

## AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİ

**Derece IV NEC (Küçük Hücreli) Akciğer Kanseri.** KHAK'nin izole bir akciğer lezyonu olarak karşımıza çıktığı nadir durumlarda cerrahi mediastinel evreleme ile N2 hastalık olmadığı garantilendikten sonra yapılan cerrahi rezeksiyon ve akabinde verilen kemoterapi ile tedavi uygulanabilir. Genellikle, ultrason eşliğinde yapılan İİAB, tanıda kesin sonuç verir ve ileri invaziv tetkik yapılmasına gerek duyulmaz. Öte yandan, sadece %5 hastalık evre I'dir ve daha ileri evrelerdeki hastalıkta cerrahiden fayda görülmez. Tedavi, hastalığın sınırlarına ve hastanın performans durumuna göre, radyoterapi ile birlikte veya tek başına kemoterapidir.

**Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri.** Erken evre hastalık T1 ve T2 tümörleri (N1 nodal tutulum olup olmamasından bağımsız) ve T3 tümörleri (N1 nodal tutulum olmaksızın) içerir. Bu grup, tanı alan tüm akciğer kanserleri arasında küçük ama her geçen yıl artan bir kısmını içerir (1989'dan 2003'e kadar tanı alan 101,844 hastanın yaklaşık %20'si). Cerrahi rezeksiyon günümüzdeki standart tedavidir. İdeali tümörün yerleşimine göre video-yardımlı veya açık cerrahi yöntemle lobektomi veya pnömonektomi ile yapılmasıdır.

Erken evre tabirine rağmen Evre I hastalık için 5 yıllık sağkalım %66 ve evre II hastalık için ise bu oran sadece %41'dir. Tedavi edilmeyen Evre IA KHDAK tanılı hastalar için medyan sağkalım süresi 14 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %22'dir. Patolojik olarak evre IA olarak tanımlanan hastalığın cerrahi rezeksiyonu sonrasında 5 yıllık sağkalım tedavisiz sağkalımdan çok daha iyi olmakla birlikte, yalnızca %67'dir. Sağkalım evre arttıkça düşmektedir. Tanının ileri yaşta konması, erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum, cerrahi olmayan tedavi, düşük histolojik evre; çeşitli çalışmalarda mortalitenin artması ile ilişkili bulunmuştur.

Tümör büyüklüğü ve yerleşimine bağlı olarak, mediastinel lenf nodu diseksiyonu veya örnekleme ile birlikte lobektomi, sleeve lobektomi veya nadiren pnömonektomi klinik erken evre hastalık için uygun tedavi seçeneğidir. Sleeve lobektomi bronş bifurkasyonlarında yerleşmiş tümörlerde, standart lobektomi ile uygun bir cerrahi bronş sınırı elde edilemeyecekse uygulanır. Pnömonektomi nadiren uygulanır. Erken evre hastalıkta pnömonektomi için primer endikasyon, büyük ve santral yerleşimli bir tümörün ana bronş kökünü tutması ve tutulmuş olan N1 lenf nodlarının tamamen rezekte edilememesidir. İkincil neden iri bir lenfadenopati veya ekstrakapsüler nodal yayılımdır.

**Yüksek Riskli Hastalarda Erken Evre Akciğer Kanserin Yönetimi.** Erken evre hastalık tanılı bazı hastalarda, düşük kardiyopulmoner fonksiyon veya diğer komorbid hastalıklardan ötürü lobektomi uygun bir tedavi seçeneği olmayabilir. Bir hastanın inoperabl olduğuna karar verilmesi, hem hastanın rezeksiyonu tolere edip edemeyeceğinin hem de başarılı rezeksiyonun mümkün olup olmayacağını, uzman bir cerrah tarafından değerlendirilmesi sonrasında mümkündür. Kısıtlı deneyime sahip cerrahlar, komplike bir hasta ile karşılaştıklarında, eğer hasta için uygun cerrahi rezeksiyonu kendileri gerçekleştiremeyeceklerse hastayı daha üst düzey bir merkeze yönlendirmelidirler.

**Erken Evre Akciğer Kanseri Sınırlı Rezeksiyonun Gereği.** Segmentektomi veya wedge rezeksiyona karşılık gelen sınırlı rezeksiyon tanımı yüksek riskli hastalarda lokal kontrolü sağlamak için geçerli bir seçenektir. Tarihsel olarak, segmentektomi veya wedge rezeksiyon ile sınırlı rezeksiyonlar kabul edilemez derecede yüksek lokal rekürrens oranları ve daha kötü sağkalım beklentisi nedeniyle yapılması uygun görülmeyen operasyonlardı.

Daha sonraki çalışmalarda ölüm oranları arasındaki farkın göz ardı edilebilir olduğu gösterilmiştir (Tablo.19-13). Yüksek lokal rekürrens oranları Ginsberg ve diğerleri tarafından gösterilmiştir, ve belirgin bir şüphe oluşturarak yüksek riskli erken evre akciğer kanserli hastalarda sınırlı rezeksiyon uygulanmasını kısıtlamaktadır.

Günümüzde yayınlarda, yüksek riskli akciğer kanserli hastalarda, BT görüntüleme takibi ile mortalitede %20 düşüşün gösterilmesi ile sınırlı rezeksiyon, tekrar, yoğun bir şekilde gözden geçirilen başlıklardan biri olmuştur.

Hiler veya mediastinel lenf nodu diseksiyonu ile birlikte yapılan anatomik segmentektomileri (veya genişletilmiş wedge rezeksiyonları) inceleyen çalışmalarda, tümör boyutlarının cerrahi sınıra oranının ve lenf nodlarının dikkatli değerlendirilmesinin lokal rekürrens oranlarını ciddi düşürdüğü gösterilmiştir. Sınır-Tümör çapı oranının 1 olduğu çalışmalarda lokal rekürrens oranları %6,2 olarak bulunurken oran 1'den küçükse rekürrens oranı %25 olarak saptanmıştır. Çoğu merkezde, bu uygulama torakotomi gerektirse de VATS konusunda daha tecrübeli, çok uygulanan merkezlerde sınırlı rezeksiyonlar, perioperatif yan etkileri lobektomiyle karşılaştırılacak olursa, güvenli ve yapılabiliridir.

**Primer Akciğer Kanserinde Tümör Ablasyonunun Gereçesi.** Sınırlı rezeksiyonda, tanım olarak, hastanın kardiyopulmoner rezervinin anestezi almaya ve en azından bir akciğer segmentinin çıkarılmasına uygun olması gerekir. Yüksek riskli ve medical olarak inoperabl hastalarda, erken evre akciğer kanserlerinin tedavisi için akciğer cerrahları tarafından tümör ablasyon teknikleri geliştirilmiştir.

Nodal evrelemenin yapılamaması, moleküler inceleme için doku temin edilememesi, kimyasal direnç ve duyarlılığın belirlenememesi, lokorejyonel rekürrens tanımlamaları hakkında şüpheler ve merkezler arası birliğin tam anlamıyla sağlanamaması bu yöntemin yetersiz kalan

yönleridir. Cerrahlar, lokorejyonel rekürrensi, genellikle, rezektabl lenf nodları da dahil olmak üzere operasyon alanında gelişen tümör büyümesi olarak tanımlarken, ablasyon sonrası lokal rekürrens de genel olarak tedavi alanında tümör büyümesi olarak kabul edilir. Lenf nodu metastazlarının klinik evre I KHDAK vakalarının %27'sinde rezeksiyon anında mevcut olduğu gerçeğine rağmen, ablasyon tedavisinin uygulandığı alanın dışında kalan yerlerdeki tümör büyümeleri tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmez.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen, tümör ablasyon stratejileri, potansiyel operabl vakalarda dahi, geçerli alternatiflerden biri olarak ileri sürülmektedir. Çok küçük, periferik, düşük evreli akciğer kanserlerinin tedavisinde ablasyonun lobektomiye eşdeğer etkinliğe sahip olduğu eninde sonunda gösterilecektir. Göğüs cerrahisi, girişimsel radyoloji/pulmonoloji ve radyasyon onkolojisi, multidisipliner bir yaklaşım sergileyerek ablasyon tekniklerindeki gelişmelerin, uygun şekilde dizayn edilmiş kontrollü prostpektif çalışmalar sonucunda ortaya konduğundan ve cerrahi rezeksiyon veya ablasyon terapisi; hastanın menfaatini en iyi şekilde koruyacak yöntemin uygulanmasının sağlanmasından emin olmalıdır.

En sık uygulanan iki ablasyon tekniği radyofrekans ablasyon ve stereotaktik vücut radyoterapisidir.

- 1. Radyofrekans Ablasyon.** Radyofrekans ablasyon tümör dokusu içerisine yerleştirilmiş elektrodla monopolar veya bipolar elektrik akımı uygulanması ile gerçekleştirilir. Akciğer tümörlerinde elektrodalar tipik olarak BT rehberliğinde tümör kitlesi içerisine yerleştirilir. Elektrik akımı verilir; akım sürtünme vasıtasıyla ısıya dönüştürülür ki bu da elektrodu saran tümör dokusunda ani ve onarımı mümkün olmayan bir hasara neden olur. Radyofrekans ablasyon, primer tümörün kontrolü ve operasyon açısından düşük beklenti mevcut olan hastalarda (komorbid hastalıkları

nedeniyle anestezi alamayan veya akciğer rezeksiyonunu tolere edemeyecek kadar kötü akciğer rezervi olan hastalar) sağkalımın artırılması adına periferik nodüllerde güvenli ve uygulanabilir. 3,5cm'den küçük tümörlerde tümörün radyografik kararlılığı %80'leri bulur ve kanser-spesifik 2 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90'dır ki bu da primer alanın lokal kontrolünün mükemmelliğini gösterir. Bu tekniğin yapılabildiği merkezlerde, küçük periferik nodüllerinde tedavisinde tercih edilen modalite olarak standart eksternal ışınlamanın önüne geçmiştir. Radyofrekans ablasyon, pulmoner rezeksiyonun yan etkileri nedeniyle risk altında olan hastalar veya cerrahi reddeden hastalar için mükemmel bir modalitedir ve cerrahların hangi hastaların bu modalite için en uygun olduğunu tespit etmede bir algoritmasının olması gerekmektedir. (Şekil 19-24). Hedef lezyonun 5cm'den büyük olması, tümörün hilumla ilişki içerisinde olması, ilişkili malign plevral veya perikardiyal effüzyon mevcudiyeti, tek akciğerde üçten fazla lezyon olması, pulmoner hipertansiyon varlığı radyofrekans için kontraendikasyonlardır. Büyük bir vasküler yapıya komşuluk da, hem ciddi kanama riskinden dolayı hem de büyük damarların soğutucu etkisi nedeniyle öldürücü sıcaklıklara ulaşamayacağı için bir kontraendikasyondur. Bu gibi hastalarda, stereotaktik vücut radyoterapisi daha düşük major komplikasyon riski teşkil eder ve lokal tümör kontrolünü sağlayabilir. Eksternal ışın tedavisi ve stereotaktik vücut radyoterapisi ile yapılacak olan kombinasyon tedavileri hala araştırma safhasındadır.

- 2. Stereotaktik Vücut Radyoterapisi.** Stereotaktik vücut radyoterapisi, hedef lezyona, iyi odaklanmış, üç boyutlu, konformal bir şekilde birkaç seansta uygulanır. Tümör hareket ölçümü ve görüntüleme rehberliği konusunda geliştirilen teknolojiler sayesinde hedef hücreye yüksek hassasiyette radyasyon uygulanabilirliği ciddi

derecede artmıştır. Bu hassasiyet önemlidir, çünkü akciğer dokusu radyasyon hasarına çok duyarlıdır ve ablasyon terapisi adayı olan hastaların büyük çoğunluğu sınırdaki akciğer kapasitesine sahiptir ve gereğinden fazla akciğer dokusunun hasarlanması istenilen bir durum değildir. Önemli olan, bu yöntemlerin 66 Gy'ye kadar olan radyasyon dozlarını güvenli bir şekilde, maksimum tolere edilen dozu aşmadan hedef lezyona yönlendirebilmesidir. Kuzey Amerika'dan çok merkezli bir faz II çalışması 59 vakada bu yaklaşımın güvenilirliğini ve etkinliğini göstermiştir. Bu çalışmada biyopsi ile tanıları kanıtlanmış, nodal tutulumu negatif, periferik, 5cm'den küçük KHDAK (T1 veya T2) hastaları, medikal inoperabl olarak değerlendirildikten sonra, birlikte varolan medikal durumları da göz önünde bulundurularak bir göğüs cerrahı ve/veya pulmonolojist tarafından stereotaktik vücut radyoterapisi ile tedavi edildi. Primer tümör kontrolü mükemmeldi; 3 yılda, vakaların %97,6'sı yazarlar tarafından primer tümörleri ve %90,6'sı lokal kontrol olarak değerlendirildi. Öte yandan, primer tümöre yönelik başarısızlık tanımının, BT görüntüleme de tümörün uzun çapında en azından %20'lik bir büyüme ve tümör canlılığının biyopsi ile teyiti veya PET ile FDG tutulumunun gösterilmesi şeklinde yapıldığı unutulmamalıdır. PET ile canlılığın gösterildiğinden bahsedilebilmesi için tedavi öncesi tutulumuna yakın derecede tutulumun mevcut olması gerekir. Primer tümör kitlesinin 1,5-2cm çevresinin ötesi lokal başarısızlık olarak adlandırılır. Sınırlı rezeksiyonlarda görülen yaklaşık %6,5'lük lokorejyonel rekürrens oranları ile karşılaştırıldığında, 3 yıllık lokorejyonel rekürrens oranı %12,5 ile daha yüksektir.

Sınırlı rezeksiyon ve radyofrekans ablasyonda olduğu gibi stereotaktik vücut radyoterapisinde de hasta seçimi önem arz etmektedir. Radyasyon uygulanacak alan kesin belli olduğu için, ciddi amfizemli veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar, akciğer kaapsitelerini daha da kötüleştirme konusunda belirgin bir tasa

olmadan tedavi edilebilirler. Ancak, mediasten ve hilusa yakın, santral yerleşimli tümörleri olan hastalarda belirgin hipoksi, hemoptizi, atelektazi, pnömoni ve solunum fonksiyonlarında düşme riskinde belirgin artış mevcuttur. Daha önce bahsedilmiş olan çok merkezli çalışmada, tedavi edilecek olan tümörlerin proksimal bronş ağacından her yönde 2cm uzakta olması gerektiği belirtilmiştir (trakea, karina ve major lobar bronşların ilk bifurkasyosuna göre 2cm distali olarak tanımlanmıştır).

**Erken Evre KHDAK Yönetiminde Kemoterapinin Mantıklı Kullanımı.** Pek çok prospektif faz II çalışmada faydasının gösterilmesinin ardından erken evre (evre I ve II) KHADK kanserlerinin tedavisinde kemoterapinin yeri giderek artmaktadır. İndüksiyon kemoterapisinin perioperatif morbidite ve mortalitede artışa yol açabileceği konusundaki ilk şüpheler, indüksiyon kemoterapisi sonrasında sağ pnömonektomi yapılan hastalar hariç, iki grup arasındaki perioperatif morbidite ve mortalite insidanslarının benzer çıkması sonrasında desteksiz çıkmıştır. Tablo.19-14'de gösterildiği üzere akciğer kanserinin her evresi için, indüksiyon kemoterapisi kullanımının %4-7 arasında sağkalıma faydası olmaktadır ve adjuvant kemoterapi kullanımının düşünülebileceği her durumda indüksiyon kemoterapisi kabul edilebilir bir alternatif olabilir.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzları, günümüzde, T1a ( $\leq 2$ cm) ve T1b ( $\geq 2 - \leq 3$ cm) nod-negatif, komplet rezekte edilmiş KHDAK (T1abN0M0) için izlem önermektedir. Nodal tutulumu olmayan daha büyük tümörlü hastalarda (T2a tümör  $> 3$ cm ancak  $\leq 5$ cm; T2b tümör  $> 5$ cm ancak  $\leq 7$ cm) yüksek riskli vakalar için kemoterapi seçeneğinin değerlendirilmesi gündeme gelebilir. Yüksek riskli tümör özellikleri; kötü diferansiye tümörler, orta-kötü diferansiye akciğer nöroendokrin tümörleri, vasküler invazyon, sadece sınırlı rezeksiyon veya

sadece wedge rezeksiyon yapılması, 4cm'den büyük tümörler, visseral plevra tutulumu ve rezeksiyon sırasında lenf nodu örneklemeinin yapılamaması (Nx) durumlarını kapsar.

**Lokal İleri Evre KHDAK'nin Değerlendirilme ve Yönetimi.** Lokorejyonel hastalığı olan akciğer kanserlerinde 5 yıllık rölatif sağkalım %25'tir, ancak bu grupta ciddi bir heterojenite mevcuttur. Evre III hastalık, mediastinel lenf nodlarına metastaz yapmış küçük tümörleri kapsamakla birlikte major karina tutulumu olan veya vital yapıları invaze eden ancak hiç nodal metastazı olmayan büyük tümörleri de içerir. Klinik olarak net N2 hastalıkta sadece cerrahi tedavi uygulandığında 5 yıllık sağkalım %5 ila %10 arasındadır. Tam aksine, cerrahi rezeksiyon sonrası patolojik incelemede bir lenf nodu istasyonunda tespit edilen mikroskopik N2 hastalıkta ise 5 yıllık sağkalım %30 kadar yüksek olabilir. Sonuç olarak, pek çok cerrah ve onkolog için, mikroskopik N2 ve iri N2 lenfadenopatili hastalık farklılık göstermektedir, ve tutulmuş olan N2 nodal istasyon sayısı indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi rezeksiyon yapıp yapılmayacağını belirlemektedir. Tek istasyonda 3cm'den küçük tek bir lenf nodu metastazı mevcut olan hastalarda cerrahi rezeksiyon genellikle uygun yaklaşım olarak değerlendirilmekle birlikte spesifik olarak tek istasyonda mikroskopik metastazı mevcut olan hastalarda indüksiyon kemoterapisini takiben cerrahi öneren randomize çalışmalar henüz gerçekleştirilmemiştir.

N2 nodal metastazların histolojik olarak kanıtlanması zorludur; PET-BT'deki yanlış pozitif sonuçların oranı kabul edilemez derecede yüksektir ve sadece bu sonuçlara dayanarak hastanın tedavisinin düzenlenmesi erken evre kanser hastalarında ciddi yetersiz tedavi uygulanmasına neden olacaktır. Bu durum özellikle granülatöz hastalık insidansının yüksek olduğu bölgeler için geçerli bir tespittir. Anatomik akciğer rezeksiyonu planlanan hastalarda tesadüfi olarak N2 nodlarda metastaz olduğu saptanırsa, cerrahiye devam edip

etmemek cerrahin insiyatifi altındadır; anatomik rezeksiyon ve mediastinel lenf nodu örnekleme/diseksiyonuna devam edilebilir veya cerrahi son erdirilip hasta indüksiyon kemoterapisi için yönlendirilebilir ve indüksiyon kemoterapisi sona erdikten sonra hasta rezeksiyon için tekrar değerlendirilebilir. Preoperatif evreleme sırasında histolojik olarak kanıtlanmış metastazlar saptandığında, hastalar indüksiyon kemoterapisi için yönlendirilmelidir; mediastenleri indüksiyon terapisi ile temizlenmiş hastalarda prognoz belirgin daha iyidir ve cerrahi rezeksiyon multimodal bir yaklaşımın parçası olarak daha garanti sonuç vermektedir. İndüksiyon öncesi değerlendirmede olduğu gibi indüksiyon sonrası devam eden N2 hastalıkta da histolojik kanıt önem arz etmektedir. Hastalar için, N2 hastalıkta, indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi şansı sadece radyografik bulgular ışığında göz ardı edilmemelidir, çünkü definitif kemoterapiye göre cerrahi olarak rezeke edilen KHDAK vakalarında sağkalım belirgin daha yüksektir.

**T4 ve Evre IV Hastalıkta Cerrahi.** Cerrahi tedavi; SVC tutulumu olan, karina veya vertebra invazyonu olan, aynı tarafta satellit nod tutulumu olan veya mediastene sınırlı invazyon gösteren T4, N0-1 tümörlerde, kalp, büyük damar, trakea, rekürren laryngeal sinir, özafagus, vertebra veya karinaya doğrudan uzanım gösteren tümörlerde nadiren iyi seçilmiş hastalar için uygundur. Cerrahinin, N3 hastalıkta veya N2 lenf bezi tutulumu olan T4 tümörlerin tedavisinde genellikle yeri yoktur. Bu tür hastaların sağkalım oranları çok düşüktür. Benzer şekilde, evre IV hastalar için tedavi kemoterapidir. Öte yandan, nadir durumlarda; özellikle soliter beyin metastazı olan adenokarsinomlar gibi tek metastaz sahası olan vakalarda cerrahi tedavi uygulanabilir. Primer tümörün ve beyin metazlarının eksizyonu ile bu özel seçilmiş grupta, intratorasik tümörün erken evre olduğu varsayılarak, %10 ila %15 arasında 5 yıllık sağkalım elde edilebilir.

**Pancoast Tümörünün Yönetiminde Cerrahinin Rolü.** Kol ve omuz ağrısının eşlik ettiği, el kaslarında atrofi ve Horner Sendromu'nun olduğu, göğüs kafesinin apeksinde ortaya çıkan karsinomlar cerrah için zorlu bir durum ortaya çıkarır. Nörovasküler yumağın tutulumuna dair hiçbir kanıt olmasa da, superior sulkus kaynaklı tüm tümörler, 1932'de sendromu tanımlayan Henry Pancoast'un adını alarak, günümüzde Pancoast Tümörü olarak adlandırılır. Bu tanım parietal plevra ve birinci kostayı saran daha derinindeki yapıları tutan tümörler için kullanılmaktadır. İkinci kosta ve aşağısındaki göğüs duvarı tutulumları Pancoast tümörü olarak adlandırılmaz. Tedavi multidisiplinerdir; ipsilateral ekstremitelerin innervasyonunu sağlayan nörovasküler yumağın tutulumu ve tümörün yerleşimi nedeniyle ekstremitenin postoperatif fonksiyonlarının korunması kritik önem taşımaktadır. Bu nedenle, yalnızca, mediastinel lenf nodu tutulumunun olmadığı kanıtlanan hastalarda cerrahi uygulanmalıdır. N2 lenf nodu tutulumu mevcut hastalarda sağkalım düşüktür, ve cerrahiyle ilişkili morbidite ve mortalite oranları yüksektir. Eğer iri lenfadenopati mevcutsa, EBUS veya EUS rehberliğinde lenf nodundan iğne/kor biyopsileri, nodal tutulumun gösterilmesi için kullanılabilir. Öte yandan iğne biyopsisinde negatif sonuç raporlanması mediastinel tutulumu ekarte ettirmez, mediasteninin uygun ve kesin bir şekilde değerlendirilebilmesi adına mediastinoskopi yapılması gerekir.

Pancoast tümörlerindeki yüksek lokal rekürrens ve inkomplet rezeksiyon oranları göz önüne alındığında, indüksiyon kemoterapisini takiben cerrahi yapılması önerilmektedir. Bu tedavi rejimi, Southwest Onkoloji Grubu tarafından yapılan, %95 vakanın indüksiyon tedavisi tamamladığı bir çalışmada, iyi tolere edilmiştir. Olguların %76'sında komplet rezeksiyon gerçekleştirilmiştir. Hastaların tümü gözönüne alındığında 5 yıllık sağkalım oranları %44 ve komplet rezeksiyon yapılanlarda %56 olarak bulunmuştur. Bu rejim altında hastalık progresyonu, en yaygın olarak beyinde olmak üzere, uzak organlarda görülmüştür.

Günümüzde Pancoast tümörü için tedavi algoritması Şekil 19-25'te gösterilmiştir. Cerrahi eksizyon, torakotomi ile göğüs duvarının, vasküler yapıların ve anatomik lobektominin enblok olarak yapılması ile gerçekleştirilir. Brakiyal pleksusun alt köklerinin bir kısmı ve stellat ganglionlarda tipik olarak rezeksiyon edilir. Göğüs duvarı tutulumu olan durumlarda, göğüs duvarı rekonstrükte edilsin veya edilmesin, göğüs duvarı rezeksiyonu ve lobektomi enblok olarak yapılır. Küçük kaburga rezeksiyonları ve skapulanın altında kalan lezyonlarda rekonstrüksiyon genellikle gerekli değildir. Daha büyük defektlerde (iki veya fazla kaburga segmenti) göğüs duvarının şekli ve dayanıklılığının korunması adına Gore-Tex greft ile rekonstrüksiyon uygulanır. Enblok rezeksiyonlar, komşu göğüs duvarı, diyafragma veya perikard invazyonu olan, lokal ileri evre tümörlerde (T3) de uygulanabilir. Perikardın büyük bir kısmının çıkarılması gereken durumlarda, defekt ince Gore-Tex ile onarılarak, kalbin herniasyonu veya venöz obstrüksiyon engellenmiş olur.

**KHDAK İçin Preoperatif (İndüksiyon) Kemoterapisi.** Anatomik cerrahi rezeksiyon öncesi kemoterapinin belli başlı potansiyel avantajları:

1. Tümörün kanlanması hala intakt olacağından, kemoterapinin daha iyi ulaşması mümkün olacaktır ve radyorezistansı artıracak olan tümör hücre hipoksisini engelleyecektir (postoperatif kalabilecek mikroskopik rezidüel tümör hücrelerinde).
2. Primer tümörün evrelemesi, rezeksiyon şansını olmadığı halde artıracak şekilde, daha düşük yapılmış olabilir.
3. Hastalar, cerrahi öncesinde kemoterapiyi daha iyi tolere edecek ve rejimi tamamlamaya daha meyilli durumda olacaklardır.
4. Primer tümörün kemoterapiye hassasiyetinin görülmesinde in vivo bir test gibi olacaktır.

5. Kemoterapiye yanıt monitorize edilebilir ve ek terapiler konusunda verilecek kararlarda ışık olabilir.
6. Sistemik mikrometastazlar tedavi edilmiş olur.
7. Progresif hastalığı olanların, tedaviye yanıtı olmayanların görülmesinin sağlayarak bu hastaların rezeksiyon cerrahisi geçirmesini önler.

Potansiyel dezavantajları:

1. İndüksiyon kemoterapisi sonrasında sağ pnömonektomi geçirecek olan hastalarda preoperatif komplikasyon riskinde artışa neden olması ihtimal dahilindedir.
2. Hastaların kemoterapi aldıkları süre göz önüne alındığında küratif cerrahi olmaları gecikecektir. Eğer hasta kemoterapiye yanıtı olmazsa, bu gecikme tümörün yayılması ile sonuçlanabilir.

Evre IIIA N2 hastalıkta, indüksiyon kemoterapisine cevap, %70'e varan oranlarda yüksektir. Tedavi, preoperatif morbiditede belirgin bir artışa neden olmaması nedeniyle, genellikle güvenlidir. İki randomize çalışmada, N2 hastalıkta tek başına cerrahi ve kemoterapiyi takiben cerrahi tedavi uygulanmasının sonuçları karşılaştırılmıştır. İki çalışmada, kemoterapi ayağının sağkalım oranlarının ciddi yüksek olması nedeniyle, kesin sonuçlar elde edilemeden sonlandırılmıştır. İlk gözlemlerle 3 yıllık sağkalım oranlarına ulaşılmıştır (5 yıllık oranlar gösterilememiştir). Bu sonuçlar ile, sisplatin tabanlı rejimler (iki veya üç kür) N2 hastalık için standart hale gelmiştir. Tablo.19-15 indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi uygulanan hastalarda tedaviye yanıt oranları, progresyondan bağımsız sağkalım ve tüm sağkalım oranlarının incelendiği bir metaanaliz ve sistematik bir gözden geçirmenin bulgularını özetlemektedir.

**KHDAK İçin Postoperatif (Adjuvan) Kemoterapi.** Eskiden, birçok prospektif randomize çalışmada, torakotomi ve akciğer rezeksiyonu uygulanan hastalar adjuvant rejimleri tolere etmekte güçlük çektikleri için, postoperatif adjuvant kemoterapi uygulamasının yararı olmadığı belirtilmekteydi. Öte yandan, günümüzde, umut vaat eden daha efektif ürünler ortaya çıktı ve minimal invaziv torakotomi sonrasında hastaların adjuvant tedavileri tolere edebilme kapasitesi arttı (örneğin, VATS veya robotik anatomik rezeksiyon). Faydalı olduğu gösterilen, hedefe yönelik tedaviler ise, özel bir ilgi odağına döndü.

Nodal metastazlı (N1 veya N2) veya T kategorisi T3 olan tüm tümörler (7 cm'den büyük; diyafram, frenik sinir, mediastinel plevra, parietal perikard invazyonları gösteren, karinadan 2cm distalde ana bronş tutulumu olan; atelektazi veya obstrüksiyon pnömonisine yol açan, veya aynı lobda birden fazla nodül mevcut olan hastalar olarak tanımlanır) rejimleri tolere edebildikleri sürece, adjuvan kemoterapi almalıdırlar. Cerrahi sınırın pozitif olduğu durumlarda, yeniden rezeksiyon önerilmektedir. Eğer mümkün değilse, makroskopik rezidüel tümörlerde eşzamanlı; ve mikroskopik rezidü tümörlerde ardışık kemoradyoterapi önerilmektedir.

**KHDAK İçin Cerrahi Olmayan Kesin Tedavi.** Hedefe yönelik tedavilerdeki son gelişmeler ile, ileri KHDAK yönetiminde genel, platin bazlı yaklaşımlar yerine, kişiye özel, moleküler analizlerle hedefe yönelik tedavi protokolleri standart hale geldi. Tedavi protokollerinin farklılığı göz önüne alındığında, patologların adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlar arasındaki ayrımı net bir şekilde ortaya koymaları gereklidir. Bevacizumab kullanımı adenokanserli olgularda geçekten faydalı olmakla birlikte, skuamöz hücreli karsinomlarda ciddi pulmoner hemporajiye neden olmaktadır. Bu gereklilik cerrah için doku tanısının elde edilmesinde daha agresif bir tutum ortaya koyması demektir. Bizim

kurumumuzda, sitopatologlar, ince iğne aspirasyonunda işlem sırasında örnekleri hemen değerlendirerek, tümör hücrelerinin varlığı ve moleküler incelemeler için yeterli materyal olup olmadığını bildirirler. Bu, intratorasik ve pulmoner lezyonlarda yapılan EBUS rehberliğinde İİAB ve BT rehberliğindeki aspirasyonlardaki doğruluk sayısının artmasını sağlamıştır; tipik olarak hedeflenen alandaki tümör hücre varlığı teyit edildikten sonra hücre blok materyalleri için fazladan iki geçiş yapılmıştır. Moleküler testler için yetersiz materyal elde edildiğinde, tanı konması yerine, yeniden örnekleme yapılması sağlanmış olur. Bu, hedefe yönelik tedavi programlarının oluşturulması açısından adenokarsinomlarda zorunludur ve diğer küçük hücreli dışı histolojik tiplerde de giderek daha önemli hale gelmektedir. Tanı için yeterli materyalin temini amacıyla VATS veya mediastinoskopi gerekebilir. Cerrah, patolog, onkolog ve hasta arasında kurulacak düzgün bir iletişimle hasta için elde edilecek getirinin, risklerin ötesinde olduğundan emin olunmalı ve tanı için kullanılacak daha agresif yöntemlerin sonraki bakım sürecinde etkileri teyit edilmelidir.

Bir tedavi planı oluşturulduğunda, uygulama iki türlü strateji ile yapılabilir. Ardışık kemoradyasyon, yani tam doz sistemik kemoterapi (örneğin, ikinci bir ajanla combine edilen sisplatin) ve akabinde radyoterapi (yaklaşık 60Gy). Kemoterapi ve ardından uygulanan radyoterapi kombinasyonu 5 yıllık sağkalımı, tek başına radyoterapinin sağkalım oranı olan %6'dan %17'ye çıkarmaktadır. Alternatif bir yaklaşım da eşzamanlı kemoradyoterapi olarak adlandırılan, radyoterapi ve kemoterapinin aynı anda uygulanmasıdır. Belli kemoterapötik ajanlar tümör hücrelerinin radyasyona duyarlı hale gelmesinin sağlar ve böylece radyoterapinin gücünü daha belirgin kılar. Bu yaklaşımın avantajları arasında, primer tümör ve lokorejyonel lenf nodlarının kontrolünün daha iyi sağlanması ve ardışık kemoradyoterapi uygulamasında olduğu üzere, radyoterapi verilmesindeki gecikmenin ortadan kalkması yer alır. Öte yandan, örtüşen toksisitelerin ortaya çıkmasını engellemek için kemoterapi dozlarının düşürülmek durumunda olması bir dezavantajdır. Bu da sistemik mikrometastazlar

açısından yetersiz tedavi verilmesi anlamına gelebilir. Randomize çalışmalar, kemoterapiyle karşılaştırıldığında ılımlı bir 5 yıllık sağkalım kazancı ortaya koymuştur. 47 çalışma ve 6 meta-analizin incelendiği bir sistematik yeniden inceleme yazısında, platin tabanlı eşzamanlı kemoradyasyonun, ardışık radyoterapiye oranla 2 yıllık sağkalımda net %4 kazanç sağladığı gösterilmiştir.

Performans durumu düşük hastalarda, semptomların palyasyonunda definitif radyoterapi kullanılır. Tek başına radyasyon kullanımında N2 ve N3 hastalık için kür oranları %7'den azdır. Üç boyutlu konformal radyoterapi ve ayrılmış fraksiyonlarla yeni gelişmeler gözlenmiştir. Evre III hastalarda görülen bu kötü sonuçlar, ölümün sistemik metastazlar sonucunda görüldüğü lokorejyonel hastalıkların tedavisindeki sınırlılıkları ortaya koymaktadır.