

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER MALİGNİTELERİNDE RADYOFREKANS
ABLASYON TEDAVİSİ: SONUÇLAR VE SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. Ezgi GÜLER KÖSE

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2013

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER MALİGNİTELERİNDE RADYOFREKANS
ABLASYON TEDAVİSİ: SONUÇLAR VE SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. Ezgi GÜLER KÖSE

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Okan AKHAN**

**ANKARA
2013**



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
 Telefon: 0 (312) 305 1082 - Faks: 0 (312) 310 0580
 E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Sayı: 16969557 - 414

14.02.2013

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 27.03.2013 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2013/06
Proje No : GO 13/146 (Değerlendirme Tarihi 27.02.2013)
Karar No : GO 13/146 - 08

Üniversitemiz Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, öğretim üyelerinden Prof.Dr. Okan Akhan'ın sorumlu araştırmacı olduğu Dr. Ezgi Güler'in tezi olan GO 13/146 kayıt numaralı ve "Akciğer Malignitelerinde Radyofrekans Ablasyon Tedavisi: Sonuçlar ve Sağkalım Etkisi" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | 9 Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye) | 10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye) | 11. Doç. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sevdâ F. Müftüoğlu (Üye) | 12. Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| İZİNLİ | İZİNLİ |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye) | 13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Songül Vaizoğlu (Üye) | GÖREVLİ |
| KATILMADI | 15. Av. Meltem Onurlu (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye) | |

TEŞEKKÜR

Radyoloji eğitimime sağladıkları değerli katkılardan dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. O. Macit ARIYÜREK'in şahsında bölümün tüm öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin oluşturulmasında her aşamada ayırdığı zaman, paylaştığı deneyim ve emekleri için tez danışmanım Prof. Dr. Okan AKHAN'a, Prof. Dr. Devrim AKINCI ve Yrd. Doç. Dr. Türkmen ÇİFTÇİ'ye çok teşekkür ederim.

Tez sürecinde değerli zamanını ve bilgisini benimle paylaşan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ergun KARAAĞAOĞLU'na teşekkür ederim.

Beraber çalıştığım ve eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Radyoloji Anabilim Dalı Non-Vasküler Girişimsel Radyoloji Ünitesi personeline teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince desteklerini esirgemeyen eşim Dr. Ilgaz Çağatay KÖSE ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Güler Köse E. Akciğer Malignitelerinde Radyofrekans Ablasyon Tedavisi: Sonuçlar ve Sağkalıma Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. Bu çalışmanın amacı; primer ve sekonder akciğer malignitelerinin tedavisinde radyofrekans ablasyon (RFA) yönteminin etkinliğini değerlendirmek ve sağkalım üzerine etkisini belirlemektir. Bu amaçla, Haziran 2005-Şubat 2013 tarihleri arasında 8'i primer (küçük hücreli dışı akciğer kanseri) ve 38'i sekonder akciğer kanseri nedeniyle RFA uygulanan toplam 46 hasta çalışmaya dahil edildi. 9'u primer akciğer kanseri (küçük hücreli dışı akciğer karsinomu) (%8), 101'i, metastatik (%92) olmak üzere toplam 110 lezyon 119 RFA seansı ile tedavi edildi. İlk RFA işleminden sonra 5'i primer ve 86'sı metastatik olmak üzere toplam 91 lezyonda (%82,7) total nekroz saptandı. 4'ü primer, 15'i metastatik olmak üzere toplam 19 lezyonda (%17,2) ilk RFA işlem yerinde lokal tümör progresyonu gelişti. Lokal tümör progresyonu ilk RFA işleminden sonra 1-20 ay sonra (ortanca 7 ay) gelişti. 9 lezyona (2 primer, 7 metastatik) yönelik ikinci RFA işlemi gerçekleştirildi. Lezyonların çapı 0,6-4 cm (ortanca 1,5 cm) arasında değişmekteydi. Primer akciğer kanseri olan 8 hasta için Kaplan-Meier metoduyla hesaplanan genel sağkalım oranları 1 yıl için %69, 2 yıl için %46 idi. Hastalısız sağkalım oranı ise 1. yılda %15 idi. Sekonder akciğer kanseri olan 38 hasta için genel sağkalım oranları 1, 2, 3, 4 ve 5 yıl için sırasıyla %87,9, %74,6, %58,7, %53,4 ve %31 olarak hesaplandı. Hastalısız sağkalım oranları 1, 2, 3, 4 ve 5 yıl için sırasıyla %43,8, %27, %25,3, %16,8 ve %11,2 idi. Kolorektal karsinom metastazı olan 16 hastada genel sağkalım oranları 1, 2, 3 ve 4 yıl için sırasıyla %91, %80, %64 ve %13 olarak hesaplandı. Hastalısız sağkalım oranları ise 1, 2 ve 3 yıl için sırasıyla %26, %17 ve %6 olarak bulundu. İşleme bağlı mortalite izlenmedi. 20 işlemde komplikasyon (%16,8) gelişti. 18 işlemde pnömotoraks izlendi. 6 pnömotoraks vakasında göğüs tüpü ile drenaj gerekti. Sonuç olarak, RFA, uygun özelliklere sahip hastalara uygulandığında primer ve sekonder akciğer malignitelerinin tedavisinde güvenli ve etkin bir yöntemdir. RFA, genel ve hastalısız sağkalım sürelerini uzatmakta, lokal tümör kontrolünü sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Primer ve sekonder akciğer maligniteleri, RFA

ABSTRACT

Güler Köse E. Radiofrequency Ablation for the Treatment of Lung Tumors: Outcomes and Effects on Survival, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Radiology, Ankara, 2013. The aim of this study is to determine the efficiency of radiofrequency ablation (RFA) and its effects on survival for primary and secondary lung tumors. Forty-six patients, of whom 8 had primary and 38 had secondary lung cancer underwent RFA from June 2005 to February 2013. A total of 110 lesions, of which 9 were primary (non-small cell lung cancer) (8%) and 101 were metastatic (92%) were treated with 119 RFA sessions. Complete necrosis was obtained in 91 lesions (82.7%) (5 primary and 86 metastatic lesions) after the first RFA procedure. Local tumor progression at the initial RFA site occurred in 4 primary and 15 metastatic with a total of 19 lesions (17.2%). Local tumor progression took place 1-20 months (median 7 months) after the initial ablation. Among the progressed lesions, 9 were (2 primary, 7 metastatic) re-treated with RFA. Lesion diameter ranged from 0.6 to 4 cm (median 1.5 cm). The survival end points were analyzed using Kaplan-Meier method. One and 2-year overall survival rates of 8 patients with primary lung cancer were 69% and 46% respectively. Tumor-free survival rate was 15% at 1 year. One-, 2-, 3-, 4-, and 5-year overall survival rates for 38 patients with secondary lung tumors were 87.9%, 74.6%, 58.7%, 53.4%, and 31% respectively. One-, 2-, 3-, 4-, and 5 year tumor-free survival rates were 43.8%, 27%, 25.3%, 16.8%, and 11.2% respectively. One-, 2-, 3-, and 4-year overall survival rates for 16 patients with pulmonary colorectal metastases were 91%, 80%, 64%, and 13% respectively. One-, 2-, 3-year tumor-free survival rates were 26%, 17%, and 6% respectively. There was no procedure related mortality. Complications occurred in 20 sessions (16.8%). Pneumothorax occurred in 18 sessions with 6 requiring percutaneous chest tube drainage. In conclusion, RFA is a safe and effective treatment in properly selected patients with primary and secondary lung tumors. RFA prolongs overall and tumor-free survival time, and enables local tumor control.

Keywords: Primary and secondary lung tumors, RFA

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
RESİMLER LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyoloji Ve Etyolojisi	3
2.2 Akciğer Kanseri Patogenez Ve Histolojisi	4
2.2.1 Primer Akciğer Kanseri Patogenez ve Histolojisi	4
2.2.2 Akciğer Kanserinde Evreleme	6
2.2.3 Sekonder Akciğer Kanseri	8
2.2.4 Akciğer Kanserinde Radyolojik Tanı	9
2.3 Akciğer Kanserinde Tedavi	12
2.3.1 Cerrahi	12
2.3.2 Radyoterapi	13
2.3.3 Sistemik Tedavi	15
2.3.4 Termoablatif Yöntemler	15
3. MATERYAL VE METOD	19
3.1. Hastalar	19
3.2. Teknik	20
3.3. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
4.1. Hasta ve Lezyon Özellikleri	23
4.2. Komplikasyon ve Yan Etkiler	25
4.3. Takip ve Sonuçlar	26
4.4. Olgu Örnekleri	31

5. TARTIŞMA	35
SONUÇ	40
KAYNAKLAR	41

TABLULAR

Tablo 2.2.1.1.	IASLC/ATS/ERS Akciğer Adenokarsinom Sınıflandırması	5
Tablo 2.2.2.1.	Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi	7
Tablo 2.2.2.2.	Akciğer Kanseri TNM Evreleme Sistemi	8
Tablo 4.1.2.	Lezyon Özellikleri	24
Tablo 4.2.1.	Komplikasyon Dağılımı	25
Tablo 4.3.1.	Değişkenlerin Genel Sağkalıma Etkisi	29
Tablo 4.3.2.	Değişkenlerin Hastalısız Sağkalıma Etkisi	29
Tablo 4.3.3.	Kolorektal Karsinom Metastazlarında Değişkenlerin Genel Sağkalıma Etkisi	30
Tablo 4.3.4.	Kolorektal Karsinom Metastazlarında Değişkenlerin Hastalısız Sağkalıma Etkisi	30

ŞEKİLLER

Şekil 3.2.1. RITA StarBurst Talon elektrodu	21
Şekil 3.2.2. Cool-tip elektrod	21
Şekil 4.3.1. Genel Sağkalım Eğrisi	28
Şekil 4.3.2. Hastaliksız Sağkalım Eğrisi	28

RESİMLER

- Resim 4.4.1.** Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgunun RFA işlem ve takip görüntüleri 32
- Resim 4.4.2.** Metastatik kolorektal karsinomlu olgunun RFA işlem ve takip görüntüleri 34

KISALTMALAR LİSTESİ

- KHDAK : Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
- RFA : Radyofrekans ablasyon
- EGFR : Epidermal büyüme faktörü reseptörü
- KHAK : Küçük hücreli akciğer kanseri
- IASLC : Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği - International Association for the Study of Lung Cancer
- ATS : Amerikan Toraks Topluluğu - American Thoracic Society
- ERS : Avrupa Solunum Topluluğu - European Respiratory Society
- AJCC : Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi - American Joint Committee on Cancer
- TNM : Tümör-nod-metastaz
- BT : Bilgisayarlı tomografi
- MR : Manyetik rezonans
- PET : Pozitron emisyon tomografi
- FDG : ¹⁸F-2-deoksi-d-glikoz
- SRT : Stereotaktik radyoterapi - stereotactic radiation therapy
- BED : Biyolojik efektif doz
- VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser ölümlerinin en sık nedenidir (1). Yılda yaklaşık 1,61 milyon yeni olguya ve 1,38 milyon kişinin ölümüne yol açmaktadır (2). Akciğer kanserinde tümörün kaynağı akciğer dokusu ise, “primer akciğer kanseri”, tümör vücudun başka bir yerinden kaynaklanıp akciğerlere metastaz yaparsa “sekonder akciğer kanseri” olarak adlandırılır. Prognoz genellikle kötü olup 5 yıllık sağkalım erkeklerde %14, kadınlarda %18’in altındadır (1).

Tedavi kanserin spesifik hücre tipine, hastalık yayılımına göre değişir. Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan olgularda, cerrahi rezeksiyon ilk tercih edilen tedavi yöntemidir (3). Ancak ileri evre kanser hastaları, akciğer fonksiyonu azalmış ve/veya komorbiditeleri olan hastalar cerrahi rezeksiyona uygun değildir. Bu hastalar için kemoterapi, radyoterapi veya kombinasyonları alternatif tedavi seçeneği olmasına rağmen, hastalığın tam remisyonunu nadiren sağlar.

Cerrahiye uygun olmayan hastalar için lokal tümör kontrolünün sağlanmasına yardımcı olacak tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Lazer ablasyon, kriyoablasyon, mikrodalga ablasyon ve radyofrekans ablasyon (RFA) gibi çeşitli ablasyon tedavileri günümüzde kullanılan lokal tedavi yöntemleridir.

Lazer ablasyonda optik fiber aracılığıyla yüksek enerjili lazer hedef lezyona yönlendirilir. Tümör yıkım mekanizması tümör santralinde ısı yükseltilmesi ve koagülasyon nekrozu ile sağlanır (4). Kriyoablasyonda hücre hasarı dondurma ve eritme fazlarındaki kompleks hücresel değişikliklerle meydana gelmektedir (5). Mikrodalga ablasyonda ise elektromanyetik dalgalar polar su moleküllerinin hızla dönmesine neden olmakta, aktarılan enerji sitotoksik derecelerde ısıya çevrilmektedir (6).

Termal ablasyon yöntemleri arasında RFA, cerrahiye alternatif tedaviler arasında sonuçları en iyi bilinen yöntemdir. RFA, dokularda ısı etkisiyle koagülasyon nekrozu oluşturulması temeline dayanmaktadır. RFA, hepatik tümörlerin tedavisinde 1990’da kullanıma girmiştir, ancak akciğer tümörlerinin tedavisinde perkütan RFA kullanımı ilk olarak 2000 yılında bildirilmiştir (7). RFA tedavisinde yüksek nekroz oranlarına rağmen lokal tümör rekürrensi ve yeni tümör oluşumu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı primer ve sekonder akciğer malignitelerinde RFA tedavisinin lokal terapötik etkinliğini belirlemek, klinik sonuçları değerlendirmek ve sağkalım üzerine etkisini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyoloji ve Etyolojisi

Akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi en yüksek olan kanser türüdür. Akciğer kanserinin dünya genelinde insidansı 1,61 milyon olup, yılda yaklaşık 1,38 milyon ölüme neden olmaktadır (1,2). Genellikle 50 yaş üzeri sigara öyküsü olan popülasyonda görülmektedir. Akciğer kanseri mortalite oranları gelişmiş ülkelerde erkeklerde son 20 yılda giderek azalırken, kadınlarda ise giderek artmaktadır (8). Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin artmasıyla birlikte, gelecek yıllarda insidansın artması beklenmektedir.

Akciğer kanseri gelişiminde sigara en önemli risk faktörüdür. Ölümlerin yaklaşık %80-90'ı sigara öyküsü ile ilişkilidir. İçilen sigara sayısı, soluma derinliği ve sigaraya başlama yaşı önem teşkil eder (9). Sigara dumanı 60 üzeri kanserojen madde içerir (10). Pasif sigara içiciliği de akciğer kanseri gelişiminde rol oynar. Sigara içmeyen akciğer kanserli olguların yaklaşık %25'inde sorumlu etkindir (11).

Radon gazı, akciğer kanserine yol açan ikinci en sık etkindir (12). Radon, kimyasal inert bir gaz olup uranyumun parçalanma ürünüdür. Toprakta doğal olarak bulunur. Radon maruziyetinin üst sınırı 4 pCi/L olup 8 pCi/L'nin üstüne çıktığında kanser riski artmaktadır.

Asbest maruziyeti, akciğer kanseri dahil olmak üzere birçok kansere neden olabilir. Sigara içimi ile birlikte kanser gelişimine sinerjistik etki gösterir (13).

Akciğer kanserinde genetik yatkınlık da bir etkindir. Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri olanlarda risk artmaktadır (14). Bu durumun genetik polimorfizme bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Kronik akciğer skarı ile giden hastalıklarda ve pulmoner fibrozise bağlı olarak akciğer kanseri riski artar. Skar ve fibrozis sonucu gelişen avaskülarizasyon ve anoksinin maligniteye zemin oluşturduğu düşünülmektedir (9).

Primer akciğer kanseri yanı sıra, akciğer, malign tümör metastazlarının en sık görüldüğü organlardan biridir. Metastatik adenokarsinomlarda akciğer metastazı yaklaşık %30 oranında gerçekleşmektedir (15).

2.2 Akciğer Kanseri Patogenez ve Histolojisi

2.2.1 Primer Akciğer Kanseri Patogenez ve Histolojisi

Birçok kanser gibi, akciğer kanseri de onkogenlerin aktivasyonu veya tümör süpresör genlerin inaktivasyonu ile başlar. K-ras protoonkogenindeki mutasyonlar akciğer adenokarsinomlarının %10-30'undan sorumludur (16). Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) hücre proliferasyonunu, apoptozu, anjiogenezi ve tümör invazyonunu düzenler. EGFR mutasyonları KHDAK'de sıktır ve EGFR-inhibitörleri tedavinin temelini oluşturur (17). Kromozomal hasar tümör süpresör genlerinin inaktivasyonuna yol açabilir. 3p, 5q, 13q ve 17p kromozomlarında hasar sonucu küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) gelişebilir. Tümör süpresör geni p53 daha çok küçük hücreli ve skuamöz hücreli karsinomda etkilenir (18). BRAF, c-MET akciğer kanserinde mutasyona veya amplifikasyona uğrayan diğer genlerdir (19).

Primer akciğer kanseri histolojik alt tiplerine göre sınıflandırılır. Sınıflandırma hastalığın klinik seyri ve prognozu açısından önemlidir. Primer akciğer kanseri hücre tiplerine göre adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, andiferansiye büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom olarak ayrılır. Prezantasyon, tedavi ve prognoz açısından KHAK ve KHDAK olarak iki genel grup altında incelenir.

Skuamöz hücreli karsinom akciğer kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Sigara içimi ile ilişkilidir. Genellikle santral yerleşimli olup ana, lobar ve segmenter bronşlardan kaynaklanır. Santral nekroz sık olup genellikle kavitasyon ile sonuçlanır. Skuamöz hücreli karsinom hiperkalsemi ile en sık ilişkili akciğer kanseri tipidir.

Primer akciğer kanserlerinin yaklaşık %9'unu andiferansiye büyük hücreli karsinom oluşturur. Bu tümörler genellikle hızlı büyür ve erken metastaz yapar. Mikroskopik olarak tümör hücreleri geniş sitoplazmalı ve büyük nükleusludur. Tipik radyolojik bulgusu periferik yerleşimli büyük akciğer kitlesidir.

Küçük hücreli akciğer kanseri primer akciğer kanserlerinin yaklaşık %20'sinden sorumludur. Sigara hikayesi sıktır. Hızlı büyüyen neoplazi erken dönemde geniş yayımlı metastaz yapar. Mikroskopide, tümör küçük, uniform, oval hücreler ile karakterizedir. Küçük hücreli karsinom hücreleri nörosekretuar granüller içerebilir. Bu nedenle ektojik hormon salınımı ile bulgu verebilir. Bu kanser tipi

sıklıkla paraneoplastik sendrom ile ilişkilidir. Lezyonların yaklaşık %90'ı santral yerleşimlidir. Süperior vena kava obstrüksiyonuna en sık yol açan akciğer kanser tipidir.

Akciğer adenokarsinomu birçok ülkede akciğer kanserinin en sık görülen histolojik alt tipidir. Akciğer adenokarsinom sınıflandırılması Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği (International Association for the Study of Lung Cancer - IASLC), Amerikan Toraks Topluluğu (American Thoracic Society - ATS), Avrupa Solunum Topluluğu (European Respiratory Society - ERS) tarafından son yıllardaki onkoloji, moleküler biyoloji, patoloji, radyoloji ve cerrahi alanlarındaki gelişmelerle birlikte değiştirilmiştir. Bu yeni sınıflandırma ile yeni terminoloji ve tanı kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 2.2.1.1). Sekonder preinvaziv lezyon olarak adenokarsinoma in situ ve minimal-invaziv adenokarsinom tanıları geliştirilmiş, invaziv adenokarsinomlarda yeni alt tiplendirmeler yapılmıştır. Önceden sıklıkla kullanılan bronkioloalveolar karsinom tanısı artık geçerliliğini yitirmiş ve kategori dışı bırakılmıştır (20, 21).

Tablo 2.2.1.1. IASLC/ATS/ERS Akciğer Adenokarsinom Sınıflandırması

Preinvaziv lezyonlar
Atipik adenomatöz hiperplazi
Adenokarsinoma in situ (≤ 3 cm; eski bronkioloalveolar karsinom)
Nonmüsinöz
Müsinöz
Mikst müsinöz/nonmüsinöz
Minimal invaziv adenokarsinom (≤ 3 cm lepidik pattern, ≤ 5 mm invazyon)
Nonmüsinöz
Müsinöz
Mikst müsinöz/nonmüsinöz
İnvaziv adenokarsinom
Lepidik üstünlüklü (eski nonmüsinöz bronkioloalveolar karsinom patterninde, > 5 mm invazyon)
Asiner üstünlüklü
Papiller üstünlüklü
Mikropapiller üstünlüklü
Solid üstünlüklü müsin üreten
İnvaziv adenokarsinom varyantları
İnvaziv müsinöz adenokarsinom (eski müsinöz bronkioloalveolar karsinom)
Kolloidal
Fötal (düşük ve yüksek evre)
Enterik

2.2.2 Akciğer Kanserinde Evreleme

Akciğer kanserinin tedavisindeki ilk aşama hastalığın evresinin tanımlanmasıdır. Akciğer kanserinde evreleme çalışmaları yıllar içinde farklılıklar göstermiştir. Primer tümörün durumu (T), bölgesel lenf nodları (N) ve metastatik tutulumu (M) dayalı akciğer kanserinin sınıflandırıldığı sistem yıllar içerisinde geliştirilerek günümüzde Amerikan Birleşmiş Kanseri Komitesi (American Joint Committee on Cancer - AJCC) tarafından 2010'da yayınlanan evreleme sistemi kullanılmaktadır (22) (Tablo 2.2.2.1, Tablo 2.2.2.2).

Tablo 2.2.2.1 Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi

T: Primer tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi
T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok
T1: Tümörün en büyük çapı 3 cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronşta tümör yok)
T1a: Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük
T1b: Tümörün en büyük çapı 2cm'den daha büyük fakat 3cm'ye eşit veya daha küçük
T2: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük fakat 7 cm'den daha büyük değil; veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip
Karınadan 2 cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş
Visseral plevra invazyonu var
Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni
T2a: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den daha büyük fakat 5 cm'ye eşit veya daha küçük
T2b: Tümörün en büyük çapı 5 cm'den daha büyük fakat 7 cm'ye eşit veya daha küçük
T3: Tümörün çapı 7 cm'den büyük veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip
Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu
Tümör ana bronşta karınayı tutmadan 2 cm'den daha yakın mesafede
Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni
Tümörle aynı lobda satellit nodül
T4: Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör
Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina
Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobda satellit nodül
N: Bölgesel lenf nodları
Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz
N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz
N3: Kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
M: Uzak metastaz
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var
M1a: Kontralateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral efüzyon veya plevrada tümör nodülleri
M1b: Uzak organ metastazı

Tablo 2.2.2.2 Akciğer Kanseri TNM Evreleme Sistemi

	T	N	M
Gizli karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a, b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a, b

TNM evreleme sistemi genellikle KHDAK için kullanılır. KHAK, biyolojik ve klinik davranışı ile KHDAK'den oldukça farklıdır. KHAK'de “sınırlı” ve “yaygın” olarak ikili evreleme sistemi klinik pratikte çok daha yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak TNM sınıflandırması da bu kanser tipinde uygulanabilir (23).

2.2.3 Sekonder Akciğer Kanseri

Sekonder akciğer kanseri olarak da adlandırılan malign tümörlerin akciğer metastazları oldukça sık görülür. Akciğer metastazlarının patofizyolojisi kompleks olup tümörlerin akciğere yayılımı hematojen, lenfatik veya direkt yayılım yolu ile olur. Akciğer metastazına en sık yol açan primer maligniteler arasında meme karsinomu, kolorektal karsinom, renal hücreli karsinom, baş-boyun kanserleri bulunur (24). Kolorektal karsinomu olan hastaların yaklaşık %10'unda hastalık seyri boyunca akciğer metastazı gelişir (25).

2.2.4 Akciğer Kanserinde Radyolojik Tanı

Radyoloji, akciğer kanserinin saptanmasında, tanısında, evrelemesinde ve tedavi takibinde önemli rol oynar. Akciğer kanseri tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve pozitron emisyon tomografidir (PET).

Yaygın kullanımı nedeniyle direkt akciğer grafisi, sıklıkla akciğer kanseri tanısını düşündüren ilk tanı yöntemidir. Direkt grafide, akciğer kanseri spiküler kitle olarak görülebilir ya da iyileşmeyen pnömoni veya lobar kollaps gibi bulgular kanser varlığına işaret edebilir. Direkt grafinin mediastinal lenf nodu metastazı, göğüs duvarı ve mediastinal invazyonu saptamadaki duyarlılığı düşük olduğu için genellikle BT gereklidir (26).

BT, akciğer kanserini saptamada en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Spiral veya helikal BT ile küçük nodüllerin saptanması kolaylaşmıştır (27). Üç boyutlu görüntü rekonstrüksiyonu ve multiplanar reformat görüntüleme gibi yöntemler ile tümörün plevral invazyonu ve peridiyafragmatik tümörlerin kökeni gösterilebilir (28). Ham data ile elde olunan sanal bronkoskopi komşu mediastinal yapılar hakkında bilgi verebilir. Bu teknik ile girişimsel işlemler ve stent yerleştirilmesi öncesi torasik ve bronşial anatomiyi değerlendirmek mümkündür (29). Çok kesitli BT ile görüntü rezolüsyonunda artış ve tarama zamanında azalma sağlanmıştır (30).

MR kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır ancak dezavantajı tarama zamanının uzunluğudur. Bu nedenle akciğer kanseri tanısında genellikle problem çözücü olarak ve kontrast madde kullanımının kontrendike olduğu durumlarda uygulanmaktadır. MR'nin BT'ye göre avantajları daha iyi yumuşak doku kontrastı göstermesi, multiplanar görüntüleme kapasitesi ve bu nedenle süperior sulkus tümörlerinin ve aortopulmoner pencerenin değerlendirilmesindeki üstünlüğüdür (31). MR, mediasten ve göğüs duvarı invazyonunu saptamada, diyafram ve spinal kanal tutulumunu göstermede de yardımcıdır (32). Daha yavaş ve daha pahalı olması, uzaysal rezolüsyonunun az olması, akciğer parankimi yönünden sınırlı bilgi vermesi MR'nin BT'ye göre dezavantajlarıdır. T1-ağırlıklı sekanslar yağ planlarının gösterilmesinde, T2-ağırlıklı görüntüler yüksek-sinyalli tümör infiltrasyonunu göstermede yardımcıdır (33).

PET, amino asit veya glikoz ile pozitron ışıması yapan flor-18 gibi radyonüklid ile işaretlenmiş radyofarmasötiklerin kullanıldığı metabolik ve fizyolojik görüntüleme yöntemidir. ¹⁸F-2-deoksi-d-glikoz (FDG) tümör görüntülemesi için idealdir. Normal ve neoplastik hücrelerin glikoz metabolizmasının farklılığı benign ve malign anomalilerin ayrımının yapılmasını sağlar. FDG tutulumu tümör agresifliği ve büyümesiyle orantılıdır (34).

PET'in uzaysal çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle lezyonun anatomik lokalizasyonunu göstermek için ek morfolojik bilgi gereklidir. Bu da PET'in BT ile entegrasyonu ile sağlanmıştır. PET/BT tekniğinin avantajlarından biri, görüntü yorumlamalarının geliştirilmiş olmasıdır. Bu gelişme ile daha önce BT veya PET ile görülmeyen lezyonların belirlenmesi, lezyonların yerinin daha doğru şekilde lokalize edilmesi, lezyonun benign veya malign olarak daha iyi tanımlanması ve tümör ile çevre yapılar arasında daha iyi bir ayrım yapılması sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalar akciğer kanserinin evrelemede yalnız PET, yalnız BT veya PET ile BT'nin görsel olarak korele edilmesine kıyasla, PET/BT tekniğinin daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir (35). Tümörlerin intratorasik nodal yayılımını belirlemede BT ile yapılan farklı çalışmalarda, özgüllük %69 ile %82 ve duyarlılık %52 ile %69 arasında bulunmuştur (36). Son yıllar içinde bazı çalışmalar, mediastinal lenf nodlarındaki tutulumun saptanmasında BT'ye göre PET/BT'nin anlamlı şekilde daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. Yapılan meta-analizler duyarlılığın %79-85 ve özgüllüğün %89-92 arasında olduğunu doğrulamıştır (37). Bazı çalışmalarda PET/BT'nin lenf nodu evrelemede %90 üzerinde negatif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (38).

Entegre PET/BT görüntülerinde FDG tutulumunun çok az olması nedeniyle bazı malign lezyonlar yanlış negatif yorumlara yol açabilir. Müsinöz ve non-müsinöz bronkioloalveoler karsinom bileşenleri olan adenokarsinom, karsinoidler ve mukoepidermoid karsinomlar düşük FDG tutulumu gösteren tümörlerdir ve bu nedenle benign tümörleri taklit edebilirler (39).

RFA sonrası primer ve sekonder akciğer malignitelerinin takibinde BT en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir (40). Az miktarda reaktif veya hemorajik plevral efüzyon ve elektrod traktı boyunca gelişen parankimal kontüzyon akut fazda sık görülür. Bu nedenle bazı merkezler bu değişikliklerin gerilemesi için takiplerin

işlemden en az 1 ay sonra yapılması gerektiğini savunmaktadır. Erken görüntüleme, peritümöral buzlu cam dansiteleri izlenir. 1 hafta ile 1 ay içinde ablasyon alanının sınırları daha belirginleşir ve BT’de lezyon periferinde halka oluşur. Bu görünümün hayvan modelli çalışmalarda histopatolojik olarak granülasyon dokusu ve inflamatuvar hücreler ile korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır. 1. ile 3. aylar arasında ablasyon zonu ilerleyici olarak daha dens hale geçerek solid, homojen kitle olarak görülür. Bu solid lezyon zamanla gerileyerek bazı olgularda 12 ay sonunda ince bir skar bırakarak iyileşir (41). Ablasyon zonu boyutları 1. haftada en yüksek seviyeye ulaşır ve daha sonra giderek azalır. Ablasyon tümörün yanı sıra normal akciğer parankimi sınırlarını da kapsadığı için ilk aylarda lezyon boyutu başlangıçtaki tümörün boyutlarından fazladır. Bu görünüm aktif tümör bulgusu olarak yanlış yorumlanmamalıdır. Ablasyon sonrası 1 haftada gelişen dış inflamatuvar halka ince ve düzgün kontrastlanma gösterebilir. Nodüler veya fokal kontrastlanma canlı tümöre işaret eder. 3 ay sonunda halkanın ve ablasyon zonunun kontrastlanmaması gerekir. Hava lüsenileri ve kavitasyon gelişimi sık olup %24-31 insidans gösterir (42). Ablasyonun segmenter bronşlara yakın olduğu yerlerde, santral yerleşimli lezyonlarda daha sık gelişir.

Fokal ve nodüler kontrastlanma, tümör boyutunda artış, lezyon şeklinde değişiklik tümör rekürrensinde görülebilen bulgulardır. Ancak inflamatuvar reaksiyonlarda da benzer görünüm olabildiği için bu bulgular rekürren hastalık için tamamen güvenilir değildir. Anormal kontrast tutulumu karaciğer tümörlerinde daha kolay saptanabilen bir bulgu iken, akciğer tümörlerinde bunu göstermek daha zordur.

PET/BT rekürrensin erken saptanabilmesine olanak veren bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT’de 1 ile 6 ay içinde tümör santral aktivitesinde azalma ve tümör çevresindeki akciğer dokusunun ablasyonu nedeniyle halkasal tarzda aktivite izlenir. 6 ile 12 ay içinde tümör hacminde azalma ile santralinde artmış PET aktivitesi görülür. 12 aydan sonra, santral aktivite azalır, ancak yine de başlangıçtaki seviyelerin üzerinde olabilir. Bu görünüm de rezidü veya rekürren hastalık olarak yanlış yorumlanmamalıdır Eksantrik aktivite veya halkada aktivite ile halka kaybolurken periferik aktivitenin devam etmesi rezidü hastalığı düşündürülebilir (43).

2.3 Akciğer Kanserinde Tedavi

Klinik ve tedavi açısından primer akciğer kanseri küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olarak iki gruba ayrılır. Akciğer kanserinin hücre tipinin belirlenmesi, tedavi planlanması ve prognoz açısından önem taşımaktadır. Hastalığın evresi ve histolojik tipinin belirlenmesinden sonra hastanın yaşı ve performans durumu göz önünde bulundurularak tedavi planlanmaktadır. Akciğer tümörlerinin tedavisinde cerrahi rezeksiyon, radyoterapi, sistemik kemoterapi, termal ablasyon sık kullanılan yöntemlerdir.

2.3.1 Cerrahi

Erken evre (evre 1 ve evre 2) KHDAK, akciğer kanseri olgularının yaklaşık %25-30'unu oluşturmaktadır. Tedavi edilmeyen evre 1 KHDAK olgularında 5 yıllık genel sağkalımın %6-14 arasında değiştiği bildirilmiştir (44). Erken evre KHDAK olgularında cerrahi altın standart tedavi yöntemidir. Tam cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilmiş evre 1 KHDAK hastalarında tümör rekürrensi, kanser ile ilişkisiz mortalite ve sekonder maligniteler nedeniyle 5 yıllık sağkalım oranı %70'in altındadır (45, 46). Yapılan bir çalışmada cerrahi sonrası evre 1 KHDAK olgularında 5 yıllık genel sağkalım oranlarının T1 tümörler için %77, T2 tümörler için %35 olduğu bildirilmiştir (47). Evre 1 KHDAK için lobektomi standart cerrahi işlem olarak düşünülmektedir ancak hastaların %5-15'inde bilobektomi, %5-15'inde ise pnömonektomi yapılması gerekmektedir (48). Lobektomiyi tolere edemeyecek hastalarda ise segmentektomi veya wedge rezeksiyon gibi daha sınırlı işlemler uygulanmaktadır. Akciğer Kanseri Çalışma Grubu, evre 1 KHDAK olgularında sınırlı rezeksiyon yapılan hastalarda lobektomi yapılan hastalara göre lokal rekürrensin daha yüksek olduğunu bildirmiş ancak verilerin tekrar analizinden sonra genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (49, 50). Ancak çoğu hasta mevcut komorbiditeler ile akciğer fonksiyonlarının ve rezervinin yeterli olmaması nedeniyle cerrahiye uygun değildir.

Literatürde post-operatif mortalite oranlarının lobektomi sonrası %1-5 arasında değiştiğini, pnömonektomi sonrası ise %10'a kadar çıktığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir (51). Cerrahi sonrası evre 1 KHDAK hastalarının %20-

30'unda rekürrens gelişmektedir (52). Evre 1 KHDAK tanılı 598 olguyu içeren bir çalışmada ise cerrahi sonrası sistemik rekürrensin %20 oranında, lokal rekürrensin ise %7 oranında geliştiği bildirilmiştir (46).

Cerrahi rezeksiyonun akciğer metastazlarında da seçilmiş hastalar için oldukça yararlı bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (53). Uluslararası Akciğer Metastazları Kayıtları'na göre pulmoner metastazektomi yapılan 5206 olgunun (primer tümör olguların 2260'ında (%43) epitelyal, 2173'ünde (%42) sarkom, 363'ünde (%7) germ hücreli ve 328'inde (%6) melanom idi) 5, 10 ve 15 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %36, %26 ve %22 olarak bildirilmiştir (53). Primer tümörün tamamen kontrolünün sağlanmış olması, ekstrapulmoner hastalık olmaması, uzun hastaliksız sağkalımın olması, sınırlı akciğer metastazının olması cerrahi rezeksiyona uygun hastaları belirlemek için kullanılan kriterlerdendir. Akciğer metastazlarının tam rezeksiyonu sağkalımı artırır. Sınırlı akciğer metastazı olan ve ekstrapulmoner hastalığı olmayan kolorektal karsinomlu hastalarda metastazektomi ile 5 yıllık sağkalımın %35-45 arasında değiştiği bildirilmiştir (54). Literatürde pulmoner metastazektomi sonrası kolorektal karsinomlu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının %50 üzerinde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (55). Cerrahi rezeksiyon kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi komorbiditeler nedeniyle mümkün olmayabilir. Metastazektomi komplikasyonları arasında kanama, akciğer ödemi, atelektazi, hava kaçağı, ampiyem bulunur. Akciğer metastazı olan hastalarda tümör rekürrens riski nedeniyle sıklıkla birden çok cerrahi girişim gerekir (56). Ancak, tekrarlanan torakotomi teknik olarak zorlayıcı olup fonksiyonel akciğer dokusunun azalması ile sonuçlanır.

2.3.2 Radyoterapi

Radyoterapi, inoperabl, yüksek riskli veya cerrahi girişimi kabul etmeyen hastalarda sıklıkla kullanılan tedavi yöntemidir. Evre 1 KHDAK hastalarında konvansiyonel radyoterapi sonrası lokal rekürrens oranlarının %6-70 (ortanca %40) arasında değiştiği, bu hasta grubunda 3 yıllık genel sağkalım oranının %34 olduğu bildirilmiştir (57). Lokal rekürrens oranlarının yüksek oluşu konvansiyonel radyoterapi tedavisinin başarısını düşüren önemli bir nedendir.

Radyoterapi planlama ve tedavi uygulamasındaki teknolojik gelişmelerle birlikte stereotaktik radyoterapi (stereotactic radiation therapy-SRT) primer ve sekonder akciğer malignitelerinin tedavisinde kullanıma girmiştir. SRT, stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef hacme tek veya az sayıda fraksiyonlar halinde yüksek doz radyasyon uygulanmasıdır. Hedef hacmin her fraksiyonda tam doğrulukla ışınlanması büyük önem taşımaktadır. Cyberknife (Accuray, Sunnyvale, CA) endüstriyel bir robot üzerine minyatür 6-MeV lineer akseleratör monte edilerek geliştirilen bir tedavi cihazıdır. Böylece hedef hacme en yüksek doz verilirken tümörün hemen yanında ani doz düşmeleri sağlanmakta ve çevredeki hassas dokular korunmaktadır. Tedavi öncesi hedef hacmi belirlemek ve tedavi sırasında hedef hacmi radyografik olarak izleyebilmek için fidusiyal olarak adlandırılan ve genelde paslanmaz çelik veya altından yapılmış özel metalik belirteçler tümör içerisine ve/veya çevresine yerleştirilir. Konvansiyonel radyoterapide verilen biyolojik efektif doz (BED) 70-80 Gy iken SRT protokolünde 100 Gy ve üzeri BED uygulanabilir. Bu nedenle SRT, konvansiyonel yöntemlerle ulaşılamayan dozların güvenli bir şekilde uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Erken evre KHDAK'da SRT güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir (58). Japonya'da yapılan, SRT ile tedavi edilmiş evre I KHDAK tanılı 257 hastayı içeren çalışmada, BED 100 Gy ve üzeri olgularda, 5 yıllık sağkalım oranı %70,8, lokal rekürrens oranı ise %8,4 olarak bildirilmiştir (59). Yetmiş hastalık bir başka seride periferik ve santral yerleşimli evre I KHDAK inoperabl hastalarda SRT tedavi sonuçlarına göre lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %95 ve %54 olarak bildirilmiştir (60).

Metastatik akciğer hastalıklarında da SRT ile elde edilen sonuçlar tatmin edicidir. Primer hastalığı kontrol altında olan ve akciğer metastazı olan 35 hastaya 4-5 fraksiyonda 48-60 Gy verilerek elde olunan SRT tedavi sonuçlarına göre 2 yıllık genel sağkalım ve lokal kontrol oranları sırasıyla %84 ve %90 olarak bildirilmiştir (61).

SRT tedavisinde yüksek radyasyon dozlarının kullanılmasına rağmen uzun dönemde tedaviye bağlı gelişen ileri evre toksisitenin hastaların %10'undan azında görüldüğü bildirilmiştir (60).

2.3.3 Sistemik Tedavi

Akciğer kanserinde kemoterapi, erken evre hastalıkta operasyon sonrası nüks riskini azaltmak amacı ile (adjuvan), lokal ileri hastalıkta operabiliteyi arttırmak için operasyon öncesi (neoadjuvan) veya radyoterapi ile birlikte (eş zamanlı), ileri evre hastalıkta palyasyon amaçlı (palyatif) uygulanabilir.

KHAK, diğer akciğer tümörleri ile karşılaştırıldığı zaman kemoterapi ve radyoterapiye daha duyarlı kanser grubunu oluşturur. Agresif seyri nedeniyle tek başına cerrahi rezeksiyon veya radyoterapi gibi lokal tedavilerle uzun süreli sağkalım elde edilme şansı yoktur. Kemoterapi rejimlerinin tedavi programlarına girmesi ile sağkalımda belirgin avantaj sağlanmıştır. Sınırlı hastalık evresinde, kemoterapi primer küratif tedavi olarak uygulanır. Etoposid ve sisplatin standart tedavi kombinasyonudur. Yaygın hastalık evresinde kemoterapi standart tedavidir ancak palyatif amaçlıdır. Bu hastalarda radyoterapi de palyatif amaçlı uygulanır (62).

KHDAK olgularında Evre 2 ve 3A'da adjuvan kemoterapinin nüks azaltıcı etkisi ve sağkalıma yararı gösterilmiştir. 4584 KHDAK tanılı hastayı içeren sisplatin temelli kemoterapi tedavisinin uygulandığı bir çalışmada adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerindeki 5 yıllık mutlak yararı %5,4 olarak bildirilmiştir (63).

Tümör hücrelerinin genetik ve moleküler özelliklerinin son yıllarda giderek daha fazla aydınlatılması hastalığın tedavisinde yeni kuşak ajanları gündeme getirmektedir. Hedefli tedaviler denilen bu tedavi yaklaşımında tümör hücresinde eksprese edilen EGFR, VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) gibi moleküller hedeflenmekte ve kullanılan "reseptör tirozin kinaz inhibitörleri" (gefitinib, erlotinib) veya monoklonal antikorlarla (bevacizumab) bu hedefler vurulmaya çalışılmaktadır. Henüz erken safhada olan bu ajanlara her gün yenileri eklenmektedir (64, 65).

2.3.4 Termoablatif Yöntemler

Görüntüleme eşliğinde gerçekleştirilen perkütan termal ablasyon tedavileri primer ve sekonder akciğer tümörlerinin lokal tedavisinde kullanılan minimal invaziv girişimsel yöntemlerdir. Bu yöntemlerin hedefi tümörü ve komşuluğundaki normal doku sınırını ablate etmek, bunu gerçekleştirirken kritik yapıları yaralamamak ve hızlıca ablasyon alanları oluşturmaktır. Bu teknikler arasında radyofrekans ablasyon,

kriyoablasyon, lazer ablasyon, mikrodalga ablasyon bulunur. Termoablatif yöntemler sadece hastalığın lokal kontrolünde değil semptom palyasyonunda da önemli role sahiptir.

2.3.4 1. Kriyoablasyon

Kriyoablasyonun dondurucu fazında intrasellüler ve ekstrasellüler buz kristalleri gelişir. Bu etkinin boyut ve yerleşimi doku tipine, proba yakınlığına ve işlem sırasındaki kan akımına göre değişebilir. Proben ucuna yakın bölgede, hızlı soğutmanın sonucu olarak intrasellüler buz oluşumu erken hücre ölümüne olanak sağlar. Kriyoablasyonun dokuda oluşturduğu diğer bir etki olan ekstrasellüler buz oluşumu, buz topunun periferinde gelişir. Bu fenomen ekstrasellüler aralıktaki osmolarite artışından sonra hücrelerin dehidratasyonuna bağlıdır. İşlem sonrasındaki saatlerde hasar iskemi yoluyla olur. Endotelial hasar, kapiller duvarın permeabilitesinde artışa, ödeme, platelet agregasyonuna ve mikrotrombüs oluşumuna neden olur. Çoğu küçük damar, erimeden 4 saat sonra trombüs ile tamamen oklüde olur. Akciğer parankiminde “buz topu” oluşumunun BT bulgularını yorumlamak erime başlangıcına kadar güç olabilir (66, 67). Wang ve arkadaşlarının 187 hastada 234 akciğer tümörünü kriyoablasyon ile tedavi ettikleri çalışmada tümörün mediastinal yapılara yakın olduğu durumlarda da işlemin morbiditesinin düşük olduğunu belirtmişlerdir (66). Kriyoterapinin diğer termal ablasyon modaliteleri ile karşılaştırıldığında bir avantajı ise donmuş dokularda kollajenöz ve diğer hücresel yapıları koruma özelliğidir (68). Diğer avantajları arasında daha fazla tümör hacminin ablasyonuna olanak sağlaması, işlem sırasında daha az ağrıya sebep olması, topraklayıcı ped kullanımı gerektirmemesi sayılabilir. Akciğer kriyoablasyon tedavisinde bildirilmiş en sık komplikasyonlar öksürük, hemoptizi, ateş, pnömotoraks ve hemotorakstır (66).

2.3.4 2. Mikrodalga Ablasyon

Mikrodalga ablasyon elektromanyetik dalgalar aracılığıyla su moleküllerinin hızlı rotasyonu sayesinde sitotoksik seviyelere gelen dielektrik ısınma ile gerçekleşir (69). RFA'dan farklı olarak mikrodalga ablasyonda enerji elektrik akımı yoluyla dağıtılmamaktadır ve mikrodalga enerji spektrumu 300 MHz ile 300 GHz arasında değişen daha yüksek frekans aralığındadır. RF enerjisi ile karşılaştırıldığında

mikrodalga ablasyon daha geniş aktif ısınma alanı oluşturabilmektedir (70). Klinik kullanımdaki mikrodalga kaynakları 900-2450 MHz frekans aralığında çalışmaktadır (6). Mikrodalga ablasyon akciğer tümörlerinin tedavisinde radyofrekans ablasyona göre daha az bildirilmiş olmakla birlikte daha az “heat sink” etkisi ile daha hızlı ve daha yüksek intratümöral ısınma oluşturması gibi teorik avantajları vardır (71). Daha fazla hacimde tümör ablasyonuna olanak vermesi, kistik kitlelerde daha etkili ısınma sağlaması, işlem sırasında daha az ağrıya neden olması, topraklayıcı ped gerektirmemesi RFA tedavisi ile karşılaştırıldığında görülen diğer avantajlarıdır (72). Ayrıca, mikrodalgalar akciğer parankiminin düşük ısı iletimi ve yakılmış dokuların artmış impedansı ile sınırlanmazlar (70). Literatürde pulmoner mikrodalga ablasyon tedavisinin sağkalım üzerine olan etkilerini bildiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yayınlanmış en büyük serilerden birinde, 82 akciğer lezyonuna uygulanan mikrodalga ablasyon tedavisi sonuçlarına göre 1 yıllık lokal tümör kontrol oranı %67, lokal rekürrense kadar geçen ortalama süre ise 16,2 ay olarak bildirilmiştir. 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %55 ve %45 olarak bildirilmiştir (73). Başka bir çalışmada ise farklı primer tümörlere bağlı 130 metastatik akciğer lezyonununun 95’inde (%73,1) tam ablasyon sağlandığı belirtilmiştir (74).

2.3.4 3. Lazer Ablasyon

Lazer ablasyon, dokunun 1064 nm dalga boyundaki Nd:YAG lazer veya devamlı dalga kızılötesi (820-nm) diod lazer ile etkileşimi sonucu ışık enerjisinin ısıya dönüştürüldüğü bir tekniktir. Enerji esnek bir fiberoptik kablo aracılığıyla aktarılır. Foton aktarımı dokunun ısınmasına ve protein denatürasyonu sonucu hücre ölümüne neden olur. Ablasyon zonunun boyutu kaynağa yakın dokunun karbonizasyonuna bağlıdır. Fiberoptik kablonun açık veya kapalı sistemlerde soğutulması daha fazla enerjiye olanak sağlar (69).

2.3.4 4. Radyofrekans Ablasyon

RF ablasyon (RFA) akciğer malignitelerinin tedavisinde günümüzde en sık kullanılan termoablatif yöntemdir. Radyofrekans terimi 30 MHz altındaki frekanslardaki tüm elektromanyetik enerji kaynaklarını kapsar, ancak klinik kullanımdaki cihazların çoğu 375-500 kHz frekans aralığında çalışmaktadır. RFA

tekniki ilk olarak 1995'te hayvan akciğer tümörü modellerinde tanımlanmıştır (75), hastalarda kullanımı ise ilk kez 2000 yılında bildirilmiştir (7).

Bu teknikte RF elektrodu tümöre görüntüleme kılavuzluğunda yerleştirilir. RF elektrodu bir RF jeneratörüne bağlıdır ve topraklama hastanın cildine bağlanan yastıkçıklarla gerçekleşir. RF jeneratörü aktif elektrod ile referans elektrod arasında bir voltaj yaratarak alternatif akım ile salınan elektrik alan çizgileri oluşturur. Bu alternatif elektrik alanı elektronların elektroda en yakın moleküllerle etkileşimine yol açarak sürtünme ile ısı oluşumunu tetikler (76). Dokunun 60° üzeri sıcaklığa ısıtılması hücre ölümüne neden olur (77). Bu nedenle RFA işleminde, enerji uygulaması ile tümörü ve normal parankim kenarını kapsayan doku nekroz alanı oluşturmak hedeflenir. Ablasyon hacmi, uygulanan lokal RF enerjisine bağlı ısı iletimi ile dolaşımdaki kan ve ekstrasellüler sıvıdaki ısı kaybı arasındaki denge ile sağlanır. Akciğerde, RF enerjisi etkin olarak depolanır çünkü çevreleyen hava yalıtkan (tümördeki enerjiyi artırır) olarak görev yapar. Yüksek pulmoner vasküler akım ve hava değişimi ısıyı normal parankimden ayırmak için "heat sink" etkisi oluşturur (78). Bu durum normal parankimi ve pulmoner vasküler yapıları koruyucu etkili olsa da tümörü çevreleyen ve lokal rekürrensini önlenmesinde önemli olan ablastyon kenarının boyutunu sınırlandırmaktadır. Akciğerdeki ablastyon hacminin sınırlı olmasının bir nedeni de havalanan doku ile doku hacmi başına düşen diğer organlara oranla daha az miktardaki suyun yarattığı yüksek impedanslı ortamdır. Salin infüzyonu ve çoklu elektrod kullanımı bu yüksek impedansı azaltmada ve elektrik akımının iletkenliğini artırmada faydalı olabilir (79).

RF uygulayıcıları düz iğne, genişleyebilen iğne, internal olarak soğutulabilen, monopolar ve bipolar iğne gibi tasarımlara sahiptir. Bipolar elektrod sisteminde iki elektrod uygulayıcısı, aktif ve referans elektrodlarını içeren tek bir dizilim izlenmektedir. Bu elektrodlarda topraklama pedine gerek yoktur. Monopolar elektrodta tek bir aktif elektrod uygulayıcısı olup akım bir ya da birkaç topraklama pedine dağıtılır. Çok iğneli genişleyebilen elektrodta daha büyük bir iğne kanülünden çıkarılabilen elektrod iğneleri bulunmaktadır. İnternal olarak soğutulabilen elektrod sisteminde internal lümen bulunmakta olup salin aracılığıyla perfüze olmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Üniversitemiz Etik Kurulunun 27 Mart 2013 tarihinde yapmış olduğu toplantıda GO 13/146 – 08 sayılı karar ile onay alınmasını takiben, Haziran 2005-Şubat 2013 tarihleri arasında primer veya sekonder akciğer kanseri nedeniyle RFA yapılan 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak hastaların işlem öncesi, işleme ait ve işlem sonrası verileri ile hasta dosyaları tarandı, elektronik ortamda saklı tutulan tüm radyolojik görüntüleri incelendi, hastalar veya hasta yakınları ile telefon görüşmeleri yapıldı. Hastaların demografik bilgileri, yapılan RFA işlemi, işlem sırası ve sonrası gelişen komplikasyonlar, takipte lokal rekürrens, intrapulmoner ve ekstrapulmoner metastaz gelişimi belirlendi.

3.1. Hastalar

Haziran 2005-Şubat 2013 tarihleri arasında primer veya sekonder akciğer kanseri nedeniyle RFA uygulanan ve işlem sonrası kayıtlarda takibi olan 18 (%39) kadın ve 28 (%61) erkek, toplam 46 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta yaşları 13-85 arasında değişmekte olup ortalama yaş 63 idi. Hastaların 8'i (%17,4) KHDAK, 38'i (%82,6) ise metastatik akciğer hastalığı nedeniyle RFA ile tedavi edildi. Hastaların 34'ünde ilk işlem sırasında tek lezyon, 9'unda iki adet, 2'sinde 3 adet ve 1'inde 5 adet lezyon mevcuttu. Toplamda, 46 hastanın 110 lezyonu 119 RFA işlemi ile tedavi edildi. Lezyon çapları 0,6-4 cm arasında değişmekteydi (ortalama 1,5 cm) (0-1 cm, n=32; 1,1-2 cm=61; 2,1-3 cm, n=14; 3,1-4 cm, n=3).

Hastaların göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, medikal onkoloji ve girişimsel radyoloji bölümleri tarafından değerlendirilmesi sonucu RFA kararı alındı.

İşlemden önce tüm hastalarda tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile kanama parametreleri değerlendirildi. İşlemden önce BT ya da PET/BT ile akciğerdeki lezyon sayısı, lokalizasyonu ve boyutu belirlendi. Hastaların işlemden 1-3 ay sonrasında, daha sonra 6 ay aralıklarla toraks BT veya PET/BT ile takipleri yapılarak işlem başarısı ve rekürrens gelişimi değerlendirildi. RFA işlemi sonrası 5 hastanın kontrollerinin en az biri PET/BT ile yapıldı.

3.2. Teknik

RFA işlemleri, Non-Vasküler Girişimsel Radyoloji Ünitesinde, 8 saatlik açılışı takiben, cerrahi sterilizasyon kurallarına uyularak, anestezi doktorlarının eşliğinde uygulanan intravenöz sedasyon veya genel anestezi altında yapıldı.

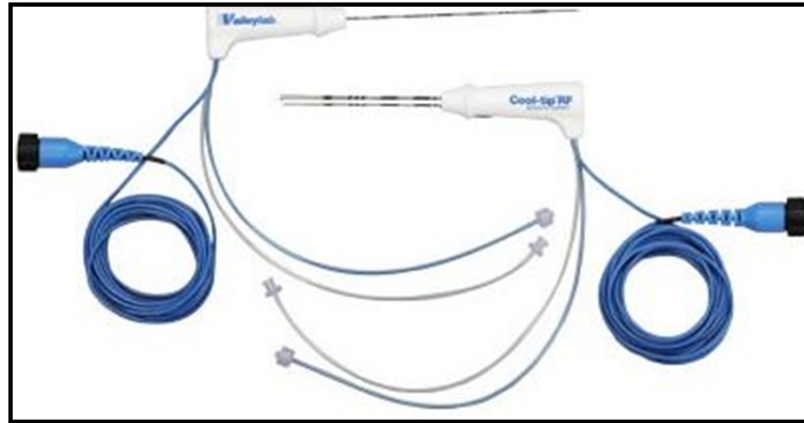
İşlemlerin tamamı perkütan yolla BT kılavuzluğunda (Siemens Somatom Volume Zoom, Erlangen, Almanya) gerçekleştirildi. İşlemlerde RITA StarBurst Talon, RITA StarBurst Talon Semi-Flex, RITA UniBlate (RITA Medical Systems, AngioDynamics, Queensbury, NY) veya Cool-tip (Covidien) termal ablasyon problemleri ve RF jeneratörü ablasyon işlemi için kullanıldı.

RITA sistemlerinde iğnelerin açılması trokar üzerinde bulunan pistonun ileri doğru ilerletilmesiyle sağlanmaktadır. İğneler tamamen açıldığında şemsiye görünümü ortaya çıkmaktadır. Ayrıca trokar üzerinde bulunan mesafe göstergesine göre elektrodlar 1-5 cm arasında istenilen düzeyde açılmaktadır. Bu sayede lezyonun boyutlarına göre 5 cm'ye kadar ablasyon yapılabilmektedir. İşlem başlamadan önce topraklama amacıyla hastanın bilateral bacaklarına alternatif elektrik akım oluşturmak için pedler bağlanmaktadır. Ablasyon elektrodunun ucu lezyonun içerisine uygun pozisyonda yerleştirildikten sonra trokar içerisinde yerleşik olan şemsiye şeklindeki iğneler lezyonu bütünüyle kapsayacak biçimde açılarak işlem gerçekleştirilmektedir. Merkezde ve etrafındaki dört farklı kadranda yer alan elektrodlar olmak üzere toplam 5 elektrodun ucunda doku sıcaklığını ölçen "thermocouple" bulunmaktadır. Bu sayede ablasyon sırasında doku sıcaklığı monitörizasyonu ile işlemin kontrollü yapılması sağlanmakta ve işlem sonrasında sıcaklık değerlerine bakılarak işlemin etkinliği değerlendirilmektedir. RITA Starburst Talon ısı iletimini hızlandıran infüzyon bazlı bir uygulamadır. RFA sırasında salin infüzyonu daha az dirençle daha büyük bir güç ortaya çıkmasını sağlamaktadır (Şekil 3.2.1).



Şekil 3.2.1. RITA StarBurst Talon elektrodu

Cool-tip sisteminde, tek veya üçlü “küme” (5 mm aralıkla yerleştirilmiş üç tek elektrod) perfüzyon elektrodu kullanılır (Şekil 3.2.2). Soğuk salin veya su elektrodun kılıfı içerisinde internal olarak pompalanır, bu sayede elektrodun ucu komşu ısınmış dokuya göre daha soğuk tutulur. Aynı zamanda, bu etki dokunun kömürleşmesini azaltarak ısı iletiminin kaynaktan daha uzakta gerçekleşmesine olanak verir. Tek veya çoklu RF elektrodunun ucuna gömülü olan “thermocouple” intratümöral sıcaklığı ölçmek için kullanılır.



Şekil 3.2.2. Cool-tip elektrod

Lokal tedavi etkinliğinin ve teknik başarımının belirlenmesi için işlemden 1-3 ay sonra toraks BT tetkiki yapıldı. BT görüntülerinde lezyonda: 1- tümör etrafında ya da içinde fokal veya nodüler kontrast tutulumu saptanmaması, 2- ablasyon alanı sınırlarının düzgün ve keskin olması, 3- ablasyon alanının daha önce belirlenmiş tümör boyutunu aşması ile total ablasyon sağlandığı kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 18 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı ististikler sürekli değişkenler için ortalama veya ortanca değerleri olarak, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisinin olup olmadığı Kaplan Meier sağkalım analizi ile belirlendi. Her bir risk faktörünün kategorileri arasında sağkalım açısından fark olup olmadığı Log-Rank testi ile hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Lezyon Özellikleri

Primer (8 hasta) ve sekonder (38 hasta) akciğer kanseri olan toplam 46 hasta tedavi edildi. Toplam 110 lezyona RFA yapıldı. Hastaların ve lezyonların demografik özellikleri tablolarda belirtilmiştir (Tablo 4.1.1, Tablo 4.1.2).

Tablo 4.1.1. Hasta Özellikleri

Hasta Özellikleri		Hasta Sayısı
Yaş	13-85 (ortanca 63)	
Cinsiyet	K	18
	E	28
Etyoloji	KHDAK	8
	Kolorektal karsinom	16
	Sarkom	8
	Adenoid kistik karsinom	3
	Meme karsinomu	2
	Mide karsinomu	2
	Renal hücreli karsinom	1
	Prostat karsinomu	1
	Malign melanom	1
	Özefagus karsinomu	1
	Hepatosellüler karsinom	1
	Mesane karsinomu	1
	Tiroid Hurthle hücreli karsinomu	1
İlk işlemde mevcut lezyon sayısı	Soliter	34
	Multipl	12
Ekstrapulmoner RFA	Yok	35
	Var	11

K:kadın, E:erkek

Tablo 4.1.2. Lezyon Özellikleri

Lezyon Özellikleri		Lezyon Sayısı
Lezyon çapı	0,6-4 cm (ortanca 1,5 cm)	
Etyoloji	KHDAK	9
	Kolorektal karsinom	37
	Adenoid kistik karsinom	31
	Sarkom	12
	Mesane karsinomu	4
	Hepatosellüler karsinom	4
	Prostat karsinomu	3
	Mide karsinomu	3
	Malign melanom	2
	Meme karsinomu	2
	Özefagus karsinomu	1
	Renal hücreli karsinom	1
	Tiroid Hurthle hücreli karsinomu	1
Yerleşim	Sağ akciğer	62
	Sol akciğer	48
Lezyon sayısı	Tek işlem yapılan	101
	Rekürrens nedeniyle ikinci işlem yapılan	9

9'u primer akciğer kanseri (KHDAK) (%8), 101'i, metastatik (%92) olmak üzere toplam 110 lezyon 119 RFA seansı ile tedavi edildi. Metastatik lezyonların 37'si kolorektal karsinoma, 31'i adenoid kistik hücreli karsinoma, 12'si sarkoma, 4'ü mesane tümörüne, 4'ü hepatosellüler karsinoma, 3'ü prostat karsinomuna, 3'ü mide karsinomuna, 2'si malign melanoma, 2'si meme karsinomuna, 1'i özefagus karsinomuna, 1'i renal hücreli karsinoma, 1'i tiroid Hurthle hücreli karsinomuna aitti. Tedavi edilen lezyonların 62 tanesi (%56) sağ akciğer, 48 tanesi (%44) sol akciğer yerleşimliydi.

Tedavi etkinliğini belirlemek amacıyla hastalara işlemden 1-3 ay sonra toraks BT tetkiki yapıldı. İlk RFA işleminden sonra 5'i primer ve 86'sı metastatik olmak üzere toplam 91 lezyonda (%82,7) total nekroz saptandı. 4'ü primer, 15'i metastatik olmak üzere toplam 19 lezyonda ilk RFA işlem yerinde lokal tümör progresyonu

gelişti (%17,2). Lokal tümör progresyonu gelişen 15 metastatik lezyonun 7'si kolorektal karsinomuna, 4'ü sarkoma, 2'si mesane karsinomuna, 1'i prostat karsinomuna, 1'i tiroid Hurthle hücreli karsinomuna aitti. Lokal tümör progresyonu ilk RFA işleminden sonra 1-20 ay sonra (ortanca 7 ay) gelişti. 9 lezyona (2 primer, 7 metastatik) yönelik ikinci RFA işlemi gerçekleştirildi. Bu 9 lezyonun 8'inde takip süresince lokal tümör progresyonu saptanmadı. 1 primer akciğer karsinomu lezyonunda ikinci RFA işleminden sonra lokal tümör progresyonu gelişmesi üzerine cerrahi yapıldı. 10 hastada ise takip süresince ekstrapulmoner ve/veya intrapulmoner metastaz gelişmesi ve hastalığın progrese olması nedeniyle RFA işlemi yapılmadı.

4.2. Komplikasyon ve Yan Etkiler

İşleme bağlı mortalite izlenmedi. Toplamda, 20 işlemde komplikasyon (%16,8) gelişti (Tablo 4.2.1). 18 işlemde pnömotoraks izlendi. 6 pnömotoraks vakasında göğüs tüpü ile drenaj gerekti. 2 vakada işlem sonrasında minimal pulmoner hemoraji izlendi.

İşlem sonrası hastanede kalış süresi 1-22 gün (ortalama 1,5 gün, ortanca 1 gün) arasında değişmekteydi. 22 gün hastanede kalan tek olguda hastanede kalış süresinin uzaması işleme bağlı değil, hastanın komorbiditelerine bağlıydı.

Tablo 4.2.1. Komplikasyon Dağılımı

Komplikasyonlar	Sayı
Major komplikasyon	
Drenaj gerektiren pnömotoraks	6
Minör komplikasyon	
Drenaj gerektirmeyen pnömotoraks	12
Minimal pulmoner hemoraji	2

4.3. Takip ve Sonuçlar

RFA işlemi yapılan hastaların Şubat 2013 tarihine kadar olan takipleri çalışmaya dahil edildi. Ortanca takip süresi 25,5 ay olup 4-73 ay arasında değişim göstermekteydi. Takip süresince hastaların 19'u kaybedildi. İlk RFA işlemi sonrasında, 46 hastanın 9'unda (%19,5) hastalıksız sağkalım saptandı. Rekürrens gelişimi intrapulmoner yeni gelişen metastaz, ekstrapulmoner metastaz, lokal rekürrens olarak gruplandırıldı. 12 hastada (%26) sadece intrapulmoner, 9 hastada (%19,5) intrapulmoner ve lokal rekürrens, 6 hastada (%13) intrapulmoner ve ekstrapulmoner rekürrens, 3 hastada (%6,5) ekstrapulmoner rekürrens, 3 hastada (%6,5) lokal rekürrens, 3 hastada (%6,5) intrapulmoner, ekstrapulmoner ve lokal rekürrens, 1 hastada (%2) ise ekstrapulmoner ve lokal rekürrens izlendi. Primer akciğer kanseri olan 8 hastanın 3'ünde intrapulmoner ve lokal rekürrens, 2'sinde intrapulmoner, 1'inde lokal, 1'inde intrapulmoner ve ekstrapulmoner rekürrens izlendi. Primer akciğer kanseri olan 1 hastada ise hastalıksız sağkalım elde edildi.

Primer akciğer kanseri olan 8 hasta için Kaplan-Meier metoduyla hesaplanan genel sağkalım oranları 1 yıl için %69, 2 yıl için %46 idi (Şekil 4.3.1). Ortalama sağkalım süresi 24,7 ay olup ortanca sağkalım süresi 24,5 ay olarak bulundu. Hastalıksız sağkalım oranı ise 1. yılda %15 idi (Şekil 4.3.2). Ortalama hastalıksız sağkalım süresi 8,5 ay olup ortanca hastalıksız sağkalım süresi 8 ay idi. Hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle 2 yıldan sonra genel sağkalım, 1 yıldan sonra hastalıksız sağkalım oranları hesaplanamadı.

Sekonder akciğer kanseri olan 38 hasta için genel sağkalım oranları Kaplan-Meier metoduyla 1, 2, 3, 4 ve 5 yıl için sırasıyla %87,9, %74,6, %58,7, %53,4 ve %31 olarak hesaplandı (Şekil 4.3.1). Ortalama sağkalım süresi 31,2 ay, ortanca sağkalım süresi 29 ay idi. Hastalıksız sağkalım oranları 1, 2, 3, 4 ve 5 yıl için sırasıyla %43,8, %27, %25,3, %16,8 ve %11,2 idi (Şekil 4.3.2). Ortalama hastalıksız sağkalım süresi 8,9 ay, ortanca hastalıksız sağkalım süresi 3,5 ay idi.

Kolorektal karsinom metastazı olan 16 hastada genel sağkalım oranları 1, 2, 3 ve 4 yıl için sırasıyla %91, %80, %64 ve %13 olarak hesaplandı. Hastalıksız sağkalım oranları ise 1, 2 ve 3 yıl için sırasıyla %26, %17 ve %6 olarak hesaplandı.

Kaplan-Meier metoduyla değerlendirilen sonuçlara göre primer ve sekonder akciğer kanserli gruplarda genel sağkalım üzerinde hasta yaşı (60 yaş altı veya üstü),

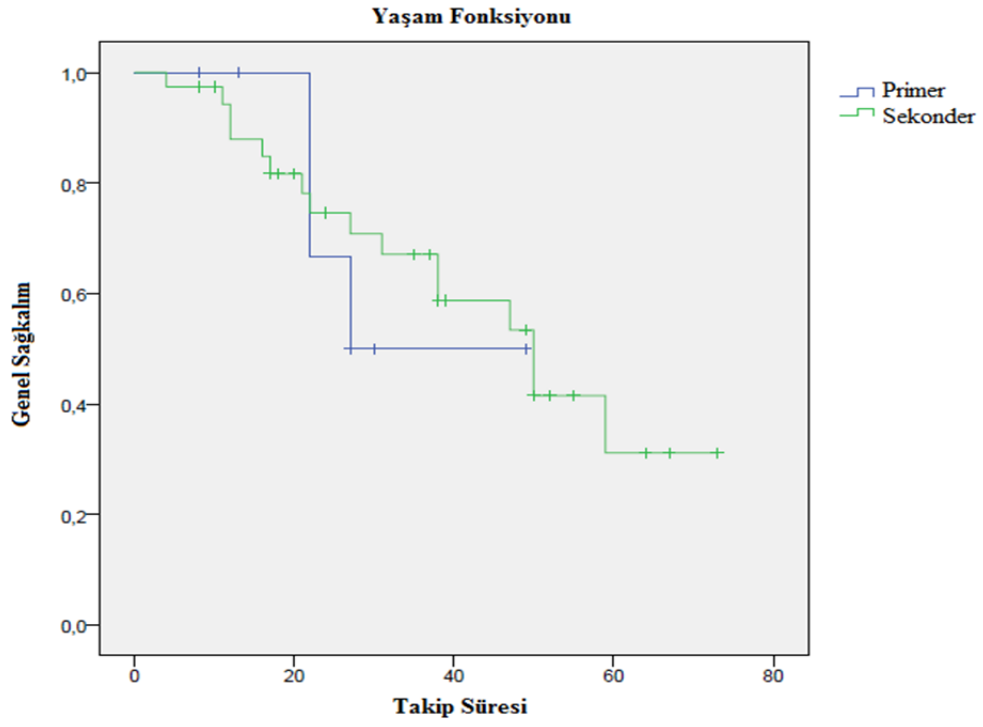
cinsiyet, ilk RFA işlemi sırasında soliter veya multipl sayıda lezyonun olması faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktaydı. İlk RFA işlemi sırasında ekstrapulmoner metastaz varlığının ise genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi vardı (Tablo 4.3.1).

Cinsiyet, ilk RFA işlemi sırasında soliter veya multipl sayıda lezyonun olması, ilk RFA işlemi sırasında ekstrapulmoner metastaz varlığı hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan faktörlerdi (Tablo 4.3.2).

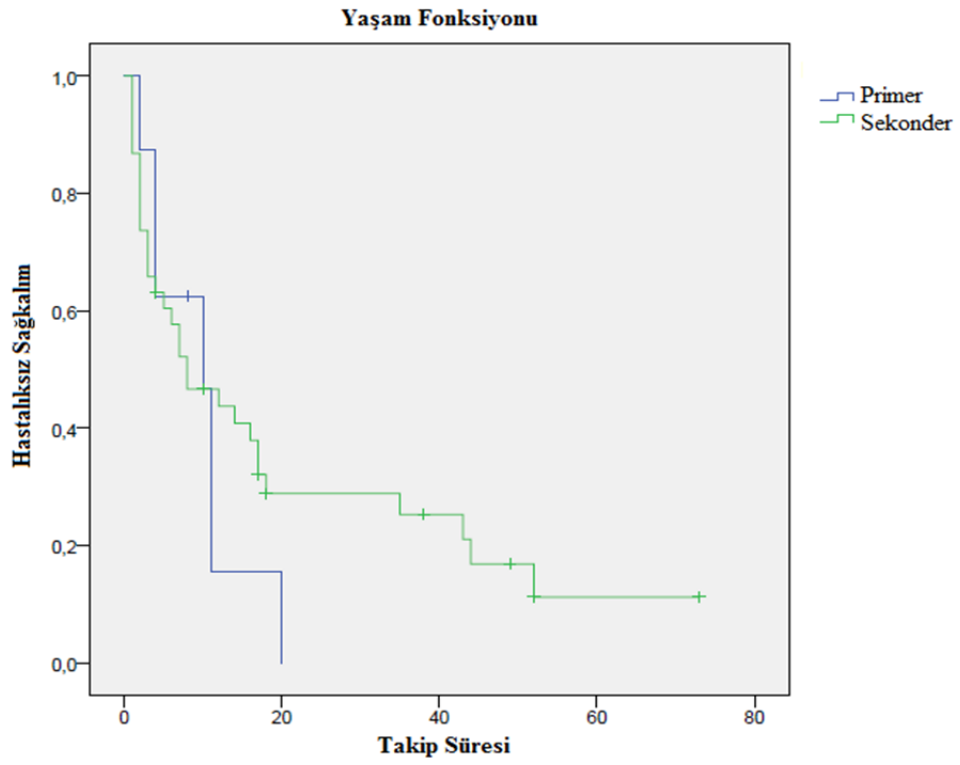
Takip süresince lokal rekürrens gelişiminin genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmaktaydı ($P=0,046$), ancak hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamaktaydı ($P=0,256$). Takip süresince intrapulmoner metastaz gelişiminin genel sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,55$). Ancak hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,046$). Ekstrapulmoner metastaz gelişimi ise genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ($P=0,02$), hastalıksız sağkalım üzerinde ise anlamlı olmayan bir faktördü ($P=0,185$).

Kolorektal karsinom metastazları ayrı olarak değerlendirildiğinde, ilk RFA işlemi sırasında ekstrapulmoner metastaz varlığının genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktu. İlk işlem sırasında soliter veya multipl sayıda lezyon olması genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan faktördü (Tablo 4.3.3).

Kolorektal karsinom metastazları için ilk işlem sırasında soliter veya multipl sayıda lezyon olması, ekstrapulmoner metastaz varlığı hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan faktörlerdi (Tablo 4.3.4). Kolorektal karsinom metastazları için hasta sayısı sınırlı olduğu için cinsiyet ve hasta yaşı faktörleri değerlendirme dışı tutuldu.



Şekil 4.3.1. Genel Sağkalım Eğrisi



Şekil 4.3.2. Hastaliksız Sağkalım Eğrisi

Tablo 4.3.1 Değişkenlerin Genel Sağkalıma Etkisi

Değişkenler	N	1 yıllık	2 yıllık	3 yıllık	P değeri
Cinsiyet					0,19
Erkek	28	83,9	74,5	58,7	
Kadın	18	93,3	71,8	65,4	
Yaş					0,629
<60	19	88	73,1	55,7	
>60	27	91,7	73,5	56,6	
Lezyon					0,134
Soliter	34	94,1	79,6	71,7	
Multipl	12	92,3	85,3	71,5	
E metastaz					0,011
Var	11	88,2	44,1	42	
Yok	35	92,9	84	77,3	

E metastaz: Ekstrapulmoner metastaz, N: Hasta sayısı

Tablo 4.3.2. Değişkenlerin Hastalısız Sağkalıma Etkisi

Değişkenler	N	1 yıllık	2 yıllık	3 yıllık	P değeri
Cinsiyet					0,057
Erkek	28	33	11	5	
Kadın	18	50	42,9	42,3	
Yaş					0,864
<60	19	34,7	23	19,3	
>60	27	42,7	21,4	17,1	
Lezyon					0,0
Soliter	34	57,9	44,7	37,2	
Multipl	12	23,1	6	4	
E metastaz					0,021
Var	11	16	10,6	10,6	
Yok	35	32,6	14,9	11,2	

E metastaz: Ekstrapulmoner metastaz, N: Hasta sayısı

Tablo 4.3.3. Kolorektal Karsinom Metastazlarında Değişkenlerin Genel Sağkalıma Etkisi

Değişkenler	N	1 yıllık	2 yıllık	3 yıllık	P değeri
Lezyon					0,011
Soliter	5	100	100	100	
Multipl	11	96,2	60,7	42,5	
E metastaz					0,114
Var	9	100	41,7	41,7	
Yok	7	93,8	93,8	68,2	

E metastaz: Ekstrapulmoner metastaz, N: Hasta sayısı

Tablo 4.3.4. Kolorektal Karsinom Metastazlarında Değişkenlerin Hastaliksız Sağkalıma Etkisi

Değişkenler	N	1 yıllık	2 yıllık	3 yıllık	P değeri
Lezyon					0,05
Soliter	5	71	53,6	26,8	
Multipl	11	22	12,7	12,7	
E metastaz					0,009
Var	9	11	11	11	
Yok	7	49,5	27,5	13,8	

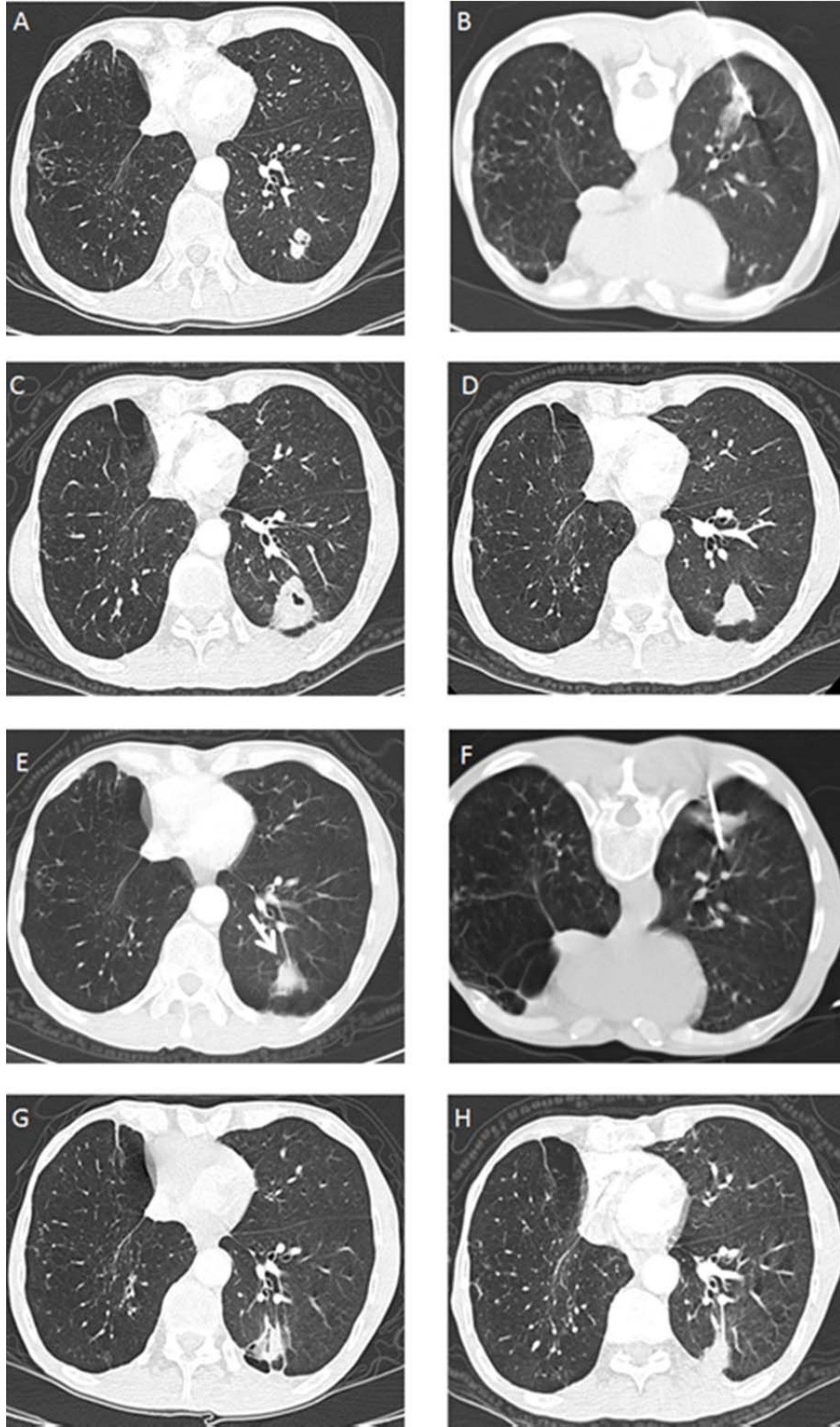
E metastaz: Ekstrapulmoner metastaz, N: Hasta sayısı

Takip süresince ekstrapulmoner metastaz gelişen 11 hastaya karaciğer metastazlarına yönelik RFA, 1 hastaya böbrek ve gluteal cilt altı metastazlarına yönelik RFA, 1 hastaya da adrenal metastaza yönelik irreversibl elektroporasyon yapıldı.

4.4. Olgu Örnekleri

Olgu 1: KHDAK tanılı 63 yaşında erkek hasta.

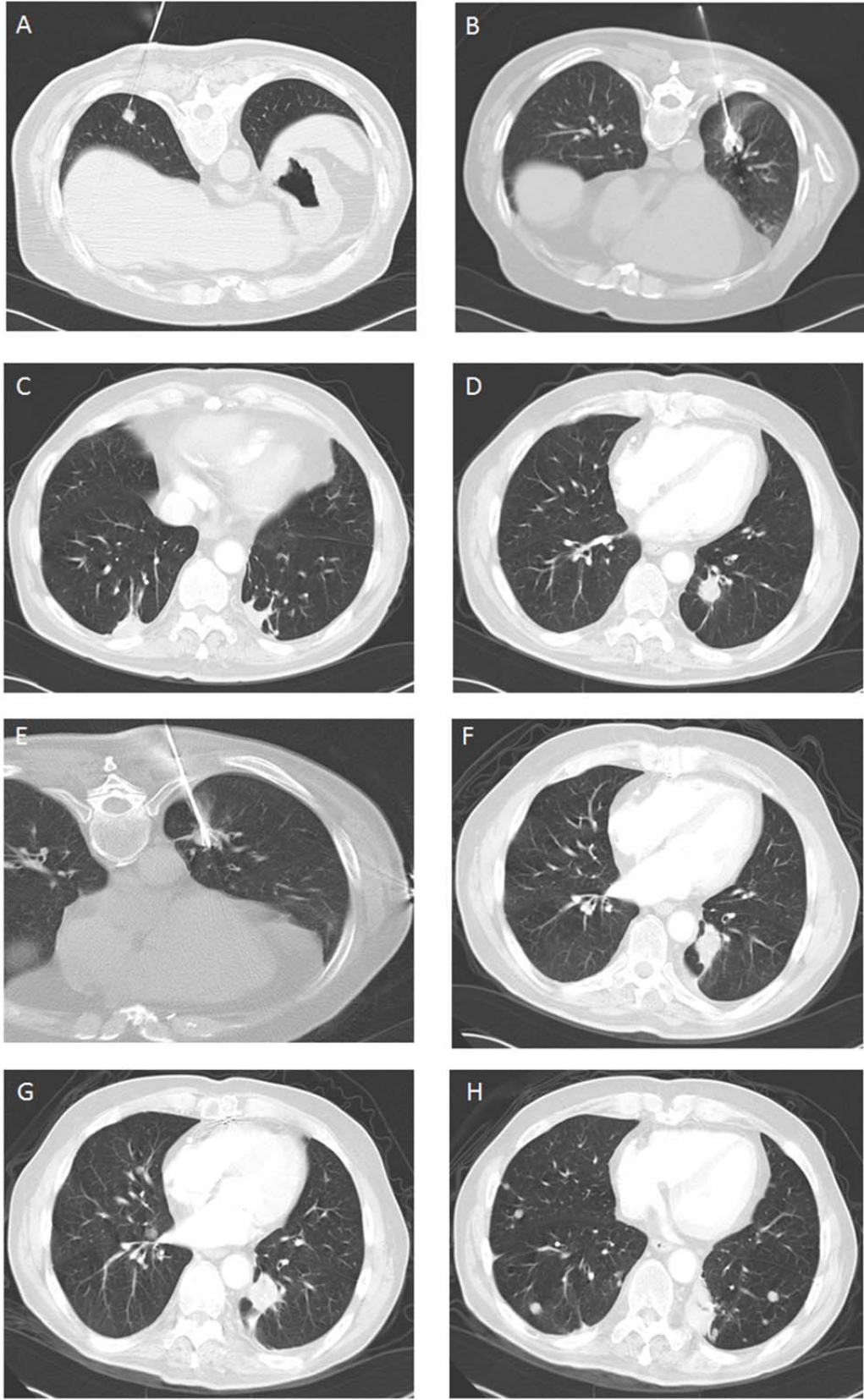
(A) Sol akciğer alt lobda takip süresince boyut artışı gösteren nodüller izlendi. (B) Bu nodüllere yönelik yapılan RFA işlem görüntüsü. (C) İşlemden 2 ay sonra elde olunmuş toraks BT'de RFA alanında içerisinde kavitasyon bulunan konsolidasyon izlendi. (D) İşlemden 9 ay sonra elde olunmuş toraks BT'de kavitasyonun gerilediği izlendi. (E) İşlemden 18 ay sonra elde olunmuş toraks BT'de sol akciğer alt lobda üçgen şekilli stabil opasite ve komşuluğunda yeni gelişen 6 mm çaplı nodül izlendi. (F) Bu nodüle yönelik yapılan RFA işlem görüntüsü. (G) 3 ay sonra elde olunmuş toraks BT'de geçirilmiş RFA işlemine bağlı konsolidasyon izlendi. (H) İkinci RFA işleminden 13 ay sonra elde olunmuş toraks BT'de sol akciğer alt lobda gerileme gösteren konsolidasyon izlendi. Takip döneminde hastada intrapulmoner veya ektrapulmoner metastaz saptanmadı.



Resim 4.4.1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgunun RFA işlem ve takip görüntüleri

Olgu 2: Kolorektal karsinom tanılı 75 yaşında, erkek hasta.

(A) Sağ akciğer alt lobdaki 1 cm çaplı metastaza yönelik yapılan RFA işlem görüntüsü. (B) İlk işlemden 11 gün sonra gerçekleştirilmiş sol akciğer alt lobdaki 1,5 cm çaplı metastaza yönelik RFA işlem görüntüsü. (C) 7 ay sonra elde olunmuş toraks BT'de RFA'ya bağlı konsolidasyonların gerilediği izlendi. (D) 19 ay sonra elde olunmuş toraks BT'de sol akciğerde daha önce RFA yapıp rekürrens gösteren metastaz izlendi. (E) Bu metastaza yönelik ikinci RFA işlem görüntüsü. (F) İkinci işlemden 5 ay sonra elde olunmuş toraks BT'de geçirilmiş RFA işlemine sekonder konsolidasyon izlendi. (G), (H) İkinci işlemden 17 ay sonra elde olunmuş toraks BT tetkikinde her iki akciğerde multipl metastatik nodüller izlendi. Hasta 2 ay sonra kaybedildi.



Resim 4.4.2. Metastatik kolorektal karsinomlu olgunun RFA işlem ve takip görüntüleri

5. TARTIŞMA

Primer akciğer kanseri, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedenidir (80). KHDAK, primer akciğer kanseri olgularının yaklaşık %80'ini oluşturur (81). Cerrahi rezeksiyon, erken evre KHDAK tedavisinde altın standart tedavi yöntemidir (82). Ancak, çoğu hasta tanı sırasında hastalığın ileri evrede olması nedeniyle cerrahi tedavi için uygun aday değildir. Ayrıca, teknik olarak opere edilebilir hasta grubunun yaklaşık 2/3'sinin yüksek komorbidite insidansı nedeniyle cerrahi şansı düşüktür (83). Bu hastalar için tedavi seçenekleri arasında palyatif yöntemler olan radyoterapi ve/veya sistemik kemoterapi yer alır.

Malign tümörlerin akciğer metastazları da oldukça sık görülmektedir. Sınırlı akciğer metastazları için tam cerrahi rezeksiyon standart tedavi yöntemidir. Uluslararası Akciğer Metastazları Kayıtları'na göre akciğer metastazektomi yapılan 5206 olgunun (primer tümör olguların 2260'ında (%43) epitelyal, 2173'ünde (%42) sarkom, 363'ünde (%7) germ hücreli ve 328'inde (%6) melanom idi) 5, 10 ve 15 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %36, %26 ve %22 olarak bildirilmiştir (53). Ancak, akciğer metastazlarının sayısı, boyutu ve anatomik yerleşimi nedeniyle teknik açıdan cerrahi sıklıkla mümkün olmamaktadır.

Akciğer metastazına en sık yol açan malignitelerden biri kolorektal kanserdir. Akciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %24-64 olarak bildirilmiştir (84). Ancak çoğu hasta primer akciğer kanser grubunda olduğu gibi azalmış akciğer fonksiyonu, komorbiditeler ve geçirilmiş akciğer rezeksiyonu gibi nedenlerden dolayı cerrahiye uygun değildir. İlk akciğer rezeksiyonundan sonra rekürrens oranlarının %36-58 arasında değiştiği bildirilmiştir (85). Torakotomi tekrarı sağkalımı arttırabilir ancak fonksiyonel akciğer dokusunun azalması sonucu morbiditede artışa neden olur.

Son yıllarda, termal ablasyon ve SRT gibi daha az invaziv yöntemler rezekte edilemeyen akciğer metastazlarının tedavisinde cerrahiye alternatif olmuştur. Günümüzde, akciğer malignitelerinde en sık kullanılan termal ablasyon yöntemi RFA'dır.

Dupuy ve arkadaşlarının (7) 2000 yılında perkütan akciğer RFA yaptıkları ilk 3 olguyu bildirmelerinden bu yana, primer ve sekonder akciğer tümörlerinin cerrahi dışı tedavisinde RFA giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. RFA tedavisinin en

önemli avantajı akciğer parankimini koruması ve tümörden etkilenmemiş çevre parankimde minimal hasar oluşturmamasıdır (62). Bu durum sınırlı akciğer kapasitesi olan, multifokal veya bilateral metastatik hastalığı olan olgularda önem kazanmaktadır. RFA, perkütan BT kılavuzluğunda uygulanabilen minimal invaziv bir yöntem olması nedeniyle önemli komorbiditeleri olan veya cerrahiye reddeden hastalarda torakotomiye alternatif olmuştur. Cerrahi ile karşılaştırıldığında daha düşük maliyetli olması ve hastanede kalış süresinin daha az oluşu da RFA işleminin avantajları arasındadır.

Zhu ve arkadaşlarının yaptığı 17 çalışmayı içeren sistemik derlemede, akciğer RFA'nın etkinliği bildirilmiştir (72). Primer ve metastatik akciğer tümörleri birlikte değerlendirildiğinde ortalama sağkalım süresinin 8,6-33 ay, 3 yıllık genel sağkalım oranının ise %15-46 arasında değiştiği bildirilmiştir (86).

Fernando ve arkadaşları, KHDAK tanılı 18 hastada 21 ablasyon sonucu sağkalım verilerini bildirmişlerdir. Bu çalışmaya göre ortalama takip süresi 14 ay, ortalama sağkalım süresi 21 ay ve ortalama hastaliksız sağkalım süresi evre 1 KHDAK grubu için 17,6 ay, evre 1 dışı KHDAK hastaları için 15 ay olarak bildirilmiştir (87).

Lencioni ve arkadaşlarının yaptığı, literatürde bu konuda bildirilmiş ilk prospektif, çok merkezli çalışmada 33 KHDAK hastasında 1 ve 2 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %70 ve %48 olarak tespit edilmiştir (40).

Simon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uzun dönem takip sonuçları bildirilmiştir. 153 hastayı içeren bu çalışmada KHDAK ve akciğer metastazları olan gruplar için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %27 ve %57 olarak bildirilmiştir (88).

Çalışmamızda, KHDAK olan 8 hastada ortalama takip süresi 24,5 ay, ortalama sağkalım süresi 24,7 ay, ortalama sağkalım süresi ise 24,5 ay olarak bulundu. Bu grup için genel sağkalım oranları 1 yıl için %69, 2 yıl için %46 idi. Hastaliksız sağkalım oranı ise 1. yılda %15 idi. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi 8,5 ay olup ortalama hastaliksız sağkalım süresi 8 ay idi.

Lencioni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akciğer metastazı olan 53 kolorektal kanserli hastada 1 ve 2 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %89 ve %66 olarak bildirilmiştir. Kolorektal kanser dışındaki sekonder akciğer tümörlerini

içeren 20 hastayı kapsayan grup için ise 1 ve 2 yıllık genel sağkalım oranları ise %92 ve %64 olarak bulunmuştur (40).

Gillams ve arkadaşlarının 122 kolorektal kanserli hastada 398 inoperabl metastatik akciğer lezyonunu RFA ile tedavi ettikleri çalışmanın sonuçlarına göre 3 yıllık genel sağkalım oranı %57 ve ortalama sağkalım süresi 41 aydır (89). Bu çalışmada ablate edilen tümör sayısının, tümörün unilateral veya bilateral oluşunun sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

Petre ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı çalışmada ise, metastatik kolorektal kanserli 45 hastada ortalama sağkalım süresi 46 ay olup 1, 2 ve 3 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %95, %72 ve %50 olarak bildirilmiştir (90).

Çalışmamızda kolorektal karsinom metastazı olan 16 hastada genel sağkalım oranları 1, 2 ve 3 yıl için sırasıyla %91, %80 ve %64 olarak hesaplandı. Bu hasta grubundaki genel sağkalım oranları literatür verileri ile paralellik göstermektedir.

Koelblinger ve arkadaşlarının 22 sarkom tanılı hastada 55 akciğer metastazına uyguladıkları RFA tedavisinin sonuçlarına göre lokal tümör kontrol oranı %95, ortalama sağkalım süresi 51 ay, 2 ve 3 yıllık genel sağkalım oranları ise sırasıyla %94 ve %85 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada küçük hacimli sarkom metastazlarının tedavisinde RFA'nın güvenli ve etkili bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (91).

Çalışmamızdaki sekonder akciğer kanseri olan 38 hasta ele alındığında, genel sağkalım oranları 1, 2, 3, 4 ve 5 yıl için sırasıyla %87,9, %74,6, %58,7, %53,4 ve %31 olarak bulundu. Ortalama sağkalım süresi 31,2 ay, ortalama sağkalım süresi 29 ay idi. Hastaliksız sağkalım oranları 1, 2, 3, 4 ve 5 yıl için sırasıyla %43,8, %27, %25,3, %16,8 ve %11,2 idi. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi 8,9 ay, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 3,5 ay idi.

Çalışmamızda primer ve sekonder akciğer tümörleri birlikte ele alındığında, hem genel hem hastaliksız sağkalım oranları üzerinde prognostik açıdan önemli olan faktör RFA işlemi sırasındaki ekstrapulmoner metastaz varlığıdır. İşlem sırasındaki lezyon sayısı da hastaliksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir faktördür. Kolorektal karsinom metastazları ayrı olarak değerlendirildiğinde, lezyon sayısı genel ve hastaliksız sağkalım üzerinde etkili tek faktördür. Petre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kolorektal karsinomun akciğer metastazlarında

RFA tedavisi sonrası genel sağkalımı etkileyen tek önemli prognostik faktör lezyon sayısı olarak belirtilmiştir (75).

RFA tedavi etkinliğinin önemli bir ölçütü lokal rekürrens gelişimidir. Zhu ve arkadaşlarının yaptığı sistemik derlemede, ilk tedaviden sonra lezyonların %38-97'sinde tam tümör ablasyonu sağlandığı bildirilmiştir (72). Bu oranın geniş bir aralıkta olmasının merkezler arasında RFA sonrası takip kriterlerinin sabit olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Lokal rekürrens oranlarının %3-38 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (92-94). Çalışmamızda ise lokal rekürrens oranı %17,2 olarak tespit edildi. Çoğu merkezde RFA sonrası takipler BT ile yapılmaktadır. Özellikle erken dönemde BT'de ablasyon zonunda tümör rekürrensini granülasyon veya skar dokusundan ayırımı zor olabilmektedir. Literatürdeki çalışmalarda, genellikle tümör rekürrensini işlem sonrası tek veya çoklu takiplerde mi geliştiği ve görüntüleme bulguları net olarak belirtilmemiştir. Takipte hastalık progresyonunun tespiti için PET kullanımı veya akciğer biyopsisi yapılması da tartışmalı bir konudur.

RFA ile etkin tedavi edilebilecek maksimum lezyon sayısı konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Çoğu merkezde akciğerde 3 lezyona kadar ablasyon yapılmaktadır, ancak sırayla 5 lezyon veya daha fazlasına da işlem yapılabileceği bildirilmiştir (95). Çalışmamızda bir seansta en fazla 3 lezyon ablate edilmiştir. Metastatik adenoid kistik karsinomlu bir hastada ise toplam 25 metastaz ablate edilmiştir.

Perkütan akciğer RFA tedavisinde işlem ile ilişkili morbidite oranlarının %15,2-55,6 arasında, mortalite oranlarının da %0-5,6 arasında değiştiği bildirilmiştir (72). Çalışmamızda işlem ile ilişkili mortalite görülmemiştir. Pnömotoraks ve plevral efüzyon işlem sonrası en sık görülen komplikasyonlardır. Literatürde, pnömotoraks görülme oranlarının %4,5-61,1, plevral efüzyon görülme oranlarının ise %1,3-60 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (92, 96, 97). Hiraki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 224 akciğer RFA işlemi sonrası pnömotoraks görülme oranı %52, göğüs tüpü yerleştirme oranı ise %21 olarak bildirilmiştir (98). İşlem sonrası görülen pnömotoraks genellikle kendini sınırlayıcı özellikte olup göğüs tüpü gereksiniminin ortanca oranı Zhu ve arkadaşlarının yaptığı sistemik derlemede %11 olarak bildirilmiştir (72). Çalışmamızda ise pnömotoraks görülme oranı %15,1,

pnömotoraks sonrası göğüs tüpü ile drenaj oranı ise % 33,3 olarak hesaplanmıştır. Literatürde bildirilmiş daha az sıklıkta görülen komplikasyonlar pnömoni, akciğer apsesi, hemotoraks, intrapulmoner kanama, hemoptizi, plöritik göğüs ağrısı, öksürük, ateş, akut respiratuar distres sendromu ve pulmoner embolidir (96, 99-101).

RFA sonrası hastanede yatış süresinin 1 ila 6 gün arasında değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (82, 85, 86). Çalışmamızda da RFA işlemi sonrası hastanede kalış süresinin ortanca değeri 1 gündü.

Pereira ve arkadaşlarının yayınladıkları primer ve sekonder akciğer tümörlerinde termal ablasyon yöntemlerini ele alan kılavuz niteliğindeki çalışmada, termal ablasyon tedavilerinin morbidite ve mortalite oranlarının, maliyetinin düşük olduğu ancak klinik etkinliği açısından birtakım belirsizlikler olduğu bildirilmiştir (102). Akciğer malignitelerinde metastatik lenf nodları genel olarak perkütan termal ablasyon ile tedavi edilemediği için, metastatik lenf nodlarının sağkalım üzerindeki etkisi net olarak ortaya konmamıştır. Ayrıca hangi hastaların termal ablasyon ile birlikte uygulanan adjuvan veya neoadjuvan tedavilerden fayda göreceği de netlik kazanmamıştır.

Çalışmamızın çeşitli limitasyonları mevcuttur. Birincisi, hasta sayısının özellikle primer akciğer kanserli grupta olmak üzere az oluşudur. Benzer şekilde literatürde mevcut çalışmalarda da RFA tedavisi yapılmış primer akciğer kanserli hasta sayısı sınırlıdır. İkincisi, çalışmanın retrospektif özellikte oluşudur. Literatürde de bu alandaki çalışmalar ağırlıklı olarak retrospektif olup prospektif randomize çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Bunun bir nedeni RFA tedavisinin cerrahi tedaviye uygun olmayan, genellikle komorbiditeleri olan belirli bir hasta grubuna uygulanıyor oluşudur. Dolayısıyla prospektif randomize bir çalışma yapmak etik açıdan zorluklar teşkil etmektedir. Üçüncü limitasyon ise primer akciğer kanserli grupta hasta sayısının az olması nedeniyle 2 yıllık genel sağkalım oranlarının hesaplanabilmesi, 5 yıllık sağkalım oranlarının elde olunamamasıdır.

SONUÇ

1. RFA, akciğer tümörlerinin tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. RFA, cerrahiye uygun olmayan KHDAK ve metastatik akciğer hastalıklarının tedavisinde tamamlayıcı, güvenli ve etkili bir yöntemdir.
2. RFA, genel ve hastalısız sağkalım sürelerini uzatmakta, lokal tümör kontrolünü sağlamaktadır.
3. Akciğer parankiminin korunması, işleme bağlı morbidite ve mortalite oranlarının daha düşük olması, maliyetinin daha az olması RFA tedavisinin cerrahi ile karşılaştırıldığında görülen avantajlarıdır.
4. Primer ve sekonder akciğer kanser hastalarında etkili tedavi modalitelerini belirlemek için RFA'yı SRT ve diğer ablasyon teknikleriyle karşılaştıran prospektif randomize çalışmalar yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008 Aug;3(8):819-31.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
3. Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*. 2006 Jul;61(7):597-603.
4. Sofocleous CT, Sideras P, Petre EN, Solomon SB. Ablation for the management of pulmonary malignancies. *AJR American journal of roentgenology*. 2011 Oct;197(4):W581-9.
5. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998 Nov;37(3):171-86.
6. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2005 Oct;25 Suppl 1:S69-83.
7. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR American journal of roentgenology*. 2000 Jan;174(1):57-9.
8. Pauk N, Kubik A, Zatloukal P, Krepela E. Lung cancer in women. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2005 Apr;48(1):1-9.
9. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 1994 Mar;14(2):429-46; quiz 47-8.

10. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature reviews Cancer*. 2003 Oct;3(10):733-44.
11. Hackshaw AK. Lung cancer and passive smoking. *Statistical methods in medical research*. 1998 Jun;7(2):119-36.
12. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, smoking, and lung cancer: the need to refocus radon control policy. *American journal of public health*. 2013 Mar;103(3):443-7.
13. O'Reilly KM, McLaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-related lung disease. *American family physician*. 2007 Mar 1;75(5):683-8.
14. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Nagai K, Tsugane S. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest*. 2006 Oct;130(4):968-75.
15. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, Abbruzzese JL. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006 Apr 1;106(7):1624-33.
16. Aviel-Ronen S, Blackhall FH, Shepherd FA, Tsao MS. K-ras mutations in non-small-cell lung carcinoma: a review. *Clinical lung cancer*. 2006 Jul;8(1):30-8.
17. Antonicelli A, Cafarotti S, Indini A, Galli A, Russo A, Cesario A, Lococo FM, Russo P, Mainini AF, Bonifati LG, Nosotti M, Santambrogio L, Margaritora S, Granone PM, Dutly AE. EGFR-Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Focus on EGFR Oncogenic Mutation. *International journal of medical sciences*. 2013;10(3):320-30.
18. Campling BG, El-Deiry WS. Clinical implication of p53 mutation in lung cancer. *Molecular biotechnology*. 2003 Jun;24(2):141-56.
19. Schirosi L, Lantuejoul S, Cavazza A, Murer B, Yves Brichon P, Migaldi M, Sartori G, Sgambato A, Rossi G. Pleuro-pulmonary solitary fibrous tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 88 cases confirming the prognostic value of de Perrot staging system and p53 expression, and evaluating the role of c-kit, BRAF, PDGFRs (alpha/beta), c-

- met, and EGFR. *The American journal of surgical pathology*. 2008 Nov;32(11):1627-42.
20. Lee SM, Goo JM, Park CM, Lee HJ, Im JG. A new classification of adenocarcinoma: what the radiologists need to know. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2012 Nov-Dec;18(6):519-26.
 21. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Mar 10;31(8):992-1001.
 22. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek E, Jr. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World journal of radiology*. 2012 Apr 28;4(4):128-34.
 23. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007 Dec;2(12):1067-77.
 24. Crow J, Slavin G, Kreel L. Pulmonary metastasis: a pathologic and radiologic study. *Cancer*. 1981 Jun 1;47(11):2595-602.
 25. Mitry E, Guiu B, Cosconea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010 Oct;59(10):1383-8.
 26. Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. *Clinics in chest medicine*. 2000 Mar;21(1):95-106, viii-ix.
 27. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. *Radiology*. 1993 May;187(2):513-20.

28. Kuriyama K, Tateishi R, Kumatani T, Kodama K, Doi O, Hosomi N. Pleural invasion by peripheral bronchogenic carcinoma: assessment with three-dimensional helical CT. *Radiology*. 1994 May;191(2):365-9.
29. Aquino SL, Vining DJ. Virtual bronchoscopy. *Clinics in chest medicine*. 1999 Dec;20(4):725-30, vii-viii.
30. McCollough CH, Zink FE. Performance evaluation of a multi-slice CT system. *Medical physics*. 1999 Nov;26(11):2223-30.
31. Hatabu H, Stock KW, Sher S, Edinburgh KJ, Levin DL, Garpestad E, Albert MS, Mai VM, Chen Q, Edelman RR. Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future. *Radiologic clinics of North America*. 2000 May;38(3):593-620, x.
32. Webb WR, Jensen BG, Sollitto R, de Geer G, McCowin M, Gamsu G, Moore E. Bronchogenic carcinoma: staging with MR compared with staging with CT and surgery. *Radiology*. 1985 Jul;156(1):117-24.
33. Padovani B, Mouroux J, Seksik L, Chanalet S, Sedat J, Rotomondo C, Richelme E, Serres JJ. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1993 Apr;187(1):33-8.
34. Erasmus JJ, Patz EF, Jr. Positron emission tomography imaging in the thorax. *Clinics in chest medicine*. 1999 Dec;20(4):715-24.
35. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *The European respiratory journal*. 2009 Jan;33(1):201-12.
36. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1994;8(1):37-42.
37. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting

- mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2005 Jan;79(1):375-82.
38. Schrevens L, Lorent N, Dooms C, Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer. *The oncologist*. 2004;9(6):633-43.
 39. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Chung MJ, Lee EJ. Focal parenchymal lung lesions showing a potential of false-positive and false-negative interpretations on integrated PET/CT. *AJR American journal of roentgenology*. 2006 Mar;186(3):639-48.
 40. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, Helmberger T, Gillams AR, Frilling A, Ambroggi M, Bartolozzi C, Mussi A. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *The lancet oncology*. 2008 Jul;9(7):621-8.
 41. Smith S, Gillams A. Imaging appearances following thermal ablation. *Clinical radiology*. 2008 Jan;63(1):1-11.
 42. Bojarski JD, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. CT imaging findings of pulmonary neoplasms after treatment with radiofrequency ablation: results in 32 tumors. *AJR American journal of roentgenology*. 2005 Aug;185(2):466-71.
 43. Sharma A, Lanuti M, He W, Palmer EL, Shepard JA, Digumarthy SR. Increase in fluorodeoxyglucose positron emission tomography activity following complete radiofrequency ablation of lung tumors. *Journal of computer assisted tomography*. 2013 Jan-Feb;37(1):9-14.
 44. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest*. 2007 Jul;132(1):193-9.
 45. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, Kato H, Shimokata K, Tsuchiya R, Sohara Y, Miya T, Miyaoka E. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2005 Nov;50(2):227-34.

46. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, Ginsberg RJ. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995 Jan;109(1):120-9.
47. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, Tsuboi M, Vallières E, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007 Jul;2(7):593-602.
48. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE, 2nd, Landreneau RJ, Incelet RI, Jones DR, Meyers BF, Harpole DH, Putnam JB Jr, Rusch VW. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *The Annals of thoracic surgery*. 2006 Mar;81(3):1013-9; discussion 9-20.
49. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *The Annals of thoracic surgery*. 1995 Sep;60(3):615-22; discussion 22-3.
50. Lederle FA. Lobectomy versus limited resection in T1 N0 lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 1996 Oct;62(4):1249-50.
51. Haasbeek CJ, Senan S, Smit EF, Paul MA, Slotman BJ, Lagerwaard FJ. Critical review of nonsurgical treatment options for stage I non-small cell lung cancer. *The oncologist*. 2008 Mar;13(3):309-19.
52. Gauger J, Patz EF, Jr., Coleman RE, Herndon JE, 2nd. Clinical stage I non-small cell lung cancer including FDG-PET Imaging: sites and time to recurrence. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007 Jun;2(6):499-505.

53. Friedel G, Pastorino U, Buyse M, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, McCormack P, Pass H, Putnam JB, Toomes H. [Resection of lung metastases: long-term results and prognostic analysis based on 5206 cases--the International Registry of Lung Metastases]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 1999;124(2):96-103.
54. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *The Annals of thoracic surgery*. 2007 Jul;84(1):324-38.
55. Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, Sasaki M, Suzuki H, Takao H, Nakade M. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002 Nov;124(5):1007-13.
56. Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, Brennan MF. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000 Aug;191(2):184-90; discussion 90-1.
57. Qiao X, Tullgren O, Lax I, Sirzen F, Lewensohn R. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2003 Jul;41(1):1-11.
58. Das M, Abdelmaksoud MH, Loo BW, Jr., Kothary N. Alternatives to surgery for early stage non-small cell lung cancer-ready for prime time? Current treatment options in oncology. 2010 Jun;11(1-2):24-35.
59. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Niibe Y, Karasawa K, Hayakawa K, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Hara R, Itami J, Yamada K, Araki T. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007 Jul;2(7 Suppl 3):S94-100.
60. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, Ewing M, Abdulrahman R, DesRosiers C, Williams M, Fletcher J. Excessive

- toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Oct 20;24(30):4833-9.
61. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, Mizowaki T, Yano S, Hiraoka M. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008 Oct 1;72(2):398-403.
 62. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2005 Oct 15-21;366(9494):1385-96.
 63. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Ding K, Waller D, Le Chevalier T. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Jul 20;26(21):3552-9.
 64. Edelman MJ. Novel cytotoxic agents for non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2006 Sep;1(7):752-5.
 65. Blackhall FH, Shepherd FA. Small cell lung cancer and targeted therapies. *Current opinion in oncology*. 2007 Mar;19(2):103-8.
 66. Wang H, Littrup PJ, Duan Y, Zhang Y, Feng H, Nie Z. Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: initial experience with more than 200 procedures. *Radiology*. 2005 Apr;235(1):289-98.
 67. Hinshaw JL, Lee FT, Jr., Laeseke PF, Sampson LA, Brace C. Temperature isotherms during pulmonary cryoablation and their correlation with the zone of ablation. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2010 Sep;21(9):1424-8.
 68. Thurer RJ. Cryotherapy in early lung cancer. *Chest*. 2001 Jul;120(1):3-5.

69. Dupuy DE. Image-guided thermal ablation of lung malignancies. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):633-55.
70. Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, Sherar MD. A theoretical comparison of energy sources--microwave, ultrasound and laser--for interstitial thermal therapy. *Physics in medicine and biology*. 1998 Dec;43(12):3535-47.
71. Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF, Sampson LA, Lee FT, Jr. Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model. *Radiology*. 2009 Jun;251(3):705-11.
72. Shock SA, Meredith K, Warner TF, Sampson LA, Wright AS, Winter TC, 3rd, Mahvi DM, Fine JP, Lee FT Jr. Microwave ablation with loop antenna: in vivo porcine liver model. *Radiology*. 2004 Apr;231(1):143-9.
73. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, Dipetrillo TA, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Microwave ablation of lung malignancies: effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients. *Radiology*. 2008 Jun;247(3):871-9.
74. Vogl TJ, Naguib NN, Gruber-Rouh T, Koitka K, Lehnert T, Nour-Eldin NE. Microwave ablation therapy: clinical utility in treatment of pulmonary metastases. *Radiology*. 2011 Nov;261(2):643-51.
75. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, McLoud TC. Radiofrequency tissue ablation in the rabbit lung: efficacy and complications. *Academic radiology*. 1995 Sep;2(9):776-84.
76. Organ LW. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Applied neurophysiology*. 1976;39(2):69-76.
77. Nahum Goldberg S, Dupuy DE. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities--part I. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2001 Sep;12(9):1021-32.
78. Ahmed M, Liu Z, Afzal KS, Weeks D, Lobo SM, Kruskal JB, Lenkinski RE, Goldberg SN. Radiofrequency ablation: effect of surrounding tissue composition on coagulation necrosis in a canine tumor model. *Radiology*. 2004 Mar;230(3):761-7.

79. Gananadha S, Morris DL. Saline infusion markedly reduces impedance and improves efficacy of pulmonary radiofrequency ablation. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2004 Jul-Aug;27(4):361-5.
80. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
81. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *Lancet*. 2000 Feb 5;355(9202):479-85.
82. Pearson FG. Current status of surgical resection for lung cancer. *Chest*. 1994 Dec;106(6 Suppl):337S-9S.
83. Licker M, Spiliopoulos A, Frey JG, Robert J, Hohn L, de Perrot M, Tschopp JM. Risk factors for early mortality and major complications following pneumonectomy for non-small cell carcinoma of the lung. *Chest*. 2002 Jun;121(6):1890-7.
84. Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *The British journal of surgery*. 2009 Sep;96(9):1058-65.
85. Mori M, Tomoda H, Ishida T, Kido A, Shimono R, Matsushima T, Kuwano H, Sugimachi K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. Special reference to repeated pulmonary resections. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1991 Oct;126(10):1297-301; discussion 302.
86. Zhu JC, Yan TD, Morris DL. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors. *Annals of surgical oncology*. 2008 Jun;15(6):1765-74.
87. Fernando HC, Hoyos AD, Litle V, Belani CP, Luketich JD. Radiofrequency ablation: identification of the ideal patient. *Clinical lung cancer*. 2004 Nov;6(3):149-53.
88. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, Mayo-Smith WW. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology*. 2007 Apr;243(1):268-75.

89. Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2013 Jun;36(3):724-30.
90. Petre EN, Jia X, Thornton RH, Sofocleous CT, Alago W, Kemeny NE, Solomon SB. Treatment of pulmonary colorectal metastases by radiofrequency ablation. *Clinical colorectal cancer*. 2013 Mar;12(1):37-44.
91. Koelblinger C, Strauss S, Gillams A. Outcome after Radiofrequency Ablation of Sarcoma Lung Metastases. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2013 May 14.
92. Yasui K, Kanazawa S, Sano Y, Fujiwara T, Kagawa S, Mimura H, Dendo S, Mukai T, Fujiwara H, Iguchi T, Hyodo T, Shimizu N, Tanaka N, Hiraki Y. Thoracic tumors treated with CT-guided radiofrequency ablation: initial experience. *Radiology*. 2004 Jun;231(3):850-7.
93. Gadaleta C, Catino A, Ranieri G, Armenise F, Colucci G, Lorusso V, et al. Radiofrequency thermal ablation of 69 lung neoplasms. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2004 Nov;16 Suppl 5:86-9.
94. de Baere T, Palussiere J, Auperin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, Dromain C, Ravaud A, Tebboune N, Boige V, Malka D, Lafont C, Ducreux M. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology*. 2006 Aug;240(2):587-96.
95. Gillams A. Lung tumour ablation - where are we now? *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2008;8:116-7.
96. Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Morris DL. Learning curve for percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: a prospective study of 70 consecutive cases. *Annals of surgical oncology*. 2006 Dec;13(12):1588-95.
97. Suh RD, Wallace AB, Sheehan RE, Heinze SB, Goldin JG. Unresectable pulmonary malignancies: CT-guided percutaneous radiofrequency ablation--preliminary results. *Radiology*. 2003 Dec;229(3):821-9.

98. Hiraki T, Tajiri N, Mimura H, Yasui K, Gobara H, Mukai T, Hase S, Fujiwara H, Iguchi T, Sano Y, Shimizu N, Kanazawa S. Pneumothorax, pleural effusion, and chest tube placement after radiofrequency ablation of lung tumors: incidence and risk factors. *Radiology*. 2006 Oct;241(1):275-83.
99. Fernando HC, De Hoyos A, Landreneau RJ, Gilbert S, Gooding WE, Buenaventura PO, Christie NA, Belani C, Luketich JD. Radiofrequency ablation for the treatment of non-small cell lung cancer in marginal surgical candidates. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005 Mar;129(3):639-44.
100. Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, Lee YC, Chung GH, Han YM, Lee SY, Kim CS. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):125-34.
101. Rossi S, Dore R, Cascina A, Vespro V, Garbagnati F, Rosa L, Ravetta V, Azzaretti A, Di Tolla P, Orlandoni G, Pozzi E. Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency thermal ablation of small unresectable lung tumours. *The European respiratory journal*. 2006 Mar;27(3):556-63.
102. Pereira PL, Masala S. Standards of practice: guidelines for thermal ablation of primary and secondary lung tumors. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012 Apr;35(2):247-54.