

Akciğer kanserinin mediastinal evrelemede mediastinoskopinin etkinliği yıllar geçtikçe artmakta mıdır?

Does the efficiency of mediastinoscopy for mediastinal staging of lung cancer increase in time?

Muzaffer Metin,¹ Necati Çıtak,¹ Songül Büyükkale,¹ Abdulaziz Kök,¹ Alper Çelikten,¹
Okan Solak,² Adnan Sayar,¹ Atilla Gürses¹

Araştırma yapılan kurum:

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

Yazar adresleri:

¹Yedikule Göğüs Cerrahisi ve Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) mediastinal evrelemede mediastinoskopinin etkinliği araştırıldı.

Çalışma planı: Nisan 1995 - Mayıs 2011 tarihleri arasında KHDAK'nin evrelenmesi amacı ile mediastinoskopi uygulanan 1226 hastanın (1162 erkek, 64 kadın; ort. yaş 56.8±7.5 yıl; dağılım 26-81 yıl) verileri retrospektif olarak incelendi. Ortalama örneklenen lenf nodu (LN) istasyonu sayısı, komplikasyonlar ve lenf nodu negatif (cN₀) olup torakotomi uygulanan hastalar için varsa yanlış negatif oranı kaydedildi. Hastalar 1995-2001 arası (ilk dönem, n=295), 2001-2006 arası (ikinci dönem, n=316) ve 2006-2011 arası (son dönem, n=615) olmak üzere üç döneme ayrıldı.

Bulgular: Hasta başına örneklenen ortalama LN istasyonu sayısı 3.8±1.0 idi ve dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık var idi (p<0.001). İlk ve ikinci döneme kıyasla (sırasıyla, n=3.4±1.3 ve n=3.8±0.8) son dönemde (n=4.0±0.8) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla istasyondan örneklem yapıldı (p<0.001). Toplam 224 hastada (%18.2) mediastinoskopi ile mediastinal LN metastazı saptandı. Torakotomi geçiren cN₀ 868 hastanın 71'inde (%8.1) yanlış negatiflik saptandı. Yanlış negatif oranı son döneme göre (n=23, %5.2) ilk dönem (n=28, %14.1) ve ikinci dönemde (n=20, 8.6%) daha yüksek idi (p<0.001). Mediastinal lenf nodu metastazı prevalansı yıllar geçtikçe azalma eğiliminde idi (p=0.08). Hassasiyet, negatif öngörü değeri ve doğruluk ilk dönem için sırası ile 0.66, 0.85, 0.89; ikinci dönem için 0.74, 0.91, 0.93; son dönem için 0.83, 0.94 ve 0.96 idi. Toplam komplikasyon oranı %4 idi (n=49). Dönemler arasında komplikasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.441). En yaygın komplikasyon ses kısıklığı idi (n=30, %2.4). Pulmoner arter hemorajisi olan bir hastada mortalite gelişti (%0.08).

Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre, KHDAK'nin evrelenmesinde mediastinoskopinin etkinliği yıllar geçtikçe artmıştır. Deneyim ve örneklenen LN istasyonu sayısı arttıkça yanlış negatif oranı azalmış ve gerçek doğruluk artmıştır.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri; mediastinal evreleme; mediastinoskopi.

ABSTRACT

Background: This study aims to investigate the efficiency of mediastinoscopy in mediastinal staging of non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Methods: Data of 1,226 patients (1,162 males, 64 females; mean age 56.8±7.5 years; range 26 to 81 years) who were performed mediastinoscopy for staging of NSCLC between April 1995 and May 2011 were retrospectively analyzed. The mean number of lymph node (LN) stations sampled, complications, and any false negative rate were recorded for lymph-node negative (cN₀) patients who were performed thoracotomy. Patients were divided into three periods as between 1995 and 2001 (first period, n=295), between 2001 and 2006 (second period, n=316), and between 2006-2011 (last period, n=615).

Results: The mean number of LN stations sampled for each patient was 3.8±1.0 and there was a statistically significant difference between the periods (p<0.001). Statistically significantly more sampling was performed in the last period (n=4.0±0.8) compared to the first and second periods (n=3.4±1.3 and n=3.8±0.8, respectively) (p<0.001). Mediastinal LN metastasis was detected in a total of 224 patients (18.2%) with mediastinoscopy. False negativity was detected in 71 (8.1%) of 868 cN₀ patients who underwent thoracotomy. False negative rate was higher in the first (n=28, 14.1%) and second periods (n=20, 8.6%) compared to the last period (n=23, 5.2%) (p<0.001). The prevalence of mediastinal lymph node metastasis tended to decrease over the years (p=0.08). Sensitivity, negative predictive value and accuracy were 0.66, 0.85, 0.89, respectively, for the first period; 0.74, 0.91, 0.93, respectively, for the second period; 0.83, 0.94 and 0.96, respectively, for the last period. The overall complication rate was 4% (n=49). There was no statistically significant difference between the periods in terms of complications (p=0.441). The most common complication was hoarseness (n=30, 2.4%). Mortality developed in a patient with pulmonary artery hemorrhage (0.08%).

Conclusion: According to our study results, the efficiency of mediastinoscopy in the staging of NSCLC increased in time. False negative rate decreased and true positivity increased as experience and number of sampled LN stations increased.

Keywords: Lung cancer; mediastinal staging; mediastinoscopy.



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2015.8903
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 09 Temmuz 2013 *Kabul tarihi:* 09 Mayıs 2014

Yazışma adresi: Dr. Necati Çıtak, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Göğüs Cerrahisi ve Organ Nakli Kliniği, 34020 Yedikule, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0532 - 250 34 45 e-posta: necomomus@mynef.com

Akciğer kanserinde cerrahi tedavinin başarısı evrelemenin doğru yapılmasına bağlıdır. Uzak metastazın bulunmadığı durumlarda mediastinal lenf nodu durumu kritik öneme sahiptir.^[1,2] Son zamanlarda görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemeler sayesinde invaziv evrelemeye olan gereksinimin azaldığı belirtilmiştir.^[3] Ancak halen hiçbir invaziv veya non-invaziv teknik mediastinoskopinin etkinlik değerlerine ulaşamamıştır. Mediastinoskopi akciğer kanserinin mediastinal evrelemesinde birçok non-invaziv yöneme göre en yüksek hassasiyet ve negatif öngörü değerine (NÖD) sahip altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir.^[4-6] Mediastinal evrelemeye yardımcı toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve entegre pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) biyopsi açısından hedef belirtme ve de yol gösterici olabilmesi nedeni ile mediastinoskopinin etkinlik değerlerinde artma olacağı beklenmektedir.^[4,7]

Düzenli olarak mediastinoskopi uygulayan bir kurum olarak 16 yıllık deneyimimizi incelediğimiz bu çalışmada akciğer kanserinin mediastinal evrelemesinde mediastinoskopinin etkinliğini ve yıllara göre dağılımını, yıllar geçtikçe artan deneyimin etkinlik ve morbidite üzerine etkisini araştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Nisan 1995 - Mayıs 2011 tarihleri arasındaki dönemde küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı ile mediastinoskopi uygulanan 1226 hasta (1162 erkek, 64 kadın; ort. yaş 56.8±7.5 yıl; dağılım 26-81 yıl) retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan hastalar bronkoskopi veya transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile akciğer kanseri tanısı konulmuş, fizik muayene, arka-ön akciğer filmi, BT, solunum fonksiyon testleri, elektrokardiografisi (EKG) (gerekirse eforlu EKG ve anjiyografi), beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), hemogram ve biyokimya testleri sonucunda ameliyat edilebilir olduğu düşünülen hastalar idi. 2006 yılından sonraki tüm hastalara bu değerlendirmelere ek olarak ameliyat öncesi evrelemede florodeoksiglukoz (FDG)-PET veya PET/BT çekirilmiş idi. Hastaların hiçbirine daha önceden mediastinoskopi veya mediastinal girişim uygulanmamış idi.

Standart servikal insizyondan sonra katlar geçilip pretrakeal fasya açılmış ve mediastinoskop yerleştirildi. Karınaya doğru uygulanan künt diseksiyonlar ile paratrakeal alana ulaşıp ve üst (2R ve 2L) ve alt paratrakeal lenf nodları (4R ve 4L) ve subkarinal lenf nodları (7) rutin olarak eksplore edildi. Tüm istasyonlar prepare edilip, görülen lenf nodları örnekledi.

Komplikasyonlar, ameliyat notları, taburculuk özetleri ve çıkış kartları, ayrıca poliklinik takiplerindeki

göğüs hastalıkları, baş boyun cerrahisi konsültasyonları göz önüne alınarak değerlendirildi. Kanama komplikasyonu, basit tamponad ile gerilemeyen ve median sternotomi veya torakotomi gereksinimi doğuran majör kanamalar olarak kabul edildi. Larengeal sinir hasarı (Nervus laryngeus recurrens -NLR-ses kısıklığı) ameliyat sonrası ani başlangıçlı olan ve uzun süreli geri dönüşü olmayan (en az bir ay) ses kısıklığı olarak kabul edildi.

Konvansiyonel patolojik inceleme ardından mediastinal lenf nodu metastazı (cN₂) saptanan hastalar neoadjuvan veya definitif onkolojik tedaviye yönlendirildi. Mediastinal lenf nodu metastazı saptanmayan (cN₀) hastalara torakotomi ile anatomik tümör rezeksiyonu ve sistematik hiler/mediastinal lenf nodu diseksiyonu kararı alındı. Merkezimizde torakotomi sırasında sistematik mediastinal lenfadenektomi (SML) uygulanmaktadır. Lenf nodları, sağ tümörlü hastalarda; ikisi mutlaka sağ trakeobronşiyal açığı ve subkarinal bölgeden olmak üzere en az üç mediastinal istasyondan, sol tümörlü olgularda; biri mutlaka subkarinal bölgeden olmak üzere en az üç mediastinal istasyondan rezeke edilmektedir. Çıkarılan rezeksiyon materyali ve lenf nodları histopatolojik olarak aynı ve deneyimli patologlar tarafından incelendi.

Analiz için 16 yıllık süreç üç döneme ayrıldı. İlk dönem; 1995-2001 arası mediastinoskopi uygulanan hastaları (n=295), ikinci dönem; 2001-2006 arası mediastinoskopi uygulanan hastaları (n=316), son dönem; 2006-2011 arası mediastinoskopi uygulanan hastaları (n=615) içermekte idi. Her dönem için ayrı ayrı; yaş, cinsiyet, tümör hücre tipi ve tarafı, radyolojik kanıtlara göre klinik tümör evresi (cT), örneklenen mediastinal lenf nodu istasyonları ve sayısı, oluşan komplikasyonlar, mediastinoskopi sonucu cN₀ olarak raporlanıp torakotomiye gittiği bilinen hastalar için -varsa- yanlış negatiflik oranları kaydedildi. Yanlış negatiflik torakotomi esnasında, standart servikal mediastinoskopi ile ulaşılabilecek mediastinal lenf nodu istasyonlarından (LN, N₀, 2R, 2L, 4R, 4L, 7) en az birinde tümör metastazı saptanması olarak kabul edildi. Mediastinoskopi sonucu cN₀ çıkmasına rağmen çeşitli nedenler ile (ameliyat reddi, başka hastanede ameliyat olma isteği, medikal nedenlerden ötürü torakotomiden vazgeçilmesi, takipten çıkma, kaydına ulaşılamama, ekstended servikal mediastinoskopi ile cN₂ bulunma, gibi) torakotomi uygulanmayan 134 hasta (ilk dönem için 44 hasta, ikinci dönem için 28 hasta ve son dönem için 62 hasta) etkinlik değerlendirmelerine alınmadı. Ancak bu hastalar komplikasyon değerlendirmesine dahil edildi.

Standart formüller kullanılarak hassasiyet, özgüllük, NÖD, pozitif saptayıcılık değeri, doğruluk ve %95 güven aralığı (GA) hesaplandı. Verilerin değerlendirilmesi

Tablo 1. Dönemlere göre hastaların karakteristik özellikleri

	İlk dönem (n=295)			İkinci dönem (n=316)			Son dönem (n=615)			Toplam (n=1226)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			56.4±7.8			56.9±8.2			57.3±6.7			56.8±7.5	0.901
Cinsiyet													0.892
Erkek	280			301			581			1162			
Kadın	15			15			34			64			
Tümör tarafı													0.528
Sağ	164			179			326			669			
Sol	131			137			289			557			
Tümör tipi													0.895
Skuamöz	169	57.3		166	52.5		335	54.5		670	54.6		
Adenokarsinom	64	21.7		77	24.4		145	23.6		286	23.3		
KHDAK	48	16.3		61	19.3		109	17.7		218	17.8		
Diğer	14	4.7		12	3.8		26	4.2		52	4.2		
Klinik T evresi													0.136
cT1	30	10.2		34	10.8		77	12.5		141	11.5		
cT2	136	46.1		161	50.9		271	44.1		568	46.3		
cT3	93	31.5		89	28.2		216	35.1		398	32.5		
cT4	36	12.2		32	10.1		51	8.3		119	9.7		
Komplikasyon	11	3.7		10	3.2		28	4.5		49	4		0.663
Ortalama örnekleme istasyon sayısı			3.5±1.3			3.9±0.9			4.1±0.9			3.9±1.0	<0.001

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; cT: Radyolojik kanıtlara göre klinik tümör evresi; Skuamöz: Skuamöz hücreli karsinom.

Windows için SPSS 15.0 versiyon yazılım programında (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırma için Student t-testi ve ki-kare testi (örnek sayısı yetersizse Fischer exact test) kullanıldı, p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tümör 557 hastada sol (%45.5), 669 hastada ise sağ akciğer (%54.5) yerleşimli idi. En sık saptanan tümör tipi %54.5 ile skuamöz hücreli karsinom idi. Hastaların çoğunluğunun klinik T (cT) evresinin T₂ veya T₃ olduğu görüldü. Dönemler arasında hastaların demografik özellikleri, tümör tarafı, tümör tipi ve radyolojik kanıtlara göre cT evresi açısından istatistiksel fark yok idi (Tablo 1).

Üç yüz doksan üç hastada (%32) standart servikal mediastinoskopi ile ulaşılabilecek tüm istasyonlardan, 434 hastada (%35.3) dört istasyondan, 287 hastada (%23.4) üç istasyondan, 75 hastada (%6.1) iki istasyondan, 29 hastada (%2.3) bir istasyondan örneklem yapılmış iken iki hastada (%0.1) hiçbir istasyondan örneklem yapılmamış idi. Toplamda 1114 hastada (%90.7) en az üç istasyondan örneklem yapılmış idi. Mediastinoskopi ile istasyon 4R, 4L ve 7'nin üçünün de aynı seansta örnekleme oranı ilk dönem için %56.9, ikinci dönem için %70.5 iken son dönem için %81.1 idi (p<0.001). Tüm dönemler göz önüne alındığında ortalama 3.8±1.0 istasyondan örneklem yapıldığı ve dönemler arasında istatistiksel fark olduğu görüldü (p<0.001). İlk ve ikinci döneme karşılık (n=3.7±1.0) son dönemde (n=4.0±0.8)

istatistiksel olarak daha fazla istasyondan örneklem yapılmış idi (p<0.001) (Tablo 1). Özellikle yıllar geçtikçe subkarinal alandan daha fazla örneklem yapıldığı görüldü (Tablo 2).

İlk dönem mediastinoskopi uygulanan 295 hastanın 242'si (%82.1) cN₀ olarak saptanır iken 53 hastada (%17.9) mediastinal lenf nodu metastazı (cN₂) saptanmış idi (ilk dönemin gerçek pozitifliği). Mediastinoskopi ile cN₂ saptanan en sık istasyonlar 4R (n=34, %64.1) ve 7 (n=23, %43.3) idi (Tablo 3). Mediastinoskopi sonucu cN₀ çıkmasına rağmen yukarıda belirtilen çeşitli nedenlerle torakotomi uygulanmayan 44 hasta vardı. Torakotomi uygulanan 198 hastanın 28'inde (%14.1) standart servikal mediastinoskopi ile ulaşılabilecek mediastinal lenf nodu istasyonlarından en az birinde tümör metastazı saptandı (ilk dönemin yanlış negatifliği) (Tablo 4 ve 5). İstasyon 7 en sık yanlış negatiflik görülen istasyon (n=18) iken onu istasyon 4R (n=12) ve 2R (n=1) takip ediyor idi (Tablo 6).

Tablo 2. Mediastinoskopi ile örnekleme istasyonları için örnekleme oranı ve dönemler arasındaki değişim

	2R	4R	7	2L	4L
	Yüzde	Yüzde	Yüzde	Yüzde	Yüzde
İlk dönem	69.1	96.9	75.9	40.6	67.1
İkinci dönem	80.3	98.1	91.4	31.9	75.9
Son dönem	81.3	98.5	98.7	45.6	82.9
Toplam	78.1	98.1	91.4	40.9	77.3

Tablo 3. Mediastinoskopi ile mediastinal lenf nodu metastazı saptanan (N₂/N₃) 224 hastanın dönem ve istasyonlara göre dağılımı

Mediastinal istasyon	İlk dönem (n=53)*		İkinci dönem (n=57)‡		Son dönem (n=114)¶		Toplam (n=224)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
2L	4	7.5	6	10.5	7	6.1	17	7.5
2R	7	13.2	19	33.3	29	25.4	55	24.5
4L	8	15	17	29.8	35	30.7	60	26.7
4R	34	64.1	34	59.6	60	52.6	128	57.1
7	23	43.3	25	43.8	59	51.7	117	52.2

* Bu hastaların 32'si tek N₂, altısı multipl N₂ ve 15'i N₃ olarak saptanmıştır; ‡ Bu hastaların 27'si tek N₂, 15'i multipl N₂ ve 15'i N₃ olarak saptanmıştır;

¶ Bu hastaların 63'ü tek N₂, 32'si multipl N₂ ve 19'u N₃ olarak saptanmıştır.

İkinci dönem mediastinoskopi uygulanan 316 hastanın 259'u (%81.9) cN₀ olarak saptanır iken 57 hasta (%18.1) cN₂ idi (ikinci dönemin gerçek pozitifliği). Mediastinoskopi ile cN₂ saptanan en sık istasyonlar 4R (n=34, %59.6) ve 7 (n=25, %43.8) idi (Tablo 3). Mediastinoskopi sonucu cN₀ çıkmasına rağmen yukarıda belirtilen çeşitli nedenler ile torakotomi uygulanmayan 28 hasta var idi. Torakotomi uygulanan 231 hastanın 20'sinde (%8.6) standart servikal mediastinoskopi ile ulaşılabilecek mediastinal lenf nodu istasyonlarından en az birinde tümör metastazı saptandı (ikinci dönemin yanlış negatifliği) (Tablo 4 ve 5). İstasyon 7 en sık yanlış negatiflik görülen istasyon (n=17) iken onu istasyon 4R (n=3) takip ediyor idi (Tablo 6).

Son dönem mediastinoskopi uygulanan 615 hastanın 501'i (%81.4) cN₀ olarak saptanır iken 114 hasta (%18.4) cN₂ idi (Son dönemin gerçek pozitifliği). Mediastinoskopi ile cN₂ saptanan en sık istasyonlar 4R (n=60, %52.6) ve 7 (n=59, %51.7) idi (Tablo 3). Mediastinoskopi sonucu cN₀ çıkmasına rağmen yukarıda belirtilen çeşitli nedenler ile torakotomi uygulanmayan 62 hasta vardı. Torakotomi uygulanan 439 hastanın 23'ünde (%5.2) standart servikal mediastinoskopi ile ulaşılabilecek mediastinal lenf nodu istasyonlarından

en az birinde tümör metastazı saptandı (Son dönemin yanlış negatifliği) (Tablo 4 ve 5). İstasyon 7 en sık yanlış negatiflik görülen istasyon (n=15) iken onu istasyon 4R (n=9) ve 2R (n=1) takip ediyor idi (Tablo 6).

Dönemler arasında karşılaştırma yapıldığında mediastinoskopi ile cN₀ veya cN₂ saptanması açısından istatistiksel fark yok iken uygulanan ameliyat tipi, yanlış negatiflik ve N₂ hastalık prevalansı açısından fark var idi. İlk döneme karşılık ikinci ve son dönemde lobektomi oranında artış görülür iken pnömonektomi ve eksplorasyon oranlarında anlamlı düşüş var idi (p=0.002) (Tablo 4). Son dönemde mediastinoskopi yanlış negatifliğinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü (p<0.001).

N₂ hastalık prevalansı ilk dönem %32.2 (n=81), ikinci dönem %26.7 ve son dönemde %24.7 idi. Prevalansın yıllar geçtikçe istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme eğiliminde olduğu görüldü (p=0.08).

Bu veriler göz önüne alınarak yapılan standart hesaplamalar sonucunda; ilk dönem için hassasiyet; 0.66 (%95 güven aralığı (GA): 0.55-0.75), NÖD; 0.85 (%95 GA: 0.76-0.95), doğruluk; 0.89 (%95 GA: 0.84-0.92), ikinci dönem için hassasiyet; 0.74 (%95 GA: 0.64-0.83), NÖD; 0.91 (%95 GA: 0.84-0.98), doğruluk; 0.93 (%95 GA: 0.90-0.96), son dönem için hassasiyet; 0.83 (%95

Tablo 4. Torakotomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu histopatolojik sonuçları*

	İlk dönem (n=198)		İkinci dönem (n=231)		Son dönem (n=439)		Toplam (n=868)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ameliyat tipi									
L	95	47.9	147	63.7	288	65.6	530	61.0	} 0.002
P	69	34.9	63	27.2	101	23	233	26.8	
W/S	3	1.5	–	0	4	0.9	7	0.8	
Eksplorasyon	31	15.7	21	9.1	46	10.5	98	11.2	
Torakotomi ile pN ₂ (yanlış negatif)*	28	14.1	20	8.6	23	5.2	71	8.1	<0.001

L: Lobektomi; P: Pnömonektomi; W/S: Wedge veya segmentektomi; Eksplorasyon: Tümör rezeksiyon yapılamayan hastalar; * Mediastinoskopi ile mediastinal lenf nodu metastazı saptanmayıp torakotomi uygulandığı bilinen 868 hasta üzerinden hesaplama yapılmıştır.

Tablo 5. Mediastinoskopi ve ardından uygulanan torakotomi sonrası etkinlik değerlendirme için kullanılan değerler

	İlk dönem (n=295)	İkinci dönem (n=316)	Son dönem (n=615)	Toplam (n=1226)
	Sayı	Sayı	Sayı	Sayı
Gerçek pozitif	53	57	114	224
Gerçek negatif	170	211	416	797
Yanlış pozitif	0	0	0	0
Yanlış negatif	28	20	23	71
Değerlendirme dışı*	44	28	62	134

* Mediastinoskopi sonucu cN₀ çıkmasına rağmen çeşitli nedenlerle (ameliyat reddi, başka hastanede ameliyat olma isteği, medikal nedenlerden ötürü torakotomiden vazgeçilmesi, takipten çıkma, kaydına ulaşılamama, ekstended servikal mediastinoskopi ile cN₂ bulunma, gibi) torakotomi ile mediastinal diseksiyon uygulanmayan hastalar.

GA: 0.77-0.89), NÖD; 0.94 (%95 GA: 0.90-0.98) ve doğruluk; 0.96 (%95 GA: 0.94-0.97) olarak hesaplandı.

Tüm dönemler göz önüne alınarak yapılan hesaplamalara göre hassasiyet; 0.76 (%95 GA: 0.71-0.80), NÖD; 0.91 (%95 GA: 0.88-0.95) ve doğruluk; 0.93 (%95 GA: 0.92-0.95) olarak hesaplandı.

Tüm hastaların %4'ünde (n=49) komplikasyon geliştiği görüldü. En sık görülen komplikasyonlar 30 hastada (%2.4) ses kısıklığı ve sekiz hastada (%0.65) kanama idi. Ayrıca dört hastada (%0.32) pnömotoraks, dört hastada (%0.32) yara yeri enfeksiyonu, üç hastada (%0.24) aritmi izlendi. Mortalite gelişen bir hasta (%0.08) kanama komplikasyonu oluşan hastalardan biri idi. Kanamanın dört hastada vena azigos, üç hastada pulmoner arter ve bir hastada vena kava superiordan olduğu görüldü. Ameliyat notları göz önüne alındığında kanamanın beş hastada 4R bölgesinden geri kalan üç hastada ise subkarinal alandan biyopsi alınır iken oluştuğu saptandı. Komplikasyon oranı ilk dönem için %3.7 (n=11), ikinci dönem için %3.2 (n=10) ve son dönem için %4.5 (n=28) idi (p=0.663) (Tablo 1). Mediastinoskopi sırasında kanama ilk ve ikinci dönemde (sırasıyla, n=4; %1.3 ve n=3; %0.9), son döneme göre daha fazla gözlemlendi (n=1, %0.01). Ses kısıklığı ise son dönemde (n=24; %3.9) ilk ve ikinci döneme göre daha fazla gelişmiş idi (sırasıyla, n=3; %1.0 ve n=3; %0.9).

TARTIŞMA

Mediastinal evreleme için altın standart olan mediastinoskopinin invaziv olması, genel anestezi gerektirmesi, potansiyel olarak komplikasyonlara neden olabilmesi ve bazı mediastinal lenf nodlarına ulaşamaması gibi yetersizlikleri bulunmaktadır. Ameliyat öncesi mediastinal evreleme için yayınlanan rehberlerden ne ESTS (European Society of Thoracic Surgery)^[5] ne de ACCP (American College of Chest Physicians) rehberinde^[6] biyopsi volümü veya örneklenen lenf nodu sayısı ile ilgili kesin bir öneri bulunmaktadır. Her iki rehberin de tam mediastinal evreleme için beş istasyonun da sistematik olarak eksplore edilmesi ve en az üçünden (özellikle her iki alt paratrakeal ve subkarinali içerecek şekilde) örneklem yapılmasını önermesi ancak nod sayısı ile ilgili bir değerlendirme içermemesi, optimum evreleme için gerekli olan istasyon ve nod sayısını tartışmaya açmaktadır. Ayrıca KHDAK tanıları çoğu olgunun bu rehberlere uygun şekilde evrelendirilmediği görülmektedir.^[7-9] Örneklenen ortalama istasyon sayısı bu çalışmalarda 2.1 ile 2.6 arasında değişmektedir. Nelson ve ark.^[7] bu durumu cerrahın ameliyat öncesi incelemelere istinaden N₂ hastalık düşündüğü tek istasyondan daha fazla örneklem yapmakla yetinmesine bağlamışlardır. Ancak bu olguların çoklu N₂ olma durumunu gözden kaçırabilecekleri hakkında bir yorum yapmamışlardır. Videomediastinoskopi ile ilgili yayınlanan son çalışmalarda ise örneklenen ortalama istasyon sayısı dördün

Tablo 6. Torakotomi sırasında yanlış negatiflik saptanan 71 hastanın dönem ve istasyonlara göre dağılımı*

	İlk dönem (n=28)‡		İkinci dönem (n=20)		Son dönem (n=23)¶		Toplam (n=71)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
2R	1	3.5	–	–	1	4.3	2	2.8
4L	–	–	–	–	–	–	–	–
4R	12	42.8	3	15	9	39.1	24	33.8
7	18	64.2	17	85	15	65.2	50	70.4

* Torakotomi sırasında 2L istasyonuna diseksiyon uygulanmamıştır; ‡ Bu dönemdeki hastalardan 25'inde tek N₂ saptanır iken üçünde multipl N₂ saptanmıştır; ¶ Bu dönemdeki hastalardan 21'inde tek N₂ saptanır iken ikisinde multipl N₂ saptanmıştır.

üzerine çıkmış durumdadır.^{14,10,11} Bizim çalışmamızda ise bu oran 3.8 ± 1.0 idi ve yıllar geçtikçe örneklenen istasyon sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmakta idi. Bu artışın özellikle subkarinal alanda olduğu görüldü. Hastalarımızın %90'ında en az üç istasyondan örneklem yapılmış idi. Tüm dönemler göz önüne alındığında istasyon 4R, 4L ve 7'nin üçünün de aynı seansta örneklenme oranı son dönemde %80'lere ulaşmış ve dönemler arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuş idi.

Mediastinal evreleme için seçilen yöntem hem güvenli olmalı hem de güvenilir olmalıdır. ACCP'nin 2007 yılında yayınladığı invaziv mediastinal evreleme rehberinde incelenen çalışmalar sonucunda mediastinoskopi hassasiyeti %78, NÖD ise %89 olarak verilmiştir.¹⁶ Mediastinal evrelemede önemli olan nodal hastalığın dışlanması olduğu için NÖD önemlidir. Tüm hastalar göz önüne alındığında hem bizim çalışmamızda hem de yayınlanan diğer çalışmalarda NÖD nodal hastalığın dışlanması için yeterli düzeyde görülmektedir.^{16,12} Ancak bazı çalışmalarda verilen %97-100 değerlerine kıyasla bizim çalışmamızdaki NÖD düşüktür.^{9,10,13} Bu çalışmaların hem videomediastinoskopilerden oluşması hem de N₂ hastalık prevalansının yüksekliği etkinlik değerlerindeki yüksekliği açıklayabilir. Örneğin Venissac ve ark.nın⁹ çalışmalarında N₂ hastalık prevalansının %71 gibi çok yüksek oranda olması bu araştırmacıların hastalıklı lenf nodlarını daha kolay saptayabildiklerini düşündürmektedir. Çalışmamızda yıllar geçtikçe mediastinoskopi etkinliğinin anlamlı düzeyde yükseldiği görüldü.

Tüm hastalar incelendiğinde yanlış negatiflik oranımız %8.1 ile diğer geniş serili çalışmalar ile benzer düzeyde idi.^{9,12-14} Literatürde sınırlı sayıda yayın bulunsa da yanlış negatiflik oranlarının yıllar geçtikçe azaldığı görülmektedir. İki aynı merkezden olmak üzere üç çalışma incelendiğinde 1979-84, 1988-98 ve 1996-2005 arası sonuçlara göre yanlış negatiflik oranları sırasıyla %8.8, %8, %5.5 olarak verilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Bizim çalışmamızda da bu oran %14.1, %8.6 ve %5.2 olarak sonuçlandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. N₂ hastalık prevalansının (mediastinoskopi veya torakotomi ile saptanan) yıllar geçtikçe düşme eğiliminde olmasına rağmen mediastinoskopi ile saptanan N₂ hastalık oranının değişmemesi de mediastinoskopinin etkinliğinde artış olduğunu göstermektedir. Yani mediastinoskopinin hassasiyetinde de anlamlı düzeyde artış vardır. Hem hassasiyetin artmasını hem de yanlış negatifliğin azalmasını artan deneyime ve anlamlı düzeyde daha fazla istasyondan örneklem yapılmasına bağlayabiliriz. Böylelikle nodal hastalık oranı azalsa da invaziv evreleme ile saptanan

hastalık oranı değişmemekte bu da daha iyi mediastinal evreleme yapılmasını sağlamaktadır. Ayrıca bu duruma PET/BT kullanımının yaygınlaşması da yardımcı olmuş olabilir. Pozitron emisyon tomografi/BT ile birlikte direkt olarak pozitif olma olasılığı bulunan lenf nodunun örneklenmesi ve diseksiyonunda daha dikkatli olunmakta ve bu alanlardan daha fazla örneklem yapılmaktadır. Bu yolla cerrahlar sadece büyük lenf nodlarından değil metabolik olarak aktif olanlardan da biyopsi alabilmekte ve böylelikle atlanacak metastatik lenf nodları yakalanabilmektedir. Son yayınlanan çalışmalar rutin mediastinoskopi uygulanan hastalara kıyasla BT ve PET sonuçlarına göre seçilerek biyopsi uygulanan hastalarda daha iyi hassasiyet elde edildiğini göstermiştir.¹⁷⁻¹⁹

Mediastinoskopi ile en sık saptanan metastatik mediastinal lenf nodu istasyonları 4R ve 7 idi. Yıllar geçtikçe subkarinal alandan hasta başına daha fazla örneklem yapılmasına (%75'den %91'e) ve mediastinoskopi ile bu alanda daha fazla pozitiflik saptanmasına (%43'ten %51'e) rağmen yanlış negatifliğin halen en sık istasyon 7'de olduğunu saptadık. Yayınlanan çalışmalarda da en sık yanlış negatiflik istasyon 7'de idi.^{14,15,20} Subkarinal alanın çok geniş bir ölçüğe yayılması, bu alanın zengin bronşiyal arteriyel kanlanmaya sahip olması ve de etraf dokuların yoğun olması (ana pulmoner arter, özofagus, her iki ana bronşun lateral duvarları) nedenleri ile istasyon 7'nin mediastinoskopi ile de halen yeterli örneklenememesi bu durumu açıklayabilir.^{11,20} Özellikle posterior subkarinal alana standart mediastinoskopi ile ulaşmak zordur. Çalışmamızda ilk ve ikinci dönemde sadece istasyon 7 için hassasiyet %40 seviyesinde iken son dönemde bu oran %79'a kadar çıkmıştır. Bu da istasyon 7'deki yanlış negatiflik sorununun zamanla çözülebileceğini düşündürmektedir.

Geniş serili çalışmalarda en sık karşılaşılan komplikasyonlar; damar yaralanmasına bağlı hemoraji ve rekürren laringeal sinir (RLS) hasarlanmasına bağlı vokal kord felci ve ses kısıklığıdır.¹⁴ Komplikasyon hastalarımızın %4'ünde görülür iken en sık komplikasyon ses kısıklığı idi. Komplikasyon oranımız literatürde yayınlanan bazı yazılara kıyasla yüksektir.^{14,15,21} Hammoud ve ark.¹⁵ 2137 olguluk çalışmalarında %0.5 komplikasyon bildirmişlerdir. Ancak yazarlar komplikasyon oranının daha yüksek olabileceğini belirtmiş ve özellikle takipte izlenen vokal kord felci gibi verilerin dokümanite edilmemiş olabileceğini belirtmişlerdir. Bu da çoğu çalışmada mediastinoskopi komplikasyonlarının göz ardı edildiğini ve bundan dolayı az çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda tüm hastaların ameliyat kayıtları, taburculuk özetleri ve çıkış kartları, ayrıca poliklinik takiplerindeki göğüs

hastalıkları, baş boyun cerrahisi konsültasyonları göz önüne alınarak değerlendirildiği için komplikasyon insidansında artış izlenmiş olabilir. Çalışmamızda komplikasyon oranında zamana bağlı anlamlı bir değişim olmadı ancak son dönemlerde en yüksek seviyeye ulaştı. Komplikasyonların artan deneyime rağmen son dönemde artma nedeni, diseksiyon uygulama oranındaki artış ve buna ikincil olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ortalama daha fazla istasyondan örneklem yapılması olabilir. Böylelikle diseksiyon uygulama oranındaki artış daha fazla mediastinal minör kanamalara ve sonuçta artan ödem ve fibroze neden olarak ses kısıklığı gibi komplikasyonlarda da artışa neden olmuş olabilir. Keza ses kısıklığı son dönemde ilk ve ikinci döneme göre daha fazla gelişmiş idi (ilk dönem için %1.0, ikinci dönem için %0.9 ve son dönem için %3.9).

En çok korkulan komplikasyonlardan olan hemoraji sekiz hastada (%0.6) görüldü. Bu oran literatür ile uyumlu idi. Park ve ark.^[21] 3391 mediastinoskopinin 14'ünde (%0.4) hemoraji oluştuğunu belirtirler iken Lemaire ve ark.^[14] 2145 olguda yedi (%0.3) hemoraji geliştiğini belirtmişlerdir. Her iki çalışmada ve bizim çalışmamızda en sık kanamaya neden olan biyopsi yeri sağ paratrakeal alan idi. Hemoraji ilk ve ikinci dönemde en sık komplikasyon iken son dönemde sadece bir hastada görüldü. Hemorajinin azalması son dönemde uygulamaya başladığımız video-mediastinoskopiye ve artan deneyim ile mediastinal anatomiye olan alışkanlığın artmasına bağlanabilir.

Sonuç olarak, mediastinoskopi halen akciğer kanserinin mediastinal evrelemede nodal hastalığın dışlanması için yeterli NÖD ve nodal hastalığın saptanması için yeterli hassasiyet değerleri ile kabul edilebilir morbidite düzeylerine sahip altın standart bir tekniktir. Yıllar geçtikçe mediastinoskopi etkinliğinin arttığı saptanmıştır. Artan deneyim ve daha fazla istasyondan örneklem yapılması ile hassasiyet, NÖD ve doğruluk oranları artmaktadır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.

2. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Watanabe S, Tatsuzawa Y, et al. Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg* 1991;51:253-61.
3. Perigaud C, Bridji B, Roussel JC, Sagan C, Mugniot A, Duveau D, et al. Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography-computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:731-6.
4. Sayar A, Citak N, Metin M, Turna A, Pekçolaklar A, Kök A, et al. Comparison of video-assisted mediastinoscopy and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59:793-8.
5. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1-8.
6. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:202-220.
7. Nelson E, Pape C, Jørgensen OD, Olsen KE, Licht PB. Mediastinal staging for lung cancer: the influence of biopsy volume. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:26-9.
8. Smulders SA, Smeenk FW, Janssen-Heijnen ML, Wielders PL, de Munck DR, Postmus PE. Surgical mediastinal staging in daily practice. *Lung Cancer* 2005;47:243-51.
9. Venissac N, Alifano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:208-12.
10. Witte B, Hürtgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA). *J Thorac Oncol* 2007;2:367-9.
11. Citak N, Buyukkale S, Kok A, Celikten A, Metin M, Sayar A, et al. Does video-assisted mediastinoscopy offer lower false-negative rates for subcarinal lymph nodes compared with standard cervical mediastinoscopy? *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:624-30.
12. Lardinois D, Schallberger A, Betticher D, Ris HB. Postinduction video-mediastinoscopy is as accurate and safe as video-mediastinoscopy in patients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1102-6.
13. Kimura H, Iwai N, Ando S, Kakizawa K, Yamamoto N, Hoshino H, et al. A prospective study of indications for mediastinoscopy in lung cancer with CT findings, tumor size, and tumor markers. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1734-9.
14. Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, Haney JC, Toloza EM, Harpole DH Jr, et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1185-9.
15. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:894-9.
16. Luke WP, Pearson FG, Todd TR, Patterson GA, Cooper JD. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:53-6.

17. Metin M, Citak N, Sayar A, Pekcolaklar A, Melek H, Kök A, et al. The role of extended cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer of the left lung and a comparison with integrated positron emission tomography and computed tomography: does integrated positron emission tomography and computed tomography reduce the need for invasive procedures? *J Thorac Oncol* 2011;6:1713-9.
18. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Iglesias M, Saumench R, Serra-Mitjans M, et al. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1043-6.
19. Sayar A, Citak N, Büyükkale S, Metin M, Kök A, Yurt S, et al. Impact of extended cervical mediastinoscopy in staging of left lung carcinoma. *Thoracic Cancer* 2013;4:361-8.
20. Anraku M, Miyata R, Compeau C, Shargall Y. Video-assisted mediastinoscopy compared with conventional mediastinoscopy: are we doing better? *Ann Thorac Surg* 2010;89:1577-81.
21. Park BJ, Flores R, Downey RJ, Bains MS, Rusch VW. Management of major hemorrhage during mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:726-31.