

Diğer Tanısal Yöntemler

Elif Küpeli

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Günümüzde ilerleyen görüntüleme teknolojileri, bronkoskopinin hem tanısal hem de terapötik alanda performansını arttırmaktadır. Bu yeni teknolojiler sayesinde akciğer hastalıklarının temelinde yatan yapısal ve fonksiyonel bozuklukların ortaya çıkarılması hedeflenmektedir. Optik koherans tomografisi (OKT), dar bant görüntüleme (DBG), otofloresan görüntüleme (OFG), konfokal lazer endomikroskopi (KLEM) havayollarının mikroskopik ve biyokimyasal incelenmesine olanak vererek tanısal bronkoskopinin sınırlarını genişletmektedir.

Optik Koherans Tomografi (OKT)

OKT ile “kızılötesine yakın” ışık kullanarak 2-3 mm derinliğe ulaşan yüksek rezolüsyonlu (< 10 µm) doku görüntüleri elde edilir. Havayolundaki rezolüsyonu ultrasonografiden daha yüksektir. Optik temelli olduğundan, doku ile doğrudan temas gerektirmemesi de diğer bir avantajıdır.

OKT ile yapılan ex vivo insan çalışmalarında pnömonektomi, lobektomi ve kadavra materyallerinden yararlanılmış; hasarlı akciğerdeki inflamasyonlu ve kanserli doku bu yöntemle de tanınabilmiştir (1-5). Hariri ve arkadaşlarının ex vivo tümör örneklerinde yaptıkları çalışmada OKT'nin tanısal doğruluğu %82.6 olarak bulunmuştur. Adenokarsinom tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80.3 ve %88.6; skuamöz hücreli kanser tanısında %83.3 ve %87; az diferansiye karsinom tanısında ise %85.7 ve %97.6 olarak saptanmıştır (4). Lam ve arkadaşları in vivo olarak OFG eşliğinde yaptıkları OKT işlemiyle bronş epitelindeki prekanseröz değişiklikleri gösterebilmişlerdir (6).

Sonuç olarak OKT ile doku biyopsine gerek duyulmadan akciğer kanseri tanısı konulabilir ve OKT ile bronş epitelindeki prekanseröz değişiklikler saptanabilir; ancak bu yön-

tem histopatolojik incelemenin yerini alamaz. Daha geniş serili randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Öneriler

- OKT akciğer kanserinin erken tanısında potansiyel bir tanı yöntemi olarak geliştirmiştir ve halen deneysel araştırmalar devam etmektedir.
- Duyarlılığı ve özgülüğü için geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Ülkemiz koşullarında bilimsel araştırma kapsamında kullanılması önerilir. Klinik uygulamada henüz yeri yoktur.

Otofloresan Görüntüleme

Otofloresan görüntüleme (OFG), normal ve anormal mukozanın farklı absorpsiyon özelliklerine bağlı olarak, yansıyan otofloresandaki spektral farklılıklara göre çalışır. Normal dokular, mor veya mavi ışık ile aydınlatıldığında displastik lezyonlara veya karsinoma in situ'ya göre daha yüksek floresan yoğunluğu gösterirler. Normal bronş mukozası, 442 nm dalga boyunda mavi ışık ile uyarıldığında yeşil renkli, displazi veya karsinoma in situ ise kırmızı/kahverengi floresan yayar. Displazi, karsinoma in situ ve mikroinvaziv kanserdeki daha düşük yeşil floresan nedenleri epitelyal kalınlaşma, tümör hiperemisi, artmış angiogenez ve florofor konsantrasyonunda azalmadır (7). OFG, rutin tanısal bronkoskopi sırasında lokal anestezi ve bilinçli sedasyon altında yapılır. Rutin bronkoskopik incelemeye yaklaşık 10 dakikalık süre ekler. Klinik kullanımda değişik floresan bronkoskopi sistemleri vardır. Bunlar, LIFE (Laser Induced Fluorescence Endoscopy) sistemi, D-Light sistemi, SAFE 1000 sistemi, SAFE 3000 sistemi, DAFE sistemi, AFI sistemi, Onko-LIFE (Xillix) sistemidir.

Endikasyonları arasında rezeksiyon uygulanan veya diğer tedavi yöntemleri ile tedavi edilen akciğer kanserinin takibi, şüpheli balgam sitolojisi, klinik veya radyolojik olarak akciğer kanseri şüphesi, mesleki maruziyet (radon, uranyum, asbest), > 40 yaş, > 30 paket/yıl sigara öyküsü olan KOAH olguları ve yüksek senkron tümör sıklığı nedeniyle, cerrahi uygulanacak tüm akciğer kanserli olgularda cerrahi öncesinde uygulanması sayılabilir.

Yapılan alışmalarda LIFE sistemi ile yapılan OFG'de bu grupta preinvaziv lezyon tanısının arttığı (8) ve beyaz ışık bronkoskopisine göre duyarlılığının yüksek olduğu gözlenmiştir (%68.8 vs. %21.9) (9). LIFE sistemi ile yapılan ve 1000'in üzerinde hastayı içeren bir meta-analizde sadece beyaz ışık bronkoskopisi kullanıldığında patoloji saptama oranı %40 iken, OFG ile bu oranın iki katına çıktığı saptanmıştır (10).

OFG alanında yapılmış birçok ışık kaynak sistemini içeren (12 LIFE, 3 SAFE 1000, 3 D-Light, 1 SAFE 3000, 1 PDS 2000 ve 1Onco-LIFE) toplam 21 çalışma ve 3266 olguyu içine alan meta-analizde, sadece beyaz ışık bronkoskopisine göre beyaz ışık ve OFG

kombinasyonunun rölatif duyarlılığı intraepitelyal neoplazi için anlamlı olarak yüksek saptanırken, invaziv kanser için bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (11). Ayrıca, beyaz ışık ve otofloresan bronkoskopi kombinasyonunun rölatif duyarlılığı anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Yazarlar, OFG'nin duyarlılığı anlamlı olarak artırmamasından dolayı, santral hava yolu lezyonu düşündürülen invaziv kanser şüphesinde, daha ucuz olması, daha kolay uygulanabilir olması ve birçok merkezde mevcut olması nedeniyle tek başına beyaz ışık bronkoskopisini önermişlerdir.

Ülkemizden Çetinkaya ve arkadaşları laringeal kanserli olgularda OFG ile senkron akciğer tümörünün varlığı araştırdıkları çalışmasında 19 olgudan aldıkları 27 adet biyopside; bir olguda invaziv skuamöz hücreli kanser, altı olguda ise prekanseröz değişiklikler saptamışlardır (12).

OFG yanlış negatif ve pozitif sonuçlar verebilir. Bir malign lezyonda negatif otofloresan görüntü, tümör büyüme karakteriyle açıklanabilir. Adenokarsinomlar ve küçük hücreli kanserler subepitelyal düzeyde büyürler. Işık kaynağı, bronşiyal duvara yeterince penetre olamayabileceğinden subepitelyal düzeydeki malign değişiklikler otofloresan ile saptanamayabilir.

Yapılan birçok çalışmada, floresan bronkoskopinin özgüllüğünün beyaz ışık bronkoskopisine göre düşük olduğu, dolayısıyla da yanlış pozitifliğe neden olabileceği saptanmıştır. Floresan bronkoskopide görülebilen yanlış pozitifliklerin nedenleri; preinvaziv lezyon ile bronşit gibi benign epitelyal lezyonların ayrımının zor olabilmesi, inflamasyon, granülasyon dokusu ve önceki biyopsi alanlarıdır (13).

Öneriler

- OFG ek bir maliyet getirdiğinden ve her bronkoskopi ünitesinde bulunmadığından sadece mevcudiyetinde kullanılması önerilmektedir. Bunun dışında bilimsel araştırma amaçlı kullanılabilir. Eğer üniteye bulunuyorsa şu durumlarda kullanılması önerilir:
 1. Balgam sitolojisinde şiddetli displazi, karsinoma in situ veya karsinom saptanan ancak radyolojisi normal olan olgularda öncelikle standart beyaz ışık bronkoskopisi ve eğer mevcutsa OFG kullanılması,
 2. Küratif endobronşiyal tedavi düşünülen karsinoma in situ'lu olgularda ve eğer mevcutsa, tedaviyi yönlendirmede OFG'nin düşünülmesi,
 3. Santral hava yollarında karsinoma in situ veya şiddetli displazisi olduğu bilinen olgularda, periyodik aralıklarla (üç-altı ay) öncelikle standart beyaz ışık bronkoskopisi önerilir. Mevcudiyetinde OFG de kullanılabilir.

Dar Bantlı Görüntüleme (DBG)

Dar bantlı görüntüleme trakeobronşiyal ağaçta mikrovasküler ağda görülen değislikleri inceleyen yeni bir sistemdir. Bu teknikte mikrodamar yapılarını gözlemek için, standart beyaz ışıklı bronksoskoplarda kullanılan geniş kırmızı- yeşil-mavi (RGB) filtre yerine, dar bantlı filtre kullanılmaktadır. DBG'de doku yüzeyini aydınlatmak için daha dar ve mavi ışığın daha yoğun olduğu dalga boyunu içeren filtreler kullanılır (14).

Dar bantlı görüntüleme, akciğer kanseri açısından yüksek riskli olgularda; trakeobronşiyal ağaçta malignite araştırmak, lezyonun yerini belirlemek, doku örnekleri sağlamak, ameliyat öncesi endobronşiyal tümör yayılımını belirlemek, ameliyat edilmiş akciğer kanseri hastalarını takip etmek, senkron kanser varlığını araştırmak amacı ile kullanılır (6,8-10). Dar bantlı görüntüleme ayrıca; nakil hastalarında bronşiyal anastomoz bölgelerinin mukozal damarlanmasını (doku yaralanmasını) değerlendirme olanağı da sağlamıştır (14-18).

Bu konudaki en değeli çalışmalardan biri Herth ve arkadaşlarının akciğer kanserinin erken yakalanmasında DBG'nin tek başına, beyaz ışıklı bronksoskop ve OFG ile karşılaştırıldığı çalışmadır. DBG'nin rölatif duyarlılığı beyaz ışıklı bronksoskop ile karşılaştırıldığında 3.0 saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuçtur. DBG OFG ile karşılaştırıldığında özgüllüğü yüksekken, duyarlılığında bir fark gözlenmemiştir. OFG ve DBG beraber kullanıldığında rölatif duyarlılık 4.0 saptanırken, tek başlarına kullanıldıklarında fark anlamlı saptanmamıştır. Başka bir deyişle DBG ve OFG ile birlikte kullanıldığında akciğer kanserinin erken tanısında bir üstünlüğü yoktur. Sonuç olarak DBG skuamöz displaziye saptamada OFG'ye göre avantajlı olabilir (19).

DBG'nin tümör sınırlarını belirlemedeki etkinliği de araştırma konusu olmuştur. DBG'nin tümör sınırlarını belirlemedeki duyarlılığı %85.6, özgüllüğü %95 saptanmıştır (20). DBG'de akciğer tümörlerindeki vasküler patern ve histolojik tip karşılaştırıldığında noktasal kan damarları anlamlı olarak adenokarsinomlu, tort oze kan damarları ve kan damarlarının aniden kesilmesi de anlamlı olarak skuamöz hücreli olgularda sık görülmüştür (21).

Ülkemizden Yaylı ve arkadaşlarının lokal-ileri ve metastatik akciğer kanseri olguların dahil edildiği çalışmalarında DBG'nin, beyaz ışıklı bronksoskopiye üstünlüğü gösterilememiştir. Bu sonuç lokal-ileri kanserli olgu profillerine, deneyim azlığına ve olgu sayısının düşüklüğüne bağlanmıştır (22).

 neri

DBG akciğer kanserinin erken tanısında; displazi, karsinoma in situ ve invaziv akciğer kanserini tanımada etkili, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Ancak rutin kullanımda henüz yerini almamıştır. Daha çok bilimsel araştırmalarda akciğer tümörlerinin neoadenokarsinoma mekanizmalarının anlaşılmasında; ek olarak KOAH ve astımdaki vasküler anormalliklerinin saptanmasında kullanılmaktadır. Akciğer transplantasyonlu olgularda da havayolu vaskülarizasyonunu izlemede yerini almıştır. Ülkemiz koşullarında bilimsel araştırma kapsamında kullanılması önerilir. Klinik uygulamada henüz yeri yoktur.

Konfokal Lazer Endomikroskopi

Konfokal lazer endomikroskopi (KFLE) , diğer adıyla alveoloskopi, bronkoskop içinden non-invasiv histolojik inceleme sağlamaktadır. 1mm çapında bir prob bronkoskop kanalından iletilerek dokudan “optik biyopsi” sağlar. Işık kaynağı olarak 488nm dalga boyunda lazer ışığından yararlanır. Canlı ve ex vivo örneklerde odak düzleminin üst ve altından gelen odak dışı ışığı azaltarak hücreyi ve hücre alt yapısını net ve yüksek çözünürlüklü olarak görüntüler. Bu teknoloji büyük hava yollarının bronş mukozasındaki premalign lezyonları saptama amacıyla geliştirilmiştir (23,24).

Hava yolları otofloresansının subepitelyal tabakadaki elastin liflerden kaynaklandığı ve mikroinvasiv ve invaziv hava yolu lezyonlarında da bu elastin liflerindeki değişikliklerin sebep olduğu ilk kez KFLE çalışmalarında gösterilmiştir (24). Aynı araştırmacılar KFLE ile sigara içen olgularda alveoler ve asiner elastin lif değişikliklerini ve alveoler makrofaj akümülyasyonunu görüntülemişlerdir (25). Bu nedenle bu yeni teknoloji ile ilgili çok az veri mevcutken, obstrüktif akciğer hastalıkları, sarkoidoz, idiyopatik interstisyel pnömoniler, pulmoner alveoler proteinozis, invaziv pulmoner aspergillozis ve mikroinvasiv malign lezyonların tanı ve tedavisinde yerini alması beklenmektedir (26-29).

Sorokina ve arkadaşlarının 18 adet lobektomi materyalinde KFLE yöntemiyle yaptıkları çalışmada adenokarsinom (n: 9), skuamöz hücreli karsinom (n: 6) ve küçük hücreli karsinom (n: 3) tiplerinde parankimal ve stromal yapılarda her birine özgü farklı görüntüler elde etmişlerdir. Sonuç olarak da ex vivo materyallerde KFLE'nin akciğer kanserini tanıyabildiğini ve tiplendirebildiğini savunmuşlardır (27).

Öneri

KLFE interstisyel akciğer hastalığı, akciğer enfeksiyonları (mantar, *Pneumocystis jirovecii*), akut hücresele allograft rejeksiyonu ve akciğer neoplazmları gibi birçok akciğer patolojisinde potansiyel bir tanı yöntemidir. Ancak klinik kullanımdaki yeri halen tartışmalıdır. Yukarıda sözü edilen her bir hastalık için ileri çalışmalara gerek vardır. Halen kullanımı deneysel araştırmalar ile sınırlıdır.

KAYNAKLAR

1. Tsuboi M, Hayashi A, Ikeda N, Honda H, et al. Optical coherence tomography in the diagnosis of bronchial lesions. *LungCancer* 2005; 49: 387–394.
2. Whiteman SC, Yang Y, Gey van Pittius D, Stephens M, et al. Optical coherence tomography: real-time imaging of bronchial airways microstructure and detection of inflammatory/ neoplastic morphologic changes. *Clin Cancer Res* 2006;12: 813–818.
3. Michel RG, Kinasewitz GT, Fung KM, Keddissi JI. Optical coherence tomography as an adjunct to flexible bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer: a pilot study. *Chest* 2010;138: 984–988.
4. Hariri LP, Mino-Kenudson M, Lanuti M, Miller AJ, et al. Diagnosing lung carcinomas with optical coherence tomography. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(2):193-201.

5. Hariri LP, Mino-Kenudson M, Applegate MB, Mark EJ, et al. Toward the guidance of transbronchial biopsy: identifying pulmonary nodules with optical coherence tomography. *Chest* 2013;144(4):1261-8.
6. Lam S, Standish B, Baldwin C, McWilliams A, et al. In vivo optical coherence tomography imaging of preinvasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res* 2008;14: 2006–2011.
7. Nguyen PT, Salvado O, Masters IB, Farah CS et al. Combining Autofluorescence and Narrow Band Imaging with Image Analysis in the Evaluation of Preneoplastic Lesions in the Bronchus and Larynx. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2010;17:109-16.
8. Shibuya K, Fujisawa T, Hoshino H, et al. Fluorescence bronchoscopy in the detection of preinvasive bronchial lesions in patients with sputum cytology suspicious or positive for malignancy. *Lung Cancer* 2001;32:19-25.
9. Hirsch FR, Prindville SA, Miller YE, Franklin WA et al. Fluorescence Versus White-Light Bronchoscopy for Detection of Preneoplastic Lesions: a Randomized Study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1385-91.
10. Lam S, MacAulay C, LeRiche JC, Palcic B. Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy. *Cancer* 2000;89:2469-73.
11. Sun J, Garfield DH, Lam B, Yan J et al. The Value of Autofluorescence Bronchoscopy Combined with White Light Bronchoscopy Compared with White Light Alone in the Diagnosis of Intraepithelial Neoplasia and Invasive Lung Cancer. A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 2011;6:1336-44.
12. Cetinkaya E, Veyseller B, Yildirim YS, Aksoy F, et al. Value of autofluorescence bronchoscopy in patients with laryngeal cancer. *J Laryngol Otol.* 2011;125(2):181-7.
13. Kennedy TC, McWilliams A, Edel E, et al. Bronchial Intraepithelial Neoplasia/Early Central Airways Lung Cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132:221-33.
14. Zaric B, Perin B. Use of narrow-band imaging bronchoscopy in detection of lung cancer. *Expert Rev Med Devices* 2010;7:395-406.
15. Franklin WA. Premalignant evolution of lung cancer: Gilles F Filley lecture. *Chest* 2004;125:90S-4S. 9.
16. Bojan Z, Branislav P, Aleksandra J, Goran S, et al. Influence of narrow band imaging (NBI) videobronchoscopy on the assessment of central lung cancer extension and therapeutic decision. *Cancer Invest* 2009;27:918-23. 10.
17. Zaric B, Becker HD, Perin B, Jovelic A, et al. Narrow band imaging videobronchoscopy improves assessment of lung cancer extension and influences therapeutic strategy. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:657-63.
18. Irani S, Thuer I, Seifert B, Speich R, et al. Endoscopic narrow-band imaging-quantitative assessment of airway vascularity after lung transplantation. *J Biomed Opt* 2009;14:014010.
19. Herth FJ, Eberhardt R, Anantham D, Gompelmann D, et al. Narrow-band imaging bronchoscopy increases the specificity of bronchoscopic early lung cancer detection. *J Thorac Oncol* 2009;4:1060-5.
20. Zaric B, Becker HD, Perin B, Jovelic A et al. Narrow band imaging videobronchoscopy improves assessment of lung cancer extension and influences therapeutic strategy. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:657-63.
21. Zaric B, Perin B, Stojic V, Carapic V et al. Relation between vascular patterns visualized by Narrow Band Imaging (NBI) videobronchoscopy and histological type of lung cancer. *Med Oncol* 2013;30:374.

22. Yaylı N, Dabak G, Levent E, Saygı A ve ark. Akciğer malignitesi tanısında bronkoskopik dar bantlı görüntüleme tekniği. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2012;20(4):812-819
23. Haas AR, Vachani A, Sterman DH. *Advances in diagnostic bronchoscopy. Am J Respir Crit Care Med* 2010; 1;182(5):589-97.
24. Thiberville L, Moreno-Swirc S, Vercauteren T, Peltier E, et al. *In vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy. Am J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 22–31.
25. Thiberville L, Salaun M, Lachkar S, Dominique S, et al. *Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. Eur Respir J* 2009;33:974–985.
26. Danilevskaya O, Averyanov A, Klimko N, Lesnyak V, et al. *The case of diagnostics of invasive pulmonary aspergillosis by in vivo probe-based confocal laser endomicroscopy of central and distal airways. Med Mycol Case Rep* 2014; 24;5:35-9.
27. Sorokina A, Danilevskaya O, Averyanov A, Zabozaev F, et al. *Comparative study of ex vivo probe-based confocal laser endomicroscopy and light microscopy in lung cancer diagnostics. Respirology* 2014;19(6):907-13.
28. Danilevskaya O, Averyanov A, Lesnyak V, Chernyaev A, et al. *Confocal laser endomicroscopy for diagnosis and monitoring of pulmonary alveolar proteinosis. J Bronchology Interv Pulmonol* 2015;22(1):33-40.
29. Yserbyt J, Dooms C, Ninane V, Decramer M, et al. *Perspectives using probe-based confocal laser endomicroscopy of the respiratory tract. Swiss Med Wkly* 2013;143:w13764.