

ENDOBRONŞİYAL ULTRASON TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASPİRASYONU MATERYALLERİNDE HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND TRANSBRONCHIAL NEEDLE ASPIRATION MATERIALS

İrem Hicran Özbudak¹, Canan Sadullahoğlu²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

e-mail: iremhicrang@hotmail.com

DOI: 10.5578/tcb.2017.030

Özet

Endobronşiyal ultrason-transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) akciğer lezyonlarının patolojik değerlendirilmesinde, tümörlerinin evrenmesinde, akciğer kitlelerinin, peribronşiyal ve mediastinal lenf düğümlerinin örneklenmesi için oldukça etkili, minimal invaziv, güvenli, düşük maliyetli, gerçek zamanlı rehber görüntü sağlayan, geniş örneklem kapasitesi olan ve gerekli olduğu durumlarda hasta başı acil değerlendirmeye imkan tanıyan bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır. Deneyimli ekiplerce gerçekleştirilen işlemlerle yüksek duyarlılık, özgüllük ve prediktif tanısal değerlere ulaşılmaktadır. İşlemin gerçekleştirilmesi kadar elde edilen materyalin triajı ve sitopatolojik değerlendirme sonucunda tanı, alt tiplendirme, tedaviyi yönlendirecek ileri ve moleküler tetkiklerin uygulanması hastanın yönetiminde oldukça önemlidir. Bu derlemedeki amacımız EBUS-TBİA uygulamasıyla ilgili olarak bu konuyla yakından ilgilenecek patoloğlara bakış açısı sunmak ve hastanın yönetimindeki önemli noktaları belirleyerek, bu materyallerin hazırlanması ve değerlendirilmesi aşamasında dikkat edilmesi gereken hususları vurgulamaktır.

Anahtar kelimeler: Endobronşiyal ultrason (EBUS), transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA), bronkoskopi, akciğer kanseri

Abstract

Endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) is a highly effective, minimally invasive, safe, cost-effective technique that provides real-time guiding image during the sampling of lung masses, peribronchial and mediastinal lymph nodes for the pathological evaluation of lung lesions and staging of the lung tumors. It has a large sampling capacity and allows on-site evaluation when required. In the hands of experienced team, the procedure achieve high sensitivity, specificity and predictive diagnostic values. In the management of patients with lung cancer, the procedure of EBUS-TBNA is very important but also obtaining the sufficient cytopathologic material and triage of the material for diagnosis, subtyping, application of advanced and molecular tests for targeted therapies is important as well. The aim of this review is to give a viewpoint for the interested pathologists on EBUS-TBNA cytopathologic material preparation and evaluation, also to highlight the important issues in the management of these materials.

Keywords: Endobronchial ultrasound (EBUS), transbronchial needle aspiration (TBNA), bronchoscopy, lung cancer

GİRİŞ

Akciğer kanseri dünya genelinde hem kadınlar hem de erkekler için kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenidir. Tümör sınıflamasındaki son gelişmeler ve hedeflenebilir sürücü mutasyonların tanımlanması özellikle küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) hastalarının klinik yönetiminde yeni bir dönem başlatmıştır. Ancak halen bu hastaların tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflamasına göre doğru şekilde evrenmesi tedavi planının belirlenmesinde en önemli parametredir (1).

Endobronşiyal ultrason-transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) akciğer tümörlerinin patolojik değerlendirilme-

sinde ve evrenmesinde akciğer kitlelerinin, peribronşiyal ve mediastinal lenf düğümlerinin örneklenmesi için oldukça etkili, minimal invaziv bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Tek bir uygulamayla klinisyen patolojik tanı, evreleme ve mutasyon analizi gibi ileri tetkikler için yeterli materyal elde edebilmektedir (3). Bu derlemenin amacı EBUS-TBİA prosedürünün uygulanması aşamasından başlayarak, son tanı anına ve ileri tetkikler aşamasına kadar olan süreçteki sitopatolojik değerlendirmeyi optimal şekilde sunmaktır.

EBUS-TBİA Materyalinin Hazırlanması

EBUS-TBİA prosedürüne ait literatür taraması yapıldığında çok sayıda çalışma ve derleme türünde yayın çıkmaktadır.

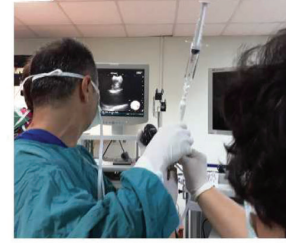
Bu yayınlar incelendiğinde halen net konsensusa varılmamış konular dikkat çekicidir. Örneklenmek istenilen alana, gerek tümör kitlesi gerekse lenf düğümü olsun kaç defa girişim yapılacağına dair farklı öneriler bulunmaktadır. Çalışma gruplarının deneyimleri değerlendirildiğinde hastaların %95'inden fazlasında tanısal materyale ulaşmak için bir lenf düğümü istasyonunda veya tümör kitlesinde her defasında en az 15 kez iğne ileri geri itilerek minimum 3 defa girişim yapılması önerilmektedir (4-5).

EBUS ile tespit edilen şüpheli alanlardan genellikle 21 ve 22 gauge'lik aspirasyon iğnesi kullanılarak TBİA yapılır. Ayrıca EBUS miniforceps (EBUS-MFB) ile doku biyopsisi de elde edilebilir. EBUS-TBİA ve EBUS-MFB'nin akciğer kanserinin tanısında tanıya ulaştırma değeri karşılaştırıldığında bu iki yöntemin birbirine üstünlüğü bulunmamıştır. Ancak lenfoproliferatif hastalıklar veya kronik granülomatöz enflamasyon şüphesi olan hastalarda EBUS-MFB'nin daha faydalı olabileceği belirtilmiştir (5). Kalınlığı 21 ve 22 gauge olan aspirasyon iğneleri kullanılarak yapılan EBUS-TBİA'lardan elde edilen sitolojik materyallerin yeterliliği ve tanısal değeri arasında iğne çapının etkili olmadığı da gösterilmiştir (5).

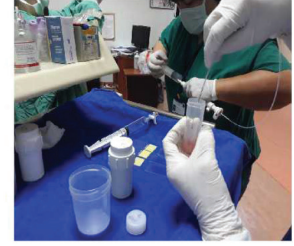
İğnenin lezyonun içinde olduğu ultrasonografik görüntü sayesinde doğrulandıktan sonra aspirasyon iğnesinin bronş epiteli ve kıvrımdak gibi nedenlerle tıkanmasını önlemek amacıyla lümeninde yer alan tel stile çıkarılır (4,6). Vac Lok şırınga (Qosina, Edgewood, NY) bağlanır ve lezyonun içinde iğne ileri geri hareket ettirilirken enjektörle negatif basınç uygulanır. Lokalizasyon başına 3 kez yapılacak girişimin her birinden sonra aspirasyon iğnesi bronkoskopun içinden dışarı çıkarılır ve tel stile lümenine takılır. Stile yardımıyla ve 50 cc'lik enjektöre hava çekilerek aspire edilen materyalden hücre bloğu oluşturmak için içerisinde önceden hazırlanmış hücre koruyucu solüsyon (eşit oranda %10'luk tamponlu formalin ve %95'lik etil alkol, serum fizyolojik, Hanks' solüsyonu vb.) bulunan küçük şişe içine aspirat aktarılır. Kalan aspirat materyali lamların üzerine püskürtülür ve diğer bir lamın yardımıyla yaymalar hazırlanır. Önerilen yöntemlerden biri aspirat bulunan lama 90 derece açıyla diğer lamı yerleştirdikten sonra lamları birbiri üzerinden çekerek yayma preparatını hazırlamaktır. Sonrasında hazırlanan bu yayma preparatlar %95'lik etil alkol bulunan kapaklı lam gönderme kabıyla patoloji laboratuvarına ulaştırılır (Resim 1).

EBUS-TBİA işleminden sonra kullanılan enjektörün uç kısmında kalan materyali serum fizyolojik ya da koruyucu solüsyonla yıkayarak da ek sitolojik örnekler elde edebilir (Resim 2). Hatta bazı yayınlarda, özellikle bu enjektörün iğne ile birleştiği kısımda, elde edilen materyalin oldukça değerli bir miktarının kaldığı, burada biriken kanamalı materyalin mutlak elde edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (7).

Ayrıca lenfoproliferatif hastalıklar ön tanısı olan hastalarda işlem sonucu elde edilen materyallerin bir kısmı akım sitometri için serum fizyolojik içine veya kronik granülomatöz enflamasyon-enfeksiyon ön tanısı olan hastalarda etyolojik



Aspirasyon işleminden sonra



Stile takılarak ve enjektöre hava verilerek hücre bloğu materyalin elde edilmesi



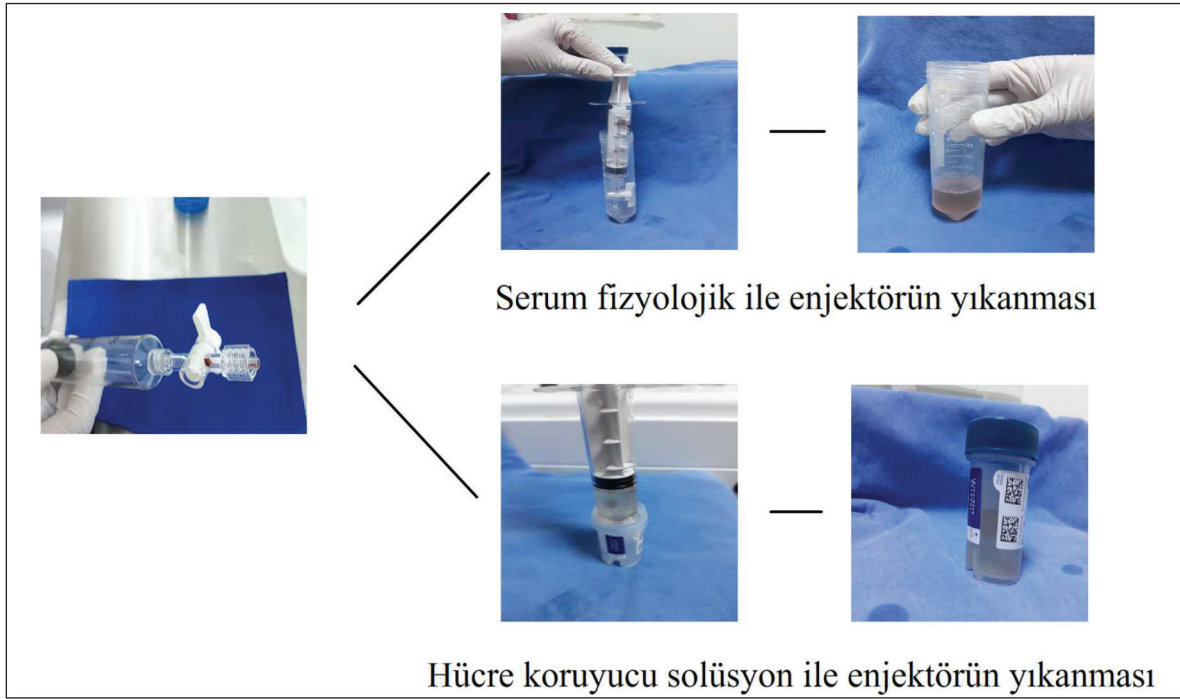
Yayma preparatların hazırlanması

Resim 1. Endobronşiyal ultrason-transbronşiyal iğne aspirasyonu tekniğiyle materyallerin elde edilmesi.

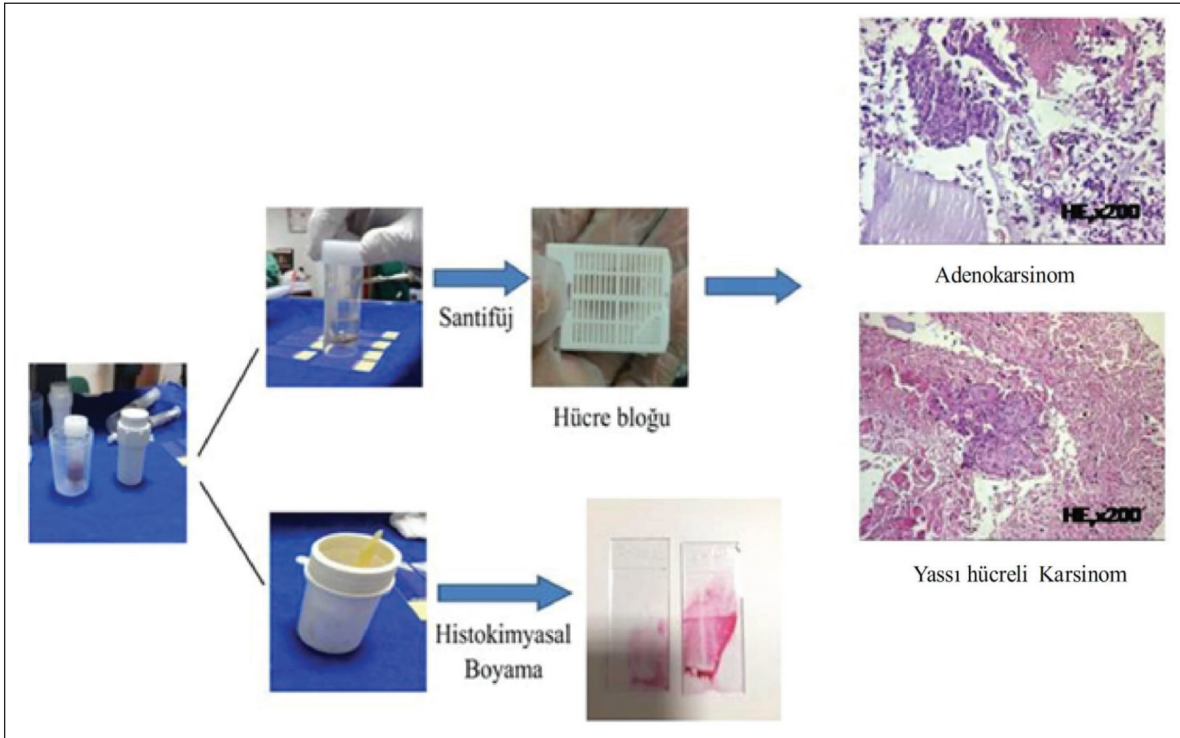
ajanı tanımlamak amacıyla çeşitli mikrobiyolojik kültür besiyerlerine alınabilir (4).

EBUS yöntemiyle doku biyopsisi ve/veya çeşitli sitolojik örnekler elde edilir. Patoloji laboratuvarına ulaşan doku örneklerine diğer küçük biyopsi materyallerine uygulanan klasik doku takibi ve bloklaşma işlemi yapılır. Sitolojik örneklerden ise (hasta başı direkt yayma hazırlanmamış ve laboratuvara tespit solüsyonu içinde gönderilmiş) sitospin ve sıvı bazlı sitoloji yöntemiyle sitoloji preparatları da hazırlanabilir. Hazırlanan preparatlar papanicolaou (PAP), giemsa, hematoksilen-eozin (HE) gibi çeşitli histokimyasal boyalarla boyanır. Sitolojik materyalin miktarına bağlı olarak çeşitli koleksiyon yöntemleri kullanılarak (plazma-trombin, agar, hazır hücre bloğu setleri vb.) hücre bloğu da oluşturulabilir (Resim 3,4).

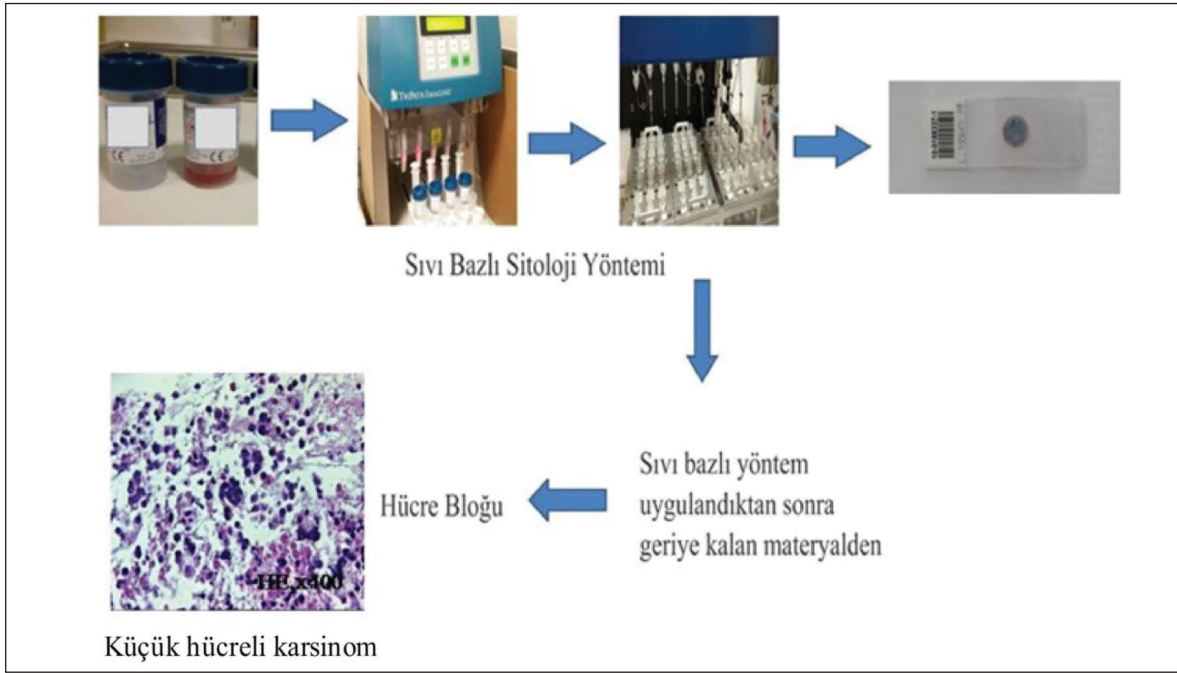
Tanı ve sürekli gelişen tedavi seçeneklerini yönlendirmek için uygulanacak ileri testler (sito/histokimya, immünohistokimya, floresan insituhibridizasyon ve moleküler test-



Resim 2. Enjektörün yıkanmasıyla çeşitli sitolojik materyallerin elde edilmesi.



Resim 3. Patoloji laboratuvarına ulaşan materyallerden hücre bloğu ve yayma preparat hazırlanması.



Resim 4. Sıvı bazlı sitoloji yöntemi.

ler) açısından da EBUS yöntemiyle elde edilen doku biyopsi materyalleri, sitolojik materyallerden çeşitli yöntemlerle oluşturulan hücre blokları, ısıya dayanıklı lamlara hazırlanmış sitoloji preparatları oldukça önemlidir (8).

EBUS-TBİA Materyalinin Değerlendirilmesi

EBUS-TBİA spesmenlerinin değerlendirilmesi aşamasında öncelikli konulardan biri bu materyallerin alınması sırasında çok fazla sayıda kontaminasyonun meydana gelebileceğinin akılda tutulmasıdır. İğnenin geçiş yolunda bulunan trakea veya bronş duvarından lezyona kadar olan mesafede yer alan benign bronşiyal kolumnar hücrelerin, bazen ince pigment yüklü makrofajların, kartilaj fragmanlarının, nadiren mezotel hücrelerinin veya submukozal serömüsinöz bezlerden gelen glandüler hücrelerin aspirata gelebileceği unutulmamalı ve değerlendirilirken olası lezyona ait hücrelerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Hasta başı hızlı değerlendirmenin (ROSE) yapılması durumunda hazırlanan havada kurutulmuş preparatlarda ve özellikle kanamanın zeminde baskın olduğu materyallerde benign hücrelerin varlığı daha da fazla tanısız sorun yaratabilmektedir.

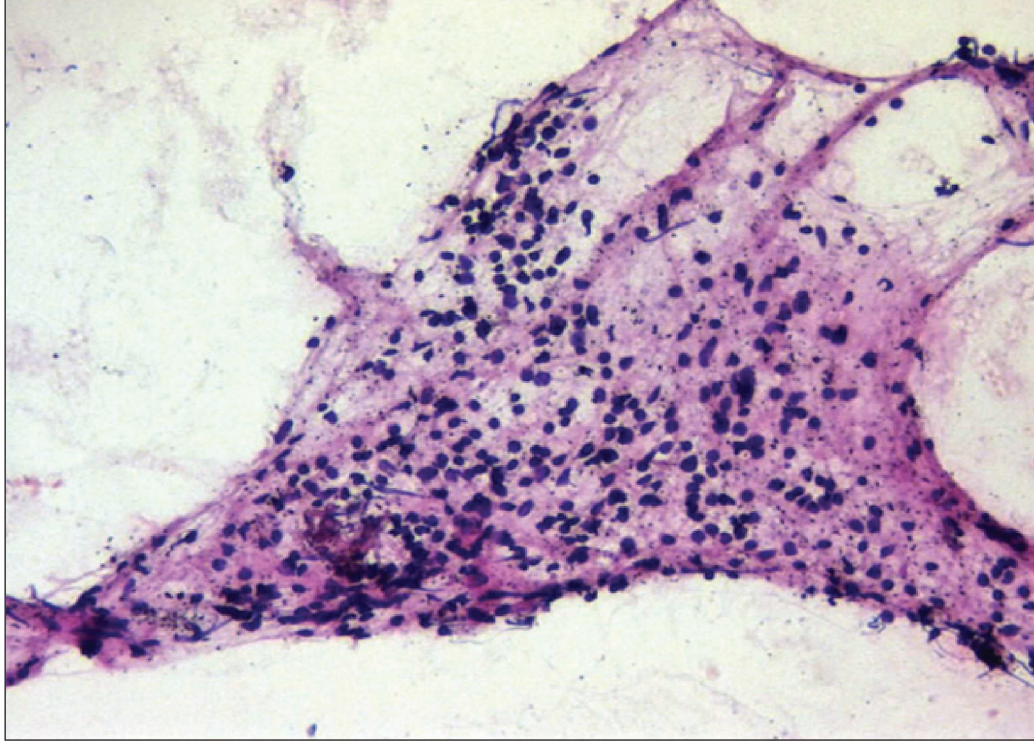
EBUS-TBİA Materyallerinin Yeterlilik Kriterleri

EBUS-TBİA peritrakeal ve peribronşiyal lenf düğümlerine mediastinal tümör evrelemesi için uygulanıyorsa, özellikle tümörün izlenmediği spesmenlerde, spesmen yeterliliğini değerlendirmek, hastanın bir sonraki aşamada tedaviye mi yoksa yeniden örnekleme mi gidecek kararının alınmasında önemli noktalardan biridir. Bu nedenle peritrakeal ve peribronşiyal lenf düğümlerine uygulanan EBUS-TBİA ile hazırlanan örneklerde bol lenfosit ve/veya lenfo histiositik agregatların görülmesi materyalin yeterli olması anlamına gelir. Eğer lenfosit miktarı sınırlıysa bu durumda EBUS-TBİA

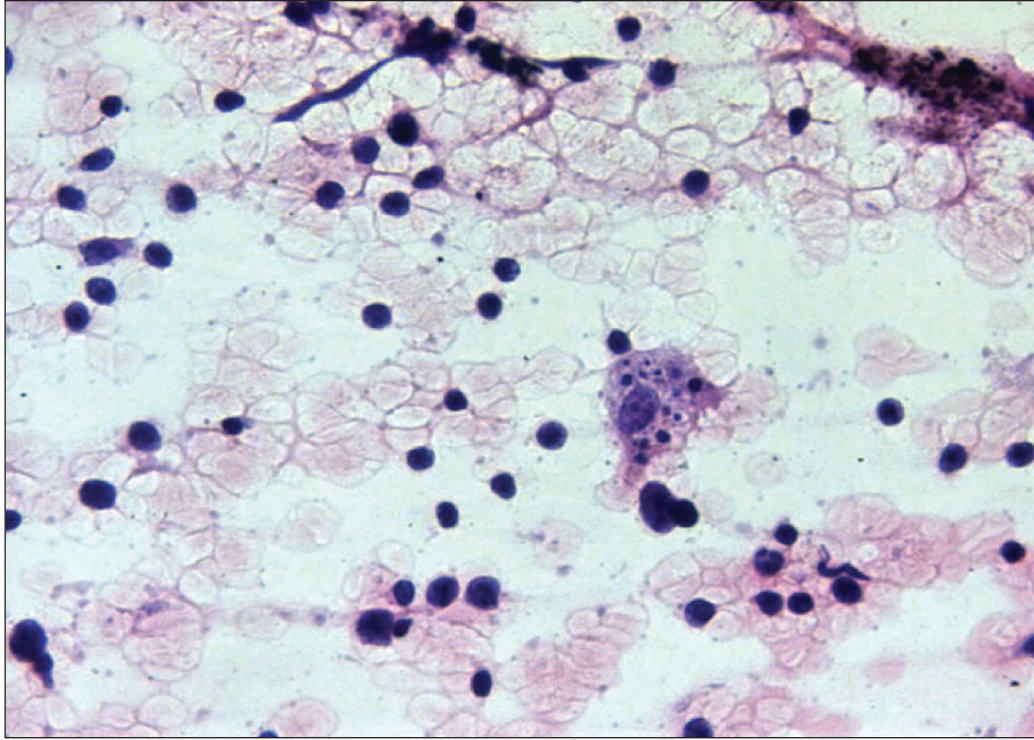
uygulanmasında sıklıkla karşılaşılan kanamaya bağlı zeminde görülen kanın şekilli elemanlarının ekarte edilmesi gereklidir.

EBUS-TBİA uygulamasıyla elde edilen materyalin yeterliliğini belirleyen, özellikle lenf düğümlerine yönelik, evrensel olarak kabul edilmiş bir altın standart bulunmamaktadır. Bununla birlikte literatürde çeşitli gruplarca bazı kriterler önerilmiştir. Cameron ve arkadaşları en çok hücreliliğin izlendiği her bir büyük büyütme alanında 40'tan fazla lenfosit varlığını yeterli kabul ederken, Nayak ve arkadaşları 5'ten fazla küçük büyütme alanında, her bir alanda 100'den fazla lenfosit varlığını ve her bir küçük büyütme alanında 2'den az bronşiyal hücre grubu varlığını yeterli kabul etmektedir (9,10) (Resim 5). Bazı çalışmalarda ise antrakoz pigmenti yüklü makrofajların ve/veya boyanabilen cisim (tingible body) makrofajların olması yeterli lenf düğümü örnekleme olarak kabul edilmektedir (11) (Resim 6). Örnekte tümör hücresi varsa lenfosit ve/veya histiosit varlığına bakılmaksızın örnek yeterli kabul edilmektedir. Çünkü tümörle tamamı infitre olmuş lenf düğümlerinde histolojik olarak da lenfoid dokuya ait hücresel elemanlar seçilememektedir.

EBUS-TBİA uygulaması eğer parankimal bir lezyon için uygulanmışsa bu materyalin yeterliliğine karar vermek, materyali "yetersiz-tanısız olmayan" ya da "negatif örnek-tanısız" sınıfına sokmak daha problemlidir. Bu durumda klinik ve radyolojik bulgulara başvurulmalı ve "Mevcut materyal lezyonun klinik ve radyolojik bulgularını açıklayabiliyor mu?" sorusu yanıtlanmalıdır. Örneğin tümör ön tanısı olan bir hastaya ait EBUS-TBİA materyalinde hücrelilik düşükse, izlenen benign parankimal elemanlara (pnömositler, alveolar makrofajlar, bronşiyal kolumnar hücreler vb.) dayanarak materyal negatif kabul edilmemelidir. Yine tümör çevresi



Resim 5. Yeterli lenf düğümü örneklemini olarak kabul edilebilen her bir büyük büyütme alanında 40'tan fazla lenfosit varlığı, HE x200.



Resim 6. Yeterli lenf düğümü örneklemini olarak kabul edilebilen boyanabilen cisim (tingible body) içeren makrofajlar, HE x400.

akciğer parankiminin örneklenmiş olabileceği daima akılda tutulmalı ve kitleyi açıklayamıyorsa örneklemin tekrarlanması önerilmelidir.

EBUS-TBİA Materyallerinde Hasta Başlı Hızlı Değerlendirme-ROSE (Rapid on-site evaluation)

ROSE cerrahi anlamda "frozen section-intraoperatif konsültasyon"un sitolojik karşılığı olarak düşünülebilir. Genellikle kullanılan teknik elde edilen materyalden hazırlanan yayma preparatların havada kurutulması ve Diff-Quick gibi hızlı bir boya uygulanması sonucu değerlendirilmesidir (12). Bronkoskopiye gerçekleştiren uzmanın bir sonraki aşamada hasta için ne yapacağına karar vermesinde etkilidir.

ROSE sonucu tanısal olmayan materyal kararına varılmasa işlem uygulanan alandan daha fazla örneklem yapılması sağlanır. Bu sayede tanısal olmayan örneklem sayısında azalma olacaktır. Aynı zamanda ROSE, yeterli örneklem elde edilmesi sonucunda da işlemin erken sonlanmasında etkili olacaktır. ROSE sonucu non-skuamöz karsinom, lenfoproliferatif hastalık veya enfeksiyon/kronik granüloamatöz enflamasyon gibi hastanın ileri tetkiklere ve/veya farklı incelemelere ihtiyacı olması durumunda (immünsitokimya, moleküler testler, akım sitometri, mikrobiyolojik kültür vb.) lezyonun örneklem sayısını ve materyalin triajını değiştirebilecektir.

ROSE'nin bununla birlikte pek çok dezavantajı da bulunmaktadır. Materyali değerlendirecek patoloji uzmanı ve/veya sitoteknisyen için zaman alıcı bir işlem olmasının yanında materyalin değerlendirmeye optimal olarak hazırlanması ve hızlı karar vermeyi gerektirmesi bakımından da zaman zaman problem oluşturmaktadır. ROSE sonucu bekleme süresinin bronkoskopi işlemini ve dolayısıyla hastanın anestezi alma süresini uzatabildiğini belirten yayınlar yanı sıra bu süreyi etkilemediğini gösteren yayınlar da bulunmaktadır (12-14).

ROSE üzerine yapılmış bazı kontrollü randomize çalışmalarda ROSE'nin duyarlılık, tanısal katkı veya komplikasyon oranlarında anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir (12). Bugün ROSE uygulamasıyla ilgili kesin bir öneri bulunmakla birlikte uygulamanın yapıldığı merkezlere göre kullanımı değişmektedir.

EBUS-TBİA Materyallerine Uygulanan İleri Tetkikler

Akciğer karsinomlu hastaların yaklaşık %70'i ileri evrede tanı aldıkları ve cerrahi tedaviye aday olmadıkları için tanısal materyal genellikle küçük biyopsi ve/veya sitoloji materyallerinden oluşmaktadır. Sıklıkla hem tanısal hem de evreleme olanağı sunduğundan sitolojik materyallerin eldesinde EBUS-TBİA uygulaması tercih edilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği küçük biyopsi ve sitoloji materyallerinin değerlendirilmesi rehberine göre, elimizdeki materyalin hastanın tedavisini yönlendirecek moleküler testler için ayrılması da gerekebileceğinden sınırlı kullanılması önemlidir (1). Bu nedenle rehberde önerildiği üzere adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomu ayırmak için

sınırlı sitokimya/immünsitokimya paneli uygulanmalıdır. Tercihen adenokarsinom için bir belirteç (Müsikarmen, TTF-1, Napsin A), skuamöz hücreli karsinom için bir belirteç (P40, CK5/6, P63) kullanılarak alt tiplendirme yapılmaya çalışılmaktadır. Hücre bloğu elde edilen materyaller sıklıkla ileri tetkikler için kullanılmaktadır. Ancak biliyoruz ki materyalin sınırlılığı nedeniyle her hastada hücre bloğu elde edilememektedir. Bu durumda hazır yayma preparatlar da ileri tetkikler için kullanılabilir. Rehberde belirtilen sınırlı panel yaklaşımıyla EBUS-TBİA direkt yayma materyallerinden, hastaların %85'inde adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom tanısına gidilebilmektedir (15).

KHDAK tanısı alan hastalar "The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)" tedavi rehberlerine göre hedefe yönelik tedavi adayı olduklarından mutasyon analiz testlerine yönlendirilmektedirler. Günümüzde hedefe yönelik tedavisi bulunan ve taranması önerilen mutasyonlar için oluşturulmuş geniş kapsamlı rehberler bulunmaktadır. Bu rehberlere göre, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), anaplastik lenfoma reseptör tirozin kinaz (ALK) ve c-ros onkogen 1 reseptör tirozin kinaz (ROS-1) öncelikle taranması gereken mutasyonlardır (16,17). Sitoloji materyallerinde mutasyon taramalarının yapılabileceği yine bu rehberlerde ayrıntılı olarak tanımlanmıştır.

EBUS-TBİA materyalleri bağlamında hem direkt yayma preparatlar hem de hazırlanan hücre blokları bu testler için kullanılabilir. Bu testlerden EGFR mutasyonları DNA temelli testlerle değerlendirilirken, ALK için immünsitokimya ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) testleri ve ROS-1 için FISH testi önerilmektedir. Özellikle FISH testi için ısıya dayanıklı lamlara yaymalar hazırlandıysa, alkolde fikse edilmeleri, zemin artefaktının (stromal elemanların) olmaması, tümör nükleuslarının trunkasyona uğramamış olmamaları nedeniyle direkt yayma preparatlar öncelikli tercih nedenidirler. Hasta başlı değerlendirme için hazırlanan havada kurutulmuş ve hızlı boyama, sıklıkla Diff-Quik boyası, uygulanmış preparatlarda yine bu testlerin başarılı olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır (18). EGFR mutasyonu gibi DNA temelli testler için de alkolde fikse edilmiş hücrelerin DNA fragmentasyonunun formol tespitine göre daha az olması nedeniyle sitoloji preparatlarından elde edilen hücrelerin hücre bloğundaki hücrelere göre üstünlüğü olduğu vurgulanmaktadır. ALK gen rearanjmanına karar vermede FISH'e alternatif olarak yeni rehberde ALK immünsitokimyası önerilmektedir. Yine immünterapiye aday hastaları belirlemek için uygulanan PDL-1 testi immünsitokimya temelli bir değerlendirme testidir, gerek yayma preparatlara gerekse hücre bloğu kesitlerine uygulanabilir (19).

Bir çalışmada gösterilmiştir ki, EBUS-TBİA ile elde edilen materyallerle hazırlanan hücre bloklarının moleküler testlerdeki başarısı, bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan peruktan kor biyopsi materyallerine uygulanan moleküler testlerin başarısından daha yüksektir (20). Bu nedenle EBUS-TBİA materyalleri hem hastaların tanısında hem de tedaviyi yön-

lendirecek ileri tetkiklerin tamamında diğer tekniklere göre avantajı olan bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

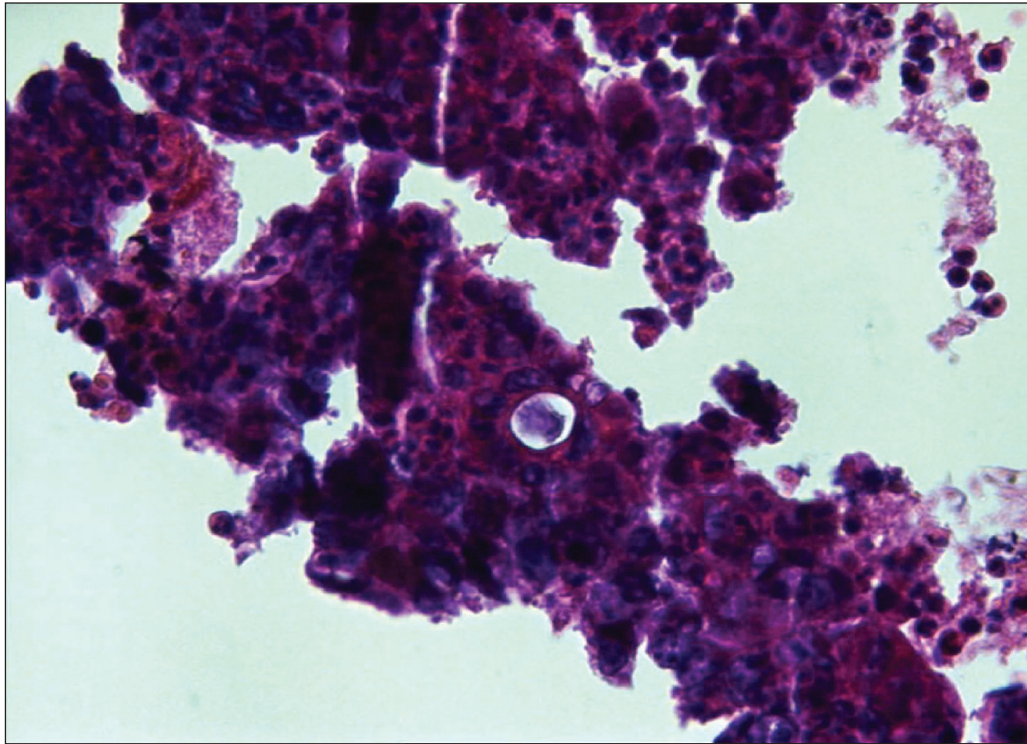
Lenfoproliferatif hastalık ön tanısıyla EBUS-TBİA uygulanan hastalar için bu materyallerin triajında dikkat edilmesi gereken noktalardan biri akım sitometri için taze materyalin ayrılması ve akım sitometri uygulanacak laboratuvara optimum şartlarda ulaştırılmasıdır. EBUS-TBİA materyallerinin epitelyal tümörlerde tanı verme, tiplendirme ve ileri tetkiklerle tedaviyi yönlendirme başarısı kadar lenfoproliferatif hastalıklardaki başarısı da yüksektir. Tüm lenfomalar genelinde tanı koymadaki duyarlılığı %76 oranlarına ulaşmaktadır. Özellikle difüz büyük B hücreli lenfoma gibi yüksek dereceli lenfomalarda tanı oranı daha yüksekken, Hodgkin lenfoma veya düşük dereceli lenfomaların alt tiplendirmesi (marjinal zon lenfoma, foliküler lenfoma vb.) konusunda başarı oranları düşmektedir. Genel bağlamda değerlendirildiğinde gerek akım sitometri gerekse hücre bloklarından alınan kesitlere ve direkt yayma preparatlara uygulanan ileri tetkiklerle lenfomaların tanısında veya dışlanmasında geçerli bir biyopsi yöntemi olarak yerini korumaktadır (21).

Bilinen tümörü olan hastalarda akciğer ve mediastinal lenf düğümlerinde saptanan metastatik veya primer tümör varlığında da EBUS-TBİA uygulaması ayırıcı tanı için materyal eldesinde ilk tercih edilen yöntemler arasındadır. Özellikle hücre bloklarına geniş immünsitokimya panelleri uygulanabilmekte ve tümörün tipine göre prognostik belirteçler çalışılabilmektedir. Meme veya mide karsinomu metastazı olgularına uygulanan c-Erb B2 immünsitokimyası ve FISH testi hastaların tedavi seçeneğini belirlemektedir (Resim 7).

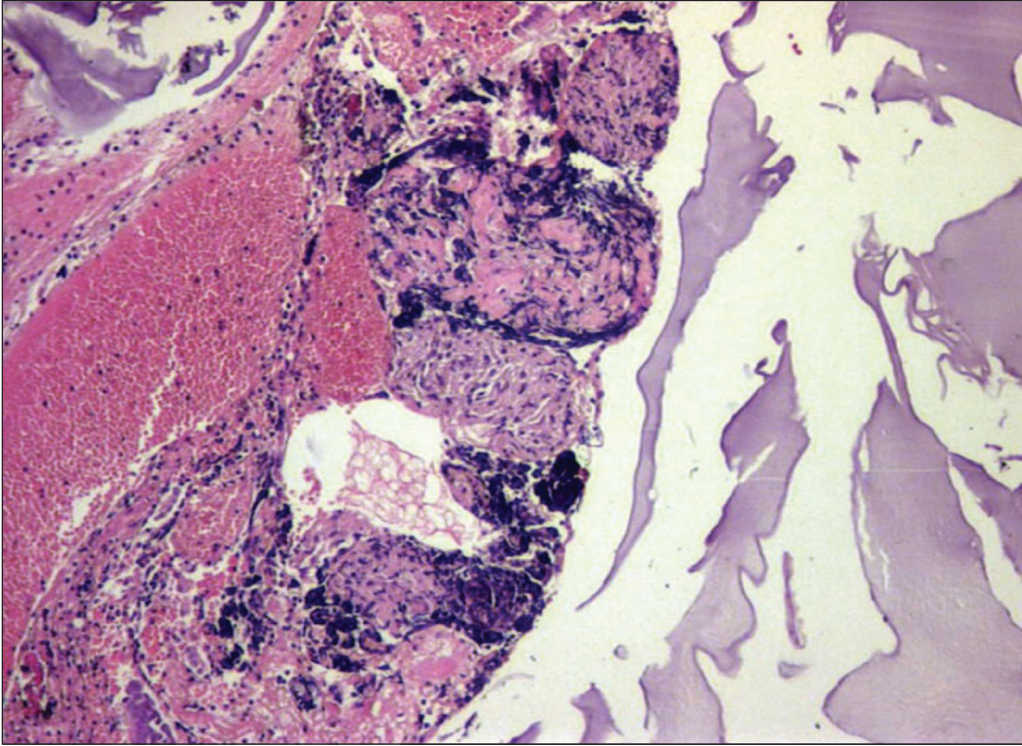
Metastatik malign melanom olgularında BRAF mutasyon analizi gibi uygulanan çeşitli mutasyon analizleriyle de hastalar hedefe yönelik tedavi seçeneklerine yönlendirilebilmektedir (22). Tümör dışı nedenlerin tespit edildiği olgularda tanı amaçlı ileri tetkiklere yönlendirilebilmektedir. Kronik granüloamatöz enflamasyon tanısı alan olgularda tüberküloz veya mantar enfeksiyonlarını dışlamak içinde mikrobiyolojik kültür çalışılması, sitokimyasal boyalarla mikroorganizmaların gösterilmesi (periyodik asit-Schiff, Gomori Methenamin Silver, Ziehl-Neelsen, Gram vb.), PCR temelli olarak mikroorganizma genetik materyalinin araştırılması özellikle hücre bloğu hazırlanmış hastalarda kullanılabilecek ileri tetkikler arasında yer almaktadır. Mediastinal lenfadenopatiyle EBUS-TBİA uygulamasına yönlendirilen, klinik olarak "sarkoidoz" ön tanısı olan olgularda mikroskopik olarak küçük, konsantrik, nekroz taşımayan, bazıları hiyalinize granülom yapıları izleniyor dahi olsa enfeksiyöz ajanların etyolojik olarak dışlanması için bu hastalarda ileri tetkik adayı olarak karşımıza çıkmaktadır (Resim 8). Belki de ilerleyen zamanda bugün halen etyolojisi aydınlatılmamış ancak mikroorganizma temelli hipotezlerin kuvvet kazandığı "sarkoidoz" olgularında daha farklı ileri tetkik seçenekleri de gündeme gelecektir (23).

SONUÇ

EBUS-TBİA özellikle son 20 yıldır akciğer ve mediastinal hastalıkların değerlendirilmesinde gittikçe önem kazanan ve yaygın kullanılan bir uygulama haline gelmiştir. EBUS-TBİA uygulaması en sık akciğer karsinomlarının tanısı, evrelemesi, tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için kullanılmakta ve klinik olarak minimal invaziv seçenekler içinde ilk tercih edilen uy-



Resim 7. Mide adenokarsinom metastazı, yer yer bez yapıları da oluşturan tümör hücreleri görülmektedir, HE x400.



Resim 8. Kronik granülatöz enflamasyon, küçük, konsantrik, nekroz taşımayan, bazıları hiyalinize granülom yapıları, HE x100.

gulamadır. Deneyimli ellerde yapılan işlem hem güvenli hem de düşük maliyetli olması bakımından da diğer biyopsi seçeneklerine göre üstünlüğe sahiptir. Sonrasında bu konuda deneyim kazanmış veya eğitim almış patoloğlar tarafından elde edilen materyallerin hazırlanması ve sitopatolojik değerlendirme işleminin duyarlılığını, özgülüğünü artırmakta, tanı ve tedaviyi yönlendirecek moleküler testler gibi ileri tetkiklerin maksimum performansta gerçekleştirilmesine olanak tanımaktadır. Sonuç olarak EBUS-TBİA uygulaması, gün geçtikçe özellikle tümör hastalarının ve diğer akciğer/mediastinal patolojilere sahip hastaların yönetiminde daha da önem kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (eds.), WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th ed.), International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (2015).
2. Kokkonouzis I, Strimpakos AS, Lampaditis I, Tsimpoukis S, Syrigos KN. The role of endobronchial ultrasound in lung cancer diagnosis and staging: a comprehensive review. *Clinical Lung Cancer* 2012;13:408-15.
3. Low A, RL Medford A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Reviews on Recent Clinical Trials* 2013;8:61-71.
4. VanderLaan PA, Wang HH, Majid A, Folch E. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): an overview and update for the cytopathologist. *Cancer Cytopathology* 2014;122:561-76.
5. Van Der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration* 2014;88:500-17.
6. Nakajima T, Yasufuku K, Yoshino I. Current status and perspective of EBUS-TBNA. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013;61:390-96.
7. Righi L, Franzi F, Montarolo F, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)-from morphology to molecular testing. *Journal of Thoracic Disease* 2017;9(Suppl 5):S395.
8. Yung RCW, Otell S, Illei P, et al. Improvement of cellularity on cell block preparations using the so-called tissue coagulum clot method during endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathology* 2012;120:185-95.
9. Cameron S, Andrade R, Pambuccian S. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state of the art review. *Cytopathology* 2010;21:6-26.
10. Nayak A, Sugrue C, Koenig S, Wasserman PG, Hoda S, Morgens-tern NJ. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirate (EBUS-TBNA): a proposal for on-site adequacy criteria. *Diagnostic Cytopathology* 2012;40:128-37.
11. Andrade RS, Odell DD, D'cunha J, Maddaus MA. Endobronchial ultrasonography (EBUS)-Its role in staging of non-small cell lung cancer and who should do it? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012;144:S9-S13.
12. Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing lung cancer: a randomized study. *Respiration* 2013;85:486-492.

13. Trisolini R, Cancellieri A, Tinelli C, et al. Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates in the diagnosis of hilar and mediastinal adenopathy: a randomized trial. *Chest* 2011;139:395-401.
14. Yarmus L, Van der Kloot T, Lechtzin N, Napier M, Dressel D, Feller-Kopman D. A randomized prospective trial of the utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirate specimens. *Journal of Bronchology&Interventional Pulmonology* 2011;18:121-7.
15. Roh MH, Schmidt L, Placido J, et al. The application and diagnostic utility of immunocytochemistry on direct smears in the diagnosis of pulmonary adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Diagnostic Cytopathology* 2012;40:949-55.
16. Tsao MS, Hirsch FR, Yatabe Y. IASLC Atlas of ALK and ROS-1 Testing in Lung Cancer. Second ed. Aurora: Editorial Rx Press, 2016.
17. Mok TS, Carbone DP, Hirsch FR. IASLC Atlas of EGFR Testing in Lung Cancer. Colorado: Editorial Rx Press, 2017.
18. Knoepp SM, Roh MH. Ancillary techniques on direct-smear aspirate slides. *Cancer Cytopathology* 2013;121:120-8.
19. Sakakibara R, Inamura K, Tambo Y, et al. EBUS-TBNA as a promising method for the evaluation of tumor PD-L1 expression in lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 2017;18:527-34. e521.
20. Folch E, Yamaguchi N, VanderLaan PA, et al. Adequacy of lymph node transbronchial needle aspirates using convex probe endobronchial ultrasound for multiple tumor genotyping techniques in non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2013;8:1438-44.
21. Steinfurt DP, Conron M, Pasricha S-R, Renwick WE, Antippa P, Irving LB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the evaluation of suspected lymphoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2010;5:804-9.
22. Jennings BR, Millward MJ, Amanuel B, Mulrennan S, Joosten SA, Phillips MJ. Role of endobronchial ultrasound in diagnosis and molecular assessment of metastatic melanoma. *Respirology* 2012;17:991-6.
23. De Brouwer B, Veltkamp M, Wauters CA, Grutters JC, Janssen R. *Propionibacterium acnes* isolated from lymph nodes of patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease* 2015;32:271-4.