

AKCİĞER KANSERİNİN YÖNETİMİ

Moleküler Test ve Histolojik Tanının Rolü. Akciğer kanserinin tedavi ve yönetiminin etkin olabilmesi için erken dönemde net bir histolojik tanı konulması kritik öneme sahiptir. Moleküler işaretler de tedavi algoritmalarının belirlenmesinde özellikle adenokarsinomlarda anahtar parametrelerden biridir ve skuamöz hücreli karsinomlarda da giderek daha önemli hale gelmektedir. Günümüz itibariyle ileri evre hastalıklarda, adenokarsinomlar ve skuamöz hücreli karsinomların sitolojik material ve küçük biyopsi spesimenlerinde birbirinden ayrılması önemlidir. Bunun nedeni adenokarsinomlarda, skuamöz hücreli karsinomlardan farklı olarak, pemetrexed veya bemecizumab tabanlı kemoterapi protokollerinin progresyondan bağımsız bir şekilde şağkalım üzerine artmış etkisinin olmasıdır. Hatta skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda bevacizumab tedavisi sonrası hayatı tehdit edici hemorajiler görülmüştür. Son olarak, EGFR mutasyonlarının tespit edilmesi tümörün EGFR tümör kinaz inhibitörlerine yanıt vereceğini gösterebilir, ki bu tedavi, ileri evre adenokarsinomlarda ilk tedavi olarak tavsiye edilmektedir. Histolojik değerlendirme ve moleküler testler için uygun doku gerekmesi nedeniyle her kurum, hasta değerlendirilmesi, doku temini, dokunun işlenmesi ve doku analizi konularında net ve multidisipliner bir yaklaşım sergilemelidir (Şekil 19-18). Çoğu vakada, tümör morfolojisi, adenokarsinomun diğer histolojik subtiplerden ayrılmasını sağlar. Eğer belirgin bir morfoloji ortaya konamıyorsa, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom için birer immünohistokimyasal belirtecin çalışılması ayırıcı tanıya olanak sağlar. Nöroendokrin immünohistokimyasal belirteçler, nöroendokrin morfoloji gösteren lezyonlar için kullanılır. Tüm adenokarsinomlarda bilinen prediktif ve prognostik tümör belirteçleri için ek moleküler testler yapılmalıdır (örneğin, EGFR, KRAS, EML4-ALK füzyon geni). İdeal olan, doku ketsilerinin ve hücre blok materyallerinin karar vermek için gereken en az miktarda kullanımınıdır. Bu da

multidisipliner yaklaşımın önemini vurgular. Alınan örneklerin, morfolojiyi ortaya koyacak uygunlukta olmakla birlikte moleküler testlere de olanak sağlayacak yeterli hücre materyalini karşılayabilmesi için cerrahlar ve radyologlar sitopatologlarla birlikte çalışmalıdırlar. Endobronşial ve endoskopik ultrasonun, elektromagnetik navigasyonel bronkoskopinin, VATS ve hatta transtorasik görüntülü iğne biyopsilerinin benimsenmesi ile cerrahlar; primer, metastatik ve intratorasik rekürren hastalıklarda tanı için gerekli dokunun temininde daha çok yer almaktadır. Anahtar konuların eksiksiz anlaşılması uygun tedavi ve hasta çıkarımının elde edilmesinde gereklidir.

Hasta Değerlendirilmesi. Tedaviye yönelik değerlendirmede üç başlık çok önemlidir: primer tümörün değerlendirilmesi, metastatik hastalığın değerlendirilmesi ve hastanın fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi (hastanın uygun görülen tedavi rejimini tolere edip etmeyeceği). Bu alanların her birine ayrı yaklaşım cerrahın hastayı sistemik olarak değerlendirmesine, doğru klinik evrelemeyi gerçekleştirmesine ve pulmoner rezeksiyon dahil olmak üzere hastanın tedavi için fonksiyonel kapasitesinin doğru tahliline olanak sağlar (Tablo.19-9).

Primer Tümörün Değerlendirilmesi. Primer tümörün değerlendirilmesi pulmoner, nonpulmoner, torasik ve paraneoplastik sendromlara ilişkin semptomlara yönelik anamnez alınması ve uygun soruların sorulması ile başlar. Hastalar cerrahlara genellikle lezyonu gösteren bir akciğer grafisi veya BT görüntüleri ile sunulduğundan lezyonun yerinin bilinmesi cerrahın anamnez ve fizik muayenesini yönlendirmede yol gösterici olabilir. Eğer hastanın mevcut toraks BT görüntülemesi mevcut değilse, değerlendirmenin bir sonraki aşaması için süratle çekilmelidir. Rutin toraks BT görüntülemesinin, mediastendeki normal yapılara komşu mediastinel lenf nodlarının, primer tümörün ve tümörün çevresi ile ilişkilerinin ve

komşuluklarının değerlendirilmesi adına intravenöz kontrast madde ile yapılması gerekir. Tedavi önerileri oluşturulması ve tanısal doku temini için seçeneklerin belirlenmesi için BT bulgularının eksiksiz anlaşılması ve değerlendirilmesi gerekmektedir.

Komşu yapılara invazyon şüphesi, genellikle, semptomların geçmişi, primer tümörün yeri ve BT görüntüleri doğrultusunda ortaya çıkar. Primer tümörün, kaburga harabiyetine yönelik belirgin radyografik kanıt olmaksızın göğüs duvarına bitişik olması, sık karşılaşılan bir durumdur. Bu durumda, ilgili bölgede ağrı hikayesi, pariyetal plevra, kaburga veya interkostal sinir tutulumu olabileceğine işaret edebilecek bir bulgudur. Benzer gözlemler, rekürren laringeal sinir, frenik sinir, diyafragma, vertebral ve göğüs apeksine komşu kitleler için de geçerlidir. Torakotomi göğüs duvarı invazyonuna dair muhtemel kanıtlar nedeniyle ihmal edilmemelidir, çünkü invazyonun kanıtı için torakoskopi ve hatta torakotomi gerekebilir.

Pulmoner lezyonlara ve mediastinel nodlara yönelik MRG'nin, BT'ye üstün yanı kanıtlanamamıştır. Öte yandan, vasküler yapıların görüntülenmesindeki üstünlüğü göz önüne alınırsa, tümörlerin vasküler yapılarla ilişkilerinin gösterilmesinde mükemmel bir modalitedir. Özellikle iyotlu kontrast madde kullanımının kontraendike olduğu durumlarda son derece geçerlidir. Bu nedenlerden ötürü MRG, kontrast alerjisi olan akciğer kanseri hastalarında, şüpheli mediastinel, vasküler veya vertebral invazyonlarda kullanılmak üzere saklı tutulur.

Doku Tanısı Seçenekleri. Bir cerrahın pulmoner bir nodül veya kitleye yaklaşımında mutlaka kanıta dayalı bir algoritmayı izlemesi gerekir (Şekil 19-19). Nodülün büyüklüğüne, bronş ağacına yakınlığına ve incelenen toplumdaki kanser sıklığına bağlı olarak bronkoskopinin, pulmoner lezyonlardaki neoplastik süreçleri tayin etmekte %20 ila %80 oranında duyarlılığı vardır. Tanısal amaçlı doku temininde bronkoskopi aşağıdaki dört şekilde kullanılabilir:

1. Sitoloji için fırçalama ve yıkama

2. Görünür bir lezyondan direkt forseps biyopsi
3. Görünür olmayan ancak ciddi bası yaratan lezyondan endobronşial ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi
4. Elektromagnetik navigasyonel bronkoskopi veya floreskopi kullanılarak transbronşial forseps biyopsi

Elektromagnetik navigasyonel bronkoskopi, periferik akciğer lezyonlarından biyopsi alınmasında bir cerrahın kullanılabileceği yeni bir silah olarak kullanıma girmiştir. Elektromagnetik belirteçleri üç boyutlu bir görüntü yaratmak için kullanarak ve mevcut BT görüntülerini hastanın gerçek anatomisi ile ilişkilendirerek, bir katater transbronşial yol ile ilerletilir ve fırçalama, İİAB, cup biyopsi ve yıkama yapılabilir. Standart bronkoskopiye nazaran elektromagnetik navigasyon bronkoskopisinin tanıda yol göstericiliği %80 kadar daha yüksektir. Bu yöntem ayrıca, sonraki stereotaktik radyasyon terapisi için gerekli belirteçlerin yerleştirilmesinde veya VATS rezeksiyonlarda kullanılacak olan perilezyonel alanın boyanmasında kullanılabilir. Bu yaklaşım sırasında pnömotoraks gelişme riski serilerde %1 olarak belirtilmekle birlikte erken dönemde oran %3,5 kadar çıkabilir.

Periferik lezyonlarda (kabaca akciğer dış yarısı) öncelikle transbronşial biyopsi yapılır ve bunu takiben fırça ve yıkamalar uygulanır. Bu sıralama, lezyonun bozularak ek hücrelerin ortaya çıkmasına ve tanı için izlenecek yolun daha verimli olmasına olanak sağlar. Santral lezyonlar için bronkopik görüntüleme eşliğinde direkt forseps biyopsi genellikle mümkündür. Havayollarına dışarıdan bası yapan ancak görünür endobronşial lezyon mevcut olmayan santral lezyonlarda endobronşial ultrason (EBUS) kesin sonuç verir ve primer tümörlerden (santral havayolu komşuluğu mevcutsa) ve mediastinel lenf nodlarından transbronşial biyopsi alınması için çok güvenlidir.

Günrütlemeye eşliğinde yapılan (ultrason veya BT eşliğinde) İİA biyopsileri, uygun olarak seçilmiş periferik lezyonlarda hastaların %95 kadarında doğru tanının konmasını sağlar.

Görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsilerde üç sonuç çıkabilir: malign, spesifik bir benign süreç ve belirsiz. Yanlış negatiflik oranlarının %3'ten %29'a kadar değişebilmesinden dolayı, spesifik benign tanının (örneğin granülatöz inflamasyon veya hamartom) konulamaması durumunda malignite dışlanamayacağı için ileri tetkikler gerekir. En önemli komplikasyonu %30 hastada rastlanan pnömotorakstır. İntrapulmoner kanamalar görünebilir ancak nadiren belirgin hemoptizi veya solunumsal sıkıntılara sebep olur.

Bazı gruplar tanı için video-yardımlı torakoskopinin (VATS), daha üstün doğruluk payı ve düşük cerrahi risk barındırması nedeniyle, ilk tercih olarak kullanımını savunmaktadır. VATS'la nodül, 3cm'den küçükse, wedge veya segmental bir rezeksiyon ile eksize edilebilir ya da daha büyük lezyonlarda görerek iğne biyopsisi yapılabilir. Ayrıca VATS, mediastinel lenf nodu örneklemesine veya diseksiyonuna olanak sağlayarak ve tümörün komşu organ invazyonunun (örneğin mediasten veya göğüs duvarı) görüntülenmesine yardımcı olarak evreleme için değerli bilgiler verir. VATS için en uygun lezyonlar akciğerin dış 1/3'nde yer alan lezyonlardır. Cerrah, nodülün direkt manipülasyonundan veya onu çevreleyen viseral plevraya hasar vermekten kaçınmalıdır. Bunun yanında, eksize edilen nodül ekim metastazı olmasını engellemek adına göğüs kavitesinden bir torba içerisinde çıkarılmalıdır. Eğer hastanın solunum rezervi yeterli ise, cerrah, frozen patoloji tanısı doğrultusunda açık veya VATS lobektomiye devam edebilir.

Primer tümörlerin tanısı ve evrelemesi için torakotomi nadiren gerekli olur. Nadir olmakla birlikte iki durumda torakotomi ile yaklaşım gerekir: (a) iğne biyopsi sonucu belirsiz gelmiş veya teknik nedenlerden ötürü biyopsi alınamamış derin lezyonlarda veya (b) palpasyon harici yöntemlerle mediastinel dokuların invazyonunun değerlendirilemediği durumlarda. Tanısı olmayan derin yerleşimli lezyonlarda torakotomi ile ince iğne aspirasyon biyopsisi, kor iğne biyopsisi veya eksizyonel biyopsi uygulanabilir. İntraoperatif frozen patoloji çalışmak gerekir ve çok nadir olsa da frozen sonucunun belirsiz gelmesi durumunda operasyonun lobektomiye

tamamlanması ihtiyacı ortaya çıkar. Lezyonun çıkarılmasında pnömonektomi yapılması planlanıyorsa, doku tanısı olarak kanserin bildirilmesi zorunludur.

Metastatik Hastalığın Değerlendirilmesi. Yeni tanı akciğer kanserli hastaların yaklaşık %40'ında uzak metastaz mevcuttur. Lenf nodu veya sistemik metastaz varlığı inoperabilite nedeni olabilir. Primer tümörün değerlendirilmesinde olduğu gibi metastatik hastalığın değerlendirilmesi de anamnez ve fizik muayene ile başlar. Yeni ortaya çıkan kemik ağrısı, nörolojik semptomların varlığı ve cilt lezyonları odaklanılması gereken başlıklardır. Bunlara ek olarak, yapısal lezyonlar (örneğin anoreksi, keyifsizlik, %5'ten fazla istemsiz kilo kaybı) yüksek tümör yükü veya metastaz varlığı ile ilişkili olabilir. Fizik muayenede hastanın bütünüyle görünümüne, gereksiz deri ve kas kaybını da değerlendirecek şekilde kilo kaybına; servikal, supraklaviküler ve orofaringeal lenf nodlarını da içine alan bir baş boyun muayenesine odaklanılmalıdır. Bu yaklaşım özellikle tütün kullanım öyküsü olan hastalar için son derece doğrudur. Cilt baştan aşağı değerlendirilmelidir. Rutin laboratuvar tetkikleri, serum karaciğer enzim seviyelerini ve kalsiyumu (kemik metastazlarını veya ektopik paratiroid sendromunu değerlendirmek üzere) içermelidir. Karaciğer enzimleri veya kalsiyum düzeylerindeki yükselme tipik olarak yaygın metastazlı hastalarda görülür.

Mediastinal Lenf Nodları. Toraks BT görüntülemesi mediastinel lenf nodlarına muhtemel metastatik yayılımların değerlendirilmesine olanak tanır. Mediastinel ve hiler lenf nodlarındaki büyümenin gösterilmesinde en etkin non-invaziv yöntemdir. Öte yandan, BT'de elde edilen bir pozitif sonuç (örneğin, lenf nodu çapı > 1,0cm) akciğer kanserli hastaların sadece %70 kadarında gerçek metastazı belirlemede yardımcıdır. Geri kalan %30 büyümüş lenf nodu olan hastada, büyümenin nedeni atelektaziye bağlı inflamasyon veya tümöre sekonder gelişen pnömoni gibi nonkanseroz sebeplerdir. Bu nedenle sadece BT'de büyümüş

lenf nodu raporlanan hiçbir hastada küratif rezeksiyonlar, tedavi seçenekleri arasından çıkarılmamalıdır. BT’de metastatik lenf nodu tutuluma işaret eden tüm bulgular histolojik olarak desteklenmelidir. Özellikle skuamöz hücreli karsinomlarda olmak üzere, BT’de normal görümlü lenf nodlarının (<1,0cm) negatif prediktif değeri, şüpheli görünümdeki lenf nodlarının pozitif prediktif değerinden daha iyidir. Normal boyutlardaki lenf nodlarında ve T1 tümörlerde yanlış negatiflik oranının %10’dan az olması pek çok cerrahın mediastinoskopiye atlamasına yol açmaktadır. Öte yandan, santral yerleşimli tümörler ve T3 tümörler için yanlış negatiflik oranı %30’a kadar artmaktadır. Ayrıca, T1 adenokarsinomların ve büyük hücreli karsinomların erken metastaz oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu grup hastalarda mediastinoskopi yapılması önerilmektedir.

Mediastinel lenf nodu evrelemede PET-BT, BT’ye göre daha üstün bulunmaktadır. Mediastinel lenf nodlarına yönelik PET ile evreleme iki metaanalizde incelenmiştir. Mediastinel lenf nodu metastazlarında total duyarlılığı %79 (%95 güvenilirlik aralığı %76-82), özgüllüğü %91 (%95 güvenilirlik aralığı %89-93) ve doğruluğu %92 (%95 güvenilirlik aralığı %90-94) olarak bildirilmiştir.

PET ve BT karşılaştırıldığında, bunların yanı sıra lenf nodu biyopsisi de yapılan hastalarda, PET’in %88 duyarlılığa ve %91 özgüllüğe sahip olduğu; BT’nin %63 duyarlılık ve %76 özgüllüğe sahip olduğu ortaya konmuştur. BT ve PET birlikte kullanımı daha yüksek doğruluğa sahiptir. BT, PET ve mediastinoskopinin kullanıldığı potansiyel operabl olarak değerlendirilen KHK’li 68 vakalık bir çalışmada BT 40 hastada (%59) nodal evrelemeyi doğru olarak yapmıştır. 12 vakada daha düşük evre, 16 vakada ise daha yüksek evre olarak değerlendirmiştir. PET 59 vakada (%87) doğru evre bildirmiştir. 5 hastada daha düşük evre, 4 hastada ise daha yüksek evre olarak değerlendirmiştir. N2 ve N3 hastalıkların değerlendirilmesinde PET ve BT birlikte kullanımı sırası ile %93, %95 ve %94 oranında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk vermiştir. Sadece BT sırası ile %75, %63 ve %68 oranlarını

vermiştir. PET ve BT birlikte kullanımını içeren çalışmalar, ikisinin kombinasyonunun tek başına PET veya BT'ye göre daha doğru sonuç verdiğini ortaya koymuştur. PET-BT'nin mediastinoskopi ile tasdik edilen doğruluk oranı, yaklaşık %90'lık bir negatif prediktif değer ile, %75 olarak bulunmuştur. Sağ üst lob, akciğerin diğer loblarına nazaran daha yüksek oranda gizli N2 lezyonlar barındırır. PET pozitif lenf nodlarının, yanlış tedaviden kaçınılması adına, EBUS eşliğinde yapılan İİAB/kor iğne biyopsisi veya mediastinoskopi ile doğrulanması gereklidir. Histolojik tanı olmadan nod pozitifliği konusunda yorum yapmak hastanın tedavisini indüksiyon kemoterapisi düzeyine indirgemektedir. Eğer N3 hastalık olasılığı varsa, hasta yanlış olarak evre 3B tanısı alıp potansiyel küratif cerrahi şansını kaybedebilir.

Akciğer kanseri ile ilgilenen cerrahların, mediastinel tutulum şüphesi olan hastaların evrelendirilmesinde net bir algoritması olması önemlidir. Genellikle, invaziv evreleme yetersiz kullanılmakta, çoğu hasta olduğundan yüksek veya düşük evrelendirilmekte, bu da, uygunsuz tedavi protokollerine sebebiyet vermektedir. Doku tanısı için kesin endikasyon, BT'de bir lenf nodunun 1,0cm'den büyük olarak saptanmasıdır. İnvaziv mediastinel evrelemede kullanılacak birkaç yöntem vardır:

1. Mediastinoskopiden daha az invaziv olan EBUS, görüntüleme önderliğinde transtrakeal ve transbroşial ince iğne aspirasyonu ile sitolojik örnekler almayı sağlar. Örnekler hiler kitlelerden ve 4R, 4L, 7, 10 ve 11 seviyelerdeki lenf nodlarından alınabilir. EBUS için kor biyopsi alımını sağlayacak yeni bir iğne geliştirilmiştir ve mediastinel lenfadenopatilerde tanı konmasında çok daha yardımcı olacaktır. Uzman bir sitopatologun işlem sırasında yapacağı erken patolojik değerlendirme prosedürün tanısal doğruluğunu ciddi derecede artıracaktır. Daha da önemlisi intraoperatif değerlendirme ile hedef dokudan örnekleme sırasında alınan materyalin hem

morfolojik tanı hem de immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar için yeterli hücre blok materyalini içerip içermediği görülmüş olacaktır. Mediastinoskopi gibi EBUS da 3,5 ve 6 numaralı lenf nodu istasyonlarına erişim sağlamamaktadır.

2. Endoskopik ultrason (EUS) mediastinal paratrakeal lenf nodlarının (4R, 7 ve 4L istasyonları), diğer lenf nodları (8 ve 9 numaralı istasyonlar) ve özafagusa komşu ya da yakın primer akciğer lezyonlarının doğru şekilde görüntülenmesinde kullanılabilir (Şekil 19-8). İnce iğne veya kor iğne biyopsileri ile lenf nodlarından veya primer lezyondan örnekler temin edilebilir. Sitopatologun da işlem odasında bulunması ile intraoperatif sitolojik değerlendirme yapılarak tanı daha verimli konabilir. EUS kullanımının sınırlılıkları: anterior (pretrakeal) mediasteninin görüntülenememesidir ki bu da komplet nodal evrelemede EUS'un neden mediastinoskopinin yerini alamadığını gösterir. Öte yandan, EUS bulguları N2 nodal hastalık açısından pozitif ise, özellikle birden fazla istasyonda metastaz saptanırsa, mediastinoskopi yapılmasına gerek kalmaz.
3. Servikal mediastinoskopi tüm paratrakeal ve subkarinal lenf nodlarından doku örneklemesini ve nodal metastazların ekstrakapsüler uzanımı olup olmadığının görülmesini sağlar (Şekil19-20). Kompleks hiler veya sağ paratrakeal primer tümörlerde direkt biyopsi alınmasına ve mediastene invazyonların değerlendirilmesine olanak sağlar. Normal boyutta mediastinel lenf nodları varlığında mediastinoskopi, santral yerleşimli tümörlerde, T2 ve T3 primer tümörlerde ve nadiren T1 adenokarsinom veya büyük hücreli karsinomlarda (yüksek metastatik yayılım oranları nedeniyle) önerilir. Bazı cerrahlar, N2 hstalıklarda cerrahi rezeksiyon sonrası düşük sağkalım oranlarından dolayı tüm akciğer kanser hastalarına mediastinoskopi uygulamaktadır. EBUS veya EUS büyümüş lenf nodlarına yönelik ilk tanı için kullanılabilmeyle birlikte, unutulmamalıdır ki radyografik olarak şüpheli bir

mediastinel hastalığın değerlendirilmesinde negatif çıkan bir EBUS'un prediktif değeri, tedavinin doğru düzenlenmesinde yeterli olmayacaktır. Klinik olarak şüpheli bulunan mediastinel lenfadenopatilerde, mediastinel lenf nodu evrelemesine EBUS önderliğinde ince iğne biyopsisi ile başlamak standarttır. İntraoperatif yerinde sitopatolojik değerlendirmede İİAB negatif gelecek olursa, mediastinel lenf nodu evrelemesinin doğru yapılabilmesi adına aynı seansta servikal video mediastinoskopi yapılır. Öte yandan, İİAB pozitif gelirse, mediastinoskopi yapılmaz ve hasta indüksiyon kemoterapisi için medikal onkolojiye yönlendirilir. Tedavi öncesi mediastinoskopiden kaçınmak, indüksiyon kemoterapisine yanıtı iyi olan hastalarda tedaviden sonra mediasteninin yeniden evrelemesi için mediastinoskopinin güvenli bir şekilde yapılmasına olanak sağlar.

4. Sol video yardımcı torakoskopik lenf nodu örnekleme, lokalize rejyonel yayılım gösteren (5 ve 6 nolu istasyonlardaki lenf nodları) ancak mediastinel paratrakeal tutulumu olmayan sol üst lob tümörlü hastalarda kullanılabilir (Şekil 19-8). Nodal metastaz şüphesi düşük ise hasta aynı seansta yapılacak VATS biyopsi ve lobektomi için hazırlanabilir. Prosedür hastanın 5 ve 6'ncı istasyonlardaki lenf nodlarının frozen patoloji için örnekleme ile başlar. Nodlar negatif gelirse anatomik akciğer rezeksiyonu gerçekleştirilir. Eğer metastaz şüphesi yüksekse o zaman VATS biyopsi ayrı bir operasyon olarak planlanır. Servikal mediastinoskopi, hastanın paratrakeal lenf nodları normal olsa dahi VATS biyopsiye göre öncelik kazanır. Servikal mediastinoskopide mediastinel lenf nodlarının benign olduğu kanıtlanır ve preoperatif BT görüntülerinde tümörün tamamen rezektabl olduğu izlenirse 5 ve 6 numaralı lenf nodlarına yönelik ek tanısal tetkik yapma gerekliliği ortadan kalkar. Öte yandan, torakotomi öncesi 5 ve 6 numaralı istasyonlardan lenf nodu biyopsisi için çeşitli endikasyonlar mevcuttur ve Tablo.19-10'da listelenmiştir. Hastanın akciğer

rezeksiyonu için aday olmadığı kararının verilmesinde mediastinel lenf nodlarının sadece radyografik olarak değil patolojik olarak da metastatik olduğunun gösterilmesi önem arz etmektedir.

Plevral Efüzyon. Radyografik görüntülerde plevral efüzyon mevcudiyeti direkt malign olarak kabul edilmemelidir. Plevral efüzyon atelektazi veya konsolidasyona sekonder olabileceği gibi, santral tümörlerde, kardiyak disfonksiyonda veya reaksiyonel olarak da karşımıza çıkabilir. Periferik tabanlı bir tümörle ilişkili olan plevral efüzyonlarda, özellikle de tümör viseral ve parietal plevralarla ilişki içerisinde ise, efüzyonun malign olma potansiyeli artmaktadır. Bu da hastalığın patolojik evresini Amerika Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) 7. edisyonundaki TNM evreleme kriterlerine göre hastalığı Evre IV'e taşır. Eğer plevral efüzyon metastatik hastalık için belirteç ise patolojik doğrulama mutlak olarak şarttır. Sitoloji, malign efüzyonlarda, malign hücreleri göstermede %50 etkindir. Planlanmış bir torakotomiden hemen önce yapılan veya genellikle olduğu gibi mediastinoskopi ile birlikte yapılan, ayrı bir evreleme yöntemi olarak videotorakoskopi, seçilmiş hastalarda plevral metastazları saptamada kullanılabilir.

Uzak Metastazlar. Günümüzde PET ve BT akciğer kanser hastalarının değerlendirilmesinde rutin kullanılan tetkiklerdir. Entegre PET-BT taramaları standart hale gelmiş ve tek başına PET veya BT görüntülemelerine göre lenf nodu ve uzak organ metastazlarını tespit etme ve yerini belirlemede oldukça başarı sağlamıştır (Şekil 19-21). Bu teknoloji sayesinde PET'deki fokal lezyonlara yönelik kesin olmayan yerleşim bilgileri ortadan kalkmıştır ve akciğer kanseri görüntülemesinde standart modalite haline gelmiştir. Rutin abdomen, göğüs ve kemik BT görüntülerine nazaran, PET taramaları uzak metastazları %10-15 oranında daha iyi saptar,

ancak hastalığın erken evre olması ihtimali dolayısıyla MRG veya biyopsilerle teyit edilmesi gerekir. Klinik evre III hastalarda olduğu gibi, beyin metastazı şüphesi veya riski artmış olan hastalarda, beyin MRG yapılması önerilir. Nörolojik semptom ve bulguların yokluğunda, beyin BT'nin negatif gelme olasılığı %95'tir. Basit kist veya hemajiom gibi net olmayan tüm karaciğer lezyonları, adrenal genişleme, nodüller ve kitlelerin MRG ile değerlendirilmesi ve nadiren de olsa iğne biyopsisi yapılması gereklidir. Adrenal adenomlar yüksek lipid içeriğine sahiptir (steroid üretimine sekonder), ancak metastazlar ve çoğu primer adrenal maligniteler lipid içerecekse de çok az miktarda içerirler ve MRG ikisini birbirinden ayırmakta kullanılabilir.

Tümör, Lenf Nodu ve Metastaz: Akciğer Kanseri Evrelemesi. Tümörlerin evrelemesi, hastalığı sınırlarını görebilmek ve hastanın prognozunu tahmin etmek için yapılan bir girişimdir. Tümörler klinik bir evreleme ve patolojik bir evreleme üzerine sınıflandırılır. Klinik evreleme, anamnez ve fizik muayenede alınan bilgiler, radyografik tetkik sonuçları ve tanısal amaçlı yapılan biyopsi sonuçları doğrultusunda yapılır. Tedavi planları klinik evreye göre gerçekleştirilir. Tümörün ve lenf nodlarının cerrahi rezeksiyonu sonrasında postoperatif bir patolojik evreleme yapılır ve prognoz hakkında daha ileri bilgi sağlar.

Solid epitelyal tümörlerin evrelendirilmesi TNM sistemine dayanır. Primer tümöre yönelik "T" tümör büyüklüğü ve çevre yapılarla ilişkisi hakkında, "N" rejyonel lenf nodları hakkında ve "M" metastatik hastalık mevcudiyeti hakkında bilgi verir. N1, N2 ve N3 lenf nodlarının belirlenmesi, lenf nodu haritalama sistemi ile uygunluk içerisinde olmak durumundadır (Şekil 19-8). Net bir şekilde çizilmiş anatomik sınırlar ile torasik lenf nodlarının doğru bir şekilde lokalizasyonunun saptanması mümkündür. Bu, bireysel olarak hastalar için detaylı lenf nodu evrelemesi yapılmasını olanaklı kılarken cerrahlar arasında da lenf nodu değerlendirmesini standardize eder.

Patolojik evreleme kriterleri, tümör, nod ve metastaz durumlarının kombinasyonlarına göre ortaya konulan tahmini sağkalım üzerine kuruludur. 2010'da, AJCC 7. edisyonunda, dünya çapında 100.000 üzerinde hastada yapılan, sağ kalım belirleyicileri üzerine bir analiz doğrultusunda, KHDAK'nin evreleme kriterlerine, eklemelerde bulundu. Tablo.19-11, günümüzde KHDAK evrelemesinde ve bütünüyle kanserlerin, klinik ve patolojik evrelemesinde kullanılan TNM belirleyicilerin her birini göstermektedir. TNM evrelemesine ek olarak; histolojik derece, plevra/elastik katman invazyonları, ayrı tümöral nodüller, lenfovasküler invazyon ve tedavi sonrası rezidüel tümörlerle ilgili bilgiler de ileride bu potansiyel belirleyicilerin evrelemedeki rolünün değerlendirilebilmesi adına kanser kayıtlarına geçirilmektedir.

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) evrelemesi tipik olarak hastalığın sınırları üzerine kuruludur. İri, lokorejyonel hastalıkla kendini gösteren, ipsilateral hemitoraksa sınırlı ve uzak metastazla ilgili bulgusu olmayan KHAK'leri, "sınırlı" KHAK olarak tanımlanır. Sınırlı KHAK'nin tolere edilebilir bir radyasyon alanı içerisinde tedavi edilebilir olması gerekir. Sınırlı KHAK için AJCC belirleyicileri kullanılacak olursa: tüm T evreleri, tüm N evreleri ve metastatik hastalık olmaması (M0). Bu durumun tek istisnası, aynı hemitoraksta ipsilateral akciğerde multipl nodüller geniş bir alana yayılmış ise ilgili kısım "güvenli" radyasyon alanını aşabilir. Tam tersine, "yaygın" hastalıkta, tümör ipsilateral hemitoraksı aşmış veya ipsilateral akciğerde yaygın tutulum göstermiş veya uzak metastaz yapmıştır. Plevra ve perikarda metastazlar, ve bunların sonucu olarak plevral efüzyon, dissemine hastalık olarak değerlendirilmektedir. Beyin, kemik, kemik iliği ve plevral ve perikardiyal boşluklara metastazlar sık rastlanır.

Fonksiyonel Durum Değerlendirmesi. Potansiyel rezektabl tümörü olan hastaların fonksiyonel durumlarının ve lobektomi veya pnömonektomiye tolere edip etmeyeceklerinin

daha dikkatli değerlendirilmesi gerekir. Cerrah, BT görüntüleri önderliğinde, öncelikle pnömonektomi, lobektomi veya sleeve rezeksiyon ihtimallerine ne kadar yakın olduğunu değerlendirmelidir. Sonrasında ardışık bir değerlendirme izleyecektir.

Hastanın anamnezi riski ortaya koymak adına en önemli göstergedir. Performans durumunu belirlemek için belli bir takım sorular rutin olarak sorulmalıdır. Eğer bir hasta düz bir platformda, oksijen ihtiyacı olmadan ve dispneye sekonder durup dinlenme gerekliliği duymadan süresiz yürüyebiliyorsa hasta büyük olasılıkla lobektomiye tolere edecektir. Eğer bir hasta, iki kat merdiveni dispne nedeniyle durup dinlenme ihtiyacı hissetmeden çıkabiliyorsa, hasta büyük olasılıkla pnömonektomiye tolere edecektir. Son olarak, arterial kan gazı analizinde karbon dioksit (CO₂) retansiyonu olmayan tüm hastalar, wedge rezeksiyonları ve aralıklı tek akciğer ventilasyonunu tolere edecektir.

Hastanın mevcut sigara içiciliği ve balgam çıkarımı da performansı belirlemede rol alır. Mevcut sigara içicileri ve 60 paket/yıl ve üzeri sigara içim öyküsü olan hastaların postoperatif dönemde pulmoner komplikasyon yaşama riski ciddi ölçüde artmıştır. Ağır içicilerin pulmoner komplikasyon geliştirme riskleri 2,5 kat artmış ve ≤60 paket/yıl sigara öyküsü olanlara göre 3 kat daha fazla pnömoni geliştirme riski mevcuttur (olasılık oranı [OR] 2,54; %95 CI 1,28-5,04; P=0,0008). Bozulmuş CO₂ değişimi de sigara öyküsünden bağımsız olarak riski artıran faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Karbon monoksit değişim kapasitesindeki (%DLCO) her %10'luk düşüş için, herhangi pulmoner komplikasyon gelişim riski %42 artmaktadır (OR 1,42; %95 CI 1,16-1,75; P=0,008). Risk azaltımı için sigara kullanımının preoperatif en az 8 hafta önce kesilmesi gerekir ki çoğu kanser hastasında uygulanması pek mümkün olmamaktadır. Her durumda, ameliyattan 2 hafta önce sigaranın bırakılması önerilmelidir. Operasyon gününde sigaranın bırakılması artmış balgam üretimine yol açmakta ve postoperatif sekresyon retansiyonuna neden olmaktadır; bazı yazarlar bu durumun artmış pulmoner komplikasyonlara sebebiyet verdiğini bildirmiştir. Kronik günlük

balgam çıkaran hastalar postoperatif dönemde retansiyon ve atelektazi nedeniyle daha fazla komplikasyon geliştirecektir ve bu hastalarda artmış pnomoni riski mevcuttur. Preoperatif dönemde balgam kültürü, antibiyotik kullanımı ve bronkodilatörler yararlı olabilir.

Solunum fonksiyon testleri, wedge rezeksiyondan büyük tüm rezeksiyonlarda rutin olarak çalışılmalıdır. Mevcut tüm ölçümler arasında iki tanesi en önemlidir: ilk 1 saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO). Ana kılavuzlarda, FEV1 değerinin hastanın pulmoner rezeksiyonu tolere edip etmeyeceği konusundaki kullanımı şöyledir: Hastanın FEV1 değeri 2,0L'den fazla ise pnömonektomiye tolere edebilir; 1,5L'den fazla ise lobektomiye tolere edebilir. Bunların sadece kılavuz olduğu unutulmamalıdır. Ham verilerin genellikle kesin olmadığına hatırlanması gerekir; çünkü gerçek değerler, yaş, cinsiyet ve boy göz önünde bulundurularak yapılan düzeltmelere dayanan "tahmini yüzdeler" olarak ortaya konmaktadır. Örneğin, 62 yaşında 190cm uzunluğunda bir erkek için ortaya çıkan 1,3L ham FEV1 değerinin tahmini yüzdesi %30 olarak hesaplanmaktadır (çünkü beklenen normal değer 4,31L); 62 yaşında 158cm uzunluğunda bir kadın içinse bu değer %59'dur (beklenen normal değer 2.21L). Erkek hastanın lobektomi için bile yüksek riski mevcutken kadın hasta büyük olasılıkla pnömonektomiye tolere edecektir.

FEV1 veya DLCO'nun postoperatif tahmini değerini hesaplamak için FEV1 veya DLCO'nun tahmini yüzde değerleri önerilen ameliyat sonrasında kalacak olan akciğer oranı ile çarpılır. Örneğin, sağ üst lobektomi planlanan bir hastada, total 3 segment çıkarılacaktır. Bu nedenle total 20 segment olan akciğerden 3'ünü alırsak $(20-3/20) \times 100 = \%85$ akciğer kapasitesi kalacaktır. Biraz önce bahsedilen iki hasta için, sağ üst lobektomi yapılması durumunda, erkekte tahmini postoperatif FEV1 değeri $\%30 \times 0.85 = \%25$ ve kadında tahmini postoperatif FEV1 değeri %50 olacaktır. FEV1 veya DLCO için %50'den daha düşük tahmini yüzde değerleri postoperatif komplikasyon riskini de beraberinde getirmektedir. Özellikle pulmoner

komplikasyonların riski artmakta ve bu artış her %10'luk düşüş için katlanarak olmaktadır. Şekil 19-22 tahmini postoperatif DLCO değerleri ve öngürülen mortalite oranları arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Kantitatif perfüzyon sintigrafisi, seçilen durumlara göre bir lob veya akciğerin fonksiyonel katılımının değerlendirilmesi adına kullanılır. Böyle bir perfüzyon çalışması, bir tümörün akciğer fizyolojisi üzerindeki etkisinin saptanmasının zor olduğu durumlarda oldukça faydalıdır. Bir lob veya akciğerin total kollabe olduğu durumlarda tümörün etkisi göz görülürdür ve perfüzyon taraması genellikle gereksizdir. Şekil 19-23 sağ ana bronşta belirgin obstrüksiyona yol açan ve akabinde sağ akciğerde atelettazi ve hacim kaybı yaratan bir tümörü göstermektedir. İlk gelişinde hasta dispneik ve FEV1 değeri 1,38L'ydı. Altı ay öncesine kadar bu hasta nefes darlığı çekmeden iki kat merdiveni çıkabilmekteydi. Cerrah, hastanın ana havayolu tıkanıklığı nedeniyle akciğer zaten fonksiyon görmediği için hastanın pnömonektomiye tolere edeceğini öngörebilir; ya da bir şantla ilişki içinde olabilir. Öte yandan, lobar veya ana bronşlarda veya pulmoner arterlerde parsiyel tıkanılığa neden olan santral yerleşimli tümörlerde ise perfüzyon sintigrafileri rezeksiyon cerrahisinin sonuçlarını öngörmeye değerli olabilir. Örneğin, sağ akciğerin kantitatif perfüzyon değeri %21 olarak ölçüldüyse (normali %55) ve hastanın FEV1 değeri için tahmini yüzdesi %60 ise, sağ pnömonektomi sonrası tahmin edilen postoperatif FEV1 değeri $0,60 \times 0,79 = 0,47$ 'dir, ki bu değer hastanın pnömonektomiye toleransını gösterir. Eğer perfüzyon değeri %55 olursa, tahmini postoperatif değer %27'ye düşer ki bu durumda pnömonektomi çok daha ciddi risk taşır.

Solunum fonksiyon testlerine göre fonksiyonel durumunda instabilite öyküsü mevcut olan hastalarda FEV1 ve DLCO değerlerinde düşme nadir görülen bir durum değildir. Bu durumlarda, maksimum oksijen tüketimini gösteren egzersiz testleri (VO₂ Max), anormal FEV1 ve DLCO değerleri olan hastalarda karar aşamasında değerli olabilir (Tablo 19-12).

10mL/kg/dk'dan düşük değeri olan hastalarda %26 mortalite görülürken, VO2 Max değeri 10mL/kg/dk'dan yüksek olan hastalarda bu oran %8,3 olarak bulunmuştur. 15mL/kg/dk'dan yüksek değerler ise hastanın pnömonektomiye tolere edeceğini göstermektedir.

Hastanın risk değerlendirmesi klinik bulgu ve verilerin bir birleşimidir. Daha önce belirtilen kriterlere göre yapılan risk değerlendirmesi, deneyimli bir klinisyenin hasta hakkındaki sezgileri ve hastanın hayata ve hastalığına bakış açısı ile entegre edilmelidir. Şekil 19-24 akciğer rezeksiyonuna uygunluk açısından faydalı olabilecek bir algoritma ortaya koymaktadır.