

SENKRON KANSER ARAŞTIRMASINDA OTOFLORESAN BRONKOSKOPİNİN YERİ

Erdoğan KUNTER*, Ahmet İLVAN*, Murat APAYDIN*, Erkan BOZKANAT*, Turgut İŞİTMANGİL**, Zafer KARTALOĞLU*, Oğuzhan OKUTAN*

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi

** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Servisi

ÖZET

Akciğer kanserinin teşhis ve tedavisinde elde edilen olumlu gelişmelere rağmen hastalığın prognozunda istenilen iyileşme sağlanamamıştır. Bunun nedenleri arasında tanı koymada gecikmeler ve tedavi planlaması sırasında gözden kaçan senkron kanserler sayılabilir. Otofloresan bronkoskopi (OFB), akciğer kanserinde erken tanı, evreleme ve cerrahi sınır tespiti gibi konularda son yıllarda kullanıma giren umut veren bir yöntemdir. Biz bu çalışmada OFB'nin akciğer kanserinde senkron kanser araştırmasındaki yerini göstermeyi amaçladık. Çalışmaya 29-78 (59.8±10.5 yıl) yaşlarında 35 (30 erkek, 5 kadın) olgu alındı. Hastalardan 24'ü akciğer kanseri şüphesi ile araştırılan, 11'i ise daha önce akciğerin primer veya metastatik kanseri nedeniyle opere edilmiş ve nüks veya rezidü kanser yönünden araştırılan olgulardı. Hastalara aynı seansda ve ardışık olarak, konvansiyonel bronkoskopi (KB) ve OFB uygulandı. Her iki yöntemle malign veya premalign olduğundan şüphelenilen yerler saptanarak biyopsi alındı. Çalışmada yer alan hastalardan sekizinde (%22) primer kanserin veya lezyonun dışında bir başka premalign veya malign lezyon, 4 hastada ise (%11) en az bir tane daha senkron kanser olduğu görüldü. Senkron kanser tespitinde KB ve OFB'nin tanısallık doğrulukları karşılaştırıldığında sırasıyla; sensitivite %19, %94; spesifite %52, %44; pozitif prediktivite %13, %25; negatif prediktivite %73, %97; toplam doğruluk oranı %39, %52; olarak bulundu. Sonuç olarak akciğer kanseri olgularında senkron kanser araştırmasının mutlaka yapılması gerektiği ve OFB'nin premalign lezyon ve senkron kanser tespitinde KB'den daha duyarlı bir yöntem olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: otofloresan bronkoskopi, senkron kanser, akciğer kanseri

(Solunum 2003;5:59-67)

SUMMARY

The Role of Autofluorescence Bronchoscopy in the Investigation of Synchronous Cancer

Diagnostic and therapeutic developments have been achieved in lung cancer without a satisfactory improvement in its prognosis. Delays in diagnosis and overlooked synchronous cancers while deciding on a treatment protocol are some of the reasons causing this outcome. Autofluorescence bronchoscopy (AFB) is a promising procedure introduced recently as adjunct in early diagnosis, staging and surgical margin determination of lung cancer. In this study we aimed to show the role of AFB in detecting synchronous cancer in cases with lung cancer. 35 patients (30 male, 5 female), ages between 29-78 (mean: 59.8±10.5) were enrolled in the study. Of 35 patients, 24 were being investigated for possible lung cancer. 11 patients had thoracic surgery for primary or metastatic lung cancer and were being evaluated for recurrent or residual cancer. Conventional bronchoscopy (CB) and AFB were performed successively at the same session. Areas suspected to be malignant or premalignant were determined using both methods and biopsies were obtained. In 8 of the patients (22%) malignant or premalignant lesions other than the primary cancer or lesion and in 4 (11%) at least one synchronous cancer was detected. The diagnostic accuracy rates for the detection of synchronous cancer using CB and AFB were as follows respectively: sensitivity 19%, 94%; specificity 52%, 44%; positive predictivity 13%,

Yazışma adresi: Yard.Doç.Dr. Erdoğan KUNTER, GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Servisi 81020, Üsküdar – İSTANBUL
Tel: (0216) 325 72 50 / Fax: (0216) 325 72 57
E-mail: erkunter@hotmail.com

25%; negative predictivity 73%,97% and overall accuracy 39%,52%. In conclusion, we think that investigation for synchronous cancer must be performed in patients evaluated for lung cancer and AFB is a more sensitive method than CB in detecting premalignant lesions and synchronous cancer.

Key words: autofluorescence bronchoscopy, synchronous cancer, lung cancer

(Solunum 2003;5:59-67)

GİRİŞ

Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %7-14 kadarında eş zamanlı olarak birden fazla kanser (senkron kanser) geliştiği bildirilmiştir⁽¹⁻³⁾. Ayrıca, cerrahi olarak başarılı şekilde tedavi edilmiş primer akciğer kanseri olgularının her yıl %1-5 kadarında ikinci primer olarak yeniden akciğer kanseri geliştiği görülmektedir⁽⁴⁻⁶⁾. Bu ikinci primer kanserlerin, en azından bir kısmının, birinci hastalığın incelenmesi sırasında gözden kaçan senkron ve radyolojik olarak izlenemeyen "occult" kanserler olması ihtimali çok yüksektir. Gerçekten de yapılan çalışmalarda operasyon kararı alınan akciğer kanseri olgularının %10-20 kadarında normal bronkoskopi ile tespit edilemeyen premalign (displazik) veya erken dönem malign lezyonlar bulunduğu bildirilmiştir^(7,8). Tedavi planlarının, saptanan birinci lezyona yönelik olması nedeniyle senkron kanser farkedilmeden ilerlemekte ve prognoz kötü olmaktadır. Bu gibi olgular yakın takip edilmelerine rağmen ikinci kanser tespit edildiğinde ancak %50 kadarında küratif cerrahi uygulanabilmektedir⁽⁹⁾. Senkron kanserlerin erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesinin özellikle erken evre hastalığın prognozu üzerine çok olumlu etkilerinin olacağı açıktır.

Son yıllarda akciğer kanserinde erken evre olguların sayısında giderek artış olduğu gözlenmektedir. Bunun en önemli nedeni konvansiyonel yöntemlerin daha yaygın olarak kullanılması ve balgamın sitolojik tetkiki, bilgisayarlı tomografi ve bronkoskopi gibi yöntemlerin şüpheli olgularda rutin kullanım imkanlarının artmasıdır. Dolayısıyla erken evre akciğer kanserlerinin tedavisi ile ilgili kavramlarda da büyük gelişmeler sağlanmıştır. Erken evre kanser cerrahisi, fotodinamik terapi, brakiterapi ve gen tedavisi bu yeni yöntemler arasında sayılabilir. Akciğer kanserinin erken dönemde teşhisinde son zamanlarda kullanıma giren bir yöntem de otofloresan bronkoskopi'dir (OFB). 1920'li yılların sonlarında belli bir dalga boyundaki ışığa maruz bırakıldığında farklı dokuların farklı renklerde ışığı geri yansıttığı (floresans) ve aynı

dokuda yapısal bir patoloji söz konusu olduğunda meydana gelen floresansın da değiştiği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Son yıllarda geliştirilen otofloresan bronkoskopinin temel prensibi bu gerçeğe dayanmaktadır. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda beyaz ışığın kullanıldığı konvansiyonel bronkoskopiye (KB) göre OFB ile premalign ve erken dönem malign lezyonların anlamlı şekilde daha kolay tespit edilebildiği ve saptanan şüpheli sahalarda doğru biyopsi yerinin seçilmesinde de yararlı olduğu gösterilmiştir^(11,12). Biz bu çalışmada otofloresan bronkoskopinin senkron kanser araştırmasındaki yerini göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Mayıs 2001-Mart 2002 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Servisine başvurmuş olup, akciğer kanseri şüphesi ile araştırılan 24 olgu ve daha önce akciğerin primer veya metastatik kanseri tanısıyla cerrahi tedavi uygulanıp nüks veya rezidü kanser araştırılan 11 olgu olmak üzere, toplam 35 olgu, başvuru sırasıyla ve randomize olarak alınmıştır. Bütün hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onayları alınmıştır.

Çalışmanın amacı OFB'nin cerrahi sınır tespitindeki yerini göstermek olmadığından ve lokal mukozal veya submukozal invazyon ile senkron kanseri birbirinden ayırmak pratikte mümkün olmadığından, KB ile lümen içinde kitlesel lezyon izlenen olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bronkoskopi işlemleri OFB ve KB konusunda eğitilmiş ve tecrübeli bir bronkoskopi ekibi tarafından yapılmıştır. Bronkoskopi işlemi öncesinde 0.5mg atropin sulfat ve 5mg diazepam ile premedikasyon yapılmış, lokal anestezi amacıyla önce nebulizatör ile (Pharmoneb nebulizator, Mefar Inc., Borozzone, Italy) 5cc nebulize lidokain (%10'luk) solutulmuş, daha sonra yeterli anestezi elde edilene kadar (birkaç puf) manuel olarak %10'luk lidokain solüsyonu pulvarizatör yoluyla tatbik edilmiştir. İşlemler

sırasında gerektiğince bronkoskopun çalışma kanalından supplemental lidokain verilmiştir. Bronkoskopik inceleme için bütün hastalarda oral yol kullanılmıştır. Endoskopik tetkik süresince nazal kanül ile oksijen verilmiş (2 L/dakika) ve hemoglobin oksijen saturasyonu ve kalp ritmi transdermal olarak moniterize edilmiştir (Palco 340 pulse oximeter, Palco Labs Inc., Santa Cruz, CA, USA). Bronkoskopi tetkikine önce beyaz ışık ile trakea ve tüm bronş ağacının dikkatli şekilde incelenmesiyle başlanmış, daha sonra bronkoskop trakea seviyesine geri çekilerek otofloresan moduna geçilmiş ve bronş ağacı bir kez daha bu şekilde incelenmiştir (PENTAX SAFE-1000, Asahi Optical Co. Ltd., Tokyo, Japan). Her iki uygulama esnasında da premalign veya malign olabileceğinden şüphe edilen yerler not alınmıştır. Son olarak, sırayla distalden başlayarak yukarıya doğru bütün şüpheli görülen yerlerden biyopsiler alınmış, formalin içinde tespit edildikten sonra numaralandırılıp etiketlenerek patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Beyaz ışık bronkoskopisi sırasında aşırı kızarıklık, mukozanın kalınlaşması ya da düzensizliği, noduler veya polipoid değişiklikler anormal kabul edilmiştir. Otofloresan tetkik sırasında anatomik çizgilerle uyumsuz ve düzensiz floresans defekti gösteren karanlık sahalar anormal (OFB pozitif) kabul edilmiştir⁽¹³⁻¹⁵⁾. Yanlış değerlendirmeleri önlemek amacıyla frajil, hemorajik sahalar ve mukus sekresyonunun yoğun olduğu yerler lavaj ile temizlendikten sonra tekrar değerlendirilmiştir. Ayrıca tanısız doğruluk hesaplamalarında doğru negatiflik ve yanlış negatiflik oranlarını saptamak amacıyla hem KB hem de OFB ile normal olarak değerlendirilen sahalardan (ana karina veya burası şüphe taşıyorsa lezyon bulunmayan sağ ya da sol akciğerin C1 karinasından) biyopsiler alınmıştır. Eğer bronkoskopi yöntemlerinden birinde saptanan anormallik diğeriyle saptanamamışsa bu durum saptayamayan yöntem için yanlış negatif kabul edilmiştir. Patoloji laboratuvarından yetersiz ya da uygunsuz olduğu bildirilen biyopsi sonuçları değerlendirmeye alınmamıştır.

İstatistik

OFB ve KB'nin bronş ağacının bronkoskopi ile gözlenebilen proksimal kısmındaki herhangi bir dejeneratif değişikliği, premalign (displazik) veya malign lezyonu tespit edebilme bakımından değerini göstermek amacıyla sensitivite, spesifite, pozitif prediktivite, negatif prediktivite ve toplam doğruluk oranları hesaplanmıştır⁽¹⁶⁾.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 35 olgunun 30'u erkek, 5'i kadın olup, yaşları 29 ile 78 arasında değişmekteydi (59.8±10.5). Kadın olguların biri hariç diğerleri sigara kullanmazken, erkek olguların 4'ü sigara içmiyor, 26'sı içiyordu. Olguların 11 tanesi daha önce malignite tanısı konarak opere edilmiş olup nüks veya rezidü kanser yönünden araştırılıyordu. Bunlardan 7'si yassı hücreli kanser, 2'si adeno kanser, 1'i miksoid tip liposarkomun akciğer metastazı ve 1 tanesi de renal hücreli kanserin akciğer metastazı tanısıyla opere edilmişlerdi. Çalışma grubunu oluşturan diğer 24 olgu ise radyolojik görünüm, klinik bulgular veya sitolojik tetkik bulguları nedeniyle akciğer kanseri yönünden araştırılıyordu. Senkron kanser araştırmasından bağımsız olarak primer lezyonlar değerlendirildiğinde bu gruptaki olguların 13'tanesi yassı hücreli kanser, 3 tanesi küçük hücreli kanser, 3 tanesi adeno kanser, 3 tanesi küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve 1 olgu pnömoni (ancak OFB ile primer lezyondan farklı bir sahada malignite saptandı) tanısı almışlardı. Bir olgu ise radyolojik bir lezyon bulunmamakla birlikte, balgamın sitolojik tetkikinde birçok kez displazi tespit edilmesi nedeniyle incelenmekteydi. Daha önce belirtildiği gibi bu olguların hiçbirinde bronkoskopik olarak izlenebilen endobronşiyal kitlesel lezyon mevcut değildi.

Yapılan bronkoskopik inceleme sonucu KB ile 35, OFB ile 60 saha anormal olarak değerlendirilmiş ve buralardan biyopsiler alınmıştır. Tablo I'de OFB ve KB ile anormallik düşünülen yerlerden alınan biyopsilerin histopatolojik tanıları verilmiştir. KB yöntemiyle tespit edilen 2 malign lezyon aynı zamanda OFB ile de tespit edilirken, OFB ile gözlenen diğer malign lezyonları KB ile tespit etmek mümkün olmamıştır. Aynı şekilde OFB ile saptanan 7 displazik lezyonun hiçbiri KB ile belirlenememiş, fakat KB ile saptanan 1 displazik lezyon ise OFB ile normal olarak değerlendirilmiştir. Diğer taraftan tespit edilen toplam 14 enflamatuar değişikliğin sadece 2 tanesi her iki yöntemle de anormal bulunan sahalardan elde edilmiştir. OFB yöntemiyle saptanan 1 metaplazik ve 2 hiperplazik lezyon dışındaki diğer histopatolojik anormallikler iki yöntemle de tespit edilebilmiştir. Bu arada, 35 hastadan rastgele alınan (her iki bronkoskopi yöntemiyle de normal olarak değerlendirilen) kontrol biyopsilerinden sadece 2 biyopsi örneği histopatolojik olarak anormal bulunmuştur (1 metaplazi ve 1 enflamatuar değişiklik). Tablo I'de görüldüğü gibi OFB ile

anormal bulunan yerlerin histopatolojik olarak da anormal bulunma oranı (%52) KB'ye göre (%34) daha yüksektir. Aynı şekilde premalign ve malign lezyonlar OFB ile daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Tablo I: Bronkoskopi ile anormal olarak değerlendirilen sahalardan alınan biyopsilerin histopatolojik tanıları.

Bronkoskopik Yöntem	Tanısal Doğruluk	Biyopsi Sayısı	Histopatoloji
Otofloresan Bronkoskopi	Gerçek Pozitif	31 (%52)	1 in-situ yassı hücreli kanser 4 yassı hücreli kanser 1 küçük hücreli kanser 2 küçük hücreli dışı kanser 7 displazi 2 hiperplazi 9 enflamatuvar değişiklik 1 submukozal granülasyon
	Yalancı Pozitif	29 (%48)	Normal mukoza
Konvansiyonel Bronkoskopi	Gerçek Pozitif	12(%34)	1 küçük hücreli kanser 1 yassı hücreli kanser 1 displazi 3 metaplazi 5 enflamatuvar değişiklik 1 submukozal granülasyon
	Yalancı Pozitif	23 (%66)	Normal mukoza

KB ve OFB'nin herhangi bir histopatolojik anormalliğin ve malign veya premalign lezyonun tespit edilmesindeki tanısal doğruluğu ile ilgili değerler tablo II'de verilmiştir. Görüldüğü gibi OFB'nin bronş ağacındaki herhangi bir anormalliği tespit etmedeki sensitivitesi ve pozitif prediktivitesi KB'ye göre yüksektir, ancak her iki yöntem de oldukça düşük spesifiteye sahiptir. Toplam doğruluk oranı değerlendirmesinde OFB daha üstün görünmektedir. Tanısal doğruluk testleri sadece premalign ve malign lezyonlar için yapıldığında OFB'nin sensitivitesi, pozitif prediktivitesi ve negatif prediktivitesi KB'ye göre çok daha belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu durumda her iki yöntemin de spesifitesi düşük olmakla beraber OFB daha düşük spesifiteye, fakat daha yüksek toplam doğruluk oranına sahip bulunmuştur.

Tablo II: Konvansiyonel bronkoskopi (KB) ve otofloresan bronkoskopinin (OFB) patolojik lezyonların tespit edilmesindeki tanısal doğruluk oranları*

	Normal Dışı Biyopsi Materyali		Malign veya Premalign Lezyon	
	KB	OFB	KB	OFB
Sensitivite	32	83	19	94
Spesifite	60	55	52	44
Pozitif Prediktivite	34	52	13	25
Negatif Prediktivite	94	94	73	97
Toplam doğruluk oranı	49	65	39	52

(*): % değer olarak verilmiştir

OFB ve KB ile tespit edilen senkron kanser ve premalign lezyonlar Tablo III'de gösterilmiştir. Bronkoskopi esnasında anormallik tespit edilen noktalar, standart harflendirme ve numaralandırma sistemiyle tanımlanmıştır^(17,18). Tablo'da görülen bir numaralı hastada, balgamın sitolojik tetkikinde birkaç kez displazi tespit edilmiş, fakat radyolojik lezyon izlenmemiştir. Bu hastanın endoskopik incelemesi KB ile normal bulunmasına rağmen OFB ile sağ üst lob girişinde displazi saptanmıştır. Çalışmaya alınan 35 olgudan 8'inde (%22) primer kanserin veya lezyonun dışında histolojik olarak doğrulanmış bir başka premalign veya malign lezyon daha tespit edilmiştir. Bu lezyonların hepsi OFB ile pozitif bulunmuş, sadece iki malign lezyon aynı zamanda KB ile de anormal olarak tanımlanmıştır. KB ile anormal bulunup OFB ile saptanamayan hiçbir malign lezyon görülmemiş, ancak 1 displazik lezyon sadece KB ile tespit edilebilmiştir. Bir diğer dikkati çeken bulgu ise, bir hasta hariç (6 numaralı hasta) malign lezyon tespit edilen bütün hastalarda mutlaka ikinci veya üçüncü bir malign veya premalign lezyonun tespit edilmiş olmasıdır. Tespit edilen 8 malign lezyondan 4'ü yassı hücreli kanser, 2'si küçük hücreli dışı kanser, 1'i küçük hücreli kanser ve 1'i ise in-situ yassı hücreli kanser olarak raporlanmıştır. Malign lezyonların hepsi 5 hastada toplanmıştır. Bu hastalardan bir tanesi pnömoni + plörezi teşhisiyle yatırılıp genel durumu ve ileri yaşı nedeniyle obstrüktif pnömoni düşünülen bir olguydu ve pnömoni sol alt lob'da olmasına rağmen malign lezyon sağ üst lob'da saptanmıştı. Bu nedenle senkron kanser olarak değil, tesadüfen yakalanmış bir primer kanser olarak değerlendirildi. Sonuç olarak çalışma grubumuzdaki hastalarda senkron malign lezyon oranı % 11 (4 hasta) olarak bulunmuştur.

Tablo III: Otofloresan ve konvansiyonel bronkoskopi ile senkron kanser veya displazi saptanan olgular toplu halde

Olgu No				KB			OFB		
	Radyolojik Lokalizasyon	Tanı	Tanı Yöntemi	Lezyonun Yeri	Tanı	Tanı Yöntemi	Lezyonun Yeri	Tanı	Tanı Yöntemi
1	Lezyon yok	Displazi	Balgam	---	---	---	Sağ üst lob girişi	D	Biyopsi
2	Sol alt lob	Pnömoni+ plörezi	Tedaviye cevap	Sağ B3 Sol B6	KHK D	Biyopsi Biyopsi	Sağ B3 Sol C1	KHK D	Biyopsi Biyopsi
3	Sağ üst lob	Liposarkom	Lobektomi	---	---	---	Ana karina	D	Biyopsi
4	Sağ alt lob	YHK	TTİA	---	---	---	Sağ B1-2 Sol C2	D D	Biyopsi Biyopsi
5	Sol üst lob	Kitle	Radyoloji	---	YHK	Bronş lavajı	Ana karina Sol C1 Sağ C2	YHK YHK D	Biyopsi Biyopsi Biyopsi
6	Sol üst lob	Kitle	Radyoloji	---	YHK	Bronş lavajı	Sol B1-2	İSYHK	Biyopsi
7	Sağ alt lob	KHDK	TTİA	---	KHDK	Bronş lavajı	Sağ C1 Sağ B3	KHDK KHDK	Biyopsi Biyopsi
8	Sağ alt lob	Kitle	Radyoloji	Sağ B10	YHK	Biyopsi	Sağ B9 Sağ B10 Sağ C1	YHK YHK D	Biyopsi Biyopsi Biyopsi

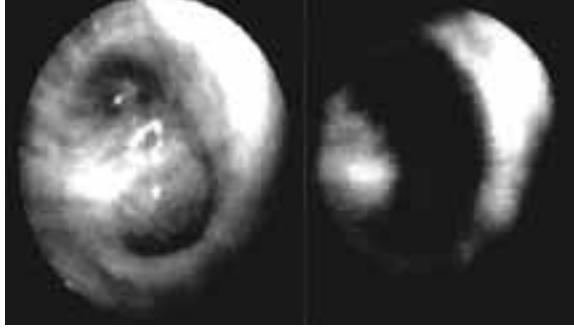
YHK: yassı hücreli kanser; **AK:** adeno kanser; **KHK:** küçük hücreli kanser; **KHDK:** küçük hücreli dışı kanser; **İSYHK:** in-situ yassı hücreli kanser; **TTİA:** trans torasik ince iğne aspirasyonu; **D:** displazi.

TARTIŞMA

Spesifik bir dalga boyundaki ışıkla uyarıldığında bütün dokular, özellikle deri ve mukozalar hafif ve çıplak gözle farkedilmesi çok güç bir floresans oluşturmakta ve buna otofloresans denmektedir. Bu özelliğin akciğer kanserlerinin erken tanısında kullanılması ile ilgili çalışmalar ise 1980'li yılların sonları ve 1990'lı yılların başlarında yoğunlaşmıştır⁽¹⁹⁻²¹⁾. Bu amaçla başlıca iki endoskopik yöntem kullanılmaktadır. Birinci yöntemde (fotodinamik yöntem) bronkoskopi öncesinde fotosensitize edici bir ajan uygulanmakta ve dokularda biriken bu maddenin belli dalga boyundaki ışıkla uyarılması sonucu ortaya çıkan floresans değerlendirilmektedir. Bu yöntemle

oldukça güçlü floresans sağlanmakta ve kolayca görüntülenebilmektedir. Ancak fotosensitize edici ajan uygulanan hastaların bu madde emniyetli bir düzeye metabolize edilinceye kadar karanlıkta bekletilmeleri gerekmekte, ayrıca ilaç dokuların doğal floresansı ile etkileşime girebilmektedir. Bizim de çalışmamızda kullanmış olduğumuz ikinci yöntemde ise dokularda doğal olarak meydana gelen floresans bilgisayar tarafından kuvvetlendirilerek işlenmekte ve artefaktlar filtre edildikten sonra görüntü monitöre verilmektedir. Bu yöntemin en önemli avantajları, fotosensitize edici ajan kullanılmadığı için yan etkilerin az olması ve daha düşük maliyetli olmasıdır^(13,22). Hangi yöntem kullanılırsa kullansın, floresansın azalması ya da kaybolması (karanlık saha) patolojik kabul

edilmektedir. Olgularımız arasında tespit etmiş olduğumuz bir in-situ yassı hücreli kanserin OFB ve KB ile elde edilen görüntüleri Resim 1'de verilmiştir.



Resim 1: İn-situ yassı hücreli kanserin konvansiyonel bronkoskopi (solda) ve otofloresan bronkoskopi (sağda) ile elde edilen görüntüleri.

Moleküler biyolojide elde edilen son bilgiler karsinogenezis'de çok basamaklı ve ilerleyici bir mekanizmanın rol oynadığını göstermektedir⁽²³⁾. Sigara içiminin ya da maruz kalınan toksik maddenin yoğunluğuna bağlı olarak bronş mukozasında hiperplazi, stratifikasyonun artması, skuamöz metaplazi ve in-situ kanser gelişmesi gibi değişikliklerin izlendiği ve bu değişikliklerin dozla ilişkili olarak arttığı çok uzun zamandır bilinmektedir^(24,25). Frost ve arkadaşları⁽²⁶⁾ balgamlarında ağır displazik değişiklikler saptanan kişilerin % 43'ünde, orta derecede displazi saptananların ise % 11 kadarında 10 yıl içerisinde akciğer kanseri geliştiğini göstermişlerdir. Akciğer kanseri tanısı alan hastalara topluca bakıldığında 5 yıllık sağ kalım oranının %15'in altında olduğu, ama akciğer kanserinin preinvaziv endobronşiyal dönemde yakalanarak tedavi edilmesi halinde bu oranın %80'den fazla olduğu bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Bu bilgiler akciğer kanserinin mümkün oldukça erken, hatta premalign dönemde tanınması için yapılan çalışmaları haklı kılmaktadır.

Literatürde, KB ile saptanamayan birçok malign ve premalign lezyonun OFB ile tespit edilebildiği hakkında bilgiler giderek artmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada radyolojik olarak saptanamayan, fakat trakeobronşiyal sekresyonların incelenmesi ile ortaya konan kanser olgularının %70'inde otofloresan bronkoskopi ile yapılan inceleme sonucu hastalığın beyaz ışık bronkoskopisi ile saptanandan daha yaygın olduğu görülmüştür⁽²⁸⁾.

Diğer taraftan OFB akciğer kanseri gelişmesi ihtimali yüksek olan kişilerde tarama yöntemi olarak da kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır^(11,14,15,29). Ancak bütün risk gruplarına otofloresan bronkoskopi ile tarama yapılması pratik olarak mümkün değildir. Akciğer kanseri tanısı konmuş bir hastanın risk oluşturan faktör ne olursa olsun (genetik yatkınlık, tütün kullanımı, kanserojen maddelere maruziyet v.s.) doğal olarak yüksek risk grubuna dahil olduğu düşünülebilir. Bu nedenle OFB'nin bu hastalarda senkron kanserlerin tespit edilmesinde daha yararlı olacağını ve tedavi planlarının daha doğru yapılarak hastalığın prognozuna olumlu katkı sağlayacağını düşünerek bu çalışmayı planladık. Gerçekten de, Lam ve arkadaşları⁽³⁰⁾ akciğer kanseri tanısı veya şüphesi ile araştırılan hastaların %15'inde, daha önce tanı konarak opere edilmiş hastaların ise %24'ünde KB ile tespit edilemeyen birden fazla premalign veya senkron malign lezyon olduğunu göstermişlerdir. Benzer bir çalışmada da küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısıyla opere edilen ve postoperatif takiplerde nüks veya rezidü düşündürecek hiçbir bulgu saptanmayan hastalar, OFB ile araştırıldığında %6-12 kadarında in-situ veya erken dönem invaziv kanser tespit edilmiştir^(31,32). OFB'nin senkron kanser araştırmasındaki yerini göstermek amacıyla yapılan bir çalışmada 72 hastadan 10 tanesinde (%13.8) displazik lezyonlar, 3 tanesinde (%4.3) ise senkron kanser tespit edilmiştir⁽³³⁾. Pierard ve arkadaşları⁽³⁴⁾ da, küratif amaçlı ameliyat kararı alınan 43 hastanın preoperatif dönemde OFB ile incelenmesi sonucu 4 hastada (%9.3) senkron kanser tespit etmişlerdir. Yakın zamanda tamamlanan bir başka çalışmada, radyolojik bir bulgu olmaksızın balgamda malign hücreler saptanan hastaların OFB ile tetkiki sonucu 50 hastadan 21'inde kanser veya displazi şeklinde multisentrik senkron lezyonlar tespit edilmiştir⁽²⁹⁾.

Bizim bulgularımız da literatür ile uyumludur. Daha önce opere olmuş, nüks ve rezidü kanser yönünden araştırılan 11 hastamızda malign lezyon tespit etmedik, fakat daha önce miksoid tip liposarkom metastazı tanısıyla sağ üst lobektomi yapılmış bir hastada OFB ile ana karinada ağır displazi saptadık. Çalışmada yer alan 35 hastadan 4'ünde (%11) primer kanserin yanı sıra en az bir tane daha senkron kanser olduğu görüldü. Ayrıca bir olguda radyolojik olarak izlenen lezyonla ilgisi olmayan bir primer kanser odağı tespit edildi. Bu bulgular OFB uygulamalarının tanı koyma ve tedavi planlama aşamalarında önemli bir eksikliğin giderilmesine

katkı sağlayacağını göstermektedir. Premalign lezyonların zaman içindeki değişimlerinden ve prognostik öneminden yukarıda söz etmiştik. Çalışmamızda elde ettiğimiz bir önemli sonuç da OFB ile çok sayıda premalign lezyonun lokalize edilebilmesidir. KB ile sadece 1 premalign lezyon tespit edilebilirken, OFB ile 7 lezyon saptanmıştır (tablo III). Dolayısıyla OFB'nin, gerçek bir malign lezyon tespit edilmese bile gelecekte malignite gelişme ihtimali oldukça yüksek bir grubun tanımlanması ve takibinde yararlı olacağı görülmektedir.

OFB'nin malign ve premalign lezyonların saptanmasındaki tanısal doğruluk oranları çalışma protokolüne ve çalışmanın yapıldığı popülasyonun özelliğine göre değişiklikler göstermektedir. Lam ve arkadaşları⁽²¹⁾ 53 hasta ile yaptıkları bir çalışmada displazi ve in-situ kanserlerin tanısında KB ile OFB'nin aynı spesifiteye (%94) sahip olduğunu, fakat OFB'nin sensitivitesinin (%72.5) KB'den (%48.4) belirgin şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada preinvasiv lezyonların erken tanısında OFB ile KB karşılaştırılmış ve tanısal doğruluk oranları sensitivite %89, %78; spesifite %61, %88; pozitif prediktivite %14, %32; negatif prediktivite %99, %98; olarak bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Hirsch ve arkadaşları⁽³⁵⁾ ise preneoplastik lezyonların tanısında OFB'nin sensitivitesinin KB'den daha yüksek (%68.8 ve %21.9) spesifitesinin ise daha düşük (%69.6 ve %78.3) olduğunu bildirmişlerdir. Bu şekilde karşılaştırmaların yapıldığı birçok makale bulunmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir derleme yazısında bugüne kadar otofloresan bronkoskopi ile yapılan çalışmalar topluca gözden geçirilmiş ve genel olarak erken dönem kanserlerin teşhisinde, senkron kanser araştırmalarında ve cerrahi sınır tespitinde OFB'nin KB'den daha yüksek sensitiviteye, fakat daha düşük spesifiteye sahip olduğu sonucuna varılmıştır⁽³⁶⁾. KB ile değerlendirirken her iki akciğerde birçok yerde normalden daha kızarıklık, düzensiz veya kaba görünüşlü sahalara görülebilmektedir. Bunlardan hangilerinin anormal kabul edilerek biyopsi alınacağına karar vermek her zaman kolay değildir. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı ya da kronik sigara içimi söz konusu olduğunda eşlik eden yaygın kronik değişiklikler ve frajil mukoza nedeniyle premalign lezyonların ve erken dönem kanserlerin (özellikle in-situ kanserinin) KB ile tespit edilmesi çok güç olmaktadır. OFB bu gibi şüpheli durumlarda karar vermeyi kolaylaştırırken, aynı

zamanda KB ile tespit edilemeyen başka şüpheli alanların da belirlenmesini sağlayabilecek bir yöntem gibi görünmektedir. Gerek bizim çalışmamızda gerekse başka çalışmalarda OFB, çok yüksek bir sensitivite sergilerken spesifite gibi diğer tanısal değer kriterlerinin düşük bulunması, yalancı pozitiflik oranlarının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Bizim tecrübemize ve daha önceki çalışmalardan edinilen bilgilere göre yalancı pozitifliğe yol açan başlıca durumlar; anatomik gölgeler, harekete bağlı yansıma değişiklikleri, mukus tabakasının yoğunluğu, tetkik mesafesi, benign pigmentasyon, sekel lezyonlar, hemoraji ve hatalı biyopsi tekniği olarak özetlenebilir^(13,14,15,21). Ancak akciğer kanserinin genel olarak sahip olduğu kötü prognosis, tanı ve evrelemede gecikmelere neden olabilen çeşitli faktörler göz önünde bulundurulduğunda, OFB yönteminin sahip olduğu en önemli üstünlüğün yüksek sensitivitesi olduğu söylenebilir. Çünkü, yalancı pozitiflik hastalığın tanınması, evrelenmesi ve tedavisinde yalancı negatiflik gibi ciddi olumsuzluklara yol açmamaktadır. Yapılan bir çalışmada beyaz ışık bronkoskopisi ile elde edilen yalancı negatiflikler nedeniyle, erken evre kanserin lokalize edilmesinde ortalama 29.2 ay kadar bir gecikme olduğu gösterilmiştir⁽³⁷⁾.

Sonuç olarak; akciğer kanseri olgularında senkron kanser araştırmasının mutlaka yapılması gerektiği ve OFB'nin, KB ile gözlenemeyen premalign ve malign lezyonların tespit edilmesinde daha duyarlı bir yöntem olduğu kanaatine varılmıştır. Ayrıca, senkron kanser araştırmasının akciğer kanserine yaklaşım algoritmalarını etkileyecek bir kavram olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Martini N, Melamed MR. Occult carcinomas of the lung. *Ann Thorac Surg* 1980;30:215-223.
2. Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, ve ark. Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:453-466.
3. Usuda K, Saito Y, Nagamoto N, ve ark. Relation between bronchoscopic findings and tumor size of roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1098-1103.
4. Thomas P, Rubinstein L, and the Lung Cancer Study Group. Cancer recurrence after resection: T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990;49:242-247.

5. Thomas P, Rubinstein L. Malignant disease appearing late after operation for T1N0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1053-1058.
6. Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE, ve ark. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;59:863-867.
7. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, ve ark. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer* 1974;33:256-270.
8. Saccomanno G. Carcinoma in situ of the lung: its development, detection and treatment. *Semin Respir Med* 1982;4:156-160.
9. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1335-1345.
10. Sutro CJ, Burman MS. Examination of pathologic tissue by filtered ultraviolet radiation. *Arch Pathol* 1933;16:346-349.
11. Venmans BJ, van der Linden H, van Boxem TJ, ve ark. Early detection of preinvasive lesions in high-risk patients. *J Bronchol* 1998;5:280-283.
12. Lam S, Kennedy T, Unger M, ve ark. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998;113:696-702.
13. Adachi R, Utsui T, Furusawa K. Development of the autofluorescence endoscope imaging system. *Diag Ther Endoscopy* 1999;5:65-70.
14. Kakihana M, Ii KK, Okunaka T, ve ark. Early detection of bronchial lesions using system of autofluorescence endoscopy (SAFE) 1000. *Diag Ther Endoscopy* 1999;5:99-104.
15. Horvath T, Horvathova M, Salajka F, ve ark. Detection of bronchial neoplasia in uranium miners by autofluorescence endoscopy (SAFE-1000). *Diag Ther Endoscopy* 1999;5:91-98.
16. Katz DL. Epidemiology, biostatistics and preventive medicine review. Philadelphia, W.B. Saunders, 1997:43-48.
17. Nagaishi C. Functional anatomy and histology of the lung. Baltimore, University Park Press, 1972.
18. Ikeda S. Atlas of flexible bronchofiberscopy. Tokyo, Igaku-Shoin, 1974.
19. Kato H, Cortese AD. Early detection of lung cancer by means of hematoporphyrin derivative fluorescence and laser photoradiation. *Clin Chest Med* 1985;6:237-253.
20. Hung J, Lam S, LeRiche JC, Palcic B. Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. *Lasers in Surgery and Medicine* 1991;11:99-105.
21. Lam S, MacAulay C, Hung J, ve ark. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:1035-1040.
22. Homasson JP, Capron F, Angebault M, ve ark. Lung autofluorescence. Preliminary study of two systems without laser illumination or photosensitization. *Rev Pneumol Clin* 2001;57:202-207.
23. Thiberville L, Payne P, Vielkinds J, ve ark. Evidence of cumulative gene losses with progression of premalignant epithelial lesions to carcinoma of bronchus. *Cancer Res* 1995;55:133-139.
24. Auerbach O, Gere B, Forman JB, ve ark. Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung. *N Engl J Med* 1957;256:97-104.
25. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in the bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med* 1961;265:253-267.
26. Frost JK, Ball WC, Levin ML, ve ark. Sputum cytology: use and potential in monitoring the workplace environment by screening for biological effects of exposure. *J Occup Med* 1986;28:692-703.
27. Cortese DA, Pairolo PC, Bergstralh EJ, ve ark. Roentgenographically occult lung cancer: A ten year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:373-380.
28. Sutedja TG, Codrington H, Risse EK, ve ark. Autofluorescence bronchoscopy improves staging of radiographically occult lung cancer and has an impact on therapeutic strategy. *Chest* 2001;120:1327-1332.
29. Sato M, Sakurada A, Sagawa M, ve ark. Diagnostic results before and after introduction of autofluorescence bronchoscopy in patients suspected of having lung cancer detected by sputum cytology in lung cancer mass screening. *Lung Cancer* 2001; 32:247-253.
30. Lam S, Macaulay C, LeRiche JC, ve ark. Early localization of bronchogenic carcinoma. *Diag Ther Endoscopy* 1994;1: 75-78.
31. Weigel TL, Yousem S, Dacic S, ve ark. Fluorescence bronchoscopic surveillance after curative surgical resection for non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:171-173.
32. Weigel TL, Kosco PJ, Dacic S, ve ark. Postoperative fluorescence bronchoscopic surveillance in non-small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2001;71:967-970.
33. VanRens MT, Schramel FM, Elbers JR, ve ark. The clinical value of lung imaging fluorescence endoscopy for detecting synchronous lung cancer. *Lung Cancer* 2001;32:13-18.
34. Pierard P, Vermeylen P, Bosschaerts T, ve ark. Synchronous roentgenographically occult lung carcinoma in patients with resectable primary lung cancer. *Chest* 2000;117:779-785.
35. Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE, ve ark. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93: 1385-1391.
36. Kennedy TC, Lam S, Hirsch FR. Review of recent advances

in fluorescence bronchoscopy in early localization of central airway lung cancer. *Oncologist* 2001;6:257-262.

37. Sato M, Saito Y, Usuda K, ve ark. Occult lung cancer beyond bronchoscopic visibility in sputum cytology positive patients. *Lung Cancer* 1998;20:17-24.