

# Minimal İnvaziv Mediastinal Evreleme Araçları; EBUS, EUS, EUS-B

## Methods for Minimally Invasive Staging; EBUS, EUS, EUS-B

Dr. Binnaz Zeynep YILDIRIM, Dr. Mehmet Akif ÖZGÜL

SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

### ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisi, hastalığın doğru evrelenmesine bağlıdır. Mediasten evrelemesinde BT, PET/BT gibi non-invazif yöntemlerden sonra rehberler öncelikle minimal invazif yöntemler olan EBUS ve EUS'u önermektedirler. Son yıllarda bu iki yöntemin peş peşe ya da EUS-B ile aynı seansta uygulanmasının doğru evreleme ve maliyet açısından büyük faydaları olduğu bildirilmektedir. Akciğer dışı kanserlerde uzun zamandır kullanılmaktadır. KHDAK mediasten evrelemesinde ise son yıllarda gittikçe sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, evreleme, EBUS.

### SUMMARY

Treatment of nonsmall cell lung cancer(NSCLC) depends on accurate staging of the disease. Guidelines suggest use of EBUS and EUS, minimally invasive procedures after noninvasive testi such as CT and PET/CT. Recent studies demonstrate great advantages in accurate staging and cost-effectiveness of consecutive use of EBUS and EUS. Elastography, an imaging modality widely used in extra-thoracic malignancies, is becoming a part of mediastinal staging in NSCLC.

**Keywords:** Lung cancer, staging, EBUS.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZGÜL  
SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul  
e-posta: aozgul1970@hotmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2018.038

## GİRİŞ

Akciğer kanseri, tüm dünyada kanser sebepli ölümler arasında birinci sırada gelmektedir. Tarama, tanı ve moleküler genetik konusundaki gelişmelere rağmen, beş yıllık sağkalım halen %18 civarındadır<sup>(1)</sup>. Rezektabl olduğu düşünülen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olgularında, mediastinal lenf nodlarının ameliyat öncesi doğru evrelenmesi ve yeniden evrelenmesi tedavi başarısında büyük öneme sahiptir<sup>(2)</sup>. Evrelemede non-invaziv (BT, PET-CT, MR) ve invaziv (Mediastinal lenf nodu örnekleme) yöntemleri kullanılır. Hem ACCP hem de ESTS rehberleri, EBUS/EUS-İA biyopsisini KHDAK evrelenmesinde birinci basamak yöntem olarak önermektedir<sup>(1,3)</sup>. Öte yandan, elastografi ve transözefageal bronkoskopik ultrason (EUS-B) gibi yeni yöntemler de, mediastinal metastaz tespitlerinde umut verici görülmektedir.

## Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS) ve Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

Mediastinal lenf nodu haritasında da<sup>(4)</sup> belirtildiği gibi EBUS, mediastinoskopi ile benzer şekilde 2R/2L, 4R/4L, 7'de bulunan üst ve alt mediastinal lenf nodlarına ulaşabilir. Mediastinoskopiden farklı olarak 10, 11, 12 numaralı istasyonlardaki lenf nodlarını görüntüleyebilmektedir ki; SBRT ve RFA gibi cerrahi dışı tedavi yöntemlerinin ya da doku koruyucu cerrahinin ön plana çıktığı günümüzde N1 hastalığın tanımlanması seçilecek tedavi yönteminin belirlenmesinde hayati önem kazanmaktadır. 2013 ACCP rehberinden beri mediasten evrelemede EBUS birinci basamak olarak kullanılmaktadır. EBUS ile mediastinoskopinin mediasten evrelemede etkinliklerini karşılaştıran bir çok çalışma ve metaanaliz bulunmaktadır<sup>(5-7)</sup>. Tüm meta-analizlerin sonucunda EBUS'un mediasten evrelemede mediastinoskopi ile yakın tanısal ve negatif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir. İki farklı çalışmada ise EBUS, tanı başarısı ve negatif prediktif değer açısından mediastinoskopiye üstün bulunmuştur<sup>(8,9)</sup>. Bu sonucu araştırmacılar derinde bulunan 7 numaralı lenf nodu ile 4L istasyonuna mediastinoskopi ile ulaşılmasının zor olması ile açıklamışlardır. Sehgal ve arkadaşlarının 2016'da yayınlanan metaanalizinde de endosonografik yöntemlerin en az mediastinoskopi kadar yüksek tanı başarısı olduğunun gösterilmesinin yanı sıra, komplikasyon oranının endosonografi grubunda anlamlı olarak düşük olduğu görülmektedir<sup>(10)</sup>.

Gerek EBUS gerekse mediastinoskopinin 5, 6, 8 ve 9. istasyonları örnekleyememesi nedeniyle, günümüzde EUS, EBUS ve/veya mediastinoskopi tamamlayıcı

bir yöntem olarak kullanılmaktadır. EUS ayrıca sol adrenal bez ve karaciğerin sol lobuna da erişim sağlayarak uzak metastaz değerlendirmesine de olanak sağlamaktadır. EUS'un özellikle sol mediasten istasyonlarında sensitivite, spesifite, NPD ve PP değerleri EBUS ile benzerdir (%89, %100, %100, %86)<sup>(3)</sup>. Bazı uzman merkezler EUS-İA ile 5 ve 6 numaralı istasyonların da değerlendirilebileceğini bildirirse de, hazırda bulunan verinin kısıtlı oluşu nedeniyle bu lenf nodlarının EUS ile örneklenmesi rutin olarak önerilmemektedir<sup>(11)</sup>.

İster iki ayrı cihaz ile (EBUS ve EUS), ister EBUS'un transözefageal kullanımı (EUS-B) ile yapılsın, tüm çalışmalar iki yöntemin birlikte kullanılmasının sensitivite, tanısal değer ve negatif prediktif değerinin EBUS'un tek başına kullanılmasına göre üstün olduğunu göstermektedir<sup>(12-14)</sup>.

N2 hastalığı olan KHDAK olgularında, kemoradyoterapi ile N0/N1 hastalık sağlanması durumunda yapılacak cerrahi ile sağ kalıma katkı sağlanabilir. Gerek EBUS, gerek mediastinoskopi yeniden evrelemede kullanılabilir de, tanı başarıları birincil evrelemeye göre daha düşüktür. Yapılan çalışmalarda yeniden evrelemede EBUS'un sensitivitesi %50 ile %77 arasında bildirilmiştir<sup>(15,16)</sup>. Çetinkaya ve arkadaşlarının definitif kemoradyoterapi görmüş Evre IIIa-N2 olgularda yaptıkları çalışmada, EBUS'un yeniden evrelemede sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %82,1, %100 ve %76,2 olarak bildirilmiştir<sup>(17)</sup>. EBUS'un yeniden evrelemedeki etkinliğinin değerlendirildiği 10 çalışmayı içeren yakın zamanlı bir metaanalizde, işlemin sensitivitesi %67, spesifitesi %99 olarak bildirilmiştir<sup>(18)</sup>. Remediastinoskopi ile %61 ile %84'e varan sensitivite bildirilse de, bu olgularda morbidite ve mortalite de EBUS'a göre daha yüksektir<sup>(19)</sup>.

Nüks şüphesi olan KHDAK olgularında yapılan bir çalışmada, EBUS ile mediastinal nüks tanı oranı %64 olarak saptanmıştır<sup>(20)</sup>. Tedavi sonrası nüks değerlendirmesinde EBUS ile PET/CTnin karşılaştırıldığı bir çalışmada, EBUS'un tanısal doğruluk, sensitivite ve spesifitesi %100 olarak raporlanmıştır<sup>(21)</sup>.

Son yıllarda EBUS ile ilgili en heyecan verici gelişme elastografinin ayırıcı tanıda kullanılmaya başlanmasıdır. Elastografi teknolojisi, tümöral dokunun çevre dokudan hücresel ve vasküler olarak daha yoğun olmasına bağlı daha sert olmasına dayanır. Doku sertliği tanısal bir araç olarak ilk kez meme kansinomlarında kullanılmaya başlanmıştır. EBUS'un B-mode görüntülerinin kullanılması ile mediastinal lenf nodları üç gruba ayrılmaktadır:

1. Yoğun olarak mavi dışı (yeşil, sarı, kırmızı),
2. Kısmen mavi kısmen mavi dışı,
3. Yoğun olarak mavi.

Patoloji sonuçları ile karşılaştırıldığında grup 1 lenf nodları %100 benign, grup 3 lenf nodları ise %94.6 malign saptanmışlardır<sup>(22)</sup>. Huang ve arkadaşlarının 78 lenf bezinde elastografi ile patoloji sonuçlarını karşılaştırdıkları benzer bir çalışmada, elastografinin tanı doğruluğu Tip 1 lenf nodlarında %96.3, Tip 2 lenf nodlarında %75 ve Tip 3 lenf nodlarında %87.1 saptanmıştır<sup>(23)</sup>. Lenf nodu içerisinde mavi renk oranı (BCP) arttıkça malignite olasılığı artmaktadır. Ma ve arkadaşları malign- benign lenf nodu ayırımında BCP için en ideal oranı %36.7 olarak hesaplamışlardır<sup>(24)</sup>.

Elastografik grubun yanı sıra strain ratio da lenf nodlarının malign tutulumunu değerlendirmede önem arz eder. Korrungruang ve Boonsarnsuk'un çalışmasında Tip 1 dışı paternde olmanın yanı sıra strain rasyonun 2.5'in üzerinde olmasının malignite tanısında %100 sensitivite ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir<sup>(25)</sup>. Ancak bu çalışmada spesifitenin %70.8 olduğunu unutmamak gerekir.

Elastografi ile hem şüpheli lenf nodları değerlendirilebilir, hem de Tip 2 gibi heterojen lenf nodlarının içerisinde mavi alanlar tespit edilerek, EBUS-TBİA yapılacak bölümler saptanabilir. Gelecekte, EBUS ve elastografi teknolojisindeki gelişmeler, tüm KHDAK olgularında 5 mm'den küçük boyuttaki lenf nodlarının dahi değerlendirilip, şüpheli istasyonların örneklenmesini sağlayarak hastaların gereksiz akciğer cerrahisine gitmelerinin önüne geçecek gibi görünmektedir.

### **Endoskopik Ultrasonografi-Bronkoskop (EUS-B)**

Endobronşiyal ultrasonun transözefageal kullanılması olan EUS-B son yıllarda tanımlanmış bir yöntemdir. Bu yöntem, transözefageal ve transbronşiyal örneklemenin aynı seansta, aynı aletle, tek bir operatör tarafından yapılmasına izin vermektedir.

EBUS'un transözefageal kullanımı ilk kez 2007'de Gupta ve Mallery'nin daralmış özefagus lümeninden EUS ile geçemeyip, EBUS ile biyopsi aldıkları iki olgu nedeniyle bildirilmiş olsa da<sup>(26)</sup>, EUS-B asıl gündeme 2010 yılında yayınlanan iki makale ile gelmiştir. Herth ve arkadaşları aynı seansta ultrasonografik bronkoskop ile EBUS ve EUS yaptıkları 139 olguda 619 lenf nodunu örneklemiş, sadece EBUS ile %91 olguda, sadece EUS ile ise %89 olguda mediastinal hastalık saptamışlardır<sup>(27)</sup>. İki yöntemin beraber kul-

lanılması ile tanı başarısı %96'ya yükselmiş, işlem iyi tolere edilmiş, komplikasyon izlenmemiştir. Hwangbo ve arkadaşları ise EBUS ile EUS-B yapılmasının sensitivitesinin %91.1, negatif prediktif değerinin ise %96.1 olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, EBUS'a EUS-Bnin eklenmesi ile ulaşılabilen lenf nodu oranı %78.6 dan %84.8'e yükselmiştir<sup>(28)</sup>.

Lee ve ark. yaptıkları çalışmada, EBUS'a EUS-B'nin eklenmesi ile %13 olguda hastalık evresi değişmiş, sensitivitede anlamlı değişiklik saptanmıştır (p=0.008). İşlem iyi tolere edilmiş, komplikasyon izlenmemiştir<sup>(29)</sup>.

Steinfors ve arkadaşları EBUS ile ulaşılması mümkün olmayan ya da solunum fonksiyonları yeterli olmadığı için özefageal girişimin uygun olacağı 27 olgu ile yaptıkları çalışmada, EUS-B ile 26 olguda tanıya ulaşmışlardır (%96). İşlemin sensitivitesini hem akciğer kanseri (21 olgu) hem de pulmoner metastatik lezyonlar (beş olgu) için %100 bulmuşlardır. Bu olgularda ortalama lezyon büyüklüğü 36 ± 16 mm olup, 19 lezyon bronkoskopi ya da EBUS ile ulaşamayacak lokasyondadır. Bir olguda pnömotoraks gelişmiş, mediastinit ya da özefagus perforasyonu saptanmamıştır. Yazarlar sonuç olarak EUS-İA'nın göğüs hastalıkları uzmanları tarafından doğru ve güvenli şekilde yapılabileceğini belirtmişlerdir<sup>(30)</sup>.

EUS-B sadece mediasten evrelemesi için değil, sol surrenal bez metastaz değerlendirmesinde de faydalıdır. Crombag ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmada, aynı seansta EBUS/EUS-B ile hem mediasten hem sol surrenal bez incelenmiş, aynı zamanda da sol surrenal inceleme için standart işlem olan EUS uygulanmıştır. Surrenal bezin görüntülenme ve örnek alınma oranı EUS'ta %93 iken, EUS-B ile %89 iken; sol surrenal bez metastazı tanısında EUS-B ve EUS'un sensitivite sırasıyla %87 ve %83 saptanmıştır. Sonuç olarak EUS-İA ile tek seansta hem mediasten, hem de sol surrenal bez metastazları yüksek sensitivite ve tanısal doğruluk ile saptanabilmektedir<sup>(31)</sup>. Wimalaswaran ve arkadaşları ise EUS-B'nin sensitivitesini mediasten evrelemesinde %88, sol surrenal bez metastazları için ise %50 olarak saptamışlardır<sup>(32)</sup>.

EUS-B'nin faydalı olabileceği bir başka durum ise, literatürde olgu bildirisi şeklinde sunulan solunum yetmezliği nedeniyle NIMV tedavisi uygulanan ve EBUS'u tolere edemeyecek hastalarda mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesidir<sup>(33)</sup>.

Tüm bu çalışmalar ışığında Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği Rehberi'nde şüpheli ya da kanıt-

lanmış KHDAK olgularında mediastinal evrelemede EBUS ya da EUS-B birinci invazif işlem olarak önerilmektedir<sup>(34)</sup>.

EUS-B-FNA, diğer bronkoskopik örnekleme yöntemlerine elverişli olmayan konumlarda hem tanı hem evrelemede tek seansta, tek cihaz ile işlem yapılmasını sağlamaktadır. Yalnız EBUS'a göre işlem süresi bir miktar uzasa da, EBUS, EUS ve gereğinde Mediastinoskopi toplam süresinden daha kısa ve daha düşük maliyetlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2016*. 13. CA Cancer J Clin 2016; 66: 7-30.
2. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3(4): 225-33.
3. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. *Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and 15. management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2013; 143: e211-50.
4. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 568-77.
5. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1393-400.
6. Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006; 61: 795-8.
7. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1389-96.
8. Um SW, Kim HK, Jung SH, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 331-7.
9. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, et al. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 577-82.
10. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, et al. Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg* 2016; 102(5): 1747-55.
11. von Bartheld MB, Versteegh MI, Braun J, et al. Transesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration for the mediastinal restaging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1510-5.
12. Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, et al. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. *Chest* 2010; 138: 795-802.
13. Vilmann P, Puri R. The complete "medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). *Minerva Med* 2007; 98: 331-8.
14. Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, et al. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2014; 146: 389-97.
15. Nasir BS, Bryant AS, Minnich DJ, et al. The efficacy of restaging endobronchial ultrasound in patients with non-small cell lung cancer after preoperative therapy. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1008-12.
16. Shingyoji M, Nakajima T, Nishimura H, et al. Restaging by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with inoperable advanced lung cancer. *Intern Med* 2010; 49: 787-90.
17. Cetinkaya E, Usluer O, Yilmaz A, et al. Is endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration an effective diagnostic procedure in restaging of non-small cell lung cancer patients? *Endosc Ultrasound*. 2017; 6(3): 162-7.
18. Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Aggarwal R. Efficacy of endosonographic procedures in mediastinal restaging of lung cancer after neoadjuvant therapy: A systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis, CHEST 2018, doi: 10.1016/j.chest.2018.04.014.
19. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3333-9.
20. Anraku M, Pierre AF, Nakajima T, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the management of previously treated lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 251-5.
21. Yamamoto T, Sakairi Y, Nakajima T, et al. Comparison between endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of postoperative nodal recurrence in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 234-8.
22. Izumo T, Sasada S, Chavez C, et al. Endobronchial ultrasound elastography in the diagnosis of mediastinal and hilar lymph nodes. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 956-62.
23. Huang H, Huang Z, Wang Q, et al. *Journal of Cancer* 2017; 8: 1843-8.
24. Ma H, An Z, Xia P, et al. Semi-quantitative analysis of EBUS elastography as a feasible approach in diagnosing mediastinal and hilar lymph nodes of lung cancer patients. *Scientific Reports* 2018 8:3571 doi:10.1038/s41598-018-22006-4.
25. Korrungruang, P. & Boonsarngsuk, V. Diagnostic value of endobronchial ultrasound elastography for the differentiation of benign and malignant intrathoracic lymph nodes. *Respirology* 2017; 22: 972-7.
26. Gupta K, Mallery S. Small-caliber endobronchial ultrasonic videoscope: successful transesophageal and transgastric FNA

- after failed passage of a standard ultrasonic endoscope. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66: 574-7.
27. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest.* 2010; 138: 790-4.
  28. Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, et al. Trans- bronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. *Chest.* 2010; 138: 795-802.
  29. Lee KJ, Suh GY, Chung MP, et al. Combined Endobronchial and Transesophageal Approach of an Ultrasound Bronchoscope for Mediastinal Staging of Lung Cancer. *PLoS ONE* 9(3): e91893 2014. doi:10.1371/journal.pone.0091893
  30. Steinfert D, Farmer M, Irving L, Jennings B. Pulmonologist-performed Per-Esophageal Needle Aspiration of Parenchymal Lung Lesions Using an EBUS Bronchoscope. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2017;24: 117-24.
  31. Crombag L, Szlubowski A, Stigt JA, et al. EUS-B-FNA vs conventional EUS-FNA for left adrenal gland analysis in lung cancer patients. *Lung Cancer* 2017; 108: 38-44.
  32. Wimalawaran H, Farmer MW, Irving LB, et al. Pulmonologist-performed transoesophageal sampling for lung cancer staging using an endobronchial ultrasound video-bronchoscope: an Australian experience. *Intern Med J.* 2017; 47(2): 205-10.
  33. Ito T, Oki M, Saka H, et al. Respiratory failure patient with lung cancer diagnosed by transesophageal bronchoscopic ultrasound-guided aspirates. 2018; 6(4): e00309 doi: 10.1002/rcr2.309
  34. Vilmann Peter et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer . *Endoscopy* 2015; 47: 545-59.