

AKCİĞERİN METASTATİK HASTALIĞI: CERRAHİ REZEKSİYON VE LOKOREJYONEL KEMOTERAPİ

Willem A. Den Hengst, Jeroen M. H. Hendriks, Paul E. Y. Van Schil

Department of Thoracic and Vascular Surgery, Antwerp University Hospital, Edegem (Antwerp), Belgium

e-posta: paul.van.schil@uza.be

Çeviri: Ali Özdülger, Serkan Özbay

e-posta: dralikan@superonline.com, sergiozbay28@hotmail.com

doi:10.5152/tcb.2012.29

Özet

Günümüzde cerrahi rezeksiyon çıkarılabilir akciğer metastazları için altın standarttır. Prognostik faktörler histoloji, tam (komplet) rezeksiyon, metastazların sayısı ve hastalıksız geçen süredir. Ancak, sistemik kemoterapi uygulansa dahi toraks içi hastalık nüksü oranı yüksektir. Sistemik toksisite nedeniyle kemoterapi dozu sınırlı tutulmak zorunda olduğundan, akciğere selektif olarak yüksek doz kemoterapi uygulanmasına imkan veren ve böylelikle de sistemik toksisiteyi azaltan yeni tedavi seçenekleri geliştirilmektedir. İzole akciğer perfüzyonu (IAP), izole alt ekstremitte perfüzyonuna benzer şekilde, sistemik maruziyet olmaksızın akciğere yüksek dozda kemoterapötik ajan yönlendirilmesini sağlar. Bu şekilde tümör nekroz faktörü (TNF) gibi biyolojik cevap değiştiriciler de uygulanabilmektedir. IAP hedef organda sistemik kemoterapiye göre belirgin derecede yüksek konsantrasyon sağlarken ilaveten deneysel akciğer metastazı modellerinde de bir sağkalım avantajı oluşturmaktadır. Pek çok Faz I çalışma IAP'nin teknik olarak düşük morbidite ile ve hastanın pulmoner fonksiyonları üzerine hafif bir etkiyle uygulanabilirliğini göstermiştir. Ancak invaziv bir teknik olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Yüksek dozda lokorejyonel kemoterapi verilmesine olanak sağlayan diğer metotlar; embolic trapping (kemo-embolizasyon), venöz geri dönüşün kontrol edilmediği selektif pulmoner arter perfüzyonu (SPAP) ve minimal invaziv akciğer suffusion teknikleridir. Bu makalede akciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonu tartışılacak ve akciğere yüksek dozda kemoterapi verilmesini sağlayan tekniklerden bahsedilecek ve deneysel ve klinik çalışmalardaki güncel gelişmeler değerlendirilecektir.

Anahtar kelimeler: Akciğer metastazları, prognoz, cerrahi, kemoterapi, kombine tedavi, akciğer perfüzyonu, kemo-embolizasyon

GİRİŞ

Cerrahi rezeksiyon akciğer kanserli hastalar için büyük oranda kabul görmüş bir işlemdir. Ancak lokal ve uzak nüksler nedeniyle bildirilen 5-yıllık sağkalım oranları ancak %30-50 arasındadır. Akciğer metastazı nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanmış 5206 hastayı değerlendiren retrospektif bir çalışmada, the International Registry of Lung Metastases, ana prognostik faktörler histolojik tip ve tam rezeksiyon olarak bulunmuştur (1). Sağkalım verilerinin analizinde ise tek metastazı olan ve hastalıksız süresi 3 yıldan fazla olanlarda en iyi sağkalım oranları saptanmıştır (1). Bazı tümör tiplerinde tam rezeksiyon yapılmış dahi olsa

intratorasik nüks %50-60 oranında gözlenmektedir (1). Bu hastalarda reoperasyon hala uygulanabilir olsa da artık hastanın kalan pulmoner rezervi tarafından kısıtlanmıştır; genellikle de hastalar fonksiyonel olarak inoperabl hale gelmişlerdir (2, 3). Sistemik kemoterapi intratorasik ve ekstratorasik nükslerin önlenmesi için kullanılmaktadır. Ancak maksimum intravenöz (IV) kemoterapi dozu sistemik yan etkileri nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Bu durum lokorejyonel kemoterapi için yeni tedavi şekillerinin geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır. Alt ekstremitte ve karaciğerde uygulanan izole perfüzyon benzer bir teknikle ve izole akciğer perfüzyonu (IAP) adıyla akciğere de uygulanmıştır. IAP akciğere selektif olarak yüksek doz kemoterapötik ajan verilebil-

mesini sağlarken venöz dönüşü de kapatır. Bu tekniğin invaziv olması selektif pulmoner arter perfüzyonunun geliştirilmesine yol açmıştır (SPAP). Bu endovasküler dolayısıyla daha az invaziv bir tekniktir ve kemoterapötik ajanların akciğer parenkimi tarafından başlangıçta yüksek dozda tutulacak şekilde verilmesi için kullanılabilir. SPAP esnasında pulmoner artere bir kateter yerleştirilir ve akciğere kemoterapi belirlenmiş bir dozda verilir. Kemoterapi uygulanırken balon şişirilerek pulmoner arter içindeki kan akımı durdurulur (kan akımı oklüzyonu-KAO). Bu akım blokajı ilacın akciğer tarafından tutulumunun artmasına yol açar ve kemoterapötik ajan sistemik dolaşıma yüksek dozda karışmaz; zira bu teknikte IAP'nin aksine venöz dönüşün kontrolü yoktur. Bir diğer lokorejyonel teknik VATS kullanılarak vasküler disseksiyon yapılan akciğer suffusion metotudur ve SPAP'de olduğu gibi pulmoner artere bir balon kateter yerleştirilir. Sonraki aşamada pulmoner arter içindeki kateter şişirilir ve venler *snare* kullanılarak sıkıştırılır. Böylelikle akciğer dolaşımdan izole edilir. Kemoterapi enjeksiyonu için hacim kazanmak amacıyla kan pulmoner arterden aspire edilir. Kemoterapötik ajan akciğer vasküler yatağında bir süre kaldıkatan sonra dolaşım yeniden başlatılır.

Cerrahi girişim olmaksızın yüksek doz lokorejyonel tedavi uygulama metotları da araştırılmış ve kemoembolizasyon tekniği geliştirilmiştir ki bu teknikte pulmoner dolaşım içinde tutulan ilaçla kaplanmış partiküller kullanılmaktadır.

Bu makalede öncelikle akciğer metastazlarında cerrahi rezeksiyon sonra da SPAP ve IAP teknikleri tartışılacaktır. Daha sonra ise akciğere lokorejyonel kemoterapi verilmesi için geliştirilmiş deneysel çalışmalar gözden geçirilecektir. Son olarak da IAP ve diğer lokorejyonel yüksek doz kemoterapi verilmesi teknikleri ile ilgili klinik çalışmalara ilişkin bir özet verilecektir.

Akciğer Metastazlarında Cerrahi Rezeksiyon

Akciğer ve karaciğer malign yayılımın sık görüldüğü bölgelerdir, akciğerler lenf nodu dışı tutulumda birinci sıradadırlar. Bunun muhtemel sebebi bu iki organın tüm dolaşımı filtre etmeleridir. Pulmoner metastazı olup da tedavi edilmeyen hastalarda prognoz kötü seyirlidir ve 5-yıllık sağkalım yalnızca %5 veya daha düşüktür. Sistemik kemoterapi hastaların çoğunda küratif bir başarı elde etkiye başarısız kalırken, radyoterapi de pek çok olguda ancak palyatif bir rol oynamaktadır.

Sadece retrospektif çalışmalarla desteklenmiş olmasına rağmen pulmoner metastazların cerrahi rezeksiyonu net bir sağkalım avantajı ortaya koymaktadır. Hastalar akciğer metastazı operasyonu öncesinde genel kurallara göre dikkatle seçilmelidir (2, 4). Bu

kriterler; akciğerdeki metastazların tam olarak çıkarılabilmesini, primer tümörün ve akciğer dışı metastatik alanların tamamen çıkarılmış veya çıkarılabilecek durumda olmasını, aynı veya daha yüksek kür veya palyasyon şansı sağlayacak cerrahi dışı bir tedavi şekli bulunmamasını ve düşük operatif riski içermektedir.

Cerrahi rezeksiyon geçirecek hastalarda preoperatif görüntüleme tipi, lenf nodu durumu, optimum cerrahi yaklaşım şekli, kabul edilebilir maksimum metastaz sayısı ve nüks hastalık için adjuvan terapi ve/veya re-operasyon halen tartışmalı konulardır.

Radyolojik Tanı ve Preoperatif Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) hem ilk tanı hem de preoperatif görüntüleme için standart görüntüleme yöntemidir. Hızlı yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT) kullanımının artmasıyla artık 3mm kadar olan pulmoner nodüllerin saptanması mümkün hale gelmiştir ama bu durum duyarlılığın bir miktar kaybı ile sonuçlanmıştır. Hem konvansiyonel hem de YÇBT'nin 10 mm üzerindeki nodüllerde duyarlılığı %100'dür (5). Nodül boyutu 6 mm altına düştüğünde konvansiyonel BT'nin duyarlılığı %63, YÇBT'nin ki ise %48-69 düzeyine gerilemektedir (5, 6). Saptanabilen lezyonları arttırmanın bir diğer yolu da kesit kalınlığını azaltmaktır. Kesit kalınlığının 5 mm'den 3 mm'ye düşürülmesi saptanan lezyonların sayısında belirgin bir artışla sonuçlanmaktadır (7). Daha fazla lezyonun saptanmasının operasyon esnasında akciğerin bimanuel palpasyonunu gereksiz kılacağı düşünülmektedir ancak hassasiyetin azalması ile küçük lezyonlar gözden kaçabileceğinden BT'de atlanmış olan lezyonlar palpasyonla saptanabilirler. Tümör anamnezi olan bir hastada bir pulmoner lezyonun saptanması farklı bir tedavi şekli gerektiren ikinci primer tümör de olabilir.

Lezyonlar daha erken saptandığından ve bir kısmı da benign olduğundan tümör hacmi *doubling time* ile ilgili çok çalışma yapılmıştır. Örneğin sarkom hastalarında küçük lezyonlar benign olabilir. Çapı 5mm'nin altında olan lezyonlarda iki ay sonra yeni bir BT ile tümörün boyutları değerlendirilmesi gereklidir. Eğer lezyon büyüyorsa malign hastalık olasılığı vardır (8). Eğer nodül 5mm veya daha küçük kalmışsa takip BT gereklidir. Lezyon altı ay sonraki takipte hala 5mm veya daha küçükse benign olması şansı çok yüksektir (8).

Kanser hastalarının preoperatif evrelemesinde pozitron emisyon tomografisi (PET) yaygın kullanılan bir gereç haline gelmiştir. Pulmoner metastazların saptanmasında genel duyarlılığı %67.5 dir (9). Lezyon boyutunun 10mm üzerinde olduğu durumlarda duyarlılığı %87.8 olmakla birlikte 10mm altındaki nodüllerde duyarlılık %29 gibi düşük bir düzeydedir (9).

Metastazın hücre tipi de saptanmada fark oluşturmaktadır. Skuamöz hücreli karsinom lezyonlarında PET tarama ile saptanma oranı %93 iken bu oran sarkom hastalarında sadece %44'dür (9). Bu durum; PET taramanın toraks dışı hastalığın saptanmasında çok faydalı olduğunu ancak cerrahi için hasta seçiminde yalnız kullanılmasından ziyade toraks BT ile birlikte uygulanmasının gerekli olduğunu düşündürmektedir (9).

Pulmoner ve Mediastinal Lenf Nodu Durumu

Pulmoner metastaz hastalarında lenf nodu ve/veya tutulumun örneklenmesi halen tartışmalıdır. Pulmoner metastazektomi esnasında lenf nodu disseksiyonu yapıp yapılmaması cerrahlar ve kurumlar arasında değişen bir konudur ve lenf nodu tutulumu yapılan yayınlarda her zaman belirtilmemektedir. International Registry of Lung Metastases veritabanına göre hastaların sadece %4.6 sına lenf nodu disseksiyonu uygulanmıştır (1). Akciğer metastazlı 708 hastanın yer aldığı büyük bir seride hastaların %65'inde lenf nodu disseksiyonu uygulanmıştır ve European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) üyeleri arasında yapılan bir anket çalışmasında cerrahların sadece %55'inin pulmoner metastazektomi esnasında lenf nodu örnekleme yaptığı, %33'ünün ise ne lenf nodu disseksiyonu ne de lenf nodu örnekleme yaptıkları ortaya konmuştur (10, 11). Lenf nodu disseksiyonunun sağkalımı etkileyip etkilemediği konusunda net bir kanıt olmamasına rağmen bu işlemin daha iyi bir intraoperatif evrelemeye olanak verdiği böylelikle de adjuvan tedavi gereksinimini daha iyi belirlediği kesindir. Bir çalışmada 245 hastaya kolorektal karsinom, renal hücreli karsinom ve sarkom metastazları nedeniyle akciğer metastazektomi operasyonu esnasında sistematik lenf nodu disseksiyonu uygulanmıştır (12). Bu çalışmada lenf nodu tutulumu renal hücreli karsinom ve kolorektal karsinom hastalarında sarkom hastalarına oranla daha fazla saptanmıştır; oranlar sırasıyla %42.4, %31.3 ve %20.3'dür. Bu çalışmada intratorasik lenf nodu tutulumunun mevcut olmasının daha kötü bir prognozla sonuçlandığı gösterilirken median sağkalım hiler tutulumun olduğu hastalarda 33 ay, mediastinal tutulum olanlarda ise 21 ay olarak bulunmuştur; buna karşılık lenf nodu tutulumu olmayanlarda median sağkalım 64 ay olarak belirtilmektedir (12). Hiler veya mediastinal lenf nodu tutulumu olduğunda sağkalımın kısılması durumu başka çalışmalarca da desteklenmiştir (13-16). American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) tarafından majör pulmoner rezeksiyon geçiren erken evre akciğer kanseri hastalarında gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada da gösterildiği gibi komplet mediastinal lenf nodu disseksiyonu median cerrahi süresini sadece

15 dakika uzatmakta, morbidite ve hastanede kalış süresini ise arttırmamaktadır (17). Sistematik lenf nodu disseksiyonunun olumsuz etkilerinin az olması, daha iyi bir intraoperatif evreleme imkanı sağladığından akciğer metastazektomi operasyonu esnasında uygulanmalıdır. Böylelikle metastazektomi operasyonu geçiren hastaları konu alan farklı çalışmalardaki tutarlılık da artacak ve daha kolay karşılaştırma yapılabilecektir.

Cerrahi Yaklaşım

Akciğer metastazektomi cerrahisi için kendi avantaj ve dezavantajlarına sahip üçü açık biri ise torakoskopik olmak üzere toplam dört teknik bulunmaktadır. Birincisi median sternotomidir ki her iki akciğerin ortya konduğu bu teknikte sol alt lobun palpasyonu ve buradaki lezyonların çıkarılması zor olabilir (18). İkinci yaklaşım transvers sternotomi ile birleştirilmiş bilateral olarak anterior 4. interkostal aralıklardan yapılan bir kesi olan clamshell kesisi ile olan yaklaşımdır. Bu şekilde her iki akciğer, hiluslar, mediasten ve median sternotomiye oranla sol alt lob çok daha iyi bir şekilde ortaya konabilmektedir. Bu tekniğin majör dezavantajı daha yüksek olan postoperatif morbiditesidir. Üçüncü teknik lateral torakotomidir (klasik posterolateral veya kas koruyucu anterolateral). Bu metot tek taraflı olarak parenkimal ve hiler lezyonlara mükemmel ulaşım sağlar. Her iki tip torakotomi de 4. veya 5. interkostal aralıktan yapılmaktadır. Kas koruyucu anterolateral yaklaşımda serratus anterior veya latissimus dorsi kasları postoperatif ağrıyı azaltmak amacıyla kesilmeden korunurlar. Bilateral hastalığın olduğu durumlarda tek seansta bilateral torakotomi veya iki seansta ayrı torakotomiler uygulanabilir. Akciğer metastazlarının sistematik bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulduğunda bir akciğerinde metastaz saptanan bir hastanın, preoperatif dönemde radyolojik olarak gösterilemeye de kontrateral akciğerinde de metastaz olduğu düşünülebilir. Bilateral hastalıkta bilateral torakotomi ile unilateral hastalıkta unilateral torakotomi karşılaştıran bir çalışmada genel sağkalım açısından fark bulunmamıştır (19). Bu çalışmadan çıkan sonuca göre, unilateral hastalıkta bilateral torakotomi yapmaya gerek yoktur. Diğer tarafa torakotomi, radyolojik takip esnasında kontrateral lezyonların ortaya konduğunda yapılabilir (19).

Torakoskopik rezeksiyon (VATS) minimal invaziv bir cerrahi yaklaşımdır. Esasen tanısal amaçlarla kullanılan bu teknik her geçen gün daha fazla cerrah tarafından onkolojik rezeksiyonlar için de uygulanmaktadır (20, 21). VATS tekniğinin majör avantajları; daha düşük morbidite, daha kısa yatış süresi ve açık cerrahiye kıyasla daha az yapışıklığa ve reoperasyon kolaylığına olanak

vermesidir (22). İlk çalışmalar dokunma hissi olmaması nedeniyle preoperatif görüntüleme fark edilmeyen lezyonların operasyon esnasında da atlanması nedeniyle VATS'ın açık cerrahiye oranla daha az etkili olduğu sonucunu vermişlerdir (23). Ancak son çalışmalar preoperatif görüntüleme tekniklerinin gelişmesine bağlı olarak, seçilmiş hasta gruplarında VATS'ın açık cerrahiye yakın sağkalım sonuçları verebileceğini göstermektedir (21, 24-26). Bu çalışmalar VATS ile kolaylıkla ulaşılabilecek 1 veya 2 adet periferik yerleşimli lezyonu olan hastalarda yapılmıştır. Yeni geliştirilen teknikler daha derin lezyonları bir tel veya boya ile işaretleyip VATS metodu kullanarak çıkarmaya olanak sağlamaktadırlar (27, 28). Çok küçük lezyonların hala BT de ve sonuçta VATS esnasında gözden kaçması mümkündür. Bununla birlikte, BT tetkikinde saptanamayan ve operasyon esnasında bimanuel muayene ile de fark edilmeyen 1-33 mm'lik çok küçük lezyonların da çıkarılmasının sağkalımı arttırdığına dair bir kanıt yoktur. İlk girişimde fark edilmeyen mikrometastazlar takip sürecinde belirlenebilir hale geldiklerinde sağkalımı etkilemeksizin yeniden opere edilebilirler (19).

Bu güne değin VATS ve açık cerrahi sonrası sağkalımı değerlendiren randomize prospektif çalışma yayınlanmamıştır. Halihazırda VATS periferik yerleşimli tek bir metastazın mevcut olduğu durumlarda hem tanı hem de tedavi için geçerli bir yaklaşım olarak görülebilir. Preoperatif görüntüleme ve intraoperatif bulgular arasında uyumsuzluk olduğunda veya sınırlar konusunda bir belirsizlik söz konusu ise rezeksiyonu uygulamak için açık cerrahiye dönülmesi tavsiye edilmektedir.

Pulmoner Metastazlar İçin Tekrarlayan Cerrahi Girişimle ve Geniş Rezeksiyonlar

Seçilmiş hastalarda pulmoner metastazlar için tekrarlayan rezeksiyonlar uygulanması faydalı olabilir. Jaklitsch ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 54 hastaya farklı primer tümörler nedeniyle 2-6 kez ardışık torasik metastazektomi uygulanmıştır (29). Bu çalışma tekrarlayan komplet rezeksiyon geçiren hastalarda sağkalımların rezeke edilemeyen nüks hastalığı olanlara oranla daha iyi olduğunu ve bunun da önceki metastazektomi sayısı ile ilgisiz olduğunu göstermiştir. Primer tümöre bağlı olarak tekrarlayan komplet metastazektomiler daha iyi bir sağkalım ile sonuçlanmaktadır (vide infra). İşlemi yapacak olan cerrah metastazı tam olarak çıkarırken mümkün olduğunca az sağlam akciğer dokusu çıkarmayı ancak bu arada onkolojik cerrahi prensiplerini de bozmamayı akılda tutmalıdır. Kalan akciğer dokusu hastanın bir operasyon daha geçiremeyeceğini belirlemektedir. Akciğer metastaz-

larının çoğu periferik yerleşimli oldukları için anatomik rezeksiyon gerektiren primer akciğer kanserinin aksine non-anatomik *wedge* rezeksiyonlar ile çıkarılabilirler. Ancak nodülün hilusa yakın olduğu veya ekstrapulmoner dokulara doğru büyüdüğü hallerde geniş rezeksiyon gerekli olur. Bu rezeksiyonlar segmentektomiden metastazın invaze ettiği yapılarla birlikte *en-bloc* çıkarılmasına kadar uzanmaktadır. Metastazektomi esnasında negatif sınırlı tam bir rezeksiyon yapılması uzun süreli sağkalımın elde edilebilmesinin anahtarıdır. Bunun başarılabilirdiği durumlarda %16-25 oranında %-yıllık sağkalım bildirilmektedir (30, 31). Bu ve diğer çalışmalar akciğer metastazlı seçilmiş hastalarda geniş rezeksiyonların kabul edilebilir bir postoperatif mortalite ve morbidite ile yapılabileceğini göstermektedir (1, 30-33).

Akciğer Parenkimini Koruyan Alternatif Teknikler

Radyofrekans ablasyon (RFA), stereotaktik radyasyon tedavisi (SRT), lazer yardımcı rezeksiyonlar, mikrodalga ablasyon ve kryoablasyon hastalarda tekrar tekrar uygulanması mümkün olan ve/veya geniş rezeksiyonları kaldıramayacak hastalarda kullanılabilecek parenkim koruyucu tekniklerdir.

Rolle ve ark. 328 hastada cerrahi esnasında 1318-nm Nd: YAG lazerle akciğer metastazı rezeksiyonunu araştırmışlar ve komplet rezeksiyonlarda inkomplete rezeksiyonlara oranla daha iyi bir sağkalım bulmuşlardır (34, 35). Hastaların %9'unda hasta başına 20 veya daha fazla metastazın rezeksiyonu mümkün olabilmıştır ki bu sayı çoğunlukla parenkim yetersizliği nedeniyle stapler rezeksiyonla ulaşılabilecek bir sayı değildir (35). Bu sonuçlar akciğer metastazlarının lazer kullanılarak rezeksiyonunun stapler rezeksiyona iyi bir alternatif olduğunu düşündürmektedir. Bu durum özellikle multipl metastazı olan hastalarda parenkim kaybını azaltıp komplet rezeksiyon oranlarının artmasına izin vererek sağkalımın uzaması sürecine etkilidir (35).

SRT normal RT'de olduğu gibi hedef nodülün etrafındaki normal akciğer parankimine hasar vermeksizin, sınırlı bir alana yüksek doz RT vermeyi mümkün kılan bir tekniktir. Başlangıçta sadece inoperabl hastalarda uygulanmış olsa da bu teknik artan sayıda çalışmada her tür primer tümörün operabl ve inoperabl metastazlarında kullanılmaya başlanmıştır (36-39). SRT'nin güvenli ve seçilmiş hastalarda lokal kontrol sağlayarak sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (36-39).

RFA yüksek riskli veya medikal olarak inoperabl hastalarda kullanılan perkütan bir tekniktir. BT rehberliği altında lezyon içine bir termoablasyon yapmayı sağlayan bir *probe* yerleştirilir. Mikrodalga ablasyon ve kryoablasyon da akciğer malinitelerinin tedavisin-

de etkili oldukları gösterilmiş olan benzer tekniklerdir (40, 41). Bu tekniklerin zayıf yanı özellikle lezyonun büyük bir damara yakın olduğu ve bu nedenle de ısı düşmesine bağlı olarak yetersiz tedavi yapılabilmesi sonucu lokal nükslerin olmasıdır. Ancak mikrodalga ve kryoablasyonun bu ısı düşmesinden daha az etkilendikleri düşünülmektedir. SRT, RFA, mikrodalga veya kryoablasyon uygulanırken tümöre ait herhangi bir histopatolojik kanıt, lenf nodu örnekleme veya kesin bir evreleme yoktur. Bu durum adjuvan tedavi için hastaların heterojen bir grup oluşturmasına yol açmaktadır. Bu perkütan tekniklerle akciğer başka lezyonların olup olmadığını ortaya koyabilmek için palpasyon da mümkün değildir. Sağkalımı uzatıp ve palyasyonu sağlasalar da bu tekniklerin operabl hastalarda kullanılması halen tartışmalıdır (42). Bu uygulamaları doğrudan klasik cerrahi rezeksiyonla karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Söz konusu tekniklerin uygulanmasıyla elde edilmiş tam kür tanımlanmamış olduğundan, randomize çalışmalarla genel kabul görene değin, kullanımları şu an için inoperabl hastalarla sınırlı olmalıdır.

Farklı Histolojik Yapıdaki Tümörler İçin Metastazektomi

i. Meme kanseri ve testis tümörü

Meme kanseri, testiküler tümör ve germ hücreli kanserde metastazların primer tedavi şekli kemoterapidir (43-46). Meme kanseri sistemik kemoterapi ve/veya hormon tedavisine çok iyi cevap verdiği için cerrahi rezeksiyonun rolünü şüpheli hale getirmiştir. Bazı çalışmalar meme kanseri nedeniyle komplet rezeksiyon yapılmış olan hastalarla sistemik kemoterapi almış veya inkomplet metastazektomi yapılmış olan hastalar arasında sağkalım farkı bulmazlarken bazıları bir sağkalım avantajı ortaya koymuşlardır (47-51). Ancak seçilmiş hastalarda 36 aydan uzun DFI (*Disease free interval*) ve komplet rezeksiyonla uzun bir gıkalım elde edilebilmektedir (52, 53). Fakat tüm akciğer nodülleri metastatik hastalık değildir. Rena ve ark. (54) Meme kanseri hikayesi olan hastalarda saptanan yeni nodüllerin %50'sinin primer akciğer kanseri olduğunu göstermişlerdir. Bu hasta grubunda histolojik tanı için komplet cerrahi rezeksiyon uygulanması ve sonucun akciğer kanseri olması durumunda tam bir kür için olanak elde edilmesi gereklidir (53, 54). Bir başka çalışma mem kanserinin akciğer metastazlarında hormonal reseptör durumunun primer tümörden farklı olabileceğini, dolayısıyla ileriye yönelik tedavinin planlanabilmesi için histolojik kanıtın gerekli olduğunu göstermiştir (50). Sonuç olarak pek çok çalışma bir sağkalım avantajı bulmamış olmasına rağmen, komplet rezeksiyonun yapılabileceği, primer akciğer kanseri

şüphesi olduğunda ve ileriye yönelik tedaviyi planlamak için metastazların hormonal resptör durumunun bilinmesi gereken koşullarda metastazların cerrahi rezeksiyonunun yeri vardır.

Testiküler kanserli hastalarda kemoterapi sonrası metastazların ve lenf nodlarının çıkarılmasının adjuvan rolü vardır. Akciğer metastazlarının rezeksiyonu ileri tedaviyi yönlendirebilmektedir. Eğer histolojik tanı nekroz, fibroz veya teratom ise ileri tedaviye gerek yoktur. Ancak canlı tümör hücreleri bulunursa ilave kemoterapi gereklidir. Günümüzde geçerli multimodal tedavi ile %82 oranında 5 yıllık sağkalım elde edilebilmektedir (55). Kemoterapi sonrası tümör *marker*leri olan alfa-fetoprotein ve koriyonik gonadotropin yüksekliği veya rezeke edilen metastaz içinde canlı hücrelerin bulunması sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir (12, 45, 46, 56). Ancak, eğer gerekiyorsa, tekrarlayan rezeksiyonlar yapılmalıdır (45).

ii. Kolorektal kanser

Kolorektal kanser hikayesi olan hastaların %10-12'sinde akciğer metastazları gelişir ancak bunların sadece %2 kadarında metastazlar toraks dışı hastalık olmaksızın yalnızca akciğerle sınırlıdır (57, 58). 1995'den 2006'ya kadar olan sürede 40'dan fazla hastaninyer aldığı bir literatür taramasında 5 yıllık sağkalım %38.3-63.7 arasında bulunmuştur (59). Pozitif hiler veya mediastnal lenf nodları ile yüksek karsinoembriyonik antijen varlığı sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir (59-63). Uzun süreli sağkalımın elde edilmesinde R0 rezeksiyonun önemli olduğu ve tek metastazı olan hastaların sağkalım sürelerinin daha fazla metastazı olan hastalardan daha iyi olma eğilimi gösterdiği düşünülmektedir (59). Kolorektal kanseri olan hastaların yarısında karaciğer metastazları oluşmaktadır (64). Seçilmiş hastalarda hem karaciğer hem de akciğer metastazların çıkarılması iyi bir sağkalımla sonuçlanmaktadır (65, 66). Bazı çalışmalarda senkron ve metakron karaciğer ve akciğer metastazlı hastaların sağkalımlarında bir fark gösterilemezken bazı çalışmalarda senkron karaciğer ve akciğer metastazları varlığında sağkalım süresinin kıaldığı bulunmuştur (67-71). Neef ve ark. (69) öncelikle akciğer ardından karaciğer metastazı olan hastaların sağkalımlarının kıaldığını bulurken, Zabalata ve ark. (71) yaptıkları çalışmada akciğer metastazı olup da geçmişinde karaciğer metastazı olan hastalarda sağkalımın kıaldığını göstermişlerdir. Shiono ve ark. (72) tümör biyolojisinin sağkalım üzerine olan etkisine dikkat çekmişlerdir. Bromşial, vasküler ve lenfatik invazyon gibi histopatolojik değişkenleri incelemişler ve bunların olmadığı hastalarda 5 yıllık sağkalımın %93.3 olduğunu görmüşlerdir. Sonuç olarak; seçilmiş hastalarda eğer kolorektal kanser metastazı

tam olarak çıkarılabiliyorsa tekrarlayan rezeksiyonlar dahi yapılmalıdır. Bugüne değin kolorektal kanserlerin cerrahi rezeksiyonunun sağkalıma faydası sadece retrospektif ve non-randomize çalışmalarda ortaya konmuştur. Yakın geçmişte PulMiCC çalışması başlamıştır (73). Bu randomize çalışma kolorektal kanserlerin akciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonlarının sağkalım üzerine etkili olup olmadığını incelemek yanında operasyon sonrası yaşam kalitesi gibi diğer faktörleri de değerlendirmek amacına yöneliktir. Bu çalışma sayesinde kolorektal kanserlerin akciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonlarına ışık tutulacağı ümit edilmektedir.

iii. Baş ve boyun tümörleri

Baş ve boyun tümörleri skuamöz hücreli karsinom, glandüler kistik karsinom ve adenoid kistik karsinom gibi farklı epitelyal tümör tiplerini kapsamaktadır. Bunlar bölgesel lenf nodlarına sonrasında da sıklıkla akciğerler olmak üzere uzak organlara metastaz yapmaktadırlar (74-76). Pulmoner metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım %20.9-59 arasında değişmektedir (75, 77-81). Sağkalım tümörün histopatolojik tipine göre değişmekte ve adenoid kistik karsinomda en iyi iken skuamöz hücreli karsinomda en kötüdür (78). Uzun DFI ve komplet rezeksiyon pozitif, 12 aydan kısa DFI ve mediastinal lenf bezi invazyonu ise negatif prognostik faktörler olarak bildirilmiştir. Aynen meme kanserinde olduğu gibi, özellikle skuamöz hücreli karsinomlarda metastaz ile primer kanser ayrımının yapılması, risk faktörlerinin aynı olması nedeniyle önemlidir. Bu nedenle anamnezinde skuamöz hücreli karsinom olan bir hastadaki tek bir akciğer lezyonu için dahi agresif yaklaşım anlamlıdır. Yayınlanan serilerdeki sayıkar az olduğu için baş ve boyun kanserlerinin diğer tipleri için cerrahi rezeksiyonun faydalı olup olmadığı net değildir (76). Genel yaklaşım eğer hasta standart cerrahi kriterlerini karşılıyorsa cerrahi eksizyon yapmaktır.

iv. Hepatosellüler karsinom (HSK)

Akciğerler karaciğer dışında en sık metastaz görülen bölgedir (82). Karaciğer rezeksiyonu, RFA, karaciğer transplantasyonu ve diğer metotlarla HSK'nın lokal kontrolü her geçen gün daha iyiye gittiğinden, son 10 yıl içinde HSK'nın akciğer metastazlarının rezeksiyonu artan oranda ve cesaret verici sonuçlarla yayınlanmaktadır (83, 84). Akciğer metastazektomi sonrası bildirilen 5 yıllık sağkalım %36'dır (84). DFI'nin 12 aydan uzun olması ve serum alfa-fötöproteïn düzeyinin 500ng/ml altında olması akciğer metastazektomi için gerekli koşullardır. Akciğer transplantasyonu sonrasında adahi akciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonu uygulanabilmektedir (85).

v. Malign Melanom

Malign melanom tüm vücuda yaygın şekilde dağılabilmektedir. Bu durum cerrahi rezeksiyona uygun, sadece akciğerinde sınırlı metastazları olan hasta sayısını çok azaltmaktadır bu nedenle de eksizyon tartışmalıdır. Melanomlu bir hastada uzak metastaz geliştiğinde median sağkalım 6 aydır ve 5 yıllık sağkalım da %5'den azdır (86, 87). Ancak izole pulmoner metastaz mevcudiyetinde rezeksiyonla 5 yıllık sağkalım %38'e çıkarılabilmektedir (88-92). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, hastanın daha önce komplet olarak çıkarılmış toraks dışı hastalığı olsa dahi, 2 cm altında pulmoner metastazların çıkarılmasının sağkalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (92). Bu çalışmalar göstermektedir ki, toraks dışı rezektabl hastalık olsa dahi, dikkatle seçilmiş, akciğer metastazları tam olarak çıkarılabilecek durumda olan hastalarda eş zamanlı veya sıralı rezeksiyon yapmanın sağkalımı uzatabilme olanağı vardır.

vi. Osteosarkom

Osteosarkom tanısı esnasında hastaların %10-20 kadarında pulmoner lezyonlar vardır ve zaman içinde %70'inde akciğer metastazları gelişir (93-96). Toraks hastalığı kontrol etmek önemlidir zira aksi takdirde kötü bir prognoz söz konusu olmaktadır (43). Tekrarlamak gerekse de komplet rezeksiyon yapılabilirse %43 oranında bir 5-yıllık sağkalım elde edilebilir (96-98). Çalışmaların pek çoğunda komplet rezeksiyon çok kuvvetli bir prognostik faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Yayınlarda ele alınmış olan DFI, metastazların sayı ve boyutları ve yaş gibi faktörler hakkında elde edilmiş veriler tutarsız oldukları için prognostik etkilerini tanımlamak zor olmaktadır. Cerrahi öncesi neo-adjuvan kemoterapi uygulanması özellikle histolojik cevap alındığında sağkalımı olumlu yönde etkileyebilmektedir. Bu hastalara sadece kemoterapi uygulandığında prognozun çok kötü olması, osteosarkomun pulmoner metastazlarının multimodal bir tedavi gerektirdiğini, bunlar arasında da komplet cerrahi rezeksiyonun en önemli faktör olduğunu güşündürmektedir (99).

vii. Renal hücreli karsinom (RHK)

RHK hastalarının yaklaşık %25-30 kadarında en sık akciğerlerde olmak üzere metastaz gelişmektedir (100, 101). Bu hastalarda komplet rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım %31-53 arasında iken inkomplet rezeksiyonda %22'lik bir değerle sonuçlanmaktadır (102-106). Prognostik faktörler; metastaz sayısı (<5 nodül), hiler veya mediastinal lenf nodu metastazı ve uzun DFI'dir. Eğer komplet rezeksiyon uygulanabiliyorsa tekrarlayan rezeksiyonların yapılması önerilmektedir. RHK hasta-

larında çıkarılabilir metastazların komplet rezeksiyonu %42'lik bir 10 yıllık sağkalım sağlaması nedeniyle en iyi tedavi seçeneğidir (107).

viii. Yumuşak doku sarkomu (YDS)

Yumuşak doku sarkomları grubu 50'den fazla alt tipiyle çok heterojendir (108). YDS'da akciğerler metastazın en sık görüldüğü organdır ve hastaların %20'sinde saptanır. Bu metastazların komplet rezeksiyonu sonrası bildirilen 5 yıllık sağkalım %18-43 arasında değişmektedir (109-114). Tüm çalışmalarda komplet cerrahi rezeksiyon en önemli prognostik faktör olarak işaret edilmektedir. Bu çalışmaların bazılarında belirtilen ancak ötekilerce desteklenmeyen diğer prognostik faktörler; metastatik nodüllerin sayısı ve torasik lenf nodlarında metastazdır. Ancak; kısa DFI süresi ve sarkom tipi çalışmaların çoğunda prognostik faktör gibi görülmektedir. DFI süresi kısa olan hastalarda prognoz kötüdür. Bu durum; malign fibröz histiyositom, rabdomyosarkom ve sinovyal sarkomda olgularından ziyade özellikle Ewing sarkomu, liposarkom ve periferik sinir sarkomlarında geçerlidir (110, 113, 115). YDS'nin kemoterapiye daha az hassas olması sebebiyle kemoterapi sonrası elde edilen sağkalım verileri osteosarkomla kıyaslandığında hayal kırıklığı oluşturduğundan, komplet rezeksiyon yapılabilirse tekrarlayan rezeksiyonlar yapmanın endikasyonu vardır. Bu nedenle YDS hastalarında uzun süreli sağkalım elde edebilmek için en iyi tedavi seçeneği gerekirse tekrallanan komplet cerrahi rezeksiyondur.

Akciğer Metastazlarının Uluslararası Kayıt Edilmesi

Günümüze kadar yayınlanmış en büyük çok merkezli retrospektif akciğer metastatektomi çalışması Pastorinove ark. tarafından 1991 ve 1995 tarihleri arasında opera edilen 5026 hastayı kapsayan çalışmadır (1). Bu çalışma akciğere metastaz yapan epitelyal tümörlü (%43), sarkomlu (%42), germ hücreli tümörlü (%7), melanomlu (%6) ve diğer tip tümörü olan (%2) hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %88'ine, %1 total mortalite ile komplet cerrahi rezeksiyon yapılmıştı. Bu çalışma median sağkalım zamanını (MSZ)

komplet rezeksiyon yapılanlarda 35 ay, inkomplet yapılanlarda ise 15 ay olarak bildirmiştir. Rekürren hastalık için sekonder metastatektomi yapıldıktan sonra %44 oranında 5 yıllık sağkalım sağlanmıştır. Komplet cerrahi rezeksiyona giden hasta grubunun verilerine multivariate analiz yapıldığında, primer tümör tipi, hastalısız geçen süre ve akciğerdeki metastaz sayısının önemli prognostik faktörler olduğu görülmüştür (1). Bu faktörlerle, sağkalımda ciddi farklar gösteren 4 farklı prognostik grup (Tablo 1) tanımlayabilmislerdir. Primer tumor histolojisine bağlı olarak komplet cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda intratorasik nüks oranının çok fazla olduğunu bulmuşlardır. Epitelyal tümörü olan hastalarda %44 oranında intratorasik rekürrens saptanırken, bu oran metastatik hastalığı olan sarkomlarda %66 olmuştur (1). Benzer veriler bizim kliniğimizden de rapor edildi (116). Yüksek nüks oranının kısmen ilk değerlendirmede ve işlemde fark edilmeyen mikrometastazlar nedeniyle kısmen de sistemik kemoterapinin mikrometastazları elimine edecek kadar yeterli yüksek doza ulaşamamasından kaynaklanabilir. Bu yeni metastazların yeniden opera edilmeleri sağkalıma katkı sağlayabilirse de bu durum ancak hastada kalan akciğer volümü ile sınırlıdır. Bu nedenle ilk rezeksiyon anında cerrahi ve lokorejyonel kemoterapi kombine edilerek daha iyi bir lokal kontrol sağlanabilir. Akciğere selektif olarak yüksek doz kemoterapi verilmesi amacıyla uygulanan lokorejyonel metotlar bu derlemede derinlemesine tartışılacaktır.

Tümörün Kanlanması

Tümörün kanlanması tedavinin etkinliği için çok önemlidir. Çeşitli deneysel, otopsi ve klinik çalışmalar primer akciğer tümörlerinin ve akciğer metastatik hastalıklarının kan damarı dağılımını değerlendirmiştir. Daha 1967 yılında Miller ve arkadaşları (117) metastazların büyük çoğunluğunun kanlanmasının pulmoner arterden sağlandığı sonucuna varmışlardır. Milne ve ark. (118) 1976 yılında primer akciğer tümörlerinin kanlanmasının esas olarak bronşiyal arterlerden, akciğer metastazlarının ise ağırlıklı olarak pulmoner arterden kaynaklandığını göstermişlerdir. Tüm akciğer metastazlarının %48'i sadece pulmoner arterden beslenir-

Tablo 1. Pastorino ve ark. (1) tarafından yayınlanan uluslararası kayıtlara dayalı prognostik gruplar

	Rezeksiyon	Risk faktörler	Karakteristikler	MST (mos.)
Group I	Komplet	Yok	Tek metastaz ve DFI >35 mos.	61
Group II	Komplet	1	DFI >36 mos. ya da çok sayıda metastaz	34
Group III	Komplet	2	DFI <36 mos. ve çok sayıda metastaz	24
Group IV	Inkomplet, rezektable olmayan	/	/	14

MST: median survival time; mos: months; DFI: disease free survival time

bronşial arter dolaşımını bloke etmek için nazikçe boğulur. Akciğer parankimine ilaç emilimini artırmak için hipertermik perfüzyon faydalı olabilir. Bizim melphalan ile ILuP Faz I çalışmamızda uyguladığımız teknik daha detaylı anlatılmıştır (127). Biz perfüzyon tedavisi sonrası metastatik lezyonları çıkarmayı tercih ettik fakat tüm metastazları ve şüpheli nodülleri perfüzyona başlamadan önce, perfüzyon sonrası akciğer ödemi gelişmesi ile küçük lezyonların saptanmasının zor yada imkansız olması riskine karşı işaretledik. Böylece hem prosedür sonrasında sistemik heparinizasyon nedeniyle rezeksiyon alanından herhangi bir kanamayı önlemek hem de uygulanan prosedür süresince ilacın homojen olarak dağılımını sağlamak daha kolay olmuştur. Bu uyguma amacı net olarak belirtmemesine rağmen perfüzyon öncesi metastazektomi uygulayan Schröder ve arkadaşlarının çalışması ile çelişmektedir (128).

DeneySEL ILuP çalışmaları

New York'tan Memorial Sloan-Kettering Hastanesi'nden Weksler ve arkadaşlarının 1993 yılında yayınladığı bir rat modelinde ILuP çalışması sayesinde ILuP ile yapılan deneysel çalışmalar bir ivme kazanmıştır (129). Sıçanların sol tarafında torakotomi yaparken kolayca izole edilebilen ve perfüze edilebilen tek bir lobu vardır. Bu model ile, birçok kemoterapötik ilaç ve biyolojik ajanın tümör modellerindeki etkinliği araştırılabilmektedir ve bazılarının primer karsinom ve sarkomların akciğer metastazlarının tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır (121). Kendi kurumumuzda Weksler'in modeli; entübasyon tekniği, anestezi ve pulmoner damarların kateterizasyonuna yaklaşım açısından önemli değişiklikler ile modifiye edilmiş ve daha hızlı ve güvenli bir prosedüre ulaşılmıştır (130). Deneysel ILuP çalışmaları Tablo 2'de özetlenmiştir.

i. Doksorubisin:

Doksorubisin antrasiklin antibiyotik grubuna ait olan ve osteosarkom, yumuşak doku sarkomu ve Hodgkin lenfoma kadar meme, özefagus karsinomu gibi birbirinden farklı solid tümörlere karşı etkinliği ispatlanmış bir ajandır (131). Bir Fisher sıçan modelinde metilkolantren ile indüklenmiş sarkoma ait akciğer metastazlarında doksorubisin ile ILuP tedavisinin etkin ve güvenli bir yöntem olduğu ve iv doksorubisin tedavisinden daha üstün olduğu saptanmıştır (132, 133). Akciğer dokusundaki doksorubisin düzeyleri iv doksorubisin tedavisine kıyasla 20 kat daha yüksek bulunmuştur ve iv tedavi sonrası gelişebilen hematolojik ve kardiak toksisiteler görülmeden hayvanlar tarafından iyi tolere edilmiştir (132). İlaçsız olarak sadece perfüzyon (*sham* grubu) yapılan akciğerlerde tümör dokusunda masif

büyüme saptanırken, doksorubisin ile ILuP uygulamasından sonra makroskopik ve mikroskopik sarkom akciğer metastazlarında eradikasyon mevcuttur (134). Doksorubisinin etkinliğini artırmak için butioninsulfosimine, siklosporin gibi P-glikoprotein modülatörleri, lipozomal kapsüllü doksorubisin ve intraoperatif düşük doz fotodinamik terapi gibi ek teknik ve ilaçlar denenmiştir (135-142). Bu ek tekniklerin ilaç emilimi üzerinde çeşitli etkileri olmuştur (Tablo 2). Mürdter ve arkadaşları (143) mükemmel bir prelinik değerlendirme ile sonuçlanan pnömonektomi sonrası çıkarılan akciğerlerde doksorubisin ile bir ex vivo akciğer perfüzyon çalışması yapmışlardır.

ii. Gemsitabin

Gemsitabin ile ILuP tedavisinin pulmoner adenokarsinom metastazı olan bir kemirgen modelinde iv tedaviye kıyasla sağkalımı uzatmada etkin olduğu gösterilmiştir (144). Aynı modelde melphalanın gemsitabin ile kombinasyon tedavisinin gemsitabinin yalnız başına kullanımına göre sağkalım üzerinde daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (145).

iii. 5-Florodeoksiuridin (FUDR)

FUDR kolorektal karsinom metastazlarına karşı çok etkilidir. Bu ilaç dimetilhidrazin ile indüklenmiş bir karsinom modelinde incelenmiş ve FUDR ile ILuP tedavisinin tümör nodüllerinin sayısında anlamlı derecede azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (146). Ancak bu ilacın kullanımı doz sınırlayıcı toksisitesi nedeniyle engellenmektedir.

iv. Sisplatin

Sisplatin birbirinden farklı birçok domuz modelinde incelenmiştir. Pulmoner arter kan akım oklüzyonu ya da sistemik tedaviye göre anlamlı olarak daha yüksek akciğer doku konsantrasyonları elde edilmiştir (147, 148). Kaneda ve arkadaşları (149) sisplatin ile ILuP tedavisinin iv tedaviye göre daha üstün olduğunu bir kemirgen modelinde göstermişlerdir. Digitonin eklenmesiyle emilimin daha da iyi olduğu bir başka kemirgen modelinde gösterilmiştir (150). Ayrıca hipertansif kemoterapinin kullanımını da incelenmiştir (151). ILuP uygulanmadan önce pulmoner artere vazokonstriksiyona yol açan endotelin enjeksiyonu yapılmıştır. Sarkomlu bir kemirgen modelinde sınırlı pulmoner toksite ve akciğer metastazlarında artmış emilim saptanmıştır (151). Sarkom akciğer metastazlı bir kemirgen modelinde *sham* ILuP tedavisine kıyasla sisplatin ile ILuP tedavisinin tümör hacminde anlamlı azalmaya yol açtığı ve tedaviye %20 oranında yanıt alındığı görülmüştür (152).

Tablo 2. İzole akciğer perfüzyonu ile ilgili deneysel çalışmalar			
Yazar	İlaç	Model	Etki yorumu
Weksler (132)	Doxorubicin	Rat	Sarkom met. karşı etkili
Abolhoda (133)	Doxorubicin	Rat	Sarkom met. karşı etkili
Port (135)	Doxorubicin + BSO	Rat	Sadece doxorubicin den daha etkili
Krueger (168)	Doxorubicin	Pig	Yüksek akciğer seviyeleri, heterojen dağılım
Kuemmerle (136)	Doxorubicin + P-glycoprotein modulator	Rat	Doxorubicin in tek başına kullanımıyla karşılaştırıldığında sarkoma met için ek fayda yok
Yan (141)	Liposomal doxorubicin	Rat	Daha iyi dağılım oranı fakat ILup ile sadece doxorubicin kullanımıyla karşılaştırıldığında akciğer parankiminde daha düşük konsantrasyon
Cheng (142)	Liposomal doxorubicin + low dose photodynamic therapy	Rat	Lipozomal doxorubicin ile karşılaştırıldığında tümör dokusunda artmış uptake fakat fakat ILup ile sadece doxorubicin kullanımıyla karşılaştırıldığında akciğer parankiminde daha fazla konsantrasyon elde edilemedi
Mürdter (143)	Doxorubicin	Ex vivo insan akciğer perfüzyonu	Prelinik farmakokinetik çalışmalar
Van Putte (144)	Gemcitabine	Rat	Adenokarsinom met karşı etkili
Van Putte (145)	Gemcitabine + melphalan	Rat	Adenokarsinoma met karşı gemcitabine veya melphalan dan daha etkili
Ng (146)	FUDR	Rat	Karsinom met karşı etkili
Ratto (147)	Cisplatin	Domuz	Yüksek akciğer seviyeleri elde edildi
Kaneda (149)	Cisplatin	Rat	Yüksek akciğer seviyeleri elde edildi
Tanaka (150)	Cisplatin + digitonin	Rat	Sisplatine göre daha yüksek akciğer seviyeleri
Matsuoka (151)	Cisplatin + endothelin	Rat	Sisplatinle karşılaştırıldığında sarkoma met artmış uptake
Li (152)	Cisplatin	Rat	Sarkoma met karşı etkili
Weksler (153)	TNF- α	Rat	Sarkoma met karşı etkili
Hendriks (154)	Melphalan + TNF- α	Rat	TNF- α nın ek faydası yok
Schrump (155)	Paclitaxel	Koyun	Yüksek akciğer seviyeleri elde edildi
Nawata (156)	Melphalan	Rat	Sarkoma met karşı etkili
Den Hengst (157)	Melphalan	Rat	Yüksek akciğer seviyeleri elde edildi Sarkoma met karşı etkili
Hendriks (154)	Melphalan	Rat	Adenokarsinom met karşı etkili
Van der Elst (159)	Melphalan	Domuz	ILuP için güvenli farmakokinetik profil

Mets: metastases, BSO: buthionine sulfoximine, ILuP: isolated lung perfusion, FUDR: 5-fluorodeoxyuridine, TNF- α : Tumour necrosis factor alpha

v. Tumor nekroz faktör alfa (TNF- α)

TNF- α 'nın ILuP prosedürü esnasında hedef dokuda yüksek dozlara ulaşıldığında ileri derecede anti-tümör potansiyelinin mevcut olduğu Weksler ve arkadaşları tarafından da doğrulanmıştır (153). Sarkom akciğer metastazlı bir kemirgen modelinde perfüzyon sonrasında perfüze edilen akciğerde perfüze edilmeyen akciğere göre 5 kat daha az tümör saptanmıştır. Ancak adenokarsinom akciğer metastazları olan bir kemirgen modelinde melphalan ile kombine TNF- α 'nın ek bir yararı olmadığı görülmüştür (154). Bu sıçan modelinde etkinlik göstermemesinin nedeni muhtemelen bu sıçan modelinde kullanılan tümörün özelliğidir.

vi. Paklitaksel

Paklitaksel 90 dk. süreyle retrograd hipertermik ILuP uygulanan bir koyun modelinde incelenmiştir (155). Bu çalışmada hiç pulmoner toksisite görülmemiştir ve iv tedaviye göre anlamlı derecede yüksek akciğer doku konsantrasyonlarına ulaşıldığı saptanmıştır.

vii. Melphalan

Melphalan izole ekstremita perfüzyonu için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu nedenle melphalan hem karsinom hem de sarkom akciğer metastazı ile yapılan ILuP çalışmalarının düzenlenmesinde araştırmalara dahil edilmiştir. Nawata ve arkadaşları (156) 1996

yılında yaptığı çalışmada bir kemirgen modelinde melphalanın sarkom akciğer metastazlarının ortadan kaldırılmasında etkili olduğunu göstermişlerdir ancak sağkalım verisi yayınlamamışlardır. Bu etkinlik kendi kurumumuzda metastatik rabdomyosarkomlu bir kemirgen modelinde yaptığımız bir çalışma ile doğrulanmıştır. Bu çalışmada melphalan ile ILuP uygulaması iv melphalan tedavisine göre akciğer parankimiminde çok daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmada, daha fazla tümör nodülünün ortadan kaldırılmasında ve sağkalımın iyileştirilmesinde daha etkin olmayı başarmıştır (157). Hendriks ve arkadaşlarının (158) yaptığı çalışmada melphalan ile ILuP uygulamasının karsinomlu bir kemirgen modelinde akciğer nodüllerinin sayısında anlamlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (154). İv tedaviye kıyasla sağkalımın da daha iyi olduğu saptanmıştır. Melphalanın TNF- α ve gemsitabin ile kombinasyon tedavileri de denenmiştir. Yukarıda bahsedildiği gibi TNF- α kombinasyonunun ek bir yararı saptanmıştır ancak melphalan gemsitabin kombinasyonunun kolorektal karsinom akciğer metastazı tedavisinde her iki ilacın da tek başına kullanımına göre daha üstün sonuçlar verdiği saptanmıştır (145). Bu iki kemoterapötik ajanın ILuP tedavisi düzenlenmesinde additif etkileri olduğunu gösteren ilk çalışmadır ve gelecekteki Faz I klinik çalışmalar için umut vaad edicidir. Ayrıca melphalan ile ILuP tedavisinin farmakokinetik özellikleri bir domuz modelinde incelenerek uygulanabilirliği, güvenilirliği ve hiçbir sistemik toksisitesinin oluşmadığı gösterilmiştir (159).

Son dönemde yapılan ILuP klinik çalışmaları

Hayvan modellerinde test edilen ve iyi sonuçlar alınan kemoterapötik ilaçların çoğu ile takiben klinik Faz I

çalışmalar yapılmıştır. Bu hayvan çalışmalarından elde edilen verileri klinik çalışmalara uyarlamak çok zordur. Bu Faz I çalışmalar çıkarılabilir ya da çıkarılamaz akciğer metastazlı hastalarda ILuP'un uygulanabilirliği ve doz sınırlayıcı toksisite (DLT) ve maksimum tolere edilebilen dozun (MTD) saptanabilmesi için gereklidir. Bu çalışmalarda ilaçlar artan dozlarda uygulandığından, MTD DLT'nin bir alt basamak dozu olarak tanımlanmaktadır. Tablo 3'te 1995 yılından bu yana yapılan klinik çalışmalar özetlenmektedir.

i. Doksorubisin

Deneysel çalışmalardan elde edilen bakış açısı sonrasında, Johnston grubu pilot bir ILuP çalışması yapmışlardır. Bu çalışma, çıkarılamaz sarkom-akciğer metastazı olan 4 hasta ve diffüz bronkoalveoler karsinomlu 4 hastayı kapsamaktadır (160). Bu 8 hastanın 6'sına doksorubisin ile 2'sine ise sisplatin (sisplatin bölümü aşağıda anlatılmıştır) ile perfüzyon tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada 3 hastaya tek akciğer perfüzyonu diğer 5 hastaya ise total akciğer perfüzyonu uygulanmıştır. Hastalara 1 hasta dışında (1 hastaya 40°C orta derecede hipertermi altında uygulanmıştır) normotermik koşullar altında 40-60 dk süreyle perfüzyon tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışma süresince hiç bir intraoperatif komplikasyon gelişmemiştir. Bir hasta da sternal ayrışmanın takip ettiği pnömoni gelişmiştir. Bütün hastalar perfüzyon tedavisinden sonra tedaviye hiçbir klinik yanıt alınamayarak progresif hastalığa bağlı olarak 23-151 gün içinde hayatını kaybetmiştir. Ancak bu çalışma ILuP tedavisinin iyi tolere edildiğini ve daha yüksek perfüzyon dozlarında dahi minimal sistemik kaçakla uygulanabileceğini net olarak göstermiştir (160). Burt ve arkadaşları (161) 2000 yılında Faz I protokolü-

Tablo 3. İzole akciğer perfüzyonu ile ilgili 1995'ten sonraki klinik çalışmalar

Yıl	Yazar	Ref.	İlaç	N	Akciğer ısı (°C)	Perfüzyon zamanı (dk)	Rezektable akciğer metastazları	MTD
1995	Johnston	(160)	Doxorubicin/Cisplatin	6/2	NA	45-60	No	NA
1996	Pass	(163)	TNF- α and γ -interferon	15	38-39.5	90	No	6 mg
1996	Ratto	(148)	Cisplatin	6	37	60	Yes	200 mg/m ^{2a}
2000	Burt	(161)	Doxorubicin	8	37	20	No	40 mg/m ²
2002	Putnam	(162)	Doxorubicin	16	37	NA	No	60 mg/m ²
2002	Schröder	(128)	Cisplatin	4	41	21-40	Both	70 mg/m ^{2a}
2004	Hendriks	(127)	Melphalan	16 ^b	37, 42	30	Yes	45mg - 42°C
2007	Grootenboers ^c	(164)	Melphalan	7 ^d	37, 42	30	Yes	45mg - 37°C ^c

n: number of patients; min: minutes; MTD: maximum tolerated dose; NA: Not available; TNF- α : Tumour necrosis factor alpha; Ref.: reference

^aFixed dose

^b21 procedures (5 bilateral)

^cThe extension trial of the study of Hendriks [127], the safe MTD was found to be 45 mg at 37 °C (see text) ^d8 procedures (1 bilateral)

le yaptıkları bir çalışmayı yayınlamışlardır. Bu çalışmada, operasyondan fayda görmeyecek sarkom-akciğer metastazlı 8 hastaya doksorubisin ile tek akciğer perfüzyon tedavisi uygulanmıştır. ILuP tedavisi sırasında perfüzyon ve sistemik dolaşım hatlarının birbirinden iyi ayrılmış olması sayesinde sistemik dolaşımında minimal düzeylerde doksorubisin konsantrasyonları saptanırken akciğer parankiminde yüksek doksorubisin konsantrasyonlarına ulaşıldığı gözlenmiştir. Ancak tümör dokusundaki konsantrasyon normal akciğer dokusuna göre daha düşük düzeydeydi. Bu çalışmada, 80 mg/m² dozunda doksorubisin uygulanan bir hastada ciddi bir kimyasal pnömoni geliştiğinden MTD 40 mg/m² olarak tanımlanmıştır. Hiç perioperatif mortalite görülmemiştir ancak hiçbir hastada tedaviye kısmi ya da tam yanıt alınmamıştır. MTD ile tedavi verilen hastaların 7'sinde diffüzyon kapasitesinde düşme eğilimi ve FEV₁ değerlerinde anlamlı azalma görülmüştür (161).

Putnam ve arkadaşları (162) 2002 yılında çıkarılamaz sarkom-akciğer metastazı olan 16 hastalık bir seride doksorubisin ile tek akciğer perfüzyonu uygulayarak yaptıkları bir Faz I çalışmayı rapor etmişlerdir. Bu çalışmada perfüzyon dolaşımı ve sistemik dolaşım arasında iyi bir ayırım sağlanmıştır. Perfüzyon tedavisi sonrasında 75 mg/m² dozunda doksorubisin uygulanan 2 hastada grade 4 akciğer toksisitesi gelişmiş olup bunun sonucunda MTD 60 mg/m² olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, operatif mortalite toplamda %19 olmuştur. Bir hasta paradoksal tümör embolisine bağlı olarak, bir hasta postoperatif 3. haftada pnömoniye bağlı olarak ve bir hasta da ilaca bağlı akciğer hasarı nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Sadece bir hastada tedaviye major bir yanıt alınmış olup median sağkalım 19 ay olmuştur. Takiplerde 3 hastada erken morbidite gelişmiş olup bunlar uzun süreli göğüs tüpü drenajı, 7 günden uzun süren hava kaçağı ve grade 4 akciğer toksisitesi olarak belirlenmiştir.

ii. Sisplatin

Yukarda bahsedildiği gibi, Johnston ve arkadaşları doksorubisin ve sisplatin ile ILuP uyguladıkları bir klinik çalışma yapmışlardır. Sekiz hastanın 2'sine sistemik kardiyopulmoner by-pass yapıldıktan sonra sisplatin ile total akciğer perfüzyon tedavisi uygulanmıştır (160). Hastalardan birinde metastatik kondrosarkom mevcuttu ve bu hastaya 20 µg/mL dozunda sisplatin orta düzeyde hipertermi altında 60 dk süresince ILuP tedavisi uygulanırken, diffüz bronkoalveoler karsinomu diğer hastaya ise normotermik koşullarda 14 µg/mL dozunda 50 dk süreyle perfüzyon tedavisi uygulanmıştır. Bir hastada tedaviden 4 gün sonra pnömoni ve takiben ampiyem gelişmiş ve yeniden entübe edilmiştir; bu

hasta perfüzyon tedavisinden 81 gün sonra hayatını kaybetmiştir (160).

Ratto ve arkadaşları (148) 1996 yılında sisplatin ile ILuP tedavisi ve metastazektomi kombinasyonunu yumuşak doku sarkomu akciğer metastazlarında uygulamışlardır. Bu çalışmanın önemli sonuçları sisplatinin normal doku ve tümör dokusunda dağılımı, uygulanabilirliği ve toksisitesi olmuştur. Sisplatin 200 mg/m² sabit dozda 60dk'lık perfüzyon süresince uygulandığından doz sınırlayıcı toksisite (DLT) saptanmamıştır. Perfüzyon ısısı 37-37.5°C arasındaydı. Bu çalışma süresince tedavi esnasında ya da sonrasında hayatını kaybeden hasta olmamıştır ancak prosedür uygulandıktan iki gün sonra iki hastada inerstisiyel ve alveoler akciğer ödemi gelişmiştir ve bu hastalardan birine uzun süreli solunum desteği verilmesi gerekmiştir. Sisplatinin akciğer konsantrasyonu sistemik plazma konsantrasyonunun 40 kat üzerinde saptanmıştır ve sistemik toksisite bildirilmemiştir. Sisplatinin akciğer dokusu ve tümör dokusu konsantrasyonları arasında fark saptanmamıştır ve akciğer spesimenlerinde histolojik hasarlanma saptanmamıştır. Perfüzyon tedavisi sonrasında FEV₁ ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinde postoperatif 10-30. günler arasında yapılan ölçümlerde düşüş saptanmıştır ancak 1 yıl sonrasında yeniden değerlendirilen 2 hastada bu değerlerde artış olduğu görülmüştür (148). Schröder ve arkadaşları (128) 2002 yılında tek loba sınırlı ya da tüm akciğere yayılmış 2 unilateral ve 2 bilateral sarkom-akciğer metastazlı hasta ile yapmış oldukları bir pilot çalışmayı yayınlamışlardır. Bu hastalarda öncelikle metastazektomi yapılmış, takiben hipertermik koşullarda (41°C) sisplatin ile ILuP uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar daha önce en az dört kez cerrahi metastazektomi geçirmiş, primer odağın kontrol altında olduğu ve herhangi başka bir tedavi şeklinin uygulanmadığı hastalardır. Sisplatin sabit bir dozda 70 mg/m² olarak 30 dk. boyunca uygulanmıştır. Perfüzyon dolaşımı sistemik dolaşımdan iyi ayrılmış olup sistemik dolaşımında düşük düzeylerde sisplatin saptanmıştır ve perfüzyon sırasında ilaç ile ilişkili sistemik toksisite görülmemiştir. Perfüzyon sonrasında tüm hastalarda non-kardiyojenik akciğer ödemi gelişmiştir. Ortalama 12 aylık takiplerde üç hasta hastaliksiz olarak yaşarken, bir hasta 13 ay sonra serebral metastaz nedeniyle hayatını kaybetmiştir; bu hastada otopside lokal rekürrense ait herhangi bir kanıt saptanmamıştır (128).

Yukarda bahsedilen sisplatin ile ILuP uygulamasına ait çalışmalar birbirlerinden oldukça farklıdır. Örneğin Johnston'ın grubu sadece çıkarılamaz metastazlı hastaları içermektedirken, Ratto ve Schröder'in grupları çıkarılabilir akciğer metastazlı hastalar ve uygulanabilecek başka tedavi seçeneği olmayan hastalar olmak

üzere iki farklı hasta grubuyla çalışmışlardır. Ratto ek histolojik hasar elde etmeksizin Schröder'e kıyasla üç kat yüksek konsantrasyonlarda sisplatin kullanmıştır (128, 148, 160). Bu varyasyonlar, öncelikle bildirilen sağkalım verileri hakkında olmak üzere herhangi bir sonuç çıkarılmasını çok zorlaştırmıştır.

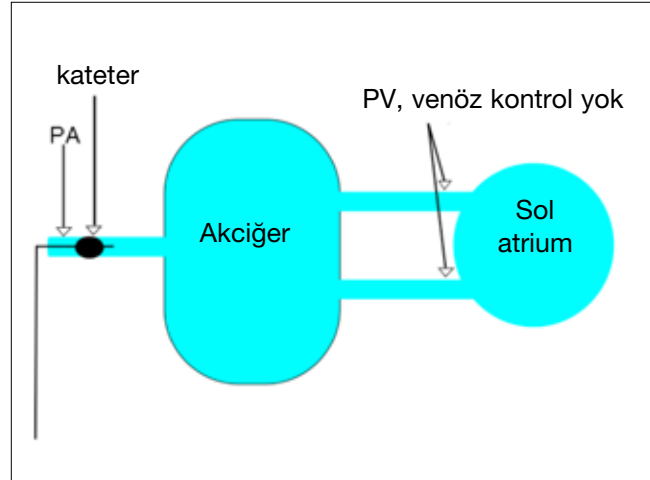
iii. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve γ -interferon

Pass ve arkadaşları (163) ILuP uygulaması sırasında kullanılan TNF- α ve γ -interferonun etkilerini araştırmışlardır. Bu şu ana dek TNF- α ile yapılan tek klinik çalışmadır. Toplamda 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir ancak bunlardan beşi herhangi bir akciğer perfüzyon tedavisi almamıştır. Kalan 15 hastanın 10'unun sağ tarafına ve altısının sol tarafına (bir hastada bilateral) perfüzyon tedavisi uygulanmıştır. Primer tümörleri kolon adenokarsinomu, renal hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom, Ewing sarkom ve yumuşak doku sarkomudur. Perfüzyon tedavisi artan dozlarda TNF- α ve γ -interferonla ve 90 dk.'lık hafif hipertermik koşullar altında uygulanmıştır. Hiçbir perioperatif ölüm kaydedilmemiş ve kardiak output ya da sistemik kan basıncında herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. Takiplerde üç hasta tedaviye kısa süreli kısmi yanıt vermiş ancak maalesef 6-9 aydan sonra progresyon izlenmiştir (163).

iv. Melphalan

Şu ana değin, Melphalan ile tolere edilebilen maksimum dozu (MTD) saptamaya yönelik yapılmış sadece bir Faz I ILuP uygulaması çalışması vardır (127). Bu çalışma toplamda 21 prosedür uygulanan 16 çıkarılabilir akciğer metastazlı hastayı içermektedir; bunlardan 11'i unilateral ve beşi ardışık bilateral olarak uygulanmıştır. Herhangi bir teknik zorlukla karşılaşmamış ya da sistemik toksisite belirlenmemiştir. Operatif mortalite %0 olmuştur. Melphalan için MTD 42°C'lik perfüzyon ısısında 45 mg olarak saptanmıştır. Takip eden ilave bir çalışmada, yeni eklenmiş yedi hastadan (8 prosedürden) oluşan bir seride 42°C'lik perfüzyon ısısında toksisitede artış saptanmış ve bu bulgu perfüzyon

ısının tolere edilebilen maksimum Melphalan dozu (MTD 45 mg) için 37°C olarak düzeltilmesi ile sonuçlanmıştır (164). Bu çalışmanın farmakokinetik incelemelerinde perfüze edilen melphalan dozu ile konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan perfüze alanı ve akciğer dokusundaki melphalan konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (165). Bunun aksine, melphalan dozu ile tümör dokusundaki melphalan konsantrasyonu arasında bir uyumluluk saptanmıştır. Sistemik dolaşım ile karşılaştırıldığında, pik konsantrasyonun 250 kat ve melphalan eğrisi altında kalan alan on kat daha fazla bulunmuştur. Geçtiğimiz günlerde, bu çalışmanın uzun dönem takip sonuçları bildirilmiştir (166). Median takip süresinin 62 ay olduğu bu çalışmada 23 hastanın altısının hastaliksız şekilde hayatta olduğu, birinin ise malignite dışı bir nedenle hayatını kaybetmiş olduğu bildirilmiştir. Rekürren hastalık gelişen 16 hastanın 11'i hayatını kaybetmiştir. Bu 16 hastanın, üçü sadece perfüze edilen akciğerde, ikisi ise lokorejyonel metastaz olmak üzere toplam beşinde perfüze edilen akciğerde nüks hastalık gelişti. Toplamda 5 yıllık sağkalım oranı %54.8±10.6 ve hastaliksız median sağkalım süresi 19 ay olmuştur (güven



Şekil 2. Selektif pulmoner arter perfüzyonu

PA: Pulmoner arter; PV: Pulmoner ven

Tablo 4. Kan akımının oklüde edildiği selektif pulmoner arter perfüzyonu ile ilgili deneysel çalışmalar

Yazar	İlaç	Model	Etki Yorumu
Krueger (168)	Doxorubicin	Domuz	ILuP a benzer akciğer seviyeleri
Demmy (169)	-	Köpek	Akciğere yüksek madde uptake i
Brown (170)	Cisplatin	Domuz	Yüksek akciğer seviyeleri elde edildi
Van Putte (171)	Gemcitabine	Rat	Yüksek akciğer seviyeleri elde edildi
Van Putte (172)	Gemcitabine, carboplatin or both	Domuz	Yüksek akciğer seviyeleri elde edildi, IV tedaviyle karşılaştırıldığında mediastinal lenf nodlarında karşılaştırılabilir yüksek konsantrasyon
Den Hengst (157)	Melphalan	Rat	ILuP gibi sarkoma met karşı eşit etkide etkili

ILuP: isolated lung perfusion; IV: intravenous; mets: metastases

aralığı %95: 4-34). Bu, farklı dozlarda yapılmış bir Faz I çalışma olduğundan sağkalım verileri dikkatle yorumlanmalı ve genelleme yapılmamalıdır. Uzun dönem solunum fonksiyon verileri solunum fonksiyonları ve difüzyon kapasitesinde perfüzyondan 1 ay sonra bir azalma ancak sonrasında ise hafif bir düzelme olduğunu göstermiştir. Toraks BT ile yapılan uzun dönem takiplerde ILuP ile ilişkili geç dönem toksisite saptanmamıştır (166).

Selektif Pulmoner Arter Perfüzyonu (SPAP)

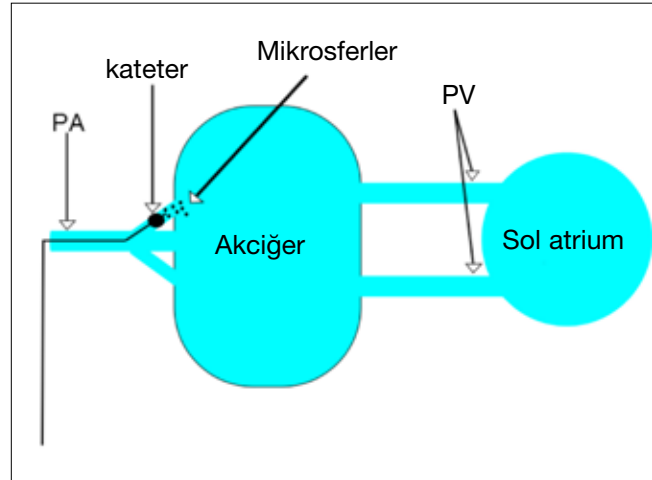
Yukarıda belirtildiği gibi BFO ile SPAP femoral venden girilerek pulmoner artere gönderilen bir balon kateter ile uygulanan endovasküler bir tekniktir (Şekil 2). Daha sonra, bir kemoterapötik ajan enjekte edilir ve kemoterapötik ajanın akciğer dokusuna yavaşça yayılımını sağlamak amacıyla balon şişirilir ancak bu esnada venöz dönüş kontrol edilmez. Bu tekniğin avantajları ILuP için torakotomi gerekirken bu tekniğin perkutan doğası nedeniyle torakotomi gerektirmemesi ve tekrarlanabilir uygulama potansiyelidir. Bildirilen deneysel çalışmalar Tablo 4'te gösterilmiştir. Doksorubisin ile domuz modelinde bu endovasküler tekniği araştıran birçok çalışma yapılmış ve ILuP ile aynı farmakokinetik avantajları olduğu ancak iv tedaviden daha düşük sistemik konsantrasyonları olduğu sonucuna ulaşılmıştır (167, 168). Demmy ve arkadaşları (169) işaretli ajan kullanarak uygulamadan 30 dk. sonrasında uygulanan ajanın %75'inin akciğerde kaldığını ispatlamışlardır. Brown ve arkadaşları (170) bir domuz modeli çalışmasında akciğer dokusunda iv tedaviye göre 6.9 kat daha yüksek konsantrasyonda sisplatin bulmuşlardır. Bir kemirgen modelinde akciğerlerin uygulamadan 20 dk sonra tam doygunluğa ulaşması ile gemsitabin ile birlikte SPAP'ın akciğer parankiminde etkin ve yüksek başlangıç emilimi olduğu gösterilmiştir. Sistemik tedavi sonrasında göre ilaç düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (171). Gemisitabin, karboplatin ya da her ikisinin kombinasyonu ile yapılan başkaca BFO ile SPAP domuz modeli çalışmaları akciğer dokusundaki

ilaç emiliminde iv tedaviye göre anlamlı yüksek konsantrasyonlar ve mediastinal lenf nodu konsantrasyonlarında iv tedavi ile kıyaslanabilir düzeyler ve karboplatin uygulanan SPAP için daha yüksek düzeyler dahi gösterilmiştir (172).

Bir kemirgen modelinde sarkomların akciğer metastazında melphalan ile yapılan BFO ile SPAP uygulamasının ILuP ile aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (157). Bu çalışma, akciğer parankiminde ILuP ile aynı melphalan düzeylerine ulaşıldığını ve bu düzeyin iv tedavi sonrası ölçülen düzeylere göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu göstermiştir. Sistemik ilaç düzeyleri ise iv tedavi düzeyine eşitti. Melphalan ile uygulanan SPAP tedavisi sağkalımı uzatma ve akciğer nodüllerinin sayısında azalma açısından ILuP ile eşit etkinliğe sahip olarak bulunmuştur (157). Şu ana dek, BFO ile SPAP uygulanan herhangi bir klinik çalışma bildirilmemiştir.

Kemo-embolizasyon (embolik trapping)

Embolik trapping, kemoterapötik ajan yüklü, akciğer parankiminde bloke edilen ve kemoterapötik ajanı lokal



Şekil 3. Kemoembolizasyon
PA: Pulmoner arter; PV: Pulmoner ven

Tablo 5. Kemo-embolizasyonda deneysel ve klinik çalışmalar

Yazar	İlaç	Model	Etki yorumu
Schneider (173)	Carboplatin + microspheres	Rat	ILuP a eşit etkinlikte
Baylatry (174)	Irinotecan + drug eluting beads	Koyun	Düşük sistemik maruziyet
Pohlen (175)	Carboplatin + microspheres	Rat	ILuP a eşit akciğer parankim konsantrasyonu; ILuP gibi yüksek tümör konsantrasyonu
Pohlen (176)	Carboplatin + microspheres	Domuz	Güvenli farmakokinetik profil
Vogl (177)	Lipiodol, mitomycin C and Spherex microspheres	İnsan, rezektable olmayan akciğer metastazları	2-10 tedavi/hasta; 52 hasta; 16 parsiyel yanıt; 11 stabil hastalık; iyi tolere edildi

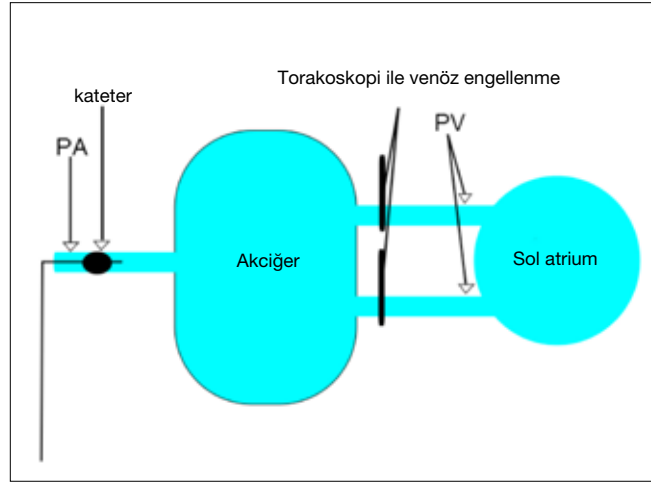
ILuP: izole akciğer perfüzyonu

olarak salan mikro kürelerin kullanılmasıdır (Şekil 3). Deneysel ve klinik çalışmalar Tablo 5'te gösterilmektedir.

Bu teknik Schneider ve arkadaşları (173) tarafından karboplatin içeren nişasta mikroküreleri kullanılarak bir sıçan modelinde tanımlanmıştır. Bu çalışma embolizasyonun hiçbir erken dönem toksisiteye yol açmadan geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir. Baylatry ve arkadaşları (174) irinotekan yüklü ilaç salınımı yapan boncuklarla bir koyun modelinde yaptığı çalışmada irinotekanın pulmoner artere direkt enjeksiyonuna göre bu tekniğin daha az sistemik maruziyete yol açtığını göstermişlerdir. Adenokarsinom akciğer metastazlı bir sıçan modelinde kemo-embolizasyon, ILuP ve iv karboplatin tedavisi ile karşılaştırılmıştır (175). Kemo-embolizasyon ve ILuP ile akciğer parankiminde, iv karboplatin tedavisine kıyasla anlamlı derecede yüksek dozlara ulaşılmıştır. Ancak kemo-embolizasyon grubunun tümör dokusundaki karboplatin konsantrasyonu ILuP grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (175). Aynı grup klinik çalışmalarda kullanımından önce güvenilirliğini değerlendirmek için karboplatin yüklü nişasta küreciklerinin kullanımını bir domuz modelinde incelemişlerdir. Sadece akut dönemde hafif hemodinamik etkiler saptayıp, tedaviden sonraki 6 aylık takiplerde geç dönem toksisite saptamamışlardır, bu da bu tekniğin insanlarda uygulanabilir olduğunu göstermiştir (176). Vogl ve arkadaşları (177) 2001-2005 yılları arasında çıkarılamayan akciğer metastazları olan 52 hastalık bir seride kemo-embolizasyonu palyatif amaçlı kullanmışlardır. Tümörü besleyen pulmoner arterlere pulmoner arter balon kateteri rehberliğinde selektif olarak lipiodol, mitomisin C ve Spherex mikroküreleri enjekte edilmiştir. Hastalar 2-10 seans arasında tekrarlayan tedaviler almışlardır. Tedavi major bir yan etki yada komplikasyon görülmeden iyi tolere edilmiştir. On altı vakada kısmi cevap, 11 vakada stabil hastalık ve 25 vakada progresyon izlenmiştir (177). Bu tekniğin uygulandığı hasta takibine ilişkin bir çalışma henüz bildirilmemiştir.

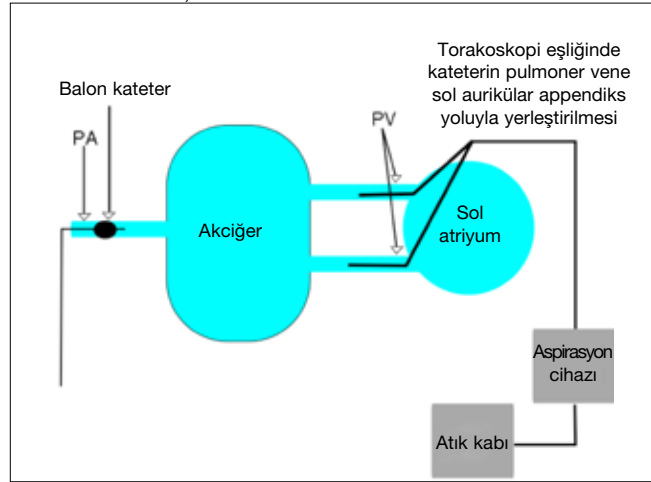
Diğer lokorejyonel teknikler

Akciğer *suffusion*'u SPAP ile BFO ve video-yardımlı torasik cerrahi (VATS) kombinasyonundan oluşan bir tekniktir. Bu teknikte, femoral venden bir balon kateter gönderilerek pulmoner arter içerisine kadar ilerletilir (Şekil 4). Tek akciğer ventilasyonuna geçildikten sonra pulmoner venleri izole etmek için VATS prosedürüne geçilir. Balon kateter şişirilir ve pulmoner venler klemlenerek bronşial arterlerden gelen akım dışında akciğerler ile sistemik dolaşım arasındaki bağlantı kesilir. Kemoterapötik ajanın enjeksiyonu için



Şekil 4. Akciğer suffusion

PA: Pulmoner arter; PV: Pulmoner ven



Şekil 5. Hibrid teknik

PA: Pulmoner arter; PV: Pulmoner ven

hacim oluşturmak üzere pulmoner arterden kan çekilir. Akciğer şişirilir ve ilaç enjekte edilir. Pulmoner arter rehberliğinde 30dk. beklendikten sonra pulmoner ven klemleri açılır ve balon indirilir. Demmy ve arkadaşları (178) 2009 yılında Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli, sisplatin ile *suffusion* tedavisi sonrası sistemik kemoterapi alan 4 hastadan oluşan bir klinik çalışmayı yayınlamışlardır. Pulmoner toksisite olmadan ve total difüzyon kapasitesinde minimal azalma ile tümör hacminde %14-96 azalma bildirilmiştir. Bu grup tarafından başkaca çalışma bildirilmemiştir.

Jinbo ve arkadaşları (179) 2005 yılında SPAP ve akciğer *suffusion* ile benzer endovasküler kısmı olan ancak VATS rehberliğinde sol auriküler appendiksten girilerek yerleştirilen bir pulmoner ven kateteri kullanılarak bir köpek modelinde hibrit bir teknik tanımlamışlardır (Şekil 5). Bu çalışmada ILuP ile aynı farmakokinetik profile sahip minimal sistemik kaçak ile bir kapalı devre sistem elde edilebilmiştir. Şimdiye kadar herhangi bir klinik veri rapor edilmemiştir.

Gelecekteki gelişimi ve sonuç

ILuP hakkında yapılan kapsamlı araştırmalar bu tekniğin güvenli, iyi tolere edilebilir ve tekrarlanabilir olduğunu kanıtlamıştır. ILuP sistemik maruziyet ve toksisiteye yol açmadan pulmoner metastaz odaklarında anlamlı olarak yüksek ilaç dozlarına ulaşılmasına imkan verir. Bütün bunlar akciğer metastazları olan hastalarda cerrahi ve kemoterapi kombine tedavisinin daha ileri araştırmaları için klinik bir model sunmaktadır. Şu ana değin, heterojen bir hasta grubunda maksimum tolere (MTD) edilen ilaç düzeylerini tanımlamaya yönelik Faz I çalışmalar yayınlanmıştır. Ancak, ILuP'un lokal rekürrens, uzun dönem toksisite, solunum fonksiyonları ve sağkalım üzerine etkilerinin daha net saptayabilmek için Faz II ve Faz III çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Kurumumuzda halen Hollanda'dan üç merkez (Leiden, Nieuwegein, Rotterdam) ile işbirliği içerisinde kolon adenokarsinom, yumuşak doku sarkomu ve osteosarkomun rezeke edilebilir akciğer metastazları mevcut olan hasta grubunda, 37°de 45mg melphalan ile ILuP Faz II çalışması yürütülmektedir. Bu çalışmanın amacı 100 hastayı kapsamayı ve bu hastaların solunum fonksiyonları, farmakokinetik verileri ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımlarını da araştırmaktır.

ILuP çalışmalarından elde edilen sonuçlar ile daha fazla araştırmacı alternatif ve daha az invaziv teknikler bulma arayışı içine girmişlerdir. SPAP, BFO ve kemoembolizasyon tekrarlayan uygulamalara imkan veren sadece perkutan yoldan pulmoner kateterizasyon gerektiren tekniklerdir. Daha az invaziv olan bu teknikler sadece akciğer metastazlarında değil aynı zamanda primer bronkojenik karsinomda da induksiyon ya da adjuvan tedavi için kullanılabilir. Cerrahi rezeksiyon ile birlikte lokorejyonel yüksek-doz kemoterapi alanındaki bu yeni teknik gelişmelerin akciğer metastazları olan hastalarda daha iyi sonuçlar almamıza yol açacağını umut etmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:37-49. [\[CrossRef\]](#)
2. Downey RJ. Surgical treatment of pulmonary metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8:341.
3. Van Schil PE. Surgical treatment for pulmonary metastases. *Acta Clin Belg* 2002;57:333-9.
4. Sculier JP. The interdisciplinary treatment of pulmonary metastases. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995;50:134-9.
5. Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A, Cesario A, Galetta D, Macis G, Granone P: Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:1111-4. [\[CrossRef\]](#)
6. Diederich S, Semik M, Lentschig MG, et al. Helical CT of pulmonary nodules in patients with extrathoracic malignancy: CT-surgical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:353-60.
7. Pfannschmidt J, Bischoff M, Muley T, et al. Diagnosis of pulmonary metastases with helical CT: the effect of imaging techniques. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:471-5. [\[CrossRef\]](#)
8. Nakamura T, Matsumine A, Niimi R, et al. Management of small pulmonary nodules in patients with sarcoma. *Clin Exp Metastasis* 2009;26:713-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Fortes DL, Allen MS, Lowe VJ, et al. The sensitivity of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of metastatic pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1223-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Casiraghi M, De PT, Maisonneuve P, et al. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the "international registry of lung metastases". *J Thorac Oncol* 2011;6:1373-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Internullo E, Cassivi SD, Van RD, et al. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2008;3:1257-66. [\[CrossRef\]](#)
12. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg* 2006;81:448-54. [\[CrossRef\]](#)
13. Ercan S, Nichols FC, Trastek VF, et al. Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1786-91. [\[CrossRef\]](#)
14. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1007-1013. [\[CrossRef\]](#)
15. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:167-72. [\[CrossRef\]](#)
16. Veronesi G, Petrella F, Leo F, et al. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:967-72. [\[CrossRef\]](#)
17. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1013-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Pogrebniak HW, Pass HI. Initial and reoperative pulmonary metastasectomy: indications, technique, and results. *Semin Surg Oncol* 1993;9:142-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D. Surgical resection of unilateral lung metastases: is bilateral thoracotomy necessary? *World J Surg* 2002;26:1112-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Van SP, Van MJ, Vanmaele R, Eyskens E. Role of thoracoscopy (VATS) in pleural and pulmonary pathology. *Acta Chir Belg* 1996;96:23-7.
21. Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, et al. Outcome of thoracoscopic pulmonary metastasectomy evaluated by confirmatory thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72:230-3. [\[CrossRef\]](#)
22. Ludwig C, Cerinza J, Passlick B, Stoelben E. Comparison of the number of pre-, intra- and postoperative lung metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:470-2. [\[CrossRef\]](#)

23. McCormack PM, Ginsberg KB, Bains MS, et al. Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1993;56:863-5. [\[CrossRef\]](#)
24. Landreneau RJ, De GT, Mack MJ, et al. Therapeutic video-assisted thoracoscopic surgical resection of colorectal pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:671-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, et al. Long term survival of thoracoscopic metastasectomy vs metastasectomy by thoracotomy in patients with a solitary pulmonary lesion. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:864-8. [\[CrossRef\]](#)
26. Gossot D, Radu C, Girard P, et al. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? *Ann Thorac Surg* 2009;87:238-43. [\[CrossRef\]](#)
27. Dendo S, Kanazawa S, Ando A, et al. Preoperative localization of small pulmonary lesions with a short hook wire and suture system: experience with 168 procedures. *Radiology* 2002;225:511-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Grogan EL, Jones DR, Kozower BD, et al. Identification of small lung nodules: technique of radiotracer-guided thoracoscopic biopsy. *Ann Thorac Surg* 2008;85:772-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, et al. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:657-67. [\[CrossRef\]](#)
30. Putnam JB, Suell DM, Natarajan G, Roth JA. Extended resection of pulmonary metastases: is the risk justified? *Ann Thorac Surg* 1993;55:1440-6. [\[CrossRef\]](#)
31. Tanju S, Ziyade S, Erus S, et al. Extended resection: is it feasible for pulmonary metastases? *Ann Surg Oncol* 2010;17:1912-6. [\[CrossRef\]](#)
32. Koong HN, Pastorino U, Ginsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases? *International Registry of Lung Metastases*. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2039-43. [\[CrossRef\]](#)
33. Burt BM, Ocejó S, Mery CM, et al. Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1202-7. [\[CrossRef\]](#)
34. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, et al. Laser resection technique and results of multiple lung metastasectomies using a new 1,318 nm Nd:YAG laser system. *Lasers Surg Med* 2006;38:26-32. [\[CrossRef\]](#)
35. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, et al. Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1236-42. [\[CrossRef\]](#)
36. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer* 2012;75:77-81. [\[CrossRef\]](#)
37. Dhakal S, Corbin KS, Milano MT, et al. Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases from soft-tissue sarcomas: excellent local lesion control and improved patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:940-5. [\[CrossRef\]](#)
38. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiother Oncol* 2011;101:255-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010;5:1091-9.
40. Pennathur A, Abbas G, Gooding WE, et al. Image-guided radiofrequency ablation of lung neoplasm in 100 consecutive patients by a thoracic surgical service. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1601-6. [\[CrossRef\]](#)
41. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, et al. Microwave ablation of lung malignancies: effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients. *Radiology* 2008;247:871-9. [\[CrossRef\]](#)
42. Van Schil PE. Salvage surgery after stereotactic radiotherapy: a new challenge for thoracic surgeons. *J Thorac Oncol* 2010;5:1881-2. [\[CrossRef\]](#)
43. Sternberg DI, Sonett JR. Surgical therapy of lung metastases. *Semin Oncol* 2007;34:186-96. [\[CrossRef\]](#)
44. Yano T, Shoji F, Maehara Y. Current status of pulmonary metastasectomy from primary epithelial tumors. *Surg Today* 2009;39:91-97. [\[CrossRef\]](#)
45. Kesler KA, Wilson JL, Cosgrove JA, et al. Surgical salvage therapy for malignant intrathoracic metastases from non-seminomatous germ cell cancer of testicular origin: analysis of a single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:408-15. [\[CrossRef\]](#)
46. Kesler KA, Brooks JA, Rieger KM, et al. Mediastinal metastases from testicular nonseminomatous germ cell tumors: patterns of dissemination and predictors of long-term survival with surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:913-23. [\[CrossRef\]](#)
47. Tanaka F, Li M, Hanaoka N, et al. Surgery for pulmonary nodules in breast cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1711-4. [\[CrossRef\]](#)
48. McDonald ML, Deschamps C, Ilstrup DM, et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1599-602. [\[CrossRef\]](#)
49. Planchard D, Soria JC, Michiels S, et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:28-35. [\[CrossRef\]](#)
50. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1228-34. [\[CrossRef\]](#)
51. Staren ED, Salerno C, Rongione A, et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg* 1992;127:1282-84. [\[CrossRef\]](#)
52. Kycler W, Laski P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer. *Breast J* 2012;18:52-7. [\[CrossRef\]](#)
53. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:335-44. [\[CrossRef\]](#)
54. Rena O, Papalia E, Ruffini E, et al. The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:546-50. [\[CrossRef\]](#)
55. Liu D, Abolhoda A, Burt ME, et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1709-14. [\[CrossRef\]](#)
56. Bajorin DF, Herr H, Motzer RJ, Bosl GJ. Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. *Semin Oncol* 1992;19:148-58.

57. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1984;3:303-24. [\[CrossRef\]](#)
58. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, et al. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* 1992;127:1403-6. [\[CrossRef\]](#)
59. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007;84:324-38. [\[CrossRef\]](#)
60. Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, Yasui K. Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:112-20. [\[CrossRef\]](#)
61. Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82:254-60. [\[CrossRef\]](#)
62. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069-72. [\[CrossRef\]](#)
63. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:203-10. [\[CrossRef\]](#)
64. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999;86:158-69. [\[CrossRef\]](#)
65. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:975-9. [\[CrossRef\]](#)
66. Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:1090-6. [\[CrossRef\]](#)
67. Robinson BJ, Rice TW, Strong SA, et al. Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:66-75. [\[CrossRef\]](#)
68. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;202:468-75. [\[CrossRef\]](#)
69. Neeff H, Horth W, Makowiec F, et al. Outcome after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1813-20. [\[CrossRef\]](#)
70. Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y, et al. Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. *J Am Coll Surg* 2001;193:153-60. [\[CrossRef\]](#)
71. Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG, et al. Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:786-90. [\[CrossRef\]](#)
72. Shiono S, Ishii G, Nagai K, et al. Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg* 2005;79:278-82. [\[CrossRef\]](#)
73. Treasure T, Fallowfield L, Lees B. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMiCC trial. *J Thorac Oncol* 2010;5:203-6. [\[CrossRef\]](#)
74. Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1994;104:1199-205. [\[CrossRef\]](#)
75. Wedman J, Balm AJ, Hart AA, et al. Value of resection of pulmonary metastases in head and neck cancer patients. *Head Neck* 1996;18:311-6. [\[CrossRef\]](#)
76. Locati LD, Guzzo M, Bossi P, et al. Lung metastasectomy in adenoid cystic carcinoma (ACC) of salivary gland. *Oral Oncol* 2005;41:890-4. [\[CrossRef\]](#)
77. Mazer TM, Robbins KT, McMurtry MJ, Byers RM. Resection of pulmonary metastases from squamous carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1988;156:238-42. [\[CrossRef\]](#)
78. Liu D, Labow DM, Dang N, et al. Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. *Ann Surg Oncol* 1999;6:572-8. [\[CrossRef\]](#)
79. Chen F, Sonobe M, Sato K, et al. Pulmonary resection for metastatic head and neck cancer. *World J Surg* 2008;32:1657-62. [\[CrossRef\]](#)
80. Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G, et al. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2915-26. [\[CrossRef\]](#)
81. Finley RK, Verazin GT, Driscoll DL, et al. Results of surgical resection of pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1992;164:594-8. [\[CrossRef\]](#)
82. Ikai I, Arai S, Kojiro M, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 15-8-2004;101:796-802.
83. Tomimaru Y, Sasaki Y, Yamada T, et al. The significance of surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2006;192:46-51. [\[CrossRef\]](#)
84. Nakagawa T, Kamiyama T, Nakanishi K, et al. Pulmonary resection for metastases from hepatocellular carcinoma: factors influencing prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1248-54. [\[CrossRef\]](#)
85. Bates MJ, Farkas E, Taylor D, McFadden PM. Pulmonary resection of metastatic hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Ann Thorac Surg* 2008;85:412-5. [\[CrossRef\]](#)
86. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004;54:131-49. [\[CrossRef\]](#)
87. Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB. Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis. *Melanoma Res* 2000;10:81-92.
88. Dalrymple-Hay MJ, Rome PD, Kennedy C, et al. Pulmonary metastatic melanoma -- the survival benefit associated with positron emission tomography scanning. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:611-4. [\[CrossRef\]](#)
89. Leo F, Cagini L, Rocmans P, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000;83:569-72. [\[CrossRef\]](#)
90. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:104-10. [\[CrossRef\]](#)
91. Neuman HB, Patel A, Hanlon C, et al. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2847-53. [\[CrossRef\]](#)
92. Chua TC, Scolyer RA, Kennedy CW, et al. Surgical management of melanoma lung metastasis: an analysis of survival outcomes in 292 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1774-81. [\[CrossRef\]](#)
93. Goorin AM, Shuster JJ, Baker A, et al. Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: results from the multiinstitutional osteosarcoma study. *J Clin Oncol* 1991;9:600-5.

94. Huth JF, Eilber FR. Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity. Strategies for treatment of metastases. *Arch Surg* 1989;124:122-6. [\[CrossRef\]](#)
95. Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993;11:449-53.
96. Kager L, Zoubek A, Potschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003;21:2011-8. [\[CrossRef\]](#)
97. Tsuchiya H, Kanazawa Y, bdel-Wanis ME, et al. Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:3470-7. [\[CrossRef\]](#)
98. Suzuki M, Iwata T, Ando S, et al. Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006;47:603-8.
99. Bacci G, Briccoli A, Longhi A, et al. Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience at Rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol* 2005;44:748-55. [\[CrossRef\]](#)
100. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2005;48:77-81. [\[CrossRef\]](#)
101. Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981;48:1487-91. [\[CrossRef\]](#)
102. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, et al. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1082-7. [\[CrossRef\]](#)
103. Murthy SC, Kim K, Rice TW, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005;79:996-1003. [\[CrossRef\]](#)
104. Marulli G, Sartori F, Bassi PF, et al. Long-term results of surgical management of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:544-47. [\[CrossRef\]](#)
105. Pogrebniak HW, Haas G, Linehan WM, et al. Renal cell carcinoma: resection of solitary and multiple metastases. *Ann Thorac Surg* 1992;54:33-8. [\[CrossRef\]](#)
106. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, et al. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1653-7. [\[CrossRef\]](#)
107. Chen F, Fujinaga T, Shoji T, et al. Pulmonary resection for metastasis from renal cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:825-8. [\[CrossRef\]](#)
108. van VM, Kliffen M, Krestin GP, van Dijke CF. Soft tissue sarcomas at a glance: clinical, histological, and MR imaging features of malignant extremity soft tissue tumors. *Eur Radiol* 2009;19:1499-511. [\[CrossRef\]](#)
109. van Geel AN, van CF, Blankensteijn JD, et al. Surgical treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas: a retrospective study in The Netherlands. *J Surg Oncol* 1994;56:172-7. [\[CrossRef\]](#)
110. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999;229:602-10. [\[CrossRef\]](#)
111. Chen F, Fujinaga T, Sato K, et al. Significance of tumor recurrence before pulmonary metastasis in pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:660-5. [\[CrossRef\]](#)
112. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al. Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:489-92. [\[CrossRef\]](#)
113. Garcia Franco CE, Algarra SM, Ezcurra AT, et al. Long-term results after resection for soft tissue sarcoma pulmonary metastases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:223-6. [\[CrossRef\]](#)
114. Smith R, Pak Y, Kraybill W, Kane JM. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:356-61. [\[CrossRef\]](#)
115. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, et al. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992;69:662-8. [\[CrossRef\]](#)
116. Hendriks JM, Romijn S, Van PB, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. *Acta Chir Belg* 2001;101:267-72.
117. Miller BJ, Rosenbaum AS. The vascular supply to metastatic tumors of the lung. *Surg Gynecol Obstet* 1967;125:1009-12.
118. Milne EN. Pulmonary metastases: vascular supply and diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976;1:739-42. [\[CrossRef\]](#)
119. Mochizuki A, Kurihara Y, Yokote K, et al. Discrimination of solitary pulmonary nodules based on vascular supply patterns with firstpass dynamic CT. *Lung Cancer* 2000;29(suppl 1):242 (abstract 824). [\[CrossRef\]](#)
120. Ranney DF. Drug targeting to the lungs. *Biochem Pharmacol* 1986;35:1063-9. [\[CrossRef\]](#)
121. Hendriks JM, Van Putte BP, Grootenboers M, et al. Isolated lung perfusion for pulmonary metastases. *Thorac Surg Clin* 2006;16:185-98. [\[CrossRef\]](#)
122. Creech O, Kremenz ET, Ryan RF, et al. Experiences with isolation-perfusion technics in the treatment of cancer. *Ann Surg* 1959;149:627-40. [\[CrossRef\]](#)
123. Kremenz ET. Lucy Wortham James lecture. Regional perfusion. Current sophistication, what next? *Cancer* 1986;57:416-32. [\[CrossRef\]](#)
124. Johnston MR, Minchin R, Shull JH, et al. Isolated lung perfusion with Adriamycin. A preclinical study. *Cancer* 1983;52:404-9. [\[CrossRef\]](#)
125. Baciewicz FA, Arredondo M, Chaudhuri B, et al. Pharmacokinetics and toxicity of isolated perfusion of lung with doxorubicin. *J Surg Res* 1991;50:124-8. [\[CrossRef\]](#)
126. Johnston MR, Christensen CW, Minchin RF, et al. Isolated total lung perfusion as a means to deliver organ-specific chemotherapy: long-term studies in animals. *Surgery* 1985;98:35-44.
127. Hendriks JM, Grootenboers MJ, Schramel FM, et al. Isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases: a phase I clinical trial. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1919-26. [\[CrossRef\]](#)
128. Schroder C, Fisher S, Pieck AC, et al. Technique and results of hyperthermic (41 degrees C) isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:41-6. [\[CrossRef\]](#)
129. Weksler B, Schneider A, Ng B, Burt M. Isolated single lung perfusion in the rat: an experimental model. *J Appl Physiol* 1993;74:2736-9.

130. Hendriks JM, Van Schil PE, Eyskens EJ. Modified technique of isolated left lung perfusion in the rat. *Eur Surg Res* 1999;31:93-6. [\[CrossRef\]](#)
131. Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol* 1999;57:727-41. [\[CrossRef\]](#)
132. Weksler B, Ng B, Lenert JT, Burt ME. Isolated single-lung perfusion with doxorubicin is pharmacokinetically superior to intravenous injection. *Ann Thorac Surg* 1993;56:209-14. [\[CrossRef\]](#)
133. Abolhoda A, Brooks A, Nawata S, et al. Isolated lung perfusion with doxorubicin prolongs survival in a rodent model of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1997;64:181-4. [\[CrossRef\]](#)
134. Weksler B, Lenert J, Ng B, Burt M. Isolated single lung perfusion with doxorubicin is effective in eradicating soft tissue sarcoma lung metastases in a rat model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:50-4.
135. Port JL, Hochwald SN, Wang HY, Burt ME. Buthionine sulfoximine pretreatment potentiates the effect of isolated lung perfusion with doxorubicin. *Ann Thorac Surg* 1995;60:239-43. [\[CrossRef\]](#)
136. Kuemmerle A, Yan H, Krueger T, et al. P-glycoprotein modulation by valspodar and cyclosporin does not increase tumor uptake of doxorubicin administered via isolated lung perfusion to rats bearing sarcoma lung metastases. *Anticancer Res* 2011;31:2121-8.
137. Papahadjopoulos D, Allen TM, Gabizon A, et al. Sterically stabilized liposomes: improvements in pharmacokinetics and antitumor therapeutic efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:11460-4. [\[CrossRef\]](#)
138. Gabizon AA. Selective tumor localization and improved therapeutic index of anthracyclines encapsulated in long-circulating liposomes. *Cancer Res* 1992;52:891-6.
139. Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, Tzemach D, Heshing NI, Lotem M, Brufman G, Gabizon A: Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:1037-47. [\[CrossRef\]](#)
140. Harrington KJ, Mohammadtaghi S, Uster PS, et al. Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes. *Clin Cancer Res* 2001;7:243-54.
141. Yan H, Cheng C, Haouala A, et al. Distribution of free and liposomal doxorubicin after isolated lung perfusion in a sarcoma model. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1225-32. [\[CrossRef\]](#)
142. Cheng C, Wang Y, Haouala A, et al. Photodynamic therapy enhances liposomal doxorubicin distribution in tumors during isolated perfusion of rodent lungs. *Eur Surg Res* 2011;47:196-204. [\[CrossRef\]](#)
143. Murdter TE, Friedel G, Backman JT, et al. Dose optimization of a doxorubicin prodrug (HMR 1826) in isolated perfused human lungs: low tumor pH promotes prodrug activation by beta-glucuronidase. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:223-8. [\[CrossRef\]](#)
144. Van Putte BP, Hendriks JM, Romijn S, et al. Toxicity and efficacy of isolated lung perfusion with gemcitabine in a rat model of pulmonary metastases. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:129-33. [\[CrossRef\]](#)
145. Van Putte BP, Hendriks JM, Romijn S, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine with isolated lung perfusion for the treatment of pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:125-30. [\[CrossRef\]](#)
146. Ng B, Lenert JT, Weksler B, et al. Isolated lung perfusion with FUHR is an effective treatment for colorectal adenocarcinoma lung metastases in rats. *Ann Thorac Surg* 1995;59:205-8. [\[CrossRef\]](#)
147. Ratto GB, Esposito M, Leprini A, et al. In situ lung perfusion with cisplatin. An experimental study. *Cancer* 1993;71:2962-70. [\[CrossRef\]](#)
148. Ratto GB, Toma S, Civalleri D, et al. Isolated lung perfusion with platinum in the treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:614-22. [\[CrossRef\]](#)
149. Kaneda Y, Liu D, Brooks A, et al. Toxicity and pharmacokinetics of isolated lung perfusion with cisplatin in rat. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:443-8. [\[CrossRef\]](#)
150. Tanaka T, Kaneda Y, Li TS, et al. Digitonin enhances the antitumor effect of cisplatin during isolated lung perfusion. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1173-8. [\[CrossRef\]](#)
151. Matsuoka T, Kaneda Y, Li TS, et al. Increasing drug concentration in a rat lung tumor model by combining isolated lung perfusion with hypertensive chemotherapy. *Anticancer Res* 2001;21:1219-23.
152. Li TS, Sugi K, Ueda K, et al. Isolated lung perfusion with cisplatin in a rat lung solitary tumor nodule model. *Anticancer Res* 1998;18:4171-6.
153. Weksler B, Blumberg D, Lenert JT, et al. Isolated single-lung perfusion with TNF-alpha in a rat sarcoma lung metastases model. *Ann Thorac Surg* 1994;58:328-31. [\[CrossRef\]](#)
154. Hendriks JM, Van Schil PE, De BG, et al. Isolated lung perfusion with melphalan and tumor necrosis factor for metastatic pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1719-25. [\[CrossRef\]](#)
155. Schrupp DS, Zhai S, Nguyen DM, et al. Pharmacokinetics of paclitaxel administered by hyperthermic retrograde isolated lung perfusion techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:686-94. [\[CrossRef\]](#)
156. Nawata S, Abecasis N, Ross HM, et al. Isolated lung perfusion with melphalan for the treatment of metastatic pulmonary sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1542-7. [\[CrossRef\]](#)
157. Den Hengst WA, Hendriks JM, Van HT, et al. Selective pulmonary artery perfusion with melphalan is equal to isolated lung perfusion but superior to intravenous melphalan for the treatment of sarcoma lung metastases in a rodent model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:341-7. [\[CrossRef\]](#)
158. Hendriks JM, Van Schil PE, Van Oosterom AA, Kuppen PJ, Van ME, Eyskens E: Isolated lung perfusion with melphalan prolongs survival in a rat model of metastatic pulmonary adenocarcinoma. *Eur Surg Res* 1999;31:267-271. [\[CrossRef\]](#)
159. van der EA, Oosterling SJ, Paul MA, et al. Isolated lung perfusion with melphalan: pharmacokinetics and toxicity in a pig model. *J Surg Oncol* 2006;93:410-6. [\[CrossRef\]](#)
160. Johnston MR, Minchen RF, Dawson CA. Lung perfusion with chemotherapy in patients with unresectable metastatic sarcoma to the lung or diffuse bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:368-73. [\[CrossRef\]](#)
161. Burt ME, Liu D, Abolhoda A, et al. Isolated lung perfusion for patients with unresectable metastases from sarcoma: a phase I trial. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1542-9. [\[CrossRef\]](#)

162. Putnam JB. New and evolving treatment methods for pulmonary metastases. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:49-56. [\[CrossRef\]](#)
163. Pass HI, Mew DJ, Kranda KC, et al. Isolated lung perfusion with tumor necrosis factor for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1609-17. [\[CrossRef\]](#)
164. Grootenboers MJ, Schramel FM, Van Boven WJ, et al. Re-evaluation of toxicity and long-term follow-up of isolated lung perfusion with melphalan in patients with resectable pulmonary metastases: a phase I and extension trial. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1235-6. [\[CrossRef\]](#)
165. Grootenboers MJ, Hendriks JM, Van Boven WJ, et al. Pharmacokinetics of isolated lung perfusion with melphalan for resectable pulmonary metastases, a phase I and extension trial. *J Surg Oncol* 2007;96:583-9. [\[CrossRef\]](#)
166. Den Hengst WA, Van Putte BP, Hendriks JM, et al. Long-term survival of a phase I clinical trial of isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:621-7. [\[CrossRef\]](#)
167. Furrer M, Lardinois D, Thormann W, et al. Cytostatic lung perfusion by use of an endovascular blood flow occlusion technique. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1523-8. [\[CrossRef\]](#)
168. Krueger T, Kuemmerle A, Kosinski M, et al. Cytostatic lung perfusion results in heterogeneous spatial regional blood flow and drug distribution: evaluation of different cytostatic lung perfusion techniques in a porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:304-11. [\[CrossRef\]](#)
169. Demmy TL, Wagner-Mann C, Allen A. Isolated lung chemotherapeutic infusions for treatment of pulmonary metastases: a pilot study. *J Biomed Sci* 2002;9:334-8. [\[CrossRef\]](#)
170. Brown DB, Ma MK, Battafarano RJ, et al. Endovascular lung perfusion using high-dose cisplatin: uptake and DNA adduct formation in an animal model. *Oncol Rep* 2004;11:237-43.
171. Van Putte BP, Hendriks JM, Romijn S, et al. Pharmacokinetics after pulmonary artery perfusion with gemcitabine. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1036-40. [\[CrossRef\]](#)
172. Van Putte BP, Grootenboers M, Van Boven WJ, et al. Selective pulmonary artery perfusion for the treatment of primary lung cancer: Improved drug exposure of the lung. *Lung Cancer* 2009;65:208-13. [\[CrossRef\]](#)
173. Schneider P, Foitzik T, Pohlen U, et al. Temporary unilateral microembolization of the lung—a new approach to regional chemotherapy for pulmonary metastases. *J Surg Res* 2002;107:159-66. [\[CrossRef\]](#)
174. Baylatry MT, Pelage JP, Wassef M, et al. Pulmonary artery chemoembolization in a sheep model: Evaluation of performance and safety of irinotecan eluting beads (DEB-IRI). *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2011;98:351-9. [\[CrossRef\]](#)
175. Pohlen U, Rieger H, Meyer BT, et al. Chemoembolization of lung metastases—pharmacokinetic behaviour of carboplatin in a rat model. *Anticancer Res* 2007;27:809-15.
176. Pohlen U, Rieger H, Albrecht T, et al. Chemoembolization with carboplatin of the lung. Feasibility and toxicity in a pig model. *Anticancer Res* 2007;27:1503-8.
177. Vogl TJ, Lehnert T, Zangos S, et al. Transpulmonary chemoembolization (TPCE) as a treatment for unresectable lung metastases. *Eur Radiol* 2008;18:2449-55. [\[CrossRef\]](#)
178. Demmy TL, Tomaszewski G, Dy GK, et al. Thoracoscopic organ suffusion for regional lung chemotherapy (preliminary results). *Ann Thorac Surg* 2009;88:385-90. [\[CrossRef\]](#)
179. Jinbo M, Ueda K, Kaneda Y, et al. Video-assisted transcatheter lung perfusion regional chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:1079-82. [\[CrossRef\]](#)