilir (34).

Aspirasyon materyalleri “kuru” ve “yaş” olmak üzere iki şekilde adlandırılır ve bu iki farklı özellikteki materyallere farklı yayma teknikleri uygulanır (34).

**Kuru ya da katı (semi-solid) aspirat;** görece az bir sıvı içerisinde hücreden zengin bir materyaldir. Bu tip materyal, ikinci bir lamın yardımıyla düz basınç uygulayarak, direkt olarak lama yayılır (34).

- a) Aspire materyalden bir damla lamın üst –ortasına damlatılır
- b) Temiz bir lam ya da lamel yardımıyla, iki camın düzlemi birbirine paralel tutulacak şekilde lam/lamel, lamın diğer kısa kenarına doğru hareket ettirilir ve materyalin ezilmemesine dikkat edilir (34).

**“Yaş” materyal;** oldukça fazla sıvı ya da kan içerisinde, hücreden görece fakir materyaldir. Aspirasyon materyali kanamalı ya da voluminöz bir kist sıvısı ise periferik yayma gibi, indirekt olarak hazırlanabilir (34).

A) Aspire materyalden bir damla lamın bir kenarına damlatılır. Lam ile dik açı oluşturacak şekilde tutulan temiz bir lam ya da lamel ile hücrelerin, lam/lamel kenarı boyunca toplanması sağlanır.

B) Lam/lamel aynı pozisyonda, bir miktar lamın kısa kenarına doğru çekilir.

C) Lamın ortasına gelindiğinde, tutulan lamel/lam alttaki lama paralel konuma indirilerek, biriken doku fragmanları nazik fakat sabit bir basınçla yayılır (34).

Hücrelerin morfolojilerini iyi koruması için, yaymaların hızlı bir şekilde kurumaları gereklidir. Bu nedenle elde sallama ya da sıcak üfleme gibi yöntemler uygulanabilmektedir. Ancak kuruma süresini belirleyen en önemli faktör, materyalin ince ve düzgün bir tabaka halinde yayılabilesidir. Kuruma işlemi yavaş olursa, artefaktlar artar. Aspirasyonla örneklenmiş büyük doku fragmanları zayıf boyanırlar ve sitopatolojik tanıya yardımcı olmazlar. Bu fragmanlar ezilmeyi önlemek için iğne ya da pipetle nazikçe alınıp, hücre bloğu hazırlanmak üzere formalinle fikse edilir ve parafin kesitler H&E ile boyanır (34).

### **2.6.2. Fiksasyon**

Yayma hazırlandıktan sonra 10 saniye içinde %95'lik alkol ya da uygun bir sprey fiksatif ile tesbit edilir. Alkolde fikse edilen yaymalar Papanicolaou, H.E ya da sitokimyasal boyalarla boyanabilir. Havada kurumaya bırakılan lamlar Giemsa türevi bir boyayla boyanır. Her iki tekniğin de kendine özgü bazı üstünlükleri vardır. Bu tekniklerden hangisinin seçileceğine her laboratuvarın kendi deneyimleri ile karar verilebilir, ancak uluslararası deneyimle iki tekniğin birbirini tamamladığı ve birlikte kullanımının en ideali olduğu unutulmamalıdır (34).

İmmünotokimya çalışılacak preparatlarda havada kurutulmuş lizinli lamlar buzdolabına +4 dereceye 1 hafta süre ile bırakılabilir. İmmün boya işleminden önce 10 dakika süre ile -20 derecede soğutulmuş aseton solüsyonunda bekletilmesi yeterlidir. İmmün boya işleminin diğer basamakları doku kesitleri ile benzerdir (34).

### **2.6.3. Yaymaların Boyanması**

Alkolde fikse edilmiş ve PAP ya da Hematoksilen-Eozin ile boyanmış yaymalar, doku kesitleri ile aspirasyondaki hücrelerin maksimum benzerliğini sağlarlar. Bununla

birlikte yaymaların hazırlanması sırasında aspiratlar hızla kuruduklarından fiksasyon ve boyamada uniformiteyi sağlamak kolay değildir. Giemsa bazlı boyaların en önemli avantajı uygulamalarındaki kolaylık ve hızdır (34).

Papanicolaou içindeki hematoksilen nükleus boyası olup, kromatin ile nükleer membranları mavi-mora, nükleolü kırmızı, pembe ya da oranj renge boyar. Zıt boyalar sitoplazmada mevcut bazı özellikleri belirginleştirir ve nükleus ile kontrastlığı sağlar. Zıt boyalarda Orange G, keratinin mevcudiyetinde, sitoplazmayı sarı ya da oranj renge boyar. Diğer zıt boya eosin, light green ve son yıllarda terk edilen Bismarck kahverenginden oluşan bir polikrom karışımıdır. Asidofilik sitoplazmalı hücreler eosin için afinite göstererek pembeden sarıya değişen tonlarda boyanırlar. Bazofilik stoplazmalı hücreler ise bir bazik boya olan light green ile soluk mavi (siyanofilik) ya da yeşilimsi mavi boyanırlar. Kullanımı giderek azalan Bismarck kahverengisi ile glikojen, keratohyalin granüller ve bazı mantarlarda kahverengi boyanma gözlenir. Alkol fiksasyonu ile alkolde çözünen zıt boyaların kombinasyonu, sitoplazmanın berraklığını koruyarak üç boyutlu gruplarda, alttaki hücrelerin net görünümünü sağlar (34).

## 2.7. Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji

Akciğer kanseri bugün dünyadaki en yaygın kanserdir. (Bütün yeni kanserlerin %12.6' sı, kanser ölümlerinin %17.8' i). Erkeklerde kadınlara göre 2.7 kat daha fazladır. 2000 yılında yaklaşık 1.2 milyon yeni olgu ve 1.1 milyon ölüm oranı saptanmıştır . 2030 yılında ise akciğer kanserinden hayatını kaybedeceklerin sayısı 10 milyon kişi olarak tahmin edilmektedir (1).

*Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Kansere Kontrol ve Kansere İstatistiği Kurumu'nun* verilerine göre, 1999 yılı akciğer kanseri insidansı sadece 14,2/100.000'dir (erkeklerde 7,8/100.000, kadınlarda 1,2/100. 000). Bu verilere göre, akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüken, kadınlarda 6. sırada yer almıştır (2).

Ülkemizde en sık %45 oranıyla skuamöz hücreli kanser, en az ise %2 oranıyla büyük hücreli

kanser tipi görülmektedir. Küçük hücreli ve adenokanser ise ayrı ayrı %20 oranındadır. Tanı anında ise olguların %86,7'si lokal ileri ve ileri evrede yer almaktadır (3).

## 2.8. Akciğer Kanserinde Etiyoloji

%94 oranı ile sigara akciğer kanseri gelişiminde ilk sırada yer alır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri riski 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde ise risk %3,5 olarak bildirilmiştir. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, sigaranın tipi, içilen sigara sayısı akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (4). Risk sigarayı bırakma süresi ile doğru orantılı olarak azalmaktadır. Bundan dolayı sigara içilen yıl sayısı (paket/yıl) en önemli parametredir (55, 56). Pipo, puro ve çiğneme tütün kullanımında akciğer kanseri riski, karsinogen miktarına bağlı olarak sigara kullanımından daha azdır (55, 57).

Erkeklerde akciğer kanseri daha sıktır. Ancak son yıllarda insidansı kadınlarda erkeklere nazaran daha hızlı bir artış sergilemektedir. Kadınlarda risk faktörü olarak giderek artan sigara kullanımı dışında, özellikle adenokarsinom gelişmesinde ekzojen ve endojen östrojenlerin de rol alabileceği bildirilmiştir.

Adenokarsinom sigara içmeyen kadınlarda ve erkeklerde daha sıktır. Kadınlarda göreceli yüksek insidansının nedeni; akciğerlerinin sigara dumanının karsinojenik etkilerine erkeklere nazaran daha duyarlı olması olabilir (58).

Görülme sıklığı yaşla birlikte artan akciğer kanserinde, hastaların çoğu 50-70 yaş arasındadır (5). Ancak % 5'ten azı 40 yaş altındadır (58).

Akciğer kanserinin sigaradan sonra ikinci en sık nedeni olan radon; uranyumun ve radyumun kırılmasıyla doğal olarak oluşan bir gaz olup genelde toprak ve suda bulunur. Akciğer kanserinin %2-14'ünün etkeninin radon olduğu ileri sürülmektedir (59, 60, 61, 62). Sigara ile birlikte olduğunda akciğer kanseri riskini 50-100 kat artıran asbest en önemli mesleki risk faktörüdür. Diğer mesleki risk faktörleri nikel, kömür, krom, kadmiyum, uranyum parçalanma ürünleri, arsenik, demir, alüminyum, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, dizel partikülleri ve formaldehite maruz kalmak da kanser riskini artırır (60, 63, 64). Akciğerde skar bırakan bronşektazi, pnömoni, abse, tüberküloz, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi hastalıkların kanser gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir (65). Radyasyon maruziyeti akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (66).

İçerdikleri antioksidan ve vitaminler nedeniyle sebze ve meyveler koruyucudur. Bilinen en önemli koruyucu ise beta karotenlerdir. Greyfurt, kırmızı şarap, elma, domates, havuç, soya, brokoli ve çayda bulunan flavonoidlerin akciğer kanserine karşı koruyucu olabileceği, zeytinyağı, omega-3, omega-6 yağ asitlerinden zengin diyetin ise akciğer

kanserini azalttığı tespit edilmiştir (67, 68). Antineoplastik etkisi nedeniyle retinolün hücrel farklılaşmayı arttırarak etki gösterdiği ileri sürülürken, antioksidan etkisi nedeniyle karotenin antikanserojen etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (69).

Benzer şekilde antioksidan etkiyle vitamin E ve selenyum riski azaltmaktadır. Diyetinde yüksek yağlı gıdalarla beslenen sigara içicilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (58, 70).

Hava kirliliğinin akciğer kanseri üzerine olan etkisini ölçmek oldukça güç olmasına rağmen, akciğer kanseri riskini artırdığını gösteren çok sayıda prospektif çalışma mevcuttur (71). Şehirlerde yaşayanlarda kırsal bölgede yaşayanlara göre akciğer kanseri gelişimi 1.2 - 2.3 kat daha yüksektir (58).

Deneysel olarak poliaromatik hidrokarbonlar DNA hasarına yol açarak, karbon, dizel partikülleri ve sigara dumanı ise gen promotor bölgelerinde metilasyonu artırarak, akciğer kanseri riski olasılığını artırmaktadır (72).

Akciğer kanseri riski, akciğer kanserli hastaların hem sigara içen, hem de içmeyen akrabalarında 2.4 kat fazladır (60). Bu riskin yaş, cinsiyet, mesleki maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olduğu, akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir bir otozomal genin Mendelyen kodominant kalıtımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (71).

## **2.9. Akciğer Tümörlerinde Sınıflama**

Akciğer kanserlerinin sınıflandırılması, DSÖ tarafından ilk olarak 1981 yılında yapılmıştır. 2004 yılında ise yeniden düzenlenerek en son halini almıştır (Tablo 5) (73). 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 bronşioloalveoler karsinom tüm akciğer kanserlerinin %3-%4'ünü oluşturur (74, 75).

**Tablo 5:** Malign Akciğer Tümörlerinde Histolojik Sınıflama (DSÖ, 2004)**Malign Epitelyal Tümörler****Skvamoz hücreli karsinom**

- Papiller
- Berrak hücreli
- Küçük hücreli
- Bazaloid

**Küçük hücreli karsinom**

- Kombine küçük hücreli karsinom

**Adenokarsinom**

- Adenokarsinom, mikst tip
- Asiner adenokarsinom
- Papiller adenokarsinom
- Bronşiolalveoler
- Non müsinöz
- Müsinöz
- Mikst müsinöz ve non müsinöz ya da belirsiz hücre tipi
- Müsin salgılayan solid adenokarsinom
- Fetal adenokarsinom
- Müsinöz (kolloid) karsinom
- Müsinöz kistadenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
- Berrak hücreli adenokarsinom

**Büyük hücreli karsinom**

- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- Bazaloid karsinom
- Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
- Berrak hücreli karsinom
- Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom

**Adenoskuamoz karsinom****Sarkomatoid karsinom**

- Pleomorfik karsinom
- İğ hücreli karsinom
- Dev hücreli karsinom
- Karsinosarkom
- Pulmoner blastom

**Karsinoid tümör**

- Tipik karsinoid
- Atipik karsinoid

**Tükrük bezi tipindeki karsinomlar**

- Mukoepidermoid karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Epitelyal miyoepitelyal karsinom

**Preinvaziv lezyonlar**

- Skvamoz hücreli in situ karsinom
- Atipik adenomatoz hiperplazi
- Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi **Mezenkimal tümörler**
- Epiteloid hemanjiyomatoz
- Anjiyosarkom
- Plöropulmoner blastom
- Kondroma
- Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör
- Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis
- İnflammatuar miyofibroblastik tümör
- Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
- Sinovyal sarkom
- Monofazik
- Bifazik
- Pulmoner arter sarkoması
- Pulmoner ven sarkoması

**Benign epitelyal tümörler****Papillomalar**

- Skvamoz hücreli papillom
- Ekzofitik
- Inverted
- Glandüler papilloma
- Mikst skuamoz hücreli ve glandüler papilloma

**Adenomalar**

- Alveoler adenoma
- Papiller adenoma
- Tükrük bezi tipi adenom
- Müköz bez adenomu
- Pleomorfik adenom
- Diğerleri
- Müsinöz kistadenom

**Lenfoproliferatif tümörler**

- MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma
- Lenfomatoid granülomatozis
- Langerhans hücreli histiyositozis

**Çeşitli tümörler**

- Hamartoma
- Sklerozan hemanjiom
- Berrak hücreli tümör
- Germ hücreli tümör
- Teratom, matür
- İmmatür
- Diğer germ hücreli tümörler
- İntrapulmoner blastom
- Melanoma

**Metastatik tümörler**



## 2.10. Akciğer Tümörlerinde Sito-Histopatoloji

### 2.10.1. Akciğer Spesmenlerinde Normal Sitoloji

Eksfoliyatif materyalde bukkal mukozadan düşen skuamöz epitel servikovajinal sitolojideki süperfisyel ve intermediyer hücelere benzer. Seyrek olarak parabazal hücre ya da benign skuamöz “inci” ler de görülebilir (76).

Solunum epiteli sillerinin görülmesiyle kolaylıkla ayırt edilebilen, genellikle kolumnar nitelikte hücrelerdir. Yüzey tarafı geniş, taban kısmına doğru giderek inceliyorlar. Sitoplazmaları bazofili gösterir, bazen homojen kahverengi pigment içerir. Nükleus yuvarlak ya da oval, bazen hücrenin eninden büyüktür. Nükleus bir ya da iki küçük fakat seçilebilen kromatin granülü ve küçük nükleolus içerir. Solunum epitel tabakaları “bal peteği” görünümünü oluşturur (76).

Mukus üreten goblet hücreleri silli hücrelerden daha azdır. Kolumnar, geniş gövdeli, ince vakuollü ve soluk bazofilik sitoplazmalı, nükleusu, periferik yerleşimli hücrelerdir. Silleri yoktur, yüzeyde yoğunlaşmış mukus sillerle karıştırılabilir (76).

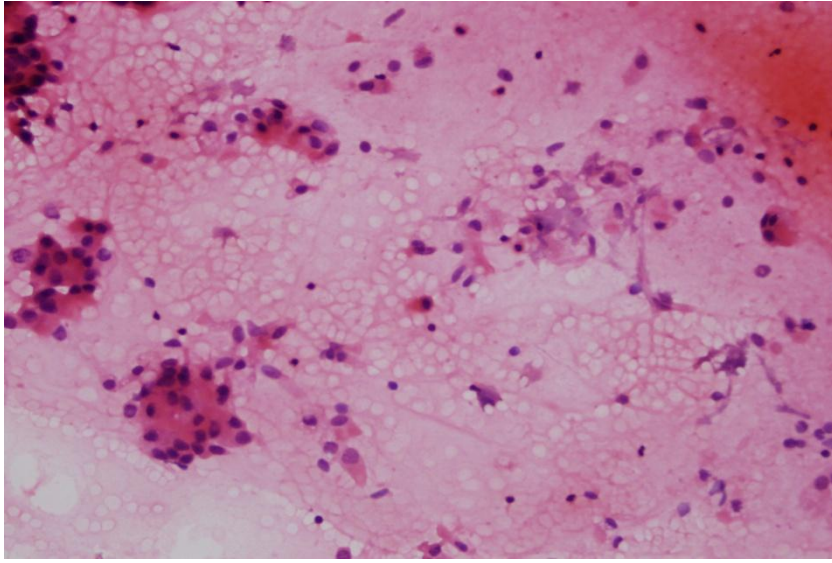
Spontan dökülmüş solunum epitel tabakalarında germinatif tabakanın görülmesi alışılmadık bir bulgudur. Fırçalama materyallerinde ya da postbronkoskopik balgam gibi materyallerde, oldukça dar sitoplazmalı, küçük poligonal hücre grupları şeklinde izlenirler. Solunum epitelinin Clara hücreleri ve tip I, tip II pnömositler gibi diğer hücrelerinin diyagnostik sitolojik anlamı tam olarak tanımlanmamıştır (76).

Pulmoner makrofajların varlığı; materyalin pulmoner alveollerden, solunum yollarının derin bölgelerinden geldiğini ortaya koyar. Balgam örneklerinin tanısal yeterliliğini belirlemede en önemli hücrelerdir. Yuvarlak ya da oval şekilli ve 10-25 mikron çaplı hücrelerdir. Sitoplazmaları asidofilik, bazofilik ya da amfofilik olabilir. Sitoplazmalarında kahverengi, siyah, vb. fagositik partiküller bulunabilir (çöpçü hücreler). Fagositik partikül yoksa küçük vakuoller izlenebilir. Nükleusları değişken büyüklükte, genellikle periferik yerleşimli, yuvarlak, oval ya da böbrek şekilli, 4-5 mikron çaplıdır. İkili, üçlü ya da daha çok nükleuslu olabilirler (76).

Balgamda ağız-boğaz kökenli plazma hücreleri görülebilir. Sigara içenlerde sıklıkla polimorfonükleer lökositler aralarda saçılmış olarak izlenir. Bol polimorfonükleer lökosit nekrotik materyal eşliği pnömoniyi düşündürür. Eosinofiller ve Charcot Leyden kristalleri astma gibi allerjik süreçlerde görülebilirler. Lenfositler tek tek ya da kümeler halinde

yangısal durumlarda, bronşiyal kanser eşliğinde ya da lenfoma/lösemi durumlarında gözlenebilir. Monositler pulmoner histiyositlerden çok daha küçüktürler ve seyrek olarak dikkati çekebilirler. Bronşiyal fırçalamalarda ayrıca mast hücreleri de görülebilir. Çok seyrek olarak megakaryositlerin de balgamda görüldüğü bildirilmiştir (76).

Hücreler dışında Curschmann spiralleri, amorf, yoğunlaşmış mukus, Corpora amylacea, bitki polenleri, amiloid, kalsifik partiküller, Ferrujinöz cisimcikler ve sindirilmemiş gıdalar da görülebilir (73).



**Resim1:** Normal akciğer sitolojisinde görülen hüresel elemanlar (H&E x40)

### 2.10.2. Skuamöz (Epidermoid) Hücreli Karsinom

% 90'ı lob, segment veya subsegment bronşlarından köken alan skuamöz hücreli karsinomlar genellikle santral yerleşimlidir (77). Periferal yerleşimli skuamöz hücreli karsinom ise iyi sınırlı, nodüler görünümde olup genellikle kavitasyon yapma eğilimindedir. İyi, orta ve az differansiye olarak derecelendirilen skuamöz hücreli karsinomda keratinizasyon ve intersellüler köprüleşmeler iyi differansiye karsinomlarda belirgindir. (73, 78)

Sitopatolojik olarak ise sitoplazmalarında keratin vardır ve Papanicolau boyamada parlak kırmızıdan parlak turuncu ya da sarımsı renge değişen görünüm mevcuttur. Şekil ve büyüklük farklılıkları belirgindir. Nükleer şekil değişiklikleri belirgindir. İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomlarda nükleositoplazmik oran artmamış olabilir. Cell- in- cell

fenomeni ya da “cannibalismus” un fagositoz yoluyla mı yoksa anormal mitotik etkinlik sonucu birbiri içinde kalmış yeni hücreler mi olduğu konusu kesinlik kazanmasa da daha çok ikinci görüşü destekleyenler vardır. Skuamöz incilerin bu şekilde oluştuğu düşünülmektedir (76).

Skuamöz hücreli karsinomda dökülme eğilimi belirgindir. Öyle ki, tek tek düşmüş kanser hücreleri görülmedikçe skuamöz hücreli kanser tanısı konulmaması kuralı vardır. Bir düzine dolayında karakteristik hücrenin iki ya da daha çok lamda görülmesi tanı için yeterlidir. Balgam ile bronşiyal fırçalama ya da lavaj materyallerinde temel farklılık, balgamda daha çok nekrotik ya da tek tek düşmüş piknotik-keratinize hücrelerin görülmesi, lavaj ve fırçalamalarda tümörün aktif büyüme alanlarından daha canlı, anaplastik hücrelerin ya da kümelerinin düşmesidir. Balgam örneklerinde tabakalar halinde düşme izlenmez ya da seyrekler. Hücreler nükleusu siluet halinde seçilebilen keratin kitlesine dönüşebilir (ghost cells). Fırçalama ya da yıkama örneklerinde nükleoluslar görülebilir (76).

### **2.10.3. Küçük Hücreli Karsinom**

Makroskopik olarak hem ana bronşta hem de akciğer parankiminde yerleşebilen küçük hücreli karsinomun plüripotent bronş rezerv hücresinden köken aldığı düşünülür. Elektron mikroskopisinde hücrelerin büyük bir kısmında nöroendokrin granüller izlenir (73, 79). Mikroskopik olarak yuvalar, trabeküller, tabakalar yanı sıra periferik palizatlanma ve rozet yapıları da oluşturabilir. Tümör hücreleri yuvarlak-oval ya da iğsi biçimli çekirdeğe sahip olup dar sitoplazmalıdır. Nükleer molding yaygındır. Mitotik aktivite indeksi yüksektir (80, 81). Kombine küçük hücreli karsinom denilebilmesi için, küçük hücreli dışı komponent en az %10 oranında bulunmalıdır (80).

Sitopatolojik olarak ise lenfositten biraz daha büyük hücreler, belirgin kohezyon kaybı ve nekrotik değişikliklerle karakterlidir. Bronşiyal yıkama ve fırçalamalarda daha koheziv gruplar halinde izlenebilirler. Hücreler küçük olmakla birlikte şekil ve büyüklük farklılıkları, nükleer membran düzensizlikleri seçilebilir. Genelde oval ya da yuvarlaklardır. Sitoplazma yok ya da son derece kıtır, eosinofilik ya da bazofilik olabilir. Nükleuslarda molding görünümü olabilir. Bazan cell-in-cell görünümü izlenebilir (76).

Karakteristik olarak nükleer kromatin “tuz-biber” görünümünü andıran homojen granüler nitelikte ve nükleol belirsizdir. Piknotik değişiklikler nedeniyle bazı nükleuslarda kompakt boyanma izlenir. Nükleer yıkılım ürünlerinin bolluğu ve ezilme artefaktının belirginliği küçük hücreli karsinomun çok önemli karakteristiklerindedir (76).

#### **2.10.4. Adenokarsinom**

Akciğer karsinomları arasında sigara içimi ile ilişkisi daha az olan ve cinsiyet ayrımı gözetmeyen tümör tipidir. Eski tüberküloz, pnömoni ya da kronik parankimatöz akciğer hastalıklarının (skleroderma, pnömokonyoz, interstisyel fibrozis gibi) skarları üzerinde tümör geliştiği varsayılmaktadır (82, 83).

Sıklıkla periferde, plevranın altında yerleşen bu tümörde nekroz ve kavite oluşumu nadirdir (77). Adenokarsinomun alt tipi olan bronşiolalveoler karsinom ise neoplastik hücrelerin stromal, plevral veya vasküler invazyon olmaksızın alveoller duvar boyunca (lepidik patern) ana yapı korunacak şekilde büyümesinden meydana gelir (73, 84).

Sitopatolojik olarak ise son yıllarda noninvaziv bir tümör konumuna gelen bronşiolalveoler karsinomla (BAK) daha santral yerleşimli bronkojenik adenokarsinomların ayrımı seyrek olarak olanaklıdır. Müsinöz (tip I) ve müsin içermeyen (tip II) BAK'da sitolojik yansımada farklılıklar gösterebilir. Balgam örnekleri BAK tanısı için çok uygundur. Müsinöz tipte hücreler daha büyük ve mukus içeriği boldur. Müsinöz olmayan tipte, çok sayıda üst üste binmiş tümör hücresi içeren, düzgün sınırlı yuvarlak ya da oval, bazen papiller yapıda epitelyal kümeler dikkati çeker. BAK'da çekirdekçik küçük, bazen görülmesi çok güçtür. Kromatin ağı açıktır. Hücrenin bir kutbunda siller gözlenmez, mukus içeren tipte silindirik yapı seçilebilir (76).

Bronşiyal fırçalamalarda özellikle mukus salgılayan tipte hücreler olağan bronşiyal hücre tabakaları ile karıştırılabilir. BAK hücrelerine benzeyen diğer bir yerli hücre grubu da makrofajlardır. BAK'da psammomatöz kalsifikasyonlar sitolojiye de yansiyabilir (76).

Tipik BAK dışındaki bronkojenik ya da invaziv karsinomlarda hücre kümelerindeki hücre sayısı genellikle BAK'dakilerden daha azdır, nükleer kromatin kabalaşması daha belirgin, nükleolus iri, tek ya da çok sayıdadır. Nükleer konturlarda düzensizlik ve girintiler izlenir. Sitoplazma soluk, siyanofilik ya da bazı dejeneratif hücrelerde eozinofilik olabilir, mukus vakuelleri genellikle küçüktür. Tümör hücrelerinin fagositik aktivitesi ve polimorf lökositlerin sitoplazmaya infiltrasyonu gözlenebilir (76).

Adenokarsinoma mukus fagosite etmiş makrofajlar eşlik edebilir. Fırçalamalarda papiller yapılar, glandüler yapıda kümeler ve poligonal ya da yuvarlak hücreli tabakalar şeklinde yansıyabilir. Nükleuslar ilginç bir şekilde daha şeffaftır ve yalnızca hafif bir kromatin granülaritesi gösterebilir. Nükleoluslar yine iri, bir ya da birkaç tanedir. Seyrek olarak intranükleer sitoplazmik invajinasyon saptanabilir. İyi fikse edilmemiş preparatlarda olağan solunumsal epitel ve makrofajlardan ayırt edilemeyebilirler.

Skuamöz hücreli karsinom tanısı için tek tek düşmüş hücrelerin görülmesi gerektiği ne kadar vurgulanıyorsa, adenokarsinom için de hücre kümelerinin görülmesi o kadar önemlidir. Benign atipik hücreler genellikle tek tek düşerler (76).

### **2.10.5. Büyük Hücreli Karsinom**

Primer akciğer tümörlerinin en az % 10'unu oluşturan büyük hücreli karsinom akciğer periferinde gelişirler ve yetişkin erkeklerde daha sıktır (37). Tümör sıklıkla visceral plevra, göğüs duvarı ve diğer komşu yapılara invazedir (85). Histopatolojik olarak belirgin çekirdekçikli, veziküler çekirdekli geniş stoplazmalı hücrelerden oluşur. Glandüler veya skuamöz diferansiasyon içermez (81).

Sitopatolojik olarak ise tek tek düşen hücreler olsa da küçük kümeler halinde düşme eğilimi vardır ve bu kümelerdeki hücreler seyrek olarak üst üste biner, genellikle düz, yan yana yerleşmişlerdir. Boyutları skuamöz hücreli karsinom ile benzerdir. Sitoplazma soluk, eozinofilik ya da bazofilik olabilir. Skuamöz hücreli karsinomu düşündüren seyrek keratinize hücre ya da adenokarsinomu düşündüren papiller yapı ve sitoplazmik mukus damlacıkları izlenebilir. Büyük çekirdek içinde büyük çekirdekçik varlığı fırçalama materyallerinde sık rastlanan bir özelliktir (76).

### **2.10.6. Adenoskuamöz Karsinom**

Adenoskuamöz karsinom, biri en az %10 olacak şekilde skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdan oluşur. Genellikle akciğerin periferindeki santral bir skar üzerinde yerleşir. Sitolojik preparatlarda adeno ve skuamöz hücreli karsinom sitomorfolojisi ayrı ayrı veya aynı preparat üzerinde görülebilir (73).

### 2.10.7. Nöroendokrin Tümör

Bu grup tümörler 5 kategoride incelenir. Tipik karsinoid tümör, atipik karsinoid tümör, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, nöroendokrin farklılaşma gösteren küçük hücreli dışı karsinom ve küçük hücreli karsinom (86). Karsinoid tümör; nöroendokrin differansiyasyonu düşündüren büyüme paterni (trabekül, palizadlaşma, organoid yapı, rozet benzeri görünüm) ile karakterizedir. Tümör hücreleri; ince granüler kromatinli ve eozinofilik sitoplazma içeren, uniform hücrelerdir. Tipik karsinoid tümör, 2 mm<sup>2</sup>'de 2'den az mitoz içerir ve nekroz bulunmaz. Atipik karsinoid tümör 2 mm<sup>2</sup>'de 2-10 mitoz ve/veya nekroz odağı içerir (73). Tipik karsinoid akciğer boyunca uniform bir dağılım gösterir (86, 87). Atipik karsinoid daha çok periferik yerleşim gösterir (88).

Sitopatolojik olarak ise karsinoid tümör özellikle postbronkoskopik balgamlarda saptanabilir. Tümör hücreleri kanser hücresinden çok histiyositleri andırırlar. Küçük hücreli karsinomla da karıştırılabilirler. Genelde monoton görünümlüdürler, bazan dev hücreler de içerebilirler. Fırçalamalarda tek tek ya da kümeler halinde düşebilirler. Çekirdekler eksentriktir, plazmasitoid görünüm taşırlar. Çekirdek kromatini granülerdir (76).

Atipik karsinoid olgularında artmış hiperkromazi, nükleer boyutlarda değişkenlik, hücrelerin kümeler halinde düşmesi, çekirdekçik belirginliği ön plana çıkar. Belirgin nekroz, piknoz ve "molding" olmayışı ve daha düşük dereceli atipi, küçük hücreli karsinomdan ayırt etmede yararlı olabilir (76).

### 2.10.8. Radyoterapiye Bağlı Değişiklikler

Radyasyona maruz kalmış skuamöz hücrelerde hücre boyutlarında, sitoplazmada ve çekirdekte belirgin ve oransal artma, multinükleasyon, sitoplazmik vakuolizasyon ve polikromazi malignite ile karıştırılabilir. İri nükleuslar sıklıkla buruşuk görünüm taşırlar ve "boş" izlenimi verirler ve çok ince granüler kromatin ağı ile karakterlidir. Bazı küçük epitelyal hücrelerde iri çekirdekçikler ve kromatin granülleri seçilebilir (76).

Kronik radyasyondaki bulgular nonspesifik atipiden şiddetli atipik skuamöz metaplaziye kadar değişebilir. Seyrek de olsa bazı olgularda kanserden ayırım çok zor ya da olanaksızdır. Bu tür olgularda radyoterapiden etkilenmemiş kanser hücreleri net olarak görülmedikçe malign tanısının verilmemesi önerilmektedir (76).

## 2.11. Sitolojide Tanımlar ve İstatistikler

Sitolojik değerlendirmelerin geçerliliğini belirlemede en önemli kriterler duyarlılık (sensitivite), özgülük (spesifisite), pozitif ve negatif öngörü( prediktif) değerleridir (90, 91).

**Gerçek pozitif:** Sitolojik ve histolojik olarak malign tanısı alan olguları ifade eder.

**Gerçek negatif:** Sitolojik ve histolojik olarak benign tanısı alan olguları ifade eder.

**Yanlış pozitif:** Sitolojik olarak malign, histolojik olarak benign tanısı alan olgular için kullanılır.

**Yanlış negatif:** Sitolojik olarak benign, histolojik olarak malign tanısı alan olgular için kullanılır.

**Duyarlılık:** Pozitif (malign) olarak rapor edilen olgular arasında gerçek pozitiflerin yüzdesidir. Lezyonun varlığını gösterir.

Duyarlılık:  $(\text{gerçek -pozitif} / \text{gerçek pozitif} + \text{yanlış negatif}) \times \%100$

**Özgüllük:** Negatif (benign) olarak rapor edilen olgular arasında gerçek negatiflerin yüzdesidir. Lezyonun olmadığını gösterir.

Özgüllük:  $(\text{gerçek-negatif} / \text{gerçek-negatif} + \text{yanlış pozitif}) \times \%100$

**Pozitif öngörü (prediktif) değeri:** Pozitif rapor edilen olgular arasında hastalığın bulunma olasılığıdır.

P. P. D:  $(\text{gerçek-pozitif} / \text{gerçek pozitif} + \text{yanlış pozitif}) \times \%100$

**Negatif öngörü (prediktif) değeri:** Negatif rapor edilen olgular arasında hastalığın bulunmama olasılığıdır.

N. P. D:  $(\text{gerçek-negatif} / \text{gerçek-negatif} + \text{yanlış negatif}) \times \%100$  (34).

**Tanısal doğruluk:** Doğru çıkan test sonuçlarının yüzdesidir.

**Tanısal doğruluk:**  $(\text{gerçek pozitif} + \text{gerçek negatif}) \times 100 / (\text{gerçek pozitif} + \text{gerçek negatif} + \text{yanlış pozitif} + \text{yanlış negatif})$

### 3. MATERYAL ve METOD

2004- 2010 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında rapor edilmiş, transtorasik ince iğne aspirasyon sitolojisi, bronş fırçalama, bronş lavajı ve bronkoalveolar lavaj yöntemleri ile alınmış, yaş aralığı 18-85 (ortalama yaş aralığı 59.7, ± 12.5) olan 495'si erkek, 115'i kadın, toplam 610 olgunun sitoloji sonuçları, aynı olguların bronkoskopi veya operasyon materyallerinde tanı almış hastaların biyopsi sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Alt tiplendirmesi belirtilmeyen 36 olgu tekrar değerlendirilerek sınıflandırılması yapılmıştır. İncelenen preparatlardan bronş aspirasyonu, bronş fırçalama ve transtorasik ince iğne sitoloji aspirasyonları H&E ve PAP, bronkoalveolar lavajlar ise Giemsa ile boyalıdır.

Sitopatolojik korelasyon için duyarlılık, özgüllük, pozitif -negatif öngörü değerleri ve doğruluk oranları hesaplandı.



#### 4. BULGULAR

Biyopsi karşılıkları bulunan, bazılarında birden fazla sitolojik tanı yöntemi kullanılarak elde edilmiş materyalleri içeren 495'si erkek (%81.1), 115'i kadın (%18.9) olmak üzere 610 olgunun sito-histopatolojik sonuçları karşılaştırıldı. 610 olguya ait sitolojik spesmenlerin 423'ü (%69) bronş fırçalama, 469'u (%77) bronş aspirasyonu, 128'i (%21) bronkoalveolar lavaj, 48'i (%8) transtorasik ince iğne aspirasyon sitoloji materyaliydi. 610 olguya ait biyopsi spesmenlerinin ise 367'si (%60.1) transbronşial biyopsi, 194'ü (%31.8) forseps biyopsi, 28'i (%4.5) transtorasik iğne biyopsisi, 16'sı (%2.6) lobektomi, 5'i (%0.8) pnömonektomi materyaliydi. Tablo 6'da bronş fırçalama materyallerinin biyopsi karşılıklarına göre benign-malign ayrımı gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Bronş fırçalama materyallerinin biyopsi karşılıklarına göre benign-malign ayrımı

Bronş fırçalama (423olgu)	Biyopsi-benign	Biyopsi-malign
Sitoloji –benign (181 olgu) (%42)	130 (%71)	51 (%29)
Sitoloji malign (242 olgu) (%58)	27 (%11)	215 (%89)

Tablo 7'de biyopsi ile doğrulanan 215 olgunun sitolojideki alt tiplendirme ile biyopsi karşılıkları verilmiştir.

**Tablo 7:** Biyopsi ile doğrulanan 215 olgunun sitolojideki alt tiplendirme ile biyopsi karşılıkları

Bronş fırçalama (215)	Biyopsi-SHK	Biyopsi-KHDK	Biyopsi-KHK	Biyopsi-Adenokarsinom	Biyopsi-Diğer
SHK (68) (%31. 6)	60 (%88. 2)	8 (%11. 8)	0	0	0
KHDK (58) (%26. 9)	20 (%34. 4)	24 (%41. 3)	0	12 (%20. 6)	2* (%0. 3)
KHK (54) (%25. 1)	1** (%1. 8)	0	53 (%98. 2)	0	0
Adenokarsinom (32) (%14. 8)	0	13 (%40. 6)	0	19 (%59. 4)	0

\*Sitolojisinde KHDK tanısı alan 2 olgunun biyopsisinde invaziv duktal karsinom metastazı tespit edilmiştir.

\*\*Bronş fırçalamada küçük hücreli karsinom olarak tanı alan 1 olgunun biyopsisi az diferansiye skuamöz hücreli karsinom olarak rapor edilmiştir.

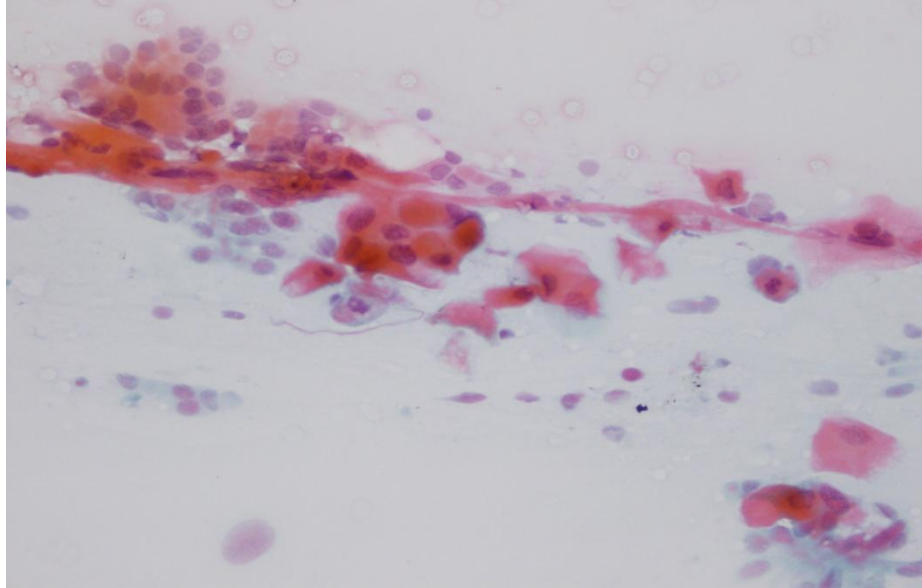
-2 olguda bronş fırçalamada küçük hücreli karsinom ve az diferansiye küçük hücreli dışı karsinom ayırımı yapılamamıştır. Bu olguların biyopsi karşılıkları küçük hücreli dışı karsinom olarak rapor edilmiştir.

-1 olgu bronş fırçalamada seminomun akciğer metastazı ile uyumlu olarak tanı almış, bronş biyopsisi malign germ hücreli tümör metastazı olarak rapor edilmiştir.

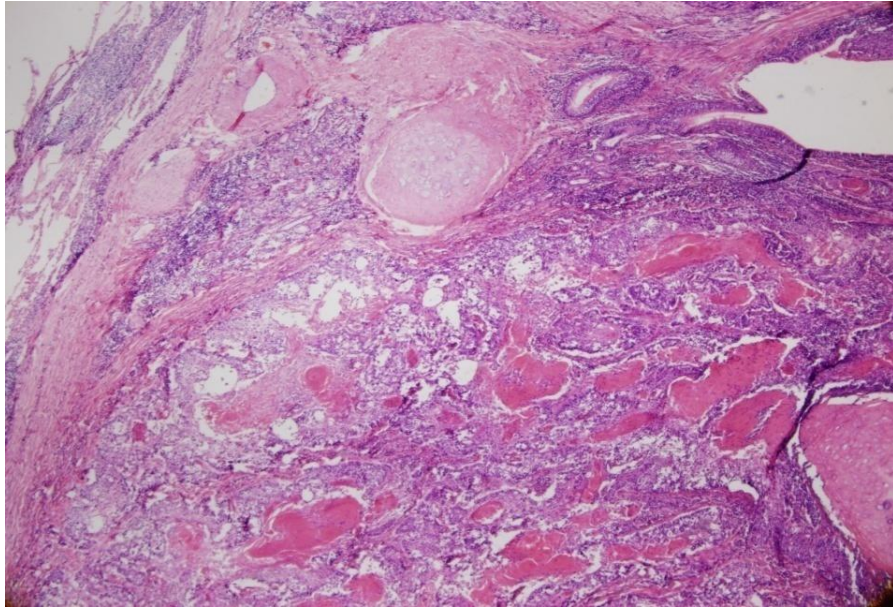
Bronş fırçalamada benign olarak rapor edilen 51 olgunun biyopsi sonucu malign tanısı almıştır.

- Bu olgulardan 15'i skuamöz hücreli karsinomdur

Resim 2-3'de SHK tanısı alan bir olgunun bronş fırçalama ve biyopsideki morfolojileri görülmektedir.



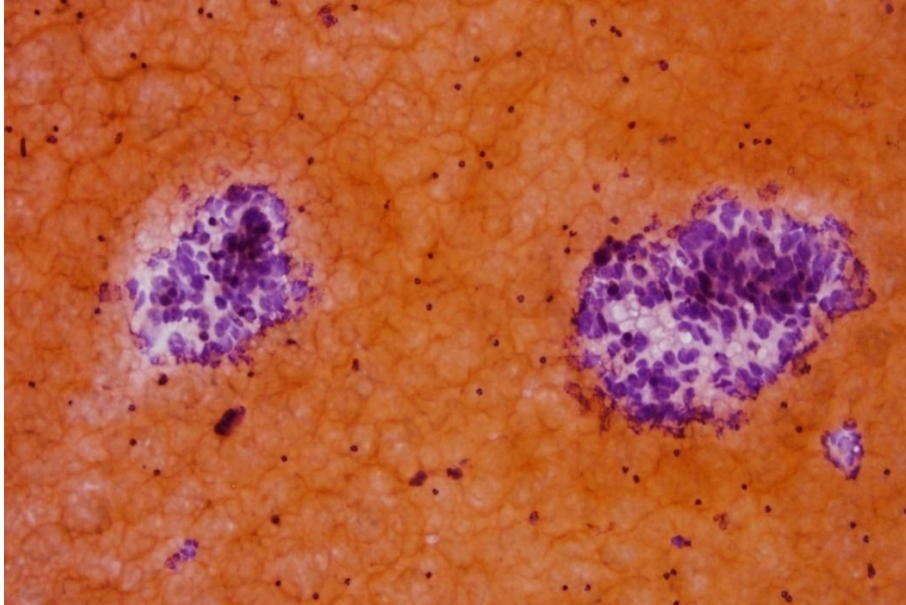
**Resim 2:** Skuamöz hücreli karsinomda keratinize sitoplazmalı atipik skuamöz hücreler (PAP x400)



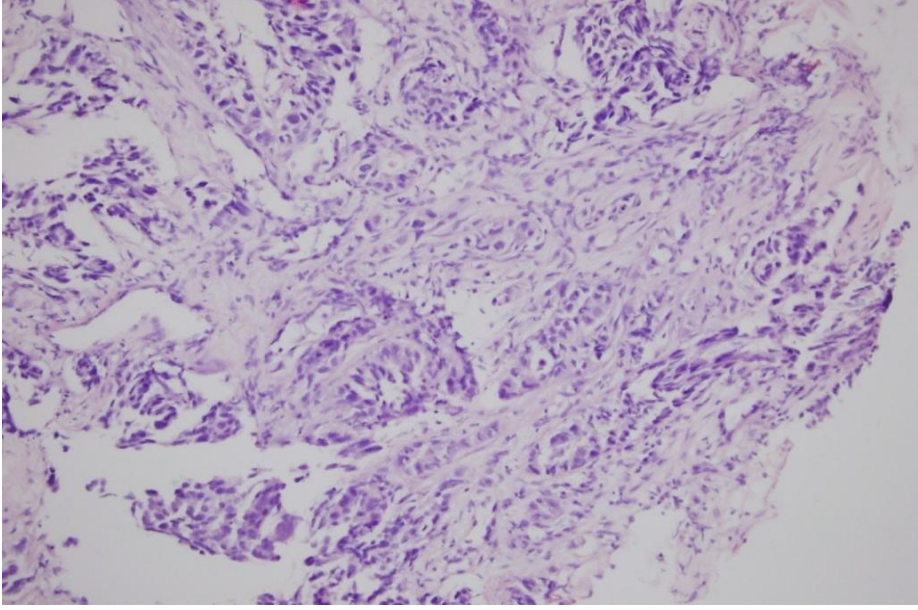
**Resim 3:** Yaygın glob korne oluşumları içeren iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom olgusu (H&E x100)

-12 olgu küçük hücreli dışı karsinom

-12 olgu adenokarsinom olup, Resim 4-5'de sitopatolojik ve histopatolojik incelemeye ait morfolojik görünüm izlenmektedir.

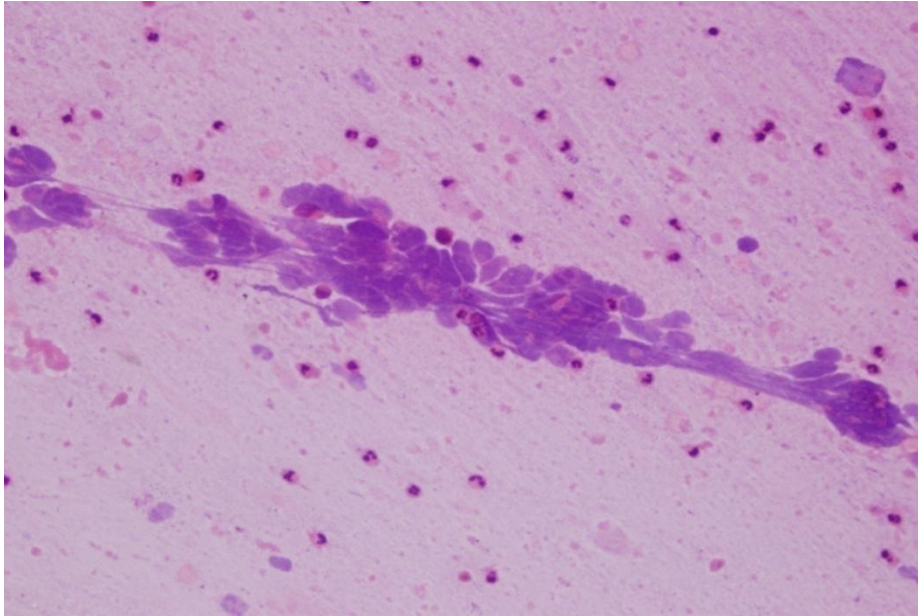


**Resim 4:** Bez benzeri yapı oluşturan atipik epitel grupları. (PAP x200)



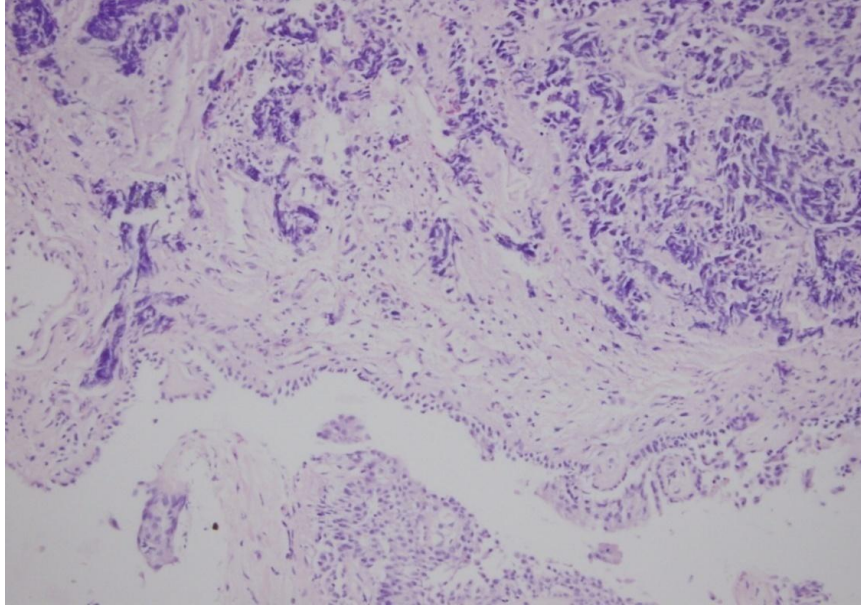
**Resim 5:** Yukarıda sitopatolojik görüntüsü verilen olgunun histopatolojisinde iyi diferansiye adenokarsinom görülmekte (H&E x200)

-4 olgu küçük hücreli karsinom olup Resim 6-7'de bu olgulardan birine ait sitopatolojik ve histopatolojik incelemeye ait morfolojik görünüm izlenmektedir.



**Resim 6:** Ezilme artefaktı gösteren, hiperkromatik çekirdekli, dar stoplazmalı atipik hücreler (H&Ex400)





**Resim 7:** Resim 6 daki olgunun histopatolojisinde küçük hücreli karsinom morfolojisi izlenmektedir. (H&E x200)

- 3 olgu karsinom metastaz odağı içeren akciğer parankimi
- 1 olgu papiller neoplazm
- 1 olgu bronşiolalveolar karsinom
- 1 olgu nekrotik tümör dokusu
- 1 olgu karsinoid tümör
- 1 olgu displazik değişiklikler ve skuamöz metaplazi olarak tanı almıştır.

Bronş fırçalamada kuşkulu sitoloji olarak rapor edilen 30 olgunun biyopsi karşılıkları aşağıdaki gibidir:

- 15 olgu benign
- 7 olgu skuamöz hücreli karsinom
- 3 olgu adenokarsinom
- 4 olgu küçük hücreli karsinom
- 1 olgu küçük hücreli dışı karsinom

Bu bulgular eşliğinde bronş fırçalama ile histopatolojik sonuçlar arasındaki ilişkiyi gösteren sitolojik istatistikler aşağıdaki gibidir:

$$\text{Duyarlılık: } (215/215+51) \times 100 = \% 80.8$$

$$\text{Özgüllük: } (130/130+27) \times 100 = \% 82.8$$

$$\text{Pozitif Öngörü Değeri: } (215/215+27) \times 100 = \% 88.8$$

Negatif Öngörü Değeri :  $(130/130+51) \times 100 = \% 71.8$

Tanısal Doğruluk:  $(215+130) \times 100 / (215+130+27+51) = \% 81.5$

Tablo 8’de bronş aspirasyon materyallerinin biyopsi karşılıklarına göre benign-malign ayrımı gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Bronş aspirasyon materyallerinin biyopsi karşılıklarına göre benign-malign ayrımı

Bronş aspirasyonu (469olgu)	Biyopsi-benign	Biyopsi-malign
Sitoloji-benign (373) (%79.5)	201 (%53.8)	172 (%46.2)
Sitoloji-malign (96) (%20.5)	8 (%8)	88 (%92)

Tablo 9’da biyopsi ile doğrulanan 88 olgunun sitolojideki alt tiplendirme ile biyopsi karşılıkları verilmiştir.

**Tablo 9:** Bronş aspirasyonunda malign tanısı alan 88 olgunun alt tiplere göre dağılımı

Bronş aspirasyonu (88)	Biyopsi-SHK	Biyopsi-KHK	Biyopsi-KHDK	Biyopsi-Adenokarsinom	Biyopsi-Adenoskuamöz karsinom	Biyopsi-Nekrotik tümör dokusu	Biyopsi-Diğer
SHK (28)* (%31.8)	26 (%92.8)	0	1 (%3.5)	0	0	0	0
KHK (19) (%21.5)	0	19 (%100)	0	0	0	0	0
KHDK (23) (%26.1)	7 (%30.4)	0	7 (%30.4)	6 (%26)	1 (%4.3)	1 (%4.3)	1** (%4.3)
Adenokarsinom (18) (%20.4)	0	0	6 (%33.4)	12 (%66.6)	0	0	0

\*Bronş aspirasyonunda skuamöz hücreli karsinom tanısı alan 1 olgunun sağ üst lob biyopsisi skuamöz hücreli karsinom, sol üst lob biyopsisi adenokarsinom tanısı almıştır.

\*\* Bronş aspirasyonunda küçük hücreli dışı karsinom tanısı alan 1 olgunun sağ meme biyopsisi yüksek dereceli in situ karsinom olarak rapor edilmiştir.

Bronş aspirasyonunda benign olarak rapor edilen 172 olgunun biyopsisi malign tanısı almış. Bu olgulardan ;

-70 olgu skuamöz hücreli karsinom

-27 olgu adenokarsinom

-22 olgu küçük hücreli karsinom

- 4 olgu karsinom metastazı
- 2 olgu da atipik epitel hücreleri (küçük biyopsi)
- 1 olgu papiller neoplazm
- 1 olgu bronşiolalveolar karsinom
- 1 olgu displazik değişiklikler ve skuamöz metaplazi odakları (yetersiz küçük biyopsi)
- 1 olgu karsinoid tümör tanısı almıştır.

Bronş aspirasyonu kuşkulu sitoloji olarak rapor edilen 18 olgunun biyopsi sonucu aşağıdaki gibidir:

- 6 olgu benign
- 5 olgu skuamöz hücreli karsinom
- 2 olgu adenokarsinom
- 2 olgu küçük hücreli karsinom
- 1 olgu atipik epitel hücreleri
- 1 olgu bronşiolalveolar karsinom
- 1 olgu karsinom infiltrasyonu gösteren akciğer karsinomu olarak rapor edilmiştir.

Bu bulgular eşliğinde bronş aspirasyonu ile histopatolojik sonuçlar arasındaki ilişkiyi gösteren istatistikler aşağıdaki gibidir:

$$\text{Duyarlılık: } (88/88+172) \times 100 = \% 33.8$$

$$\text{Özgüllük: } (201/201+8) \times 100 = \% 96.1$$

$$\text{Pozitif Öngörü Değeri : } (88/88+8) \times 100 = \% 91.6$$

$$\text{Negatif Öngörü Değeri: } (201/201+172) \times 100 = \% 53.8$$

$$\text{Tanısal Doğruluk: } (88+201) \times 100 / (88+201+8+172) = \% 61.6$$

Tablo 10'da transtorasik ince iğne aspirasyon materyallerinin biyopsi karşılıklarına göre benign-malign ayrımı gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Transtorasik ince iğne aspirasyon materyallerinin sonuçlarının aynı olguya ait biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması

TTİİAS (48)	Biyopsi-benign	Biyopsi-malign
Sitoloji-benign (4) (%8)	3 (%75)	1 (%25)
Sitoloji-malign (44) (%92)	2 (%4.5)	42 (%95.5)

Tablo 11'de biyopsi ile doğrulanan 42 olgunun sitolojideki alt tiplendirme ile biyopsi karşılıkları verilmiştir.

**Tablo 11:** TTİİAS'de malign tanısı alan 42 olgunun alt tiplere göre dağılımı

TTİİAS (42)	Biyopsi-AdenoCA	Biyopsi-SCC	Biyopsi-KHDK	Biyopsi-KHK	Biyopsi-Malign mezenkimal tümör	Biyopsi-Diğer
Adenokarsinom (18) (%42. 8)	18 (%100)	0	0	0	0	0
SHK (5) (%11. 9)	1 (%20)	3 (%60)	0	0	0	1* (%20)
KHDK (15)** (%35. 7)	8 (%53. 3)	1 (%6. 6)	5 (%33. 3)	0	0	0
KHK (3) (%7. 1)	0	0	0	3 (%100)	0	0
Mezenkimal tümör (1) (%2. 4)	0	0	0	0	1 (%100)	0

\*TTİİAS de skuamöz hücreli karsinom tanısı alan 1 olgunun bronş biyopsi sonucu displazik değişiklikler ve skuamöz metaplazi olarak rapor edilmiştir.

\*\*Sağ taraftan yapılan TTİİAS de KHDK tanısı alan 1 olgunun sol üst lob TTİİB adenokarsinom, sağ akciğer üst lob biyopsisi ise skuamöz hücreli karsinom olarak rapor edilmiştir.

Yalancı pozitif olarak kabul edilen 2 olgunun sitolojik materyalleri yeniden değerlendirilmiştir. Bu olgularda malignite varlığı tespit edilmiş olup, biyopsi örneklerinin uygun yerden alınmadığı düşünülmüştür.

Bu bulgular eşliğinde TTİİAS ile histopatolojik sonuçlar arasındaki uyum aşağıdaki gibidir:

$$\text{Duyarlılık: } (42/42+1) \times 100 = \% 97. 6$$

$$\text{Özgüllük: } (3/3+2) \times 100 = \% 60$$

$$\text{Pozitif Öngörü Değeri: } (42/42+2) \times 100 = \% 95. 4$$

$$\text{Negatif Öngörü Değeri: } (3/3+1) \times 100 = \% 75$$

$$\text{Tanısal Doğruluk : } (42+3) \times 100 / (42+3+2+1) = \% 93. 7$$

Tablo 12'de bronkoalveolar lavaj materyallerinin biyopsi karşılıklarına göre benign-malign ayrımı gösterilmiştir.



**Tablo 12:** Bronkoalveolar lavaj materyallerinin sonuçlarının aynı olguya ait biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması.

BAL (128)	Biyopsi-benign	Biyopsi-malign
Sitoloji-benign (121) (%95)	100 (%83)	21 (%17)
Sitoloji-malign (7) (%5)	1 (%14)	6* (%86)

\*BAL 'da malign tanısı alan 6 olgunun üçünün biyopsisi skuamöz hücreli karsinom, diğer üçü küçük hücreli dışı karsinom olarak rapor edilmiştir.

Bu bulgular eşliğinde bronkoalveolar lavaj ile histopatolojik sonuçlar arasındaki uyum aşağıdaki gibidir:

$$\text{Duyarlılık: } (6/6+21) \times 100 = \% 22. 2$$

$$\text{Özgüllük : } (100/100+1) \times 100 = \% 99$$

$$\text{Pozitif Öngörü Değeri : } (6/6+1) \times 100 = \% 85. 7$$

$$\text{Negatif Öngörü Değeri : } (100/ 100+21) \times 100 = \% 82. 6$$

$$\text{Tanısal Doğruluk : } (6+100) \times 100/ (6+100+1+21) = \% 82. 8$$

## 5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri bugün dünyadaki en yaygın kanserdir. Erkeklerde kadınlara göre 2.7 kat daha fazladır (1). Tanı anında ise olguların %86,7'si lokal ileri ve ileri evrede yer almaktadır (3).

Akciğer tümörlerinde kullanılan tanı yöntemleri arasında; bronkoskopi, endobronşiyal forseps biyopsi, endobronşiyal iğne aspirasyonu, bronşiyal fırçalama, bronş lavajı, otofloresans bronkoskopi, transbronşiyal akciğer biyopsisi, eletromanyetik yön güdümlü bronkoskopi, bronkoalveolar lavaj, transbronşiyal iğne aspirasyonu, endobronşiyal ultrasonografi, transtorasik ince iğne biyopsileri sayılabilir. Hastanemizde akciğer tümörlerinin tanısında bronkoskopi, endobronşiyal forseps biyopsi, bronkoalveolar lavaj, bronşiyal fırçalama, bronş lavajı ve trans torasik ince iğne aspirasyon biyopsi teknikleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Endobronşiyal forseps biyopsileri sıklıkla içerdikleri ezilme artefaktları, nekroz dokuları ve yetersiz biyopsi materyalleri nedeniyle non diagnostik olarak raporlanmaktadır. Ayrıca fragilitesi nedeniyle masif kanamaya eğilimli bazı endobronşiyal kanserlerde kullanılamamaktadır. Fırçalama ve yıkama materyallerinin sitolojik incelemelerinde ise tanıya her zaman gidilememektedir (92). Bu nedenle zaman zaman bu tekniklerin çeşitli kombinasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Hangi yöntemin ya da kombinasyonun tanısal değerinin daha yüksek olduğu halen tartışma konusudur. Bu tekniklerinden bronşiyal fırçalama bronkoskopi esnasında gözle görülebilen, yüzeysel şüpheli lezyonlardan sitolojik örnek elde etmek üzere kazıma esasına dayalıdır (93). Karahalli ve ark. bronkoskopide gözle görülür tümörü olan hastalarda yaptıkları çalışmada endobronşiyal lezyonları kitle, submukozal lezyonlar ve infiltratif lezyonlar olarak sınıflandırmıştır. Yıkama, fırçalama, forseps biyopsi yöntemlerinin kullanıldığı çalışma sonucunda forseps biyopsinin %82.7 oranında, transbronşiyal iğne aspirasyonunun % 68.6, fırçalama yönteminin %68.4, yıkama yönteminin %31.6 oranında pozitif sonuç verdiği görülmüştür. Forseps biyopsi ile fırçalama sitolojisi kombinasyonunun ise bronkoskopinin tanısal değerini %82.7'den %88.8'e yükselttiği görülmüştür. Yıkama yönteminin forseps biyopsi yöntemine

eklenmesinin tanısal değeri artırmadığı, transbronşiyal iğne aspirasyonunun ise %1 oranında tanısal değeri artırdığı tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda forseps biyopsiye fırçalama yönteminin eklenmesinin bronkoskopi ile gözle görülür akciğer kanserlerinde en iyi tanısal strateji olduğu vurgulanmıştır (94). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada eş zamanlı bronş fırçalama ve biyopsi materyali bulunan 423 olgu mevcuttu. Fırçalama yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik incelenmesi sonucunda 181 olgu (%42) benign olarak değerlendirilirken, 242 olgu (%58) malign olarak değerlendirilmiştir. Benign olarak değerlendirilen 181 olgunun biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesinde 130'unun (%71) benign, 51'inin malign (%29) olduğu, malign olarak değerlendirilen 242 olgunun biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesinde 27'inin (%11) benign, 215'inin (%89) malign olduğu gözlemlendi. Fırçalama yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik değerlendirmeleri ile aynı olgulara ait biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında fırçalama sitolojisinin duyarlılığının Karahalli E ve ark. nın yaptıkları çalışmadan % 80. 8 oranı ile daha yüksek olduğu, ayrıca özgüllüğünün %82. 8, pozitif öngörü değerinin %88. 8, negatif öngörü değerinin % 71. 8, tanısal doğruluk değerinin %81. 5 olduğu gözlemlendi.

Pulmoner alveolar proteinosis, kistik fibrozis ve inatçı astım gibi akciğer hastalıklarında aslen tedavi yöntemi olarak kullanılan BAL akciğer kanseri, interstisyel akciğer hasarları ve pulmoner tüberkülozun değerlendirilmesinde sıkça güvenli bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. BAL ile sitolojik örnekleme malign hücrelerin pul pul bronşiyal epitelyum hücrelerinden dökülmesi esasına dayanmaktadır (93, 95). Biyopsi alınamayan durumlarda elde edilen tek materyal olması önemini bir kat daha artırmaktadır (96). Eş zamanlı yapılan biyopsilere verilen tanımlar ile karşılaştırılarak doğruluk oranının saptanması BAL sitolojisinin etkinliğinin göstergesidir. Gaur ve arkadaşları oldukça revaçta olan BAL ve bronşiyal fırçalama yöntemlerini histopatolojik biyopsilerle karşılaştırmak suretiyle akciğer kanserindeki tanısal değerlerini saptamaya çalışmışlardır. 196 hasta ile yaptıkları bu çalışma neticesinde bronşiyal fırçalama tekniğinin sensitivitesini %87.3, spesifitesini %97.6, BAL'ın duyarlılığını %39.4, özgüllüğünü %89.6 olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca BAL'ın pozitif prediktif değerinin %68. 3, negatif prediktif değerini %72. 3, tanısal doğruluk değerini %71. 4 olarak tespit etmişlerdir. Morfolojik tiplendirmede bronşiyal fırçalama tekniğinin BAL'dan daha iyi olduğunu gözlemlenmişlerdir. Çalışma neticesinde bronşiyal fırçalama tekniğinin tanı ve tiplendirmede daha üstün olduğu kanaatine varmışlardır (93). Barut ve ark. nın yaptıkları

çalışmada ise 435 adet BAL ve 273 olguya ait transbronşiyal biyopsi materyali retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Malignite şüphesi olanlar ile yetersiz olarak raporlananlar çıkartıldıktan sonra sitolojik ve histolojik tanıların karşılaştırılması sonucunda BAL materyallerinde doğru tanı yüzdesi benign olanlar için %79.4, malign olanlar için %91.6 iken yanlış negatiflik oranı %20.5, yanlış pozitiflik oranı %8.3 olarak saptanmıştır (96). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada eş zamanlı BAL ve biyopsi materyali bulunan 128 olgu mevcuttu. BAL yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik incelenmesi sonucunda 121 olgu (%95) benign olarak değerlendirilirken, 7 olgu (%5) malign olarak değerlendirilmiştir. Benign olarak değerlendirilen 121 olgunun biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesinde 100'ünün (%83) benign, 21'inin malign (%17) olduğu malign olarak değerlendirilen 7 olgunun biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesinde 1'inin (%14) benign, 6'nın (%86) malign olduğu görülmüştür. BAL yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik dğerlendirmeleri ile aynı olgulara ait biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında BAL sitolojisinin duyarlılığının %22.2, özgüllüğünün %99, pozitif öngörü değerinin %85.7, negatif öngörü değerinin % 82.6 tanısal doğruluk değerinin %82.8 olduğu görülmüştür. BAL'ın tanısal başarısı malign büyümenin diferansiye derecesinden, elde edilen sitolojik materyallerin morfolojisinin korunabilmesinden ve bronştan örnekleme yapan hekimin teknik becerisinden etkilenmektedir. Genellikle az diferansiye, anaplastik hücreler diferansiye hücrelere nazaran daha gevşek olarak kitleye tutunurlar. Bu nedenle az diferansiye lezyonlardan daha fazla sayıda hücre bronşiyal kaviteye düşmektedir. Bronşiyal kaviteye düşen bu malign hücrelerde morfolojik tiplendirmelerinde ve benign hücrelerden ayırımında önemli olan özelliklerini kaybedilmesine yol açan dejeneratif değişiklikler olmaktadır. Tüm bu faktörler BAL'ın tanısal değerini etkilemektedir (93). Çalışma sonuçlarımızı literatür ile karşılaştırdığımızda farklı tanısal değerlerin bu nedenlerle oluştuğu kanatindeyiz.

Akciğer kanserlerine yaklaşımda fiberoptik bronkoskopi esnasında elde edilen yıkama materyallerinin yeri ve değeri halen tartışmalıdır. Yıkamanın biyopsi ve fırçalama ile kıyaslandığında ne zaman yapılması gerektiği netlik kazanmamıştır. Drift ve ark. bu konuda yaptıkları çalışma dikkat çekicidir. Yaptıkları çalışmada biopsi ve fırçalama öncesi ve sonrasında alınan yıkama materyallerinin tanısal değeri karşılaştırılmıştır. 221 akciğer malignensi tanısı konan hastaya ait biopsi ve fırçalama öncesi yıkama materyalleri 1. grup, sonrası yıkama materyalleri 2. grup olarak ayrılmıştır. Çalışma sonucunda fırçalama ve

biyopsi öncesinde veya sonrasında yapılan yıkama ile materyal elde etme yöntemleri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir (97). Santral yerleşimli akciğer kanserlerinin bronkoskopik değerlendirilmesi esnasında sitoloji ve biyopsilerin birlikte kullanımı, kanserin küçük hücreli veya küçük hücreli olmayan hücresel tiplendirilmesinde tanısal kolaylık sağlamaktadır. Piaton ve ark. akciğer kanserinin preoperatif yönetiminde bronşiyal aspirat, yıkama ve biyopsi materyallerinin kullanım yerlerini saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada biyopsi öncesi alınan bronşiyal aspirat ve biyopsi sonrası yıkama materyalleri üzerinde araştırma yapmıştır. Biyopsi öncesi yapılan bronş aspirasyonunun malignite tespitindeki başarısı %84 olarak bulunurken, biyopsi sonrası yıkama yönteminin malignite tespitindeki başarısı %79 olarak bulunmuştur. Tek başına biyopsinin tanısal değeri %84 olarak tespit edilirken, bronş yıkama ile kombine edildiğinde tanısal değerinin %94'e yükseldiği görülmüştür. En yüksek tanısal değer %97 ile biyopsi, bronş aspirasyonu ve bronş yıkama yöntemlerinin kombinasyonları neticesinde elde edilmiştir. Çalışma sonucunda santral yerleşimli lezyonlarda, biyopsi, yıkama ve aspirat kombinasyonlarının neredeyse %100'e varan başarı oranı ile maligniteyi tespit edebildiği sonucuna varılmıştır (98). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada eş zamanlı bronş aspirasyonu ve biyopsi materyali bulunan 469 olgu mevcuttu. Bronş aspirasyonu yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik incelenmesi sonucunda 373 olgu (%79.5) benign olarak değerlendirilirken, 96 olgu (%20.5) malign olarak değerlendirildi. Benign olarak değerlendirilen 373 olgunun biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesinde 201'inin (%53.8) benign, 172'inin malign (%46.2) olduğu, malign olarak değerlendirilen 96 olgunun biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesinde 8'inin (%8) benign, 88'inin (%92) malign olduğu görülmüştür. Bronş aspirasyonu yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik değerlendirmeleri ile aynı olgulara ait biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında bronş aspirasyonu sitolojisinin duyarlılığının %33.8, özgüllüğünün %96.1, pozitif öngörü değerinin %91.6, negatif öngörü değerinin %53.8, tanısal doğruluk değerinin %61.6 olduğu saptanmıştır. Periferal akciğer kanseri tanısında bronş fırçalama ve yıkama tekniklerinin biyopsi temeline dayanan histopatolojik tekniğe eklenmesinin duyarlılık ve özgüllüğü %12-30 arasında değişen oranlarda artırdığı çeşitli araştırmacılarca bildirilmiştir (99). Farklı sitolojik değerlendirmeler, farklı bronkoskopi alet ve materyal alma tekniklerinin kullanılması ve farklı lokalizasyonlardan değişik sayılarda örnekleme yapılması sitoloji sonuçlarını etkilemektedir (100). Literatürde yer alan çalışmalar ve bizim çalışmamız

karşılaştırıldığında bronşiyal yıkama sitolojisinin tanısal değerinin farklı olarak saptanmasının bu nedenlerden kaynaklanması olasıdır.

Transtorasik ince iğne aspirasyon sitolojisi (TTİAS) akciğer hastalıklarının tanısında sıklıkla kullanılan, komplikasyon oranı düşük, basit ve etkin bir tanı yöntemidir. Güldaval ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda TTİAS'lerinin malign lezyonlar için duyarlılığı %93.25, özgüllüğü %100, doğruluk oranı %93 iken, benign lezyonlar için duyarlılığı %42.85, özgüllüğü %100, doğruluk oranı %95.5 olarak tespit edilmiştir (101). Bayramgürler ve ark. TTİA'nın tanı değeri malign lezyonlarda %92.8, benign lezyonlarda %60 olarak saptanmıştır. Akciğer kanseri için duyarlılık %93.3, özgüllük %100 olarak hesaplanmıştır. (102). Çeşitli uluslararası çalışmalarda malign lezyonlar için %80'in üzerinde tanı değeri bildirilmiştir (103-105). Malign lezyonlar için duyarlılık %71-97, özgüllük %97-100, yanlış pozitiflik oranı %1'in altında olarak bildirilmektedir (106). Histoloji ile TTİA sitolojisi arasındaki uyum %60-90 olarak rapor edilmektedir (107).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada eş zamanlı TTİAS ve biyopsi materyali bulunan 48 olgu incelendiğinde TTİAS yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik incelenmesi sonucunda 4 olgu (%8.3) benign olarak değerlendirilirken, 44 olgu (%91.7) malign olarak değerlendirilmiştir. Benign olarak değerlendirilen 4 olgunun biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesinde 3 olgunun (%75) benign, 1 tanesinin malign (%25) olduğu, malign olarak değerlendirilen 44 olgunun biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesinde 2 olgunun (%4.5) benign, 42'sinin (%95.5) malign olduğu görülmüştür. TTİAS yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik değerlendirmeleri ile aynı olgulara ait biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında TTİAS sitolojisinin duyarlılığının % 97.6, özgüllüğünün % 60, pozitif öngörü değerinin % 95.4, negatif öngörü değerinin % 75, tanısal doğruluk oranının % 93.7 olduğu saptanmıştır. Buna göre; bizim sonuçlarımız yukarıda belirtilen ulusal ve uluslararası çalışmalar ile benzerdir.

**Sonuç olarak;** bronş fırçalama ve TTİAS lerinin günümüz şartlarında, akciğer kanserlerinin tanısında güvenli, ucuz, yüksek tanısal değere sahip oldukları ve akciğer kanseri tedavisinin planlanmasında başarı ile kullanılacakları kanatindeyiz. Bronş aspirasyonu ve BAL sıvılarının tanısal değeri düşük olup lezyonun lokalizasyonuna göre diğer yöntemlerle kombinasyon şeklinde kullanılması doğru tanı oranlarını yükseltecektir.

## 6. SONUÇLAR

1-Akciğer kanserlerinin tanısında sitolojik materyallerin tanısal doğruluk oranını eş zamanlı olarak yapılan biyopsilere verilen tanımlarla karşılaştırmak suretiyle saptamayı amaçladığımız çalışmada 610 olgunun sitoloji ve biyopsi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. 610 olgunun 423'ü (%69) bronş fırçalama, 469'u (%77) bronş aspirasyonu, 128'i (%21) bronkoalveolar lavaj, 48'i (%8) transtorasik ince iğne aspirasyon sitoloji materyaliydi.

2-Fırçalama yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik değerlendirmeleri ile aynı olgulara ait biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında fırçalama sitolojisinin duyarlılığı % 80.8, özgüllüğü %82.8, pozitif öngörü değeri %88.8, negatif öngörü değeri % 71.8, tanısal doğruluk değeri %81.5 olup, oranlarımız literatür ile uyumludur.

3-BAL yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik değerlendirmeleri ile aynı olgulara ait biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında BAL sitolojisinin duyarlılığı % 22.2, özgüllüğü % 99, pozitif öngörü değeri % 85.7, negatif öngörü değeri % 82.6 tanısal doğruluk değeri % 82.8 olup, oranlarımız literatüre göre daha düşüktür. Literatürde BAL'ın tanısal başarısının malign büyümenin diferensiyasyon derecesinden, elde edilen sitolojik materyallerin morfolojisinin korunabilmesinden ve bronştan örnekleme yapan hekimin teknik becerisinden etkilendiği vurgulanmaktadır.

4-Bronş aspirasyonu yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik değerlendirmeleri ile aynı olgulara ait biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında Bronş aspirasyonu sitolojisinin duyarlılığı %33.8, özgüllüğü %96.1, pozitif öngörü değeri %91.6, negatif öngörü değeri % 53.8, tanısal doğruluk değeri %61.6 olup, oranlarımız literatüre göre daha düşüktür. Literatürde farklı sitolojik değerlendirmelerin, farklı bronkoskopi alet ve materyal alma tekniklerinin kullanılmasından ve farklı lokalizasyonlardan değişik sayılarda örnekleme yapılmasından kaynaklandığı belirtilmektedir.

5-TTİİAS yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik değerlendirmeleri ile aynı olgulara ait biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında TTİİAS sitolojisinin duyarlılığı % 97.6, özgüllüğü % 60, pozitif öngörü değeri % 95.4, negatif öngörü değeri % 75, tanısal doğruluk oranı % 93.7 olup oranlarımız literatür ile uyumludur.

6-Çalışma sonucunda elde ettiğimiz bu verilere göre bronş fırçalama ve TTİİAS lerinin günümüz şartlarında, akciğer kanserlerinin tanısında güvenli, ucuz, yüksek tanısal değere sahip oldukları ve akciğer kanseri tedavisinin planlanmasında başarı ile kullanılabilecekleri kanatındeyiz. Bronş aspirasyonu ve BAL sıvılarının tanısal değeri düşük olup lezyonun lokalizasyonuna göre diğer yöntemlerle kombinasyon şeklinde kullanılması doğru tanı oranlarını yükseltecektir.



## 7. ÖZET

Akciğer kanseri bugün dünyadaki en yaygın kanserdir. Erkeklerde kadınlara göre 2.7 kat daha fazladır. Ölüm oranı yüksektir.

Akciğer kanserlerinin tanısında sitoloji önemli bir yer almaktadır. Santral yerleşimli endobronşiyal hastalıklar için %88' in üzerinde sensitiviteye sahiptir. Solunum sistemi hastalıklarının tanısında; sitolojik olarak bronşial fırçalama, bronş aspirasyonu, bronkoalveolar lavaj ve transbronşial-transtorasik ince iğne aspirasyonu (İİA) yöntemleri kullanılmaktadır.

Bu çalışmada akciğer lezyonlarının eş zamanlı olarak yapılan biyopsilere verilen tanımlar ile sitolojik materyallerin tanıları karşılaştırılarak tanısal doğruluk oranının saptanması amaçlanmıştır.

2004- 2010 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda rapor edilmiş, transtorasik ince iğne aspirasyon sitolojisi, bronş fırçalama, bronş lavajı ve bronkoalveolar lavaj yöntemleri ile alınmış, 495' i erkek, 115'i kadın olmak üzere toplam 610 vakanın sitoloji sonuçları, aynı vakaların bronkoskopi veya operasyon materyallerinde tanı almış hastaların biyopsi sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Biyopsi karşılıkları bulunan, bazılarında birden fazla sitolojik tanı yöntemi kullanılarak elde edilmiş materyalleri içeren 495'si erkek (%81.1), 115'i kadın (%18.9) olmak üzere 610 olgunun sito-histopatolojik sonuçları karşılaştırıldı. 610 olgunun 423'ü (%69) bronş fırçalama ,469'u (%77) bronş aspirasyonu, 128'i (%21) bronkoalveolar lavaj, 48'i (%8) transtorasik ince iğne aspirasyon sitoloji materyaliydi.

Bronş fırçalama yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik değerlendirmeleri ile aynı olgulara ait biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında bronş fırçalama sitolojisinin duyarlılığının %80.8, özgüllüğünün %82.8 olduğu gözlemlendi.

BAL yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik değerlendirmeleri ile aynı olgulara ait biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında BAL sitolojisinin duyarlılığının %22.2, özgüllüğünün %99 olduğu gözlemlendi.

Bronş aspirasyonu yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik değerlendirmeleri ile aynı olgulara ait biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında bronş aspirasyonu sitolojisinin duyarlılığının %33.8, özgüllüğünün %96.1 olduğu gözlemlendi.

TTİİAS yöntemi ile elde edilen materyallerin sitolojik değerlendirmeleri ile aynı olgulara ait biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştırıldığında TTİİAS sitolojisinin duyarlılığının %97.6, özgüllüğünün %60 olduğu gözlemlendi.

**Sonuç olarak;** bronş fırçalama ve TTİİAS lerinin günümüz şartlarında, akciğer kanserlerinin tanısında güvenli, ucuz, yüksek tanısal değere sahip oldukları ve akciğer kanseri tedavisinin planlanmasında başarı ile kullanılabilecekleri kanatındeyiz. Bronş aspirasyonu ve BAL sıvılarının tanısal değeri düşük olup lezyonun lokalizasyonuna göre diğer yöntemlerle kombinasyon şeklinde kullanılması doğru tanı oranlarını yükseltecektir.

## 8. SUMMARY

Lung cancer is the most common cancer with a high death rate in the world today. It is 2.7-fold higher in men than in women.

Cytology has an important role in the diagnosis of lung cancers with a sensitivity rate of 88% for centrally located endobronchial diseases. Cytologic techniques such as bronchial brushing, bronchial aspiration, bronchoalveolar lavage and transbronchial-transthoracic fine needle aspiration (FNA) are used in the diagnosis of respiratory system disorders.

The aim of this study is determine the diagnostic accuracy of cytology in the diagnosis of lung lesions by comparing the results of simultaneously performed biopsies.

Cytologic materials of transthoracic fine needle aspiration, bronchial brushing, bronchial lavage and bronchoalveolar lavage that were reported in the Department of Pathology of KTU Medicine Faculty between 2004-2010 were included in this study. 495 male and 115 female cases for a total of 610 cytology results were compared with biopsy results of patients. 423 bronchial brushing, 469 bronchial aspiration, 128 bronchoalveolar lavage, and 48 transthoracic fine needle aspiration cytology were selected.

The comparison of results of bronchial brushing cytology and histopathology of biopsy materials showed that bronchial brushing cytology had 80.8% sensitivity and 82.8% specificity.

The comparison of results of BAL cytology and histopathology of biopsy materials showed that BAL cytology had 22.2% sensitivity and 99% specificity.

The comparison of results of bronchial aspiration and histopathology of biopsy materials showed that bronchial aspiration cytology had 33.8% sensitivity and 96.1% specificity.

The comparison of results of TTFNA cytology and histopathology of biopsy materials showed that TTFNA cytology had 97.6% sensitivity and 60% specificity.

In conclusion, we believe that bronchial brushing and TTFNA cytology are safe and inexpensive methods in the diagnosis and planning the treatment of lung cancer with a high diagnostic value in today's circumstances. The diagnostic value of bronchial aspiration, and BAL fluid is low and rates of accurate diagnosis will increase in combination with other methods, according to the localization of the lesion.

## 9. KAYNAKLAR

1. Department of Gender, Women and Health Family and Community Health. Gender in Lung Cancer and smoking research. World Health Organization 2005.
2. Köktürk N, Yeğın D, Ulukavak Çiftçi T, Bilgin Mullaoglu S, Öztürk C. *Akciğer Kanserlerinde Epidemiyolojik Özellikler Yıllar İçinde Değişim Gösteriyor mu?* Türk toraks dergisi, Aralık 2004, Cilt 5, Sayı 3, Sayfa (lar) 137-142 .
3. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002;69:207-10.
4. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, Çakan A, Gayafoglu M, Kömürçüoglu B. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C, eds., *Akciğer kanserinde multidisiplinaryaklaşım*. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1999:17-22.
5. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Haydaroglu A (editör). *Akciğer Kanseri: Tanı ve Tedavi*. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 2000: 15-34.
6. Barut F, Özdamar ŞO. Bronkoalveolar lavaj-transbronşiyal biyopsi tanılarının karşılaştırılması, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:179-183.
7. Piaton E, Djelid D, Duvert B, Sequential use of bronchial aspirates, biopsy and washings in the preoperative management of lung cancers. *Cytojournal* 2007; 4:1-7 .
8. Sadler T. W. Langman's Medikal Embriyoloji, 6. baskı. Palme Yayıncılık: 216-222. 1989.
9. Warburton D, Schwarz M, Tefft D, Flores-Delgado G, Anderson KD, CardosoWV. The molecular basis of lung morphogenesis. *Mechanisms ofDevelopment*. 2000; 15; 92 (1): 55-81.
10. Stocker JT, Dehner LP. *Pediatric Pathology*, 2nd edition. Lippincott JV: 505-510, 1992.
11. Di Fiore Histoloji Atlası, 9. baskı. Palme Yayıncılık:244,2001.

12. Shields TW. Surgical anatomy of the lungs. In: Shields TW, LoCicero J, PonnRB, Rusch VW, eds. General thoracic surgery 6th ed. Lippincott Williams &Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 2005; 59-73.
13. Toker A, Kalaycı G. Göğüs anatomisi. In: Yüksel M, Kalaycı G, editörler. GöğüsCerrahisi. Bil Medya Grup; İstanbul. 2001; 19-36.
14. Sakul U. Toraks Anatomisi. In: Ökten \_, Güngör A, editörler. Göğüs cerrahisi. Sim Matbaacılık; Ankara. 2003; 3-76.
15. Jardins TD. Lymphatic System. In: Jardins TD, editor. Cardiopulmonary Anatomy and Physiology Essentials for Respiratory Care 4th edition. Delmar/Thomson Learning; New York. 2002; 41-43.
16. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Proposal for reasonablemediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinalnodes in selective dissection. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 949-53.
17. Textbook of Medical Physiology Guyton&Hall,9. Edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri:477-478, 1996
18. Prakash UBS, Cavaliere S. Bronchoscopy. In: Gold WM, Murray JF, Nadel JA, eds . Atlas of procedures in respiratory medicine :a companion to Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine . Philadelphia :WB Saunders; 2002: 214-65.
19. Tattersfield AE. Advances in respiratory medicine . Clin Med 2007; 7 : 442-5.
20. Zamani A. Fiberoptik bronkoskopi bulguları . İç: Metintaş M, Zamani A, Altın S, Selçuk T, Kaya A, editörler. Bronkoskopi. Ankara : Poyraz Tıbbi Yayıncılık, 2008: 149-78.
21. Moğulkoç N. Bronkoskopik bulgular . İç:Zamani A, Ardıç S, editörler . Göğüs hastalıklarında ayırıcı tanı . Toraks Kitapları. No: 7. Ankara: 2009:301-28.
22. Zamani A, Uzaslan E, Altın S,Yılmaz A. Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri-II Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2 (49): 60-65.
23. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A: Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi,Cilt1:2010:s. 361-505.
24. Collins J, Dhillon P, Goldstraw P. Practical bronchoscopy. Oxford:Blackwell, 1987: 46-56.
25. Vachani A, Seijo L, Unger M,Sterman D. Bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and related procedures. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, eds . Fishman's pulmonary diseases and disorders . 4th ed. New York : McGraw-Hill, 2008 :629-48.

26. 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.
27. Lukomskiy GI, Ovchinnikov . Endoskopiya v pulmonologii (göğüs hastalıklarında endoskopi). In: Savelyev VS, Buyanov VM, Lukomskiy GI, eds. *Rukovodstvo po klini cheskoy endoskopi ( klinik endoskopi rehberi )*. Moskova : Meditsina; 1985: 348-468.
28. Buirski G, Calverley PM, Douglas NJ, et al. Bronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchial carcinoma. *Thorax* 1981; 36: 508-11.
29. Zamani A. Bronkoskopi . *Göğüs Hastalıkları Serisi* 2005 ; 2 (4): 135-57.
30. Cortese DA, McDougall JC. Bronchoscopy in peripheral and central lesions. In: Prakash UBS, ed . *Bronchoscopy*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 135-140.
31. Strandling P. *Diagnostic bronchoscopy: a teaching manual*. 5 th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986: 137-53.
32. Muers MF, Boddington MM, Cole M, Murphy D, Spriggs Al. Cytological sampling at fiberoptic bronchoscopy : comparison of catheter aspirates and brush biopsies. *Thorax* 1982 ; 37: 457-61.
33. Seaton D. Minimally invasive diagnostic procedures. In: Seaton A, Seaton D, Leitch AG, eds. *Crofton and Douglas's respiratory diseases*. 5th ed. Oxford: Blackwell Science, 2000;148-92.
34. Önal B: *Kanser Tanısında Sitopatolojinin Rolü ve İnce İğne Aspirayon Ünitesinin Fonksiyonu*. T. C Sağlık Bakanlığı, 2001
35. Myers JL, Stubbs SE. Processing of bronchoscopy specimens. In: Prakash UBS, ed. *Bronchoscopy* . Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997 :367-72.
36. Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14: 87-98.
37. Akkoçlu A. İleri bronkoskopik tanı yöntemleri: otofloresan bronkoskopi: İç: Zamani A, Ardıç S, editörler. *Göğüs hastalıklarında ayırıcı tanı* . Toraks Kitapları. No:7. Ankara: 2009:328-37.
38. Zamani A. Bronkoskopi . İç: Zamani A, ed. *Göğüs hastalıklarında tanı yöntemleri –II özel sayısı* . *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2 :1-6.
39. Prakash UBS, Utz JP. Bronchoscopic lung biopsy. In : Wang KP, Mehta AC, Turner JF Jr, eds . *Flexible bronchoscopy*. 2 nd ed. Malden : Blackwell ;2004: 89-102.

40. Zavala DC. Transbronchial biopsy in diffuse lung disease . Chest 1978; 73 : 727-33.
41. Herth FJ, Ernst A. Innovative bronchoscopic diagnostic techniques: endobronchial ultrasound and electromagnetic navigation . Curr Opin Pulm Med 2005; 11:278-81.
42. Weiser TS, Hyman K, Yun J, et al. Electromagnetic navigational bronchoscopy : a surgeon's perspective . Ann Thorac Surg 2008 ;85: 797-801.
43. Kalaycıoğlu O. Bronkoalveolar lavaj. Tüberküloz ve Toraks 1993 ; 41: 271-81.
44. Haslam PL, Baugman RP. Introduction . In: Haslam PL, Baughman RP (eds). Guidelines for measurement of acellular components and recommendations for standardization of bronchoalveolar lavage (BAL) . Eur Respir Rev 1999; 9 : 25-7.
45. Lalli AF, McCormack LJ, Zelch M, et al. Aspiration biopsy of chest lesions. Radiology 1978; 127: 35-40.
46. Yamagami T, Lida S, Kato T, et al. Usefulness of new automated cutting needle for tissue-core biopsy of lung nodules under CT fluoroscopic guidance . Chest 2003; 124: 147-54.
47. Moore EH. Technical aspects of needle aspiration biopsy: a personal perspective . Radiology 1998; 208: 303-18.
48. Ikezoe J, Sone S, Higashihara T, et al. Sonographically guided needle biopsy for diagnosis of thoracic lesions. Am J Roentgenol 1984; 143: 229-34.
49. Penketh AR, Robinson AA, Barker V, Flower CD. Use of percutaneous needle biopsy in the investigation of solitary pulmonary nodules. Thorax 1987; 42: 967-71.
50. Fink I, Gamsu G, Harter LP. CT –guided aspiration biopsy of the thorax. J Comput Assist Tomogr 1982; 6: 958-62.
51. Khouri NF, Stitik FP, Erozan YS, et al. Transthoracic needle aspiration biopsy of benign and malignant lung lesions . Am J Roentgenol 1985; 144:281-8.
52. Greene R, Szyfelbein WM, Isler RJ, et al. Supplemental core-tissue histology from fine-needle transthoracic aspiration biopsy. Am J Roentgenol 1985; 144: 787-92.
53. Fraser RS. Transthoracic needle aspiration: the benign diagnosis . Arch Pathol Lab Med 1991 ; 115: 751-61.
54. Doll R,Peto R . The causes of cancer :quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today . J Natl Cancer Inst1981; 66:1191-1308.



55. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123:21-49.
56. Mulshine JL. Reducing Lung Cancer Risk. *Chest*. 1999;116:493-496.
57. Köktürk N, Öztürk C, Kırıçoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri. *Solunum*. 2003;5:139-145.
58. Çelik P. Risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları* 2004; 2: 172-176.
59. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132 (3:suppl):293-555.
60. Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı Ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*. 2006;7 :1-35.
61. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lungcancer: a review. *Cancer Metastasis Rev*. 1997;16:295-307.
62. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P, Tirmarche M. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the riskmodels and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect*. 2006;114 (9):1361-6.
63. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health*. 2003;117:149-156.
64. Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposure to polycyclicaromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancer: a quantitativereview to 2005. *Ann Oncol*. 2007;18 (3):431-6.
65. Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A ve ark. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. *Solunum* 2000; 2: 56-60.
66. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (ed). *Cancer principles and practice of oncology*. Lippincott-Williams & Wilkins. Philadelphia, 6th ed., 2001; 925-983.
67. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R. Diet and cancer. *Acta Biomed*. 2006;77 (2):118-23.
68. Smith TJ, Yang G, Seril ND, Liao J, Kim S. Inhibition of 4- (methylnitrosamino)-1-(3- pyridyl)-butanone induced lung tumorigenesis bydietary olive oil and squalene. *Carcinogenesis*. 1998;19:703-706.
69. Gönüllü U. Akciğer kanserleri. Numanoglu N, ed; *Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. Ankara: Antıp A. S. Yayınları, 2001: 593-631.

70. Haydaroglu A. Akciğer Kanserleri Tanı Ve Tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000.
71. Vineis P, Forastiere F, Hoek G, Lipsett M. Outdoor air pollution and lung cancer: Recent epidemiologic evidence. *Int J Cancer*. 2004;111 (5):647-52.
72. Vineis P, Husgavel-Pursiainen K. Air pollution and cancer: biomarker studies in human population. *Carcinogenesis*. 2005;26 (11):1846-55.
73. Travis WD, Brambilla E, Hermelink HKM, Haris CC. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Plevra, Thymus and Heart, IARC Press, Lyon, 2004.
74. Travis WD, Linder J, Mackay B. Classification, histology, cytology, and electronmicroscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, eds. Lung cancer principles and practice. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1996.
75. Matthews MJ, Mackay B, Lukeman J. The pathology of non small cell carcinoma of the lung. *Semin Oncol* 1983; 10 (1): 34-55.
76. Sitopatoloji Derneği, Respiratuvar Sistem Sitopatolojisi Kursu, 13-14 Ocak 2007, Ankara
77. Carr DY, Holoye PY, Hong WK. Bronchogenic Carcinoma. In: Murray Nadel, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*, 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1994:1528-82.
78. Mills SE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins: 1173-1217, 2004.
79. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new WorldHealth Organization classification of lung tumours. *The European Respiratory Journal*. 2001; 18 : 1059-1068.
80. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, Falk R, Travis WD (2002). Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimen . *Am J Surg Pathol* 26: 1184-1197.
81. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. (WHO Histological Classification of Tumors. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumors*. 3rd ed. Springer –Verlag:Berlin.1999.
82. Meyer EC, Liebow AA. Relationship of intersitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. *Cancer* 1965; 18:322-351.
83. Zatuchni J, Campbell W N, Zarafonitis C J D. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar carcinoma in scleroderma. *Cancer* 1953; 6:1147-1158.

84. Moran CA. Pulmonary adenocarcinoma: the expanding spectrum of histologic variants. *Arch Pathol and Lab Med.* 2006; 130 (7): 958-962.
85. Brambilla E, Moro D, Veale D, Brichon PY, Stoeber P, Paramelle B, Brambilla C. Basal cell (basaloid ) carcinoma of the lung : a new morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. *Hum Pathol* 1992; 23:993-1003.
86. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB, Neiman L, Chrousos G, Pass H, Doppman J. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large -cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991,15:529-553.
87. Colby TV, Koss M, Travis WD (1995 ). *Tumors of the Lower Respiratory Tract.* 3rd ed. Armed Forces Institute of Pathology :Washington, DC.
88. Beasley SW, Thunnissen FB, Brambilla E, Hasleton P, Steele R, Hammar SP, Colby TV, Sheppard M, Shimosato Y, Koss MN, Falk R, Travis WD. Pulmonary atypical carcinoid : predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000; 31: 1255-1265.
89. Akkoçlu A, Öztürk C. *Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım. Bilimsel TıpYayınevi, 1999.*
90. Bibbo M: *Comprehensive Cytopathology, Philadelphia, 1996, Saunders : 56-57.*
91. Ramzy İ: *Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy. Ed:2, Hong Kong, 2001*
92. Bilaçeroğlu S, Günel O, Çağirci U, Perim K. Comparison of endobronchial needle aspiration with forceps and brush biopsies in the diagnosis of endobronchial lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997; 52: 13-17.
93. Gaur DS, Thapliyal NC, Kishore S, Pathak VP. Efficacy of Broncho-Alveolar Lavage and Bronchial Brush Cytology in Diagnosing Lung Cancers. *J Cytol.* 2007; 24: 73-77.
94. Karahalli E, Yılmaz A, Türker H, Ozvaran K. Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung cancer:should cytologic examinations be performed routinely? *Respiration* 2001;68:564-565.
95. Tang CC. Value of bronchoalveolar lavage combined with transbronchial lung biopsy in the diagnosis of peripheral lung cancer. *Chang Gung* 2000; 23 :695-700.
96. Barut F, Özdamar Ş, Bahadır B, Gün B, Bektaş S, Çolak S, Bronkoalveolar lavaj-Transbronşiyal biyopsi tanılarının karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27:179-183.

97. Drift MA. A prospective study of the timing and cost-effectiveness of bronchial washing during bronchoscopy for pulmonary malignant tumors. *CHEST* 2005;128:394-400.
98. Eric Piaton. Sequential use of bronchial aspirates, biopsies and washings in the preoperative management of lung cancers. *Cytojournal* 2007;4:11-16.
99. Kawaraya M. Evaluation of various cytological examinations by bronchoscopy in the diagnosis of peripheral lung cancer. *Br J Cancer*. 2003; 89: 1885-1888.
100. VHF Mak. Value of washings and brushings at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax* 1990;45:373-376.
101. Güldaval F, Çıkırıkçioğlu B, Gayaf M, Çelikhisar H. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçlarımız. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2002; 16, 1-7.
102. Bayramgürler B, Yılmaz A, Anla S ve ark. Bilgisayarlı Tomografi EşliğindeYapılan Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu Sonuçlarımız. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 165-168.
103. Thornbury JR, Burke DP, Naylor B. Transthoracic needle aspiration biopsy: Accuracy of cytologic typing of malignant neoplasms. *Am J Roentgenol* 1981;136:719-24.
104. Taft PD, Szyfelbein WM, Greene R. A study of variability in cytologic diagnoses based on pulmonary aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 1980;73:36-40.
105. Greene R, Szyfelbein WM, Isler RJ et al. Supplementary tissue-core histology from fine needle transthoracic aspiration biopsy. *Am J Roentgenol* 1985;144:787-92.
106. Zarbo RJ, Fenoglio-Preiser CM. Interinstitutional database for comparison of performance in lung fine needle aspiration cytology. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:463-70.
107. Salazar AM, Westcott JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. In:Matthay RA (ed). *Clin Chest Med Philadelphia: WB Saunders Company*, 1993;99-110.