

Küçük hücre dışı akciğer kanserinde mediastinoskopik doku biyopsisi ile ince iğne aspirasyon sitolojisinin kombinasyonunun hedefe yönelik tedaviye katkısı

The additive importance of combination of mediastinoscopic tissue biopsy and fine needle aspiration cytology to targeted therapies for non-small cell lung cancer

Zafer Küçükodacı, İsmail Yılmaz, Ufuk Berber,
Dilaver Demirel

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Derginizde Nisan 2012 tarihinde yayınlanan “Küçük hücre dışı akciğer kanserinde doku biyopsisi ile ince iğne aspirasyon sitolojisinin kombinasyonu mediastinoskopinin yanlış negatiflik oranını azaltır” başlıklı Bayram ve ark.nın^[1] yazmış oldukları makaleyi ilgiyle okuduk.

Yazıda, mediastinoskopi ile metastatik lenf nodlarının tespitinde doku biyopsisi ile ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) kombinasyonunun yanlış negatiflik oranını azaltabileceği vurgulanmıştır. Bu durum, özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı konulan hastaların doğru evrelendirilmesinde önemlidir. Bizim vurgulamak istediğimiz diğer önemli husus ise bu kombinasyonun tedaviye sağlayacağı katkıdır.

Günümüzde KHDAK’lerde, özellikle de adenokarsinomlarda hedefe yönelik tedavi rejimleri uygulanmaya başlanmıştır. Son 10 yılda akciğer kanserlerinin moleküler patogenezi ile ilgili önemli gelişmeler olmuş ve bu durum yeni tedavi seçeneklerini ortaya çıkarmıştır. Akciğer kanserlerinin en sık görülen morfolojik tipi olan adenokarsinomlarda epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) geninde çeşitli somatik mutasyonların tespit edilmesi ile tirozin kinaz inhibitörleri tedavide kullanılmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalar-

da akciğer adenokarsinomlarında Asyalı toplumlarda %30-40, Kafkas ırkında ise %10-15 oranında EGFR mutasyonları saptanmıştır.^[2] Tirozin kinaz inhibitörlerine (TKİ) yanıt veren hastaların yaklaşık %80’inde mutasyon saptanır iken, dirençli hastaların hemen hemen hiçbirinde mutasyon saptanmamıştır. Bu durum hedefe yönelik tedavi için uygun hastaları belirlemede EGFR mutasyonunun varlığının gösterilmesini gerekli kılmaktadır. Akciğer adenokarsinomlarında EGFR geninde en sık rastlanan mutasyonlar ekzon 19’daki kısa delesyonlar ve ekzon 21’de 858. kodondaki lösin aminoasiti yerine arjinin geçmesine neden olan nokta mutasyonudur. Bu mutasyonlar somatik mutasyonlar olduğundan, varlığının araştırılabilmesi için tümör dokusu gereklidir.

Akciğer tümörlerinde özellikle de histopatolojik olarak adenokarsinom tanısı konmuş olanlarda hastaların evrelendirilmesi için yapılan mediastinoskopi işlemi sırasında alınan biyopsi örneğinde tümör dokusu tespit edilebilmektedir. Bu tümör dokusu, hastanın primer tanısının konduğu endobronşiyal biyopsi, transtorasik İİAB ya da kor biyopsi materyalinde elde edilen tümör dokusundan daha fazla miktarda olabilmektedir. Bu durum moleküler testlerin yapılabilmesi için dokudan izole edilen DNA miktarının daha fazla olmasını sağlayabileceği için önemlidir. Ayrıca akciğerdeki primer lezyonun yerleşim yerinin biyopsi için uygun olmaması ya da biyopsi denemelerinde tanısal materyal elde edilememesi gibi durumlarda tanının mediastinoskopik biyopsi ile konması gerekebilmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedaviler için uygun hastaları belirlemek amacıyla yapılan moleküler testler tümör DNA’sında mutasyon analizine dayanan testlerdir. Bu testlerin başarısını DNA’nın kantitesi kadar kalitesi de etkilemektedir.^[3] DNA kalitesini, biyopsinin alınışından, histopatolojik değerlendirme yapılanaya kadar geçen sürede maruz kaldığı pekçok faktör etkilemektedir. Dokunun fiksasyonu, takip işlemi ve bloklanması ile boyama işlemleri sırasında maruz kaldığı pekçok kimyasal madde ve ısı gibi faktörler DNA kalitesini etkileyebilmektedir.^[3] Sitolojik materyalin bu faktörlerin pek çoğuna maruz kalmaması moleküler çalışmalarda DNA ve RNA kalitesi açısından sitolojik örneklere bir avantaj sağlamaktadır.^[4]



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2013.7585
QR (Quick Response) Code

Yazışma adresi: Dr. Zafer Küçükodacı, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Kliniği, 34668 Üsküdar, İstanbul, Türkiye.
Tel: 0216 - 542 20 07 e-posta: drzkpat@gmail.com

Sonuç olarak, günümüzde başta akciğer kanserleri olmak üzere pek çok kanser türünde hedefe yönelik tedavi rejimleri hızla artan oranda kullanılmaya başlamıştır. Bu tedavilerin etkin maliyet ile kullanılabilmesi için uygun hasta seçimi çok önemlidir. Dolayısıyla mediastinoskopik örnekleme akciğer kanserinin tanısı veya evrelemesi yanında tedavi için de belirleyici olabilmektedir. Mediastinoskopik doku biyopsisi ile İİAB'nin kombinasyonu Bayram ve ark.nın belirttiği tanı ve evreleme dışında TKİ gibi hedefe yönelik tedavilerin etkinliği açısından da önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Bayram AS, Dülger H, Balaban ŞA, Erol MM, Aygün M, Yerci Ö, et al. Combination of tissue biopsy and fine needle aspiration cytology reduces false negativity of mediastinoscopy for non-small cell lung cancer. *Türk Gogus Kalp Dama* 2012;20:295-9.
2. Engelman JA, Jänne PA. Mechanisms of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;15;14:2895-9.
3. Kucukodaci Z, Haholu A, Sucullu I, Baloglu H. The effects of suboptimal formalin fixation on DNA content of formalin fixed paraffin embedded tissues. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32:74-9.
4. Schmitt FC, Longatto-Filho A, Valent A, Vielh P. Molecular techniques in cytopathology practice. *Journal of Clinical Pathology* 2008;61:258-67.

Yazarın yanıtı

Sayın Editör,

Meslektaşlarımızın, Türk Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi dergisinde yayınlanan "Combination of tissue biopsy and fine needle aspiration cytology reduces false negativity of mediastinoscopy for non-small cell lung cancer" başlıklı makalemizle ilgili paylaşımların ilgi ile okudum.^[1] Arkadaşlarımızın da belirttiği gibi son yıllarda gelişen akciğer kanserinin tedavi seçenekleri ve bunların sağkalıma olan etkilerinden dolayı doğru evrelemenin önemi zaman içinde katlanarak artmaktadır. Özellikle lokal ileri evre akciğer kanserinin doğru evrelendirilmesinde ve sonrasında doğru tedavi seçeneklerinin belir-

lenmesi sağkalıma olumlu etki sağlamaktadır. Özellikle biyopsinin sitoloji ile birleştirilmesi lenf bezi örnekleme-lerindeki doğruluk oranını artırmaktadır.^[1] Sitolojik tanı özellikle küçük doku örneklerinin (örneğin lenf nodu parçaları) değerlendirilmesinde hızlı, basit ve dokunun birçok noktasından farklı örnekler alınıp incelenebilmesinden dolayı uzun yıllardır güvenle kullanılan bir patolojik tanı yöntemidir.^[2] Tabii ki sitolojik incelemede doğru sonuca ulaşmadaki en önemli kriter doku örneğini alan cerrahin ve sitolojiyi inceleyen patoloğun deneyimi ile doğru orantılıdır.^[3] Özellikle sitolojik materyellerinin doku fiksasyonu işlemlerinden en minimum düzeyde etkilenmesi bu materyellerde moleküler çalışmaların normal doku örneklerine göre daha rahat yapılabilmesini sağlamaktadır. Bu da özellikle moleküler çalışmalarda DNA ve RNA kalitesi açısından sitolojik örneklere avantaj sağlamaktadır.^[4]

Sonuç olarak biz çalışmamızda;^[1] mediastinoskopide lenf nodu örneklemesinde histopatolojik doku incelemesi ile sitopatolojik incelemenin birleştirilmesinin yanlış negatiflik oranını azalttığını gösterdik. Buradan hareketle de etkin tedavi yöntemleri, sitolojik çalışmalarda yapılacak genetik çalışmalarla da daha yüksek doğruluk oranları ile sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Bayram AS, Dülger H, Balaban ŞA, Erol MM, Aygün M, Yerci Ö, et al. Combination of tissue biopsy and fine needle aspiration cytology reduces false negativity of mediastinoscopy for non-small cell lung cancer. *Türk Gogus Kalp Dama* 2012;20:295-9.
2. Orki A, Tezel C, Koşar A. Feasibility of imprint cytology for evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:76-9.
3. Laurent F, Latrabe V, Vergier B. Percutaneous CT-guided biopsy of the lung: comparison between aspiration and automated cutting needles using a coaxial technique. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000;23:266-72.
4. Schmitt FC, Longatto-Filho A, Valent A, Vielh P. Molecular techniques in cytopathology practice. *Journal of Clinical Pathology* 2008;61:258-67.

İletişim adresi: Dr. Ahmet Sami Bayram, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, 16059 Görükle, Bursa, Türkiye. Tel: 0224 - 295 23 41 e-posta: asbayram@gmail.com