

## EBUS-TBİA ESNASINDA DOPPLER MOD İLE DEĞERLENDİRİLEN VASKÜLER İMAJ PATERİNİNİN BENİGN VE MALİGN LENF NODU AYIRIMINDAKİ DEĞERİ

THE VALUE OF THE VASCULAR IMAGING PATTERN ASSESSED  
BY THE DOPPLER MODE DURING EBUS-TBNA IN DIFFERENTIATING  
BETWEEN BENIGN AND MALIGNANT LYMPH NODES

**Nilgün YILMAZ DEMİRCİ, Can ÖZTÜRK**

Gazi University, Faculty of Medicine, Chest Disease Department, Göğüs Hastalıkları, Ankara, Türkiye

**Anahtar sözcükler:** Endobronşiyal ultrason, Doppler ultrasonografi, Mediastinal lenf nodu, metastaz

**Keywords:** Endobronchial ultrasound, Doppler ultrasound imaging, Mediastinal lymph node, metastasis

Geliş tarihi: 10 / 04 / 2017

Kabul tarihi: 25 / 04 / 2017

### ÖZ

**Giriş:** Endobronşiyal ultrasonografi kılavuzluğunda transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA), lenf nodu tanısı için yüksek verim sağlayan minimal invaziv bir prosedürdür. Bu çalışmanın amacı benign ve malign lenf nodunun (LN) ayırıcı tanısında EBUS-TBİA sırasında lenf bezlerinin doppler mod özelliklerinin kullanımını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** EBUS, altta yatan hastalığa bakılmaksızın mediastinal lenfadenopati bulunan 151 hastaya uygulandı. LN'nin özelliklerini öngörmek için şu kriterler değerlendirildi; çap, şekil, sınır özellikleri, ekojenite, merkezi hiler yapı ve kan akışı. Kan akımı ölçütleri histopatolojik sonuçlar ile korele edildi ve duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler (PPV ve NPV) hesaplandı.

**Bulgular:** Yüz elli bir hastada 229 LN analiz edildi. LN'lerinin %83.3'ü malign, %16.7'si benign olarak değerlendirildi. Grade 0 ve I kanlanmayı "benign", Grade II ve III kanlanmayı "malign" olarak tanımladığımızda duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve tanısal doğruluk oranı sırasıyla %83.2, %66.7, %69.7, %82.3 ve %74.0 idi.

### ABSTRACT

**Introduction:** Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) is a minimally invasive procedure with a high yield for lymph node diagnosis. The aim of this study was to assess the utility of doppler mode features of lymph nodes during EBUS-TBNA in differentiating benign and malignant lymph node (LN).

**Material and Methods:** EBUS was performed in 151 patients with mediastinal lymphadenopathy irrespective of the underlying disease. The following criteria were evaluated to predict feature of LN: diameter, shape, distinct margin, echogenicity, central hilar structure and blood flow in a LN. Blood flow criteria were correlated with the histopathological results and the sensitivity, specificity, positive-negative predictive values (PPV and NPV) and diagnostic accuracy rate were calculated.

**Results:** Two hundred twenty nine LN in 151 patients were analysed. 83.3% of LNs were found malignant, 16.7% of LNs were found benign. When we defined Grade 0 and I as "benign" and Grade II and III as "malignant" the sensitivity, specificity, NPV, PPV, and diagnostic accuracy rate were 83.2%, 66.7%, 69.7%, 82.3% and 74.0%, respectively.

**Tartışma:** Rutin EBUS işlemleri sırasında ultrason kriterlerinin değerlendirilmesi kolaylıkla uygulanabilir ve tekrar edilebilir. Power / Renkli Doppler modu ile LN'nin kanlanması değerlendirilmesi klinisyene doğru hedefte zaman tasarrufu açısından yardımcı olacaktır.

### GİRİŞ

Tanı ve evrelemedeki en önemli yeniliklerden biri olan endobronşiyal ultrasonografi (EBUS); hava yollarına komşu ya da hava yolu duvarındaki yapıları görüntülemek için geliştirilmiş yeni bir ultrason yöntemidir. Tanı değeri yüksek minimal invaziv bir işlem olup ayaktan hastalara lokal anestezi- bilinçli sedasyon ile yapılabilir. Ultrason probu biyopsi sırasında lenf nodu (LN)'nin doğrudan görselleştirilmesini dolayısı ile eş zamanlı biyopsi işlemi kolaylaştırır. Komplikasyonları nadirdir. Power mod ve renkli doppler modu entegre haldedir. Bu modlar damar ve LN ayırımının kolaylıkla yapılabilmesine olanak sağlar (1).

Sonografik görüntülerin özelliklerine göre LN'larının benign malign olarak ayrımı yapılmaya çalışılmış, LN'nun yuvarlak, sınırlarının belirgin, heterojen ekojenitede olması ve koagülasyon nekroz işaretinin varlığı metastatik LN tahmininde bağımsız faktörler olarak değerlendirilmiştir. Ve bu dört özelliğin olmadığı durumda LN'nun benign olma ihtimali %96 bulunmuştur. Bu fenotipik özellikler sayesinde gereksiz örneklemeler ve dolayısı ile işlem için zaman kaybı azalacaktır (2).

Tümör anjiyogenezi, hastalığın prognozuna, progresyonuna ve metastazın gelişmesine yol açan önemli bir olaydır. Tümöral infiltrasyon ile dokuların neovaskülarizasyonu artar ve bu damarlanma artışı doppler mod ile görüntülenebilir. Power/ color doppler mod görüntüleri birçok organda değerlendirilmiş ve malign hastalık ayırımında kullanılmıştır (3-5). Bundan yola çıkılarak metastatik LN'larındaki artmış kan akımı EBUS'daki power/ color doppler mod ile görüntülenebilir (6).

**Discussion:** The assessment of ultrasound criteria during routine EBUS examinations is feasible and reproducible. Vascular image patterns of LN using Power/Color Doppler mode will help the clinician in terms of time saving at right target.

Bu çalışmadaki amacımız tanı ve/ veya evreleme amaçlı Convex Probe (CP)-EBUS yapılan olgularda benign veya malign LN ayırımında power doppler modun katkısını araştırmaktır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Temmuz 2014 ve Ekim 2016 tarihleri arasında tanı ve/veya evreleme amacı ile CP-EBUS yapılan olgular retrospektif olarak değerlendirildi. EBUS işlemi radyolojik olarak bilgisayarlı toraks tomografide > 1 cm boyutu olan veya pozitron emisyon tomografide > 2.5 maksimum standart uptake değeri (SUVmax) olan olgulara yapılmıştı. LN değerlendirmesi 7. TNM evreleme sistemine göre yapıldı (7). İşlem öncesinde tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştı. Örneklemeler lokal anestezi+ bilinçli sedasyon (midazolam) altında, oral yoldan EBUS cihazları (BF-UCI60F-OL8/ BF- LIC260F-OL8;EU-C60/EU-C200; Olympus Ltd, Tokyo, Japonya ve EB-1970UK-Pentax, HivisionAvius HitachiLtd, Japonya) eşliğinde yapıldı. Çalışmaya alınan olguların resim ve videoları retrospektif olarak değerlendirildi. Lenf nodunun sonografik özellikleri daha önce önerildiği gibi şekli, boyutu, ekojenitesi, sınırları, nekroz ve/ veya kalsifikasyon varlığına göre kaydedildi (2). Ayrıca power doppler mod ile değerlendirilen LN'nun kanlanması şu şekilde derecelendirildi; grade 0: hiç kan akımı olmaması, grade 1: lenf nodu merkezine doğru bir damarlanma olması, grade 2: nokta, çubuk veya uzun bir şerit şeklinde 2-3 damarlanma olması, grade 3: 4'den fazla herhangi şekilde nokta, çubuk veya şerit şeklinde damarlanma olması (Resim 1) (6). Örneklemeler 21 G iğne (NA-201SX-4022; Olympus ve GUS-21-18-021; Medi-Globe) ile en az üç aspirasyon olacak şekilde yapıldı.

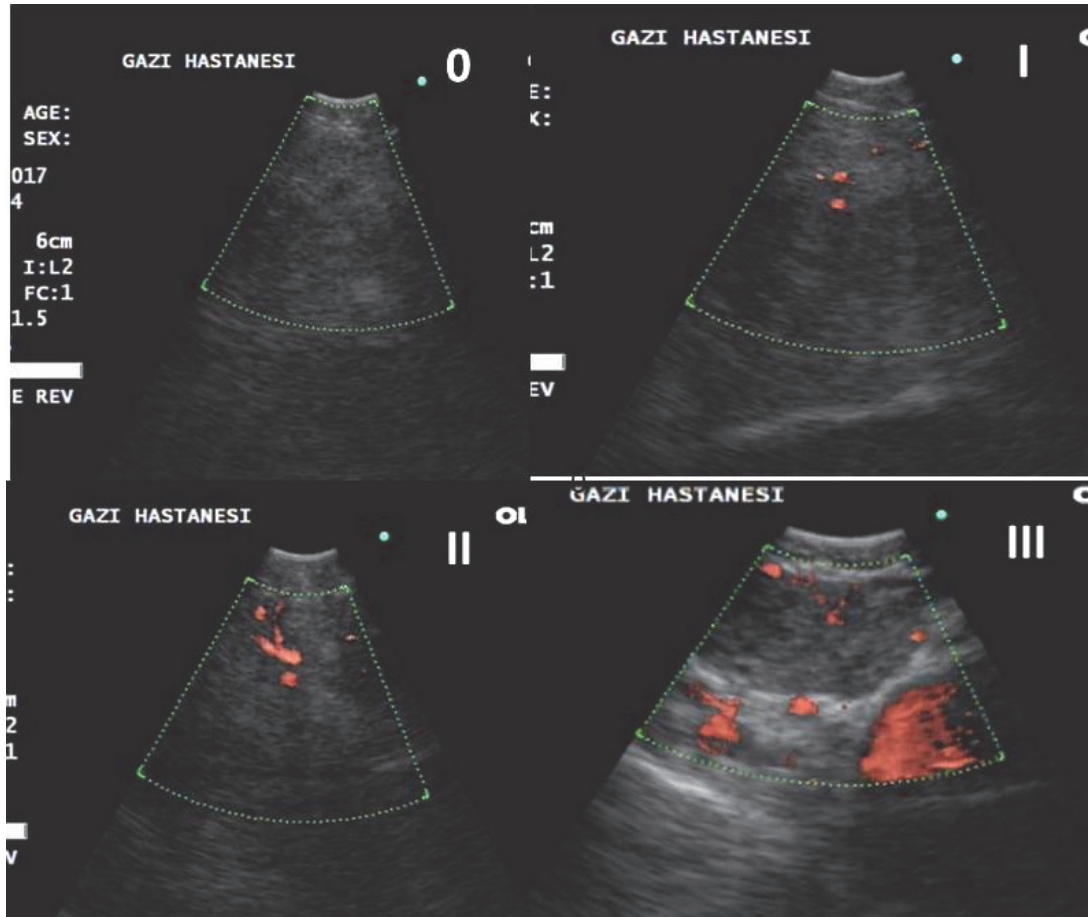
Alınan materyallerden yayma ve hücre bloğu hazırlandı. Hasta başı hızlı yerinde değerlendirme merkezimizde yapılamamaktadır. İşlemler sırasında hiçbir komplikasyon oluşmamıştı. Akciğer kanseri veya nonspesifik inflamasyon, benign LN tanısı patoloji ile, opere olgularda post operatif patoloji ile veya en az altı aylık klinik takip sonuçlarıyla konfirme edildi.

Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma cinsinden, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher exact testi

kullanıldı. Standart yöntemlerle duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değerler (NPD) ve pozitif prediktif değer (PPD) hesaplandı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS v.21 programında yapıldı.

### BULGULAR

Bu çalışmada 112 erkek ve 39 kadın hastada toplam 229 lenf nodu örneklendi. Olguların yaş ortalaması 60.2 (26-84) yıl idi. 31 LN patolojisi ekstra-torakik malignite metastazı olarak değerlendirildiği için çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen 198 LN'nun patolojik değerlendirmesinde 163'ü malign, 35'i benign idi. Benign olarak değerlendirilen LN'larının 16'sı cerrahi ile konfirme edildi. Ve

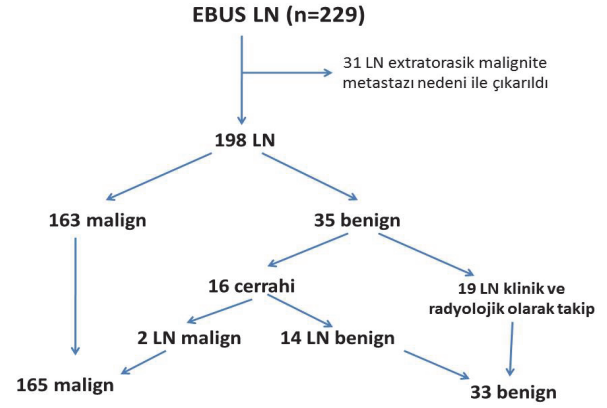


Resim 1.

## EBUS-TBİA ESNASINDA DOPPLER MOD İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

sadece 2 LN'nun sonucu malign olarak değişmişti. Diğer 19 LN klinik ve radyolojik olarak takip edilmişti ve progresyon gözlenmedi (Resim 2). Bu sonuçlara göre EBUS-TBİA tanı doğruluğu %98.3 idi. Çalışmaya dahil edilen ve değerlendirilen 198 LN'nun özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sağ alt paratrakeal (4R) ve subkarinal (7) LN istasyonları en sık örneklenen istasyonlardı (sırası ile %37.4 ve %32.3). LN istasyonu ve hücre subtipine göre vasküler imaj patern değerlendirmesi Tablo 2'de gösterilmiştir.



**Resim 2.**

**Tablo 1.** Değerlendirilen lenf bezlerinin özellikleri

Lenf nodu istasyonu	İstasyonu	N
Hiler	10	24
	11	32
Mediastinal	2R	14
	4R	74
	4L	21
	7	64
Lenf nodu boyutu Ort.(mm)	BT	EBUS
	21.9 (9-70)	23.5 (6-68)
Patoloji	Küçük hücreli karsinom	36
	Skuamöz hücreli karsinom	39
	Adenokarsinom	72
	Küçük hücreli dışı karsinom (NOS)	16
	Benign/negatif	35

BT: Bilgisayarlı Tomografi, EBUS: endobronşiyal ultrasonografi NOS: not otherwise specified

**Tablo 2.** Vasküler yapı derecelendirmesi/değerlendirmesi

Vasküler yapı derecesi	Grade 0-1	Grade 2-3
İstasyon 10	6	18
İstasyon 11	11	21
İstasyon 2R	5	9
İstasyon 4R	25	49
İstasyon 4L	8	13
İstasyon 7	21	43
Küçük hücreli karsinom	7	29
Skuamöz hücreli karsinom	16	23
Adenokarsinom	24	48
Küçük hücreli dışı karsinom(NOS)	7	9
Benign/Negatif LN	22	13

NOS: not otherwise specified, LN: Lenf nodu

198 LN'dan 148 LN'nun FDG-PET görüntülerine ulaşılabildi. Ve ortalama SUVmax değeri 9,8 idi. Doppler mod ile LN'larının 60'ı grade 0-1, 103'ü grade 2-3 idi. Metastatik LN'larının %28.2'si grade 0-1, %71.8'i grade 2-3 kanlanma göstermişti. Grade 0-1 kanlanma benign özellik, grade 2-3 kanlanma malign özellik olarak değerlendirildiğinde duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve tanılabilirlik oranı sırasıyla %83.2, %66.7, %69.7, %82.3 ve %74.0 idi.

## TARTIŞMA

Akciğer kanserinde doğru evreleme ve uygun tedavi kararı için LN değerlendirmesi çok önemlidir. EBUS-TBİA geleneksel mediastinoskopiye alternatif olan minimal invaziv bir işlemdir ve günlük pratiğimizdeki kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Sonografik özellikler işlem güvenliğini artırması yanında, örneklenen alanın karakteristik özelliklerini tanımlamaya da olanak sağlar.

Tümör anjiogenezi tümör büyümesi, metastazın saptanması ve izlenmesinde önemlidir. Tümör metastazının yanında prognozunda da klinik ile koreledir. Tümörden salgılanan ve anjiogenezi uyardığı düşünülen faktörler arasında fibroblast büyüme faktörü (FGF), platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sayılabilir. Bu şekilde lenf bezinin normal yapısı ve damarlanması değişmektedir. Anjiogenezin sonografik yansıması power/ color doppler özellik sayesinde değerlendirilebilir ve farklı organ kanserlerinde metastaz tahmininde ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde kullanılmıştır (3,4, 8, 9). Meme kanserli ve mide kanserli olgularda doppler mod ile görüntülenen yüksek kan akımının artmış VEGF düzeyi, lenf nodu metastaz riski ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 10).

Akciğer kanserli olgularda LN'larının kanlanmasının değerlendirilmesi hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Metastatik LN'larında daha çok non-hiler yani dağınık vasküler patern izlenir-

ken, benign LN'larında ise hiler vasküler patern izlenebilir. Tümör tarafından salgılanan tümör anjiyogenik faktörlerin neden olduğu anjiyogenezin LN periferinde vasküler yapıların toplanmasına ve santraldekilerin yok edilmesine neden olabileceği düşünülmüştür (11).

Schmid-Bindert ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada altta yatan hastalığın bilinmediği 145 olguda 281 LN değerlendirilmiş, LN'larının 6 ultrason görüntüsü ile bir skorlama sistemi geliştirilmiş ve lenf nodunun kısa aksının > 1 cm olması, heterojen, yuvarlak yapıda, sınırlarının belirgin, santral hilus yapısının olmaması ve dopplerde kan akımının yüksek olması malignite kriterleri olarak öngörülmüştür. Bu kriterlerden heterojen ekojenitenin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değeri en yüksek bulunmuştur (sırasıyla 78%, 77%, 73% ve 80%). Sayılan 6 kriterin varlığında maligniteyi tahmin ihtimali %80, iki veya daha az kriterin varlığında ise malign olma ihtimali % 10 bulunmuştur. Bu çalışmada power doppler mod ile değerlendirilen kanlanma malignite açısından anlamlı bulunmamış ve bu durumu eşit sayıda benign ve malign LN sayısı olmasına bağlamışlardır (12).

Nakajima ve arkadaşları retrospektif olarak 173 LN'nun vasküler imaj paternini değerlendirmişler ve grade 0-1 kanlanma benign özellik, grade 2-3 kanlanma malign özellik olarak değerlendirildiğinde sensitivite, spesifite ve tanı doğruluğu sırası ile %87.7, %69.6 ve %78.0 bulmuşlardır (6).

Wang ve arkadaşları 388 hastada 459 LN'nu retrospektif olarak incelemişler klasik sonografik özellikleri yanında vasküler paternini de değerlendirmişlerdir ve vasküler paternin malignite açısından tanı doğruluğunu %79.69 bulmuşlardır (13). Çalışmamızda duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve tanılabilirlik oranı sırasıyla %83.2, %66.7, %69.7, %82.3 ve %74.0 literatürdekilere benzer oranlarda idi.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır; ilk olarak; retrospektif olması nedeni ile

çalışma popülasyonu heterojendir. İkinci olarak, benign olarak değerlendirilen olguların sayısı azdır ve çoğu hasta invaziv işlemleri kabul etmediği için klinik ve radyolojik bulgularla son tanısı değerlendirilmiştir. Buna rağmen tanı doğruluğumuz oldukça yüksektir. Üçüncü ve son olarak ultrasonik değerlendirmeler patolojik sonuçtan önce yapılmış olsa da görüntüler tek bronkoscopist tarafından yorumlanmıştır.

Bronkoscopistler LN'larının sonografik görünümünü değerlendirerek örnekleme için belirli bir LN istasyonunda en uygun LN'nu seçebilecektir. Bu sayede alınan materyallerin tanı değeri artacak ve işlem için ayrılacak zaman azalacaktır. LN vaskülarizasyonunun valide edileceği geniş serili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### KAYNAKLAR

1. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Yet al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50: 347-54.
2. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Yoshida S, Suzuki Metal. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest* 2010;138; 641- 47.
3. Ying M, Bhatia KS, Lee YP, Yuen HY, Ahuja AT. Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscale, Doppler, contrast enhancement and elastography. *Cancer Imaging*. 2014 Jan 6;13(4):658-69.
4. Voit C, Van Akkooi AC, Schäfer-Hesterberg G, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 847-52.
5. Wang Y, Dan HJ, Fan JH, Wen SB. Evaluation of the correlation between colour power Doppler flow imaging and vascular endothelial growth factor in breast cancer. *J Int Med Res*. 2010; 38(3): 1077-83.
6. Nakajima T, Anayama T, Shingyoji M, Kimura H, Yoshino I, Yasufuku K. Vascular image patterns of lymph nodes for the prediction of metastatic disease during EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(6):1009-14.
7. 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 for the coming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 568-77.
8. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1207-25.
9. Ho SS, Ahuja AT, Yeo W, Chan TC, Kew J, Metreweli C. Longitudinal colour Doppler study of superficial lymph nodes in non-Hodgkin-s lymphoma patients on chemotherapy. *Clin Radiol* 2000; 55: 110.
10. Dangore-Khasbage S, Degwekar SS, Bhowate RR, et al. Utility of color Doppler ultrasound in evaluating the status of cervical lymph nodes in oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108:255-263.
11. Wu CH, Chang YL, Hsu WC, Ko JY, Sheen TS, Hsieh FJ. Usefulness of Doppler spectral analysis and power Doppler sonography in the differentiation of cervical lymphadenopathies. *Am J Roentgenol* 1998;171: 503-9.
12. Schmid-Bindert G, Jiang H, Kahler G et al. Predicting malignancy in mediastinal lymph nodes by endobronchial ultrasound: a new ultrasound scoring system. *Respirology* 2012; 17: 1190-98.
13. Wang L, Wu W, Hu Y, Teng J, Zhong R, Han B, Sun J. Sonographic Features of Endobronchial Ultrasonography Predict Intrathoracic Lymph Node Metastasis in Lung Cancer Patients. *Ann Thorac Surg*. 2015; 100:1203-9.

### Yazışma Adresi:

Dr. Nilgün Yılmaz Demirci  
Gazi University, Faculty of Medicine, Chest Disease  
Department, Göğüs Hastalıkları, Ankara, Türkiye  
nilgundemirci@gmail.com