

Bölüm 13

KOTER DUMANINDAN EŞ ZAMANLI DOKU TANISI BİR HAYAL Mİ: *iKnife*[®] AKILLI BIÇAK

Ozan Utku ÖZTÜRK¹

İntraoperatif frozen patolojik değerlendirme, cerrahinin genişliğine karar vermede yaklaşık 30 yıldır kullanılmaktadır (1). Frozen inceleme, bilinmeyen bir lezyonun malign mi benign mi olduğu ve negatif cerrahi sınır varlığı ile tam rezeksiyon yapıp yapılmadığı konusunda bilgi verir (2). Bu önemli katkılarına rağmen frozen sonuçları ile postoperatif patoloji sonuçları karşılaştırıldığında %1.4 ile %12.9 arasında değişen farklı tanıların olması frozen incelemenin tamamen güvenilir olmadığını göstermektedir (3). Diğer bir önemli konu da frozen incelemenin yaklaşık 20 dakika sürmesi ve sonucunun cerrahinin genişliği, operasyonun devam edip etmeyeceği gibi önemli kararları etkilemesi nedeniyle operasyonun durması gerekliliğidir (2).

Balog ve arkadaşları “akıllı bıçak” (*iKnife*[®]) isimli, hızlı buharlaşmalı iyonizasyon kütle spektrometrisi (REIMS) ile elektrokoteri birleştirerek intraoperatif eş zamanlı doku ve tümör tanımlaması amacıyla yeni bir teknik geliştirmiştir (4). Yazarlar, REIMS ile malign ve benign dokuların ex vivo örneklerini analiz ettikten sonra, yaklaşık 3000 dokuya özgü kütle spektrumu veritabanını oluşturmuştur. Bu spektrumlar, her kanser türüne özgü fosfatidilkolin ve fosfatidilinositol gibi lipid oranları içermektedir (5). Bu profillerin veri tabanı ile eş zamanlı karşılaştırılması sonucunda 0,7 ile 2,5 saniye içerisinde histopatolojik değerlendirme yapılarak tanı konmaktadır (4). Lipid oranları kullanılarak *in vitro* ortamda farklı dokulardaki metastatik tümörlerin kökeni belirlenebilmiştir. Bu bilgiler *iKnife*[®] teknolojisinin frozen incelemenin yerini alma potansiyelini göz önüne sermiştir.

Teşhis ve cerrahi sınır negatifliğinin rutin olarak frozen incelemelerle değerlendirildiği gastrointestinal sistem malignitelerinin tedavisi için bu teknolojinin kullanımını çok uygun görmektedir. Gastrointestinal stromal tümörlerin, malignitenin dışlanamadığı mide ülserlerinin, pankreas kanserlerinin ve karaciğer kitlelerinin cerrahi tedavisinde hem doğru tanı elde etmek hem de negatif cerrahi sınırı doğrulamak amacıyla rutin olarak frozen inceleme kullanılır (6,7). *iKnife*[®] teknolojisi kullanılarak onkolojik prensiplere uygun tam bir rezeksiyon sağlanırken çıkarılan

¹ Op. Dr. Kilis Devlet Hastanesi Genel Cerrahi, ozanutkuozturk@gmail.com

sağlıklı doku miktarı en aza indirilebilir. Ayrıca frozen inceleme sonucu için beklenmesi gereken süreyi ortadan kaldırarak ameliyat ve anestezi süresi kısaltılabilir (4). *iKnife*® kullanımı ile intraoperatif malign ve benign doku ayrımı duyarlılığının %97.7, özgüllüğünün %96.5 olduğu belirtilmiştir. Bu oranlar, frozen inceleme ile doğru tanı koyma oranının %87- %98 olduğu düşünüldüğünde umut vericidir (1,2). Malign benign ayrımındaki bu başarı negatif cerrahi sınır durumunun değerlendirilmesinde sağlanamamış ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (4).

Cerrahi sınır negatifliğinin frozen inceleme ile rutin olarak belirlenmesine gerek olmayan kolorektal kanserlerde *iKnife*® gerekliliği tartışmalıdır (6). Kolorektal kanser cerrahisinde onkolojik prensiplere uygun olarak arter ve venlerin santral ligasyonu ile yeterli lenf disseksiyonu yapılması amaçlanır (8). Onkolojik prensiplere uygun olmayan rezeksiyon lokal nüks oranlarının artmasına yol açabilir. 5 santimden daha az cerrahi sınır bırakılması lokal nüks riskinin 5 kata kadar artmasına neden olur (9). *iKnife*® teknolojisinin kolorektal cerrahide kullanımı reoperasyonlarda gündeme gelebilir. Nüks kolorektal kanser vakalarında skar dokusu ile malign dokunun ayrımının zor olması histopatolojik değerlendirmeyi zorunlu kılar. Pozitif ya da yakın cerrahi sınır varlığında rezeksiyon sınırının genişletilmesi ve imkanlar doğrultusunda intraoperatif radyoterapi gerekebilir. *iKnife*® teknolojisinin skar dokusu ve radyoterapi uygulanmış dokulardaki başarısı henüz bilinmemektedir (10).

Balog ve arkadaşları *iKnife*® teknolojisinin başka cihazlara entegre edilebileceğini belirtmiştir (4). Örneğin endoskopiye entegre edilerek kolonoskopi esnasında benign - malign polip ayrımı, yeterli polipektomi uygulanıp uygulanmadığı konusunda bilgiler vererek cerrahi tedavi gerekliliğini ortaya koyabilir. Cerrahi onkoloji alanında kullanımı giderek artan laparaskopi, torakoskopi gibi cihazlara *iKnife*® entegre edilmesi teknik olarak mümkün olsa da; bu durum bir takım soru işaretleri barındırmaktadır. Yukarıda bahsi geçen bütün çalışmalar açık cerrahi uygulanan hastalarda yapılmıştır. Kapalı bir boşluk içerisinde biriken gazların aspirasyonu ile konulan tanılarda tümör dokusundan kaynaklanan dumanın başka bir bölgeye difüzyonu nedeniyle yanlış pozitiflik oranı yüksek olabilir. Pnömoperitonyum uygulanan hastalardaki başarısı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

iKnife®'ın kullanım alanlarından bazıları şunlardır:

a) Meme Kanserinde Doku Tanısı ve Cerrahi Sınırın Değerlendirilmesi

Meme kanserinde tümörlü doku çıkarılırken sağlıklı dokunun minimum hasar görmesi amaçlanmakta ve bu yaklaşıma meme koruyucu cerrahi adı verilmektedir. Meme koruyucu cerrahi sonrası hastaların %20'sinden fazlası yetersiz cerrahi sınır ya da nüks nedeniyle yeniden opere olmaktadır (11). Bu durum hem hastalar hem de sağlık sistemleri için önemli fiziksel, psikolojik ve finansal sorunlar oluş-

turmaktadır. Meme cerrahisinde, cerrahi sınır değerlendirmesi frozen inceleme ile yapılabilir; frozen inceleme tecrübeli personel ve yeterli ekipman ihtiyacı, sonuç için yarım saate yakın bekleme zorunluluğu ve hatalı pozitiflik gibi olumsuzluklar barındırmaktadır. Meme cerrahisinde tümör genişliğini saptayarak yüksek duyarlılık ve özgüllük ile rezeksiyonu gerçekleştirmek, yeniden operasyonu engellemek, operasyon esnasında doğru sonuçlar elde etmek amacıyla yeni teknolojiler kullanılmaya başlanmıştır. *iKnife*[®] elektrokoter cihazına entegre edilerek meme cerrahisi esnasında meydana gelen koter dumanını aspirasyonu yoluyla neoplastik dokuyu %90.9 duyarlılık ve %98.8 özgüllük ile 1.80 saniyede analiz edebilmiştir (12).

b) Beyin Tümörlerinin Tanısı ve Cerrahi Genişliğinin Belirlenmesi

Beyin tümörleri erişkinler için önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (13). Beyin dokusundan kaynaklanan tümörlerin çoğu kötü huyludur. Gliomlar tüm primer malign beyin tümörlerinin %74.6'sını oluşturmaktadır (14). Beyin tümörlerinin tanısı ya da semptomların iyileşmesi için cerrahi tedavi uygulanabilir ya da mümkün olduğu kadar tümör dokusunun çıkarılması sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi ile sağ kalım uzatılmaya çalışılır. Beyin tümörlerinin rezeksiyon genişliği ile sağ kalım arasında doğrusal bir ilişki vardır (15). Tümör dokusunun geniş rezeksiyonu amaçlanırken çevredeki sağlıklı dokularda hasar meydana gelebilir. Sağlıklı beyin dokusunun operasyon esnasında yaralanması nörolojik defisitlere neden olarak tabloyu daha da kötü hâle getirebilmektedir. Diğer kanser cerrahilerinden farklı olarak; beyin tümörlerinde temiz sınırlarla cerrahi rezeksiyon hasta için çok büyük risk oluşturduğundan uygulanabilir değildir. Rezeksiyon sınırı her hasta için mevcut duruma özgü olacak şekilde değerlendirilir. *iKnife*[®]'ın beyin dokusunun moleküler karakterizasyonunu eş zamanlı olarak ayırt edebilmesi ile beyin tümörleri optimum cerrahi sınır ile güvenle rezeksiyon edilebilir. *iKnife*[®] beyin cerrahisi operasyonlarında çok sık kullanılan aletlerden biri olan bipolar elektrokotere entegre olacak şekilde modifiye edilmiştir. Bu forseps ameliyat mikroskopunun büyütülmüş görüntüsü altında küçük bir doku kütesine elektrik akımı uygulanır. Ortaya çıkan duman forsepsin ucundaki düşük emme basıncı ile aspire edilerek *iKnife*[®]'ın atmosferik ara yüzüne plastik boru aracılığıyla aktarılır. Isıtılmış bir bobin duman sisteme girmeden yabancı maddeleri aratarak spektrometrisi analizi yapılır ve veri tabanı ile karşılaştırılır. Bu yolla anormal dokunun ayrımının yapılmasının yanında tümörlü dokuların klinik olarak önemli fenotipler şeklinde sınıflandırılması ve bu sayede hastaların erkenden prognostik gruplara ayrılması gerçekleştirilebilir. *iKnife*[®]'ın beyin tümör spektrumunu %100 başarı ile sınıflandırdığı gösterilmiştir. Şu an beyin tümörlerinde sadece araştırma amaçlı kullanılsa da; *iKnife*[®] güvenli tümör rezeksiyonu, moleküler fenotiplerin erken sınıflandırılması, uygun tedavinin yapılmasını sağlayarak sağ kalımı uzatabilir.

c) Gastroenteroloji: iEndoskop

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi tekniklerdeki gelişmeler rağmen endoskopi mide ve bağırsak hastalıklarının tedavisi için hâlâ altın standarttır (16). Gastrointestinal sistemde tümör öncülü olan poliplerin tanınarak tedavi edilmesinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ile gastrointestinal sistem lezyonlarıyla daha sık karşılaşmakta bu lezyonların doğru, objektif ve kullanıcıdan bağımsız değerlendirilmesi ihtiyacı doğmaktadır. *iKnife*® gastrointestinal sistem mukozasındaki lipid profillerini analiz ederek eş zamanlı doku tanısı imkanı sağlamaktadır. Geleneksel cerrahide olduğu gibi endoskopide de polipleri ve diğer lezyonları eksize etmek için elektrokoter kullanılmaktadır. Snare yardımı ile polipektomi uygulanırken kanamayı en aza indirmek için elektrik uygulanarak doku ısıtılmaktadır. Bunun sonucunda yakılan dokudan gaz halinde iyonlar içeren duman açığa çıkmakta ve bu duman bağırsak lümenine yayılmaktadır. Bu dumanı aspire etmek için *iKnife*® entegre edilmiş özel bir endoskop (*iEndoskop*) ve bir çeşit snare geliştirilmiştir. Şu an sadece araştırma amaçlı kullanılıyor olsa da endoskoba entegre edilmiş *iEndoskop* üst ve alt gastrointestinal sistemde normal mukoza - polip ve kanser - polip ayırımını sırasıyla %97.5 ve %94.4 oranında doğru yapabilmektedir. Bu ayırım kolorektal kanserde fosfatidil serin ve fosfatidil gliserolün ; poliplerde ise seramidlerin artmış ekspresyonunu baz alarak veri tabanı karşılaştırması ile sağlanabilmektedir. Ayrıca aynı çalışmada *iEndoskop*'un moleküler ve histolojik fenotipler baz alınarak gastrointestinal sistem malignitelerini başarı ile sınıflayabildiği gösterilmiştir (17).

d) Serviks Kanserinin Tanısı

Serviks kanserinde cerrahi sınır negatifliği adjuvan kemoradyoterapi ihtiyacını ortadan kaldırarak doğurganlığın korunmasını sağlar (18). Jinekolojik malignitelerde kullanılan *iKnife*® sağlıklı doku, Human Papilloma Virüs (HPV)'e bağlı servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)ve serviks kanseri ayırımını %100 duyarlılık ve özgüllükle yapabilmektedir.

Sonuç olarak *iKnife*® endoskopik ve laparoskopik cihazlara entegrasyon potansiyeli de olan yeni, heyecan verici bir teknolojidir. Frozen inceleme, kanser ameliyatlarında operasyonun genişliği, anestezi altında geçirilecek süre gibi çok önemli konularda hayati veriler sağlamasına karşın hem sonuç elde etmek için 20 dakikaya yakın bekleme zorunluluğu hem de alınan sonucun hatalı olma ihtimali gibi bir takım negatif özellikler taşımaktadır. *iKnife*® kullanımı ile daha hızlı ve daha başarılı kanser ameliyatları yapılabilir. Öte yandan maddenin homojenizasyon, ekstraksiyon, kromatografik ayırma ve ardından kütle spektrometrisi analizi gibi uzun süreçler sonunda analiz edilebilmesi, veri tabanı oluşturma, maliyet analizi, cerrahi sınır güvenilirliği gibi konularda daha fazla çalışmaya gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Sawady, J., Berner, J. J. & Siegler, E. E. Accuracy of and reasons for frozen sections: a comprehensive, retrospective study. *Hum. Pathol.* 19, 1019–1023 (1988).
2. Chatelain, D. *et al.* Intraoperative consultation in digestive surgery. *J. Visceral Surg.* 149, e134–e142 (2012).
3. Mahe, E. *et al.* Intraoperative pathology consultation: error, cause and impact. *Can. J. Surg.* 56, E13–E18 (2013).
4. Balog, J. *et al.* Intraoperative tissue identification using rapid evaporative ionization mass spectrometry. *Sci. Transl. Med.* 5, 194ra93 (2013).
5. Balog, J. *et al.* Identification of biological tissues by rapid evaporative ionization mass spectrometry. *Anal. Chem.* 82, 7343–7350 (2010).
6. Younes, M. Frozen section of the gastrointestinal tract, appendix, and peritoneum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 129, 1558–1564 (2005).
7. Miedema, J. R. & Hunt, H. V. Practical issues for frozen section diagnosis in gastrointestinal and liver diseases. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 19, 181–185 (2010).
8. Nelson, H. *et al.* Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J. Natl Cancer Inst.* 93, 583–596 (2001).
9. Devereux, D. F. & Deckers, P. J. Contributions of pathologic margins and dukes' stage to local recurrence in colorectal carcinoma. *Am. J. Surg.* 149, 323–326 (1985).
10. Colibaseanu, D. T. *et al.* Is curative resection and long-term survival possible for locally re-current colorectal cancer in the pelvis? *Dis. Colon Rectum* 56, 14–19 (2013).
11. Obdeijn, Inge-Marie, *et al.* “Preoperative breast MRI can reduce the rate of tumor-positive resection margins and reoperations in patients undergoing breast-conserving surgery.” *AJR Am J Roentgenol* 200.2 (2013): 304-310.
12. St John, Edward R., *et al.* “Rapid evaporative ionisation mass spectrometry of electrosurgical vapours for the identification of breast pathology: towards an intelligent knife for breast cancer surgery.” *Breast Cancer Research* 19.1 (2017): 1-14.
13. Clavel, Jacqueline, *et al.* “Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999.” *European journal of cancer prevention* (2004): 97-103.
14. Ostrom, Quinn T., *et al.* “American brain tumor association adolescent and young adult primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012.” *Neuro-oncology* 18.suppl_1 (2016): i1-i50.
15. Brown, Timothy J., *et al.* “Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis.” *JAMA oncology* 2.11 (2016): 1460-1469.
16. Rees, Colin J., *et al.* “Narrow band imaging optical diagnosis of small colorectal polyps in routine clinical practice: the Detect Inspect Characterise Resect and Discard 2 (DISCARD 2) study.” *Gut* 66.5 (2017): 887-895.
17. Alexander, James, *et al.* “A novel methodology for in vivo endoscopic phenotyping of colorectal cancer based on real-time analysis of the mucosal lipidome: a prospective observational study of the iKnife.” *Surgical endoscopy* 31.3 (2017): 1361-1370.
18. Tzafetas, Menelaos, *et al.* “The intelligent knife (iKnife) and its intraoperative diagnostic advantage for the treatment of cervical disease.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117.13 (2020): 7338-7346.