



T.C

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

EVRE 4 OLİGOMETASTATİK
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
CERRAHİ TEDAVİNİN ROLÜ, TEK MERKEZDE 26 YILLIK DENEYİMİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Gizem GEDİKOĞLU PİRİM

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2024



T.C
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

EVRE 4 OLİGOMETASTATİK
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
CERRAHİ TEDAVİNİN ROLÜ, TEK MERKEZDE 26 YILLIK DENEYİMİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Gizem GEDİKOĞLU PİRİM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hüseyin MELEK

Bursa-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ	1
Genel Bilgiler.....	2
1. Epidemiyoloji.....	2
2. Etiyoloji.....	3
3. Histopatoloji	4
4. Semptom ve Klinik Bulgular.....	7
5. Görüntüleme Yöntemleri ve Tanı.....	9
5.A. Görüntüleme yöntemleri:.....	9
5.B. Tanı Yöntemleri:	10
6. Evreleme.....	11
6.A. T Faktörü	12
6.B. N Faktörü.....	13
6.C. M Faktörü	14
7. Tedavi	15
7.A. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi:	16
7.A.a. Evre 0 hastalıkta tedavi:	16
7.A.b. Evre 1-2 hastalıkta tedavi:.....	16
7.A.c. Evre 3 hastalıkta tedavi:	17
7.A.d. Evre 4 hastalıkta tedavi:	18
8. Oligometastazın Tanımı ve Tedavisi	19
8.A. Beyin Metastazında Lokal ve Metastatik Odağa Yönelik Tedavi.....	23
8.B. Sürrenal Metastazda Lokal ve Metastatik Odağa Yönelik Tedavi	24
8.C. Kemik Metastazında Lokal ve Metastatik Odağa Yönelik Tedavi	26
8.D. Karşı Akciğer Metastazında Lokal ve Metastatik Odağa Yönelik Tedavi	26
8.E. Lokalize Plevral Nodül Varlığında Lokal ve Metastatik Odağa Yönelik Tedavi.....	27

GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	44
SONUÇ.....	55
EKLER	71
Tablo dizini.....	71
Şekil dizini	72
TEŞEKKÜR.....	73
ÖZGEÇMİŞ.....	74



ÖZET

Giriş ve Amaç: Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastaları düşük sağkalım ve kötü prognoza sahiptir. Bu evredeki hastalara cerrahi tedavi önerilmez. Ancak özel bir grup olan oligometastik KHDAK'li hastaların agresif tedavi seçenekleri ile sağkalımları artırılabilir. Çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanmış oligometastatik KHDAK'li hastalarda cerrahi, onkolojik sonuçlar ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörler araştırıldı.

Yöntem: Çalışmaya 1996-2023 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde oligometastik KHDAK nedeniyle anatomik akciğer rezeksiyonu yapılan ve metastazına yönelik lokal ablatif tedavi alan 80 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, yapılan cerrahi, cerrahi sonuçları, metastaz organları ve organdaki metastaz sayıları, metastaza yönelik tedavileri, patolojik T (pT) evresi, patolojik N (pN) evresi, tümörün histolojik tipine göre sağkalım analizleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların 7'si (%8,75) kadın, 73'ü erkek (%91,25) ortalama yaş 60,21'di. En sık görülen metastaz organı beyin (%41,2), ardından akciğerdi (%25). Histopatolojik en sık görülen alt tip adenokarsinomdu. Genel sağkalım bir yıllık %67,5; iki yıllık %48,5 ve beş yıllık %28,7 olarak hesaplandı. Hastalısız sağkalım medyan 19±9,2 aydı. En iyi sağkalıma sahip metastaz organı akciğerdi. Sağkalımda anlamlı fark yaratan faktörler, mediastinal lenf nodu pozitifliği, metastaz organı sayısı ve organdaki metastaz sayısıydı ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmamız metastatik KHDAK'li hastaların seçilmiş bir grubu olan oligometastatik hastaların tedavisinde akciğer rezeksiyonu ve metastaza yönelik lokal ablatif tedavinin sağkalımı artırabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: KHDAK, Evre 4, Oligometastaz

SUMMARY

The Role of Surgical Treatment in Patients with Stage 4 Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer, Retrospective Analysis of 26 Years of Experience in a Single Center

Introduction: Metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) patients have low survival and poor prognosis. Surgical treatment is not recommended for patients at this stage. However, the survival of patients with oligometastatic NSCLC, who are a special group, can be increased with aggressive treatment options. In our study, surgical, oncological outcomes and prognostic factors affecting survival in patients with oligometastatic NSCLC who underwent surgical treatment were investigated.

Method: The study included 80 patients who underwent anatomic lung resection due to oligometastatic NSCLC and received local ablative treatment for metastasis at Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Chest Surgery Clinic between 1996-2023. Survival analyses were performed according to the demographic characteristics of the patients, the surgery performed, surgical results, metastatic organs and the number of metastases in the organ, treatments for metastasis, pathological T (pT) stage, pathological N (pN) stage, and histological type of the tumor.

Results: 7 of the patients (8,75%) were female, 73 were male (91,25%), and the mean age was 60.21 years. The most common metastatic organ was brain (41,2%), followed by lung (25%). The most common histopathological subtype was adenocarcinoma. Overall survival was calculated as 67,5% at one year, 48,5% at two years, and 28,7% at five years. Median disease-free survival was 19±9.2 months. The metastatic organ with the best survival was lung. Factors that made a significant difference in survival were mediastinal lymph node positivity, the number of metastatic organs, and the number of metastases in the organ ($p < 0.05$).

Conclusion: Our study shows that lung resection and local ablative therapy directed at metastasis may increase survival in the treatment of oligometastatic patients, a selected group of patients with metastatic NSCLC.

Key words: NSCLC, Stage IV, Oligometastasis



GİRİŞ

Akciğer kanseri; erkeklerde en sık, kadınlarda meme kanseri sonrası ikinci sıklıkta görülen kanser tipidir. Kansere bağlı ölümlerin ise en sık nedenidir. Akciğer kanserinde tedavi hastanın ve hastalığın evresine uygun olarak seçilmektedir. Evreleme için Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır. Erken evre akciğer kanserinin küratif tedavisi cerrahidir. İleri evre akciğer kanserinde ise torasik onkoloji konseyinde değerlendirilen hasta için cerrahi, kemoterapi, immünoterapi, radyoterapi vb tedavi seçeneklerinden en ideal olan tedavi kombinasyonu uygulanmaktadır. Metastaz yapmış hastalarda (evre IV) asıl tedavi kemoterapi ve immünoterapidir. Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde sağkalım oldukça kötüdür, ancak bu hastaların küçük bir bölümünü oluşturan oligometastatik hastalarda, akciğer rezeksiyonu ve metastazın komplet rezeksiyonu veya küratif tedavisinin sağkalıma katkısı olduğu bilinmektedir (1).

Akciğer kanserinin Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sisteminde hastaların metastatik durumları (M faktörü), metastaz olmaması (M0) ve metastaz varlığı (M1) olarak tanımlanmaktadır. 7. TNM evrelemesinde M1a karşı akciğerde nodül, plevral nodül, plevral veya perikardiyal malign effüzyon, M1b ekstratorasik metastaz olarak tanımlanmıştır, her ikisi de Evre 4 olarak değerlendirilmiştir. 2018'de uygulamaya girmiş olan 8. TNM evrelemesinde M1; M1a, M1b ve M1c olarak üç alt gruba ayrılmıştır. M1a değişmez iken ekstratorasik tek organ oligometastazı M1b, ekstratorasik çoklu organ metastazı M1c olarak sınıflandırılmıştır. M1a ve M1b, Evre 4A iken; M1c, Evre 4B olmuştur. Yeni evrelemede M1b grubunun oluşturulması ve Evre 4'ün iki alt gruba ayrılması oligometastatik hastalıkların da kendi içerisinde farklılık gösterdiğinin, metastaz tedavisinin hasta sağkalım üzerindeki olumlu sonuçları olduğunun göstergesidir. Çalışmamızın amacı; akciğer rezeksiyonu uygulanan ve metastazına yönelik küratif tedavi gören oligometastatik akciğer kanserli hastaların cerrahi ve onkolojik sonuçları analiz edilerek, sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri tespit etmektir.

Genel Bilgiler

1. Epidemiyoloji

GLOBOCAN 2022 verilerine göre; akciğer kanseri, dünya genelinde ve erkeklerde en sık görülen kanser tipi olup, kadınlarda meme kanseri sonrası ikinci sıradadır. Kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanserinden hayatını kaybetmektedir. Bu sayı, dünya genelindeki kansere bağlı ölümlerin yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır (%18,7) (1).

Ülkeler arası kalkınma indeksine göre (HDI); yüksek ve düşük HDI'ya sahip ülkeler arasında kanser yükü ve ölüm oranlarında eşitsizlikler bulunmaktadır. Sigara içmek ve obezite gibi yaşam tarzı faktörleri, kanser vakalarının artmasına katkıda bulunur. Önleyici tedbirler ve erken teşhis kanser vaka sayılarına etkide bulunabilir ancak geniş çapta erişilebilir değildir. Özellikle HDI'sı düşük ve orta olan ülkelerde kanser vakalarının 2050 yılına kadar 35 milyona çıkacağı öngörülmüştür; bu da gelişmiş sağlık altyapısı ve uygun maliyetli kanser hizmetlerine erişim ihtiyacını ortaya koyar (1).

Türkiye'de 2022 senesinde 41.032 yeni akciğer kanseri vakası görülmüş olup tüm kanserlerin %17,1'ine tekabül etmektedir. Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de akciğer kanseri, kanserden dolayı ölümler arasında ilk sıradadır. GLOBOCAN 2022 raporuna göre bunun başlıca nedeni sigara içmek olarak değerlendirilmiş ancak kısmen hava kirliliğiyle de bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (1).

Akciğer kanserinin insidansı yaşla birlikte artar. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Savaş Dairesi'ne ait son veriler 2018 yılına ait olup 2022 raporunda açıklanmıştır. Türkiye'de akciğer kanseri en sık 50-69 yaş arasında görülmektedir; en yüksek insidans erkeklerde 75-79 yaş arasında (469.4/100.000), kadınlarda 80-84 yaş aralığında (77.6/100.000) bulunmuştur (2).

2. Etiyoloji

Sigara kullanımı akciğer kanserinin bilinen en sık nedenidir. Kanser gelişme riski, sigara içme oranı ve içme süresiyle ilişkilidir (3). Sigaranın skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkisi adenokarsinomdan daha güçlüdür (4). Yirminci yüzyılda akciğer kanserinin görülme sıklığındaki artış özellikle tütün endüstrisinin gelişmesiyle ve sigara kullanımının yaygınlaşmasıyla gerçekleşmiştir. Dünya genelinde 1,2 milyar kişinin sigara kullanıcısı olduğu ve bugünkü eğilimin devam etmesi halinde 2030 yılında yaklaşık 2 milyar kişinin sigara içicisi olacağı tahmin edilmektedir (5).

Tütün ve tütün ürünlerine maruziyetten sonra akciğer kanserinin en sık ikinci nedeninin radon olduğu bilinmektedir (6). Radon kimyasal inert bir gaz olup uranyum parçalanma ürüdür. Toprakta doğal olarak bulunur. Sigara ile radonun etkileşimi sinerjiktir, özellikle sigara içen madencilerde akciğer kanseri riskinde ciddi bir artışa neden olur (7).

Asbest, akciğer kanserine neden olan bir diğer etken olarak açıklanabilir. Dirençli yapısı ve ısı izolasyonundan dolayı 1800'lerden beri sıkça yapı ve bina yalıtımında kullanılmıştır. Akciğerlerde fibrin depositleri birikimi yapar ve bunun sonucunda pnömokonyoz, bronkojenik akciğer kanseri ve akciğer plevrasının nadir bir malignitesi olan mezotelyoma gibi çeşitli akciğer patolojileri ile ilişkilidir (7-9). Asbest liflerinin aynı zamanda tütün parçacıklarını tutma özelliği olduğu bilinmektedir. Bu durum, asbestin tütün içimiyle birlikte akciğer kanseri üzerindeki sinerjistik etkisini açıklamaktadır (10).

Aile öyküsü olan hastalarda da akciğer kanseri gelişim riski yükselmektedir. Geçirilmiş akciğer hastalığı öyküsü de akciğer kanseri gelişmesinde risk faktörü olarak yer almakta olup bunda iyileşme sonrası oluşan skar doku zeminde kanser oluşum riskinin artması etkindir. Pnömoni, tüberküloz, bronşektazi gibi hastalıklar bu grupta en çok rastlanan hastalıkları oluşturmaktadır (11).

Hava kirliliği de akciğer kanseri oluşumuna neden olabilecek başka bir etmendir. Endüstriyel bölgelerdeki hava kirliliği, akciğer kanserinin daha fazla görülmesinde etkilidir. Fosil yakıtlarının yakılması ile ortaya çıkan poliaromatik

hidrokarbonlar, arsenik, nikel, krom, kömür dumanı, egzoz dumanı havayı kirleten önemli karsinojen etkenlerdir (12).

3. Histopatoloji

Akciğer kanserinin karmaşık patofizyolojisi ile ilgili tartışmalar hala devam etse de sigara dumanında olduğu gibi karsinojen maruziyetinin, akciğer epitelinde displaziye neden olduğu hipotezi kabul görmektedir. Maruziyet devam ederse, genetik mutasyonlara yol açar ve protein sentezini etkiler (13). Bu durum hücre döngüsünü bozar ve kanser oluşumunu tetikler. Akciğer kanseri gelişiminden sorumlu en yaygın genetik mutasyonlar, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) için MYC, BCL2 ve p53; küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) için Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR), Kirsten Ras Sarcoma viral onkogeni (KRAS) ve p16'dır (14,15).

Akciğer kanserlerinin histopatolojik sınıflandırması, hüresel ve moleküler alt tiplere dayanır ve akciğer kanserlerinin teşhis ve tedavisinin temel bir parçasıdır. Son yıllardaki gelişmeler sayesinde, özellikle KHDAK'ın moleküler özelliklerinin daha iyi anlaşılması ve EGFR gibi hedefe yönelik tedavilerdeki ilerlemeler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2015 yılında yeni bir sınıflamanın yayınlanmasını gerekli kılmıştır, yeni sınıflama Tablo-1'de paylaşılmıştır (16).

Tablo-1: WHO 2015'e göre akciğer kanseri histopatoloji sınıflandırılması (16)

1) Epitelyal tümörler

• Adenokarsinom

Lepidik adenokarsinom

Asiner adenokarsinom

Papiller adenokarsinom

Mikropapiller adenokarsinom

Solid adenokarsinom

İnvaziv müsinöz adenokarsinom

Kolloid adenokarsinom

Fetal adenokarsinom

Enterik adenokarsinom

Minimal invaziv adenokarsinom (müsinöz/nonmüsinöz)

Preinvaziv lezyonlar

Atipik adenomatöz hiperplazi

Adenokarsinoma in situ (müsinöz/nonmüsinöz)

- **Skvamöz hücreli karsinom**

Keratinize tip skuamöz hücreli karsinom
Nonkeratinize tip skuamöz hücreli karsinom
Bazaloid tip skuamöz hücreli karsinom
Preinvaziv lezyon
Skuamöz hücreli karsinoma in situ

- **Büyük hücreli karsinom**

- **Adenoskuamöz karsinom**

- **Nöroendokrin tümörler**

Küçük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Karsinoid tümörler
Tipik karsinoid tümör
Atipik karsinoid tümör
Preinvaziv lezyonlar
Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi

- **Sarkomatoid karsinomlar**

Pleomorfik karsinom
İğsi hücreli karsinom
Dev hücreli karsinom
Karsinosarkom
Pulmoner blastom

- **Tükrük bezi tipi tümörler**

Mukoepidermoid karsinom
Adenoid kistik karsinom
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Pleomorfik adenom

- **Sınıflandırılmayan karsinomlar**

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
NUT karsinom

- **Papillomlar**

Skuamöz hücreli papillom
Glandüler papillom
Mikst skuamöz ve glandüler papillom

- **Adenomlar**

Sklerozan pnömositom
Alveoler adenom
Papiller adenom
Müsinöz kistadenom
Müköz gland adenomu

<p>2) Mezenkimal tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmoner hamartoma • Kondroma • PEComatöz tümörler <p>Lenfangiomyomatozis PEComa, benign (berrak hücreli tümör) PEComa, malign</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör • Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis • İnflamatuvar miyofibroblastik tümör • Epiteloid hemanjiyomatozis • Plevropulmoner blastom • Sinovyal sarkom <p>Pulmoner arter intimal sarkom Pulmoner miksoid sarkom (EWSR1-VREB1 translokasyonu) Miyoepitelyal tümörler Miyoepitelyoma Miyoepitelyal karsinom</p>
<p>3) Lenfositik tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> • MALT lenfoma • Diffüz büyük hücreli lenfoma • Lenfomatoid granülomatozis • İntravasküler büyük B hücreli lenfoma • Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz • F. Erdheim-Chester hastalığı
<p>4) Ektopik kökenli tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Germ hücreli tümörler <p>Teratom, matür Teratom, immatür</p> <ul style="list-style-type: none"> • İntrapulmoner timoma, melanom • Meningiom
<p>5) Metastatik tümörler</p>

KHAK, akciğer kanserleri içinde kökeni en çok tartışılan kanser tipidir. Prekanseroz bir lezyonu bulunamamıştır. Buna karşın küçük hücreli karsinom vakalarında in situ skuamöz lezyonlar görülebilmektedir. Tümör hücrelerinde nörofilamentlerin bulunması, nöroendokrin peptid hormonlarının varlığı nöroendokrin hücrelerinden kaynaklandığını düşündürse de bu tümörün sınıflandırılmasında farklı görüşler mevcuttur (17).

Küçük hücreli akciğer karsinomu mediastinal invazyon ve iki santimetre üzerinde lenf nodlarının eşlik etmesiyle ön tanıda düşünülen, erken hematogen ve lenfatik metastaz gösteren agresif bir tümördür (17).

Adenokarsinom, Avrupa ve Amerika'da en sık görülen hücre tipi olup tüm akciğer kanserlerinin %30-50'sini oluşturmaktadır. Akciğer karsinomları arasında

cinsiyete göre farklılık göstermeyen ve sigara kullanımı ile daha az ilişkili tümör tipidir. Genellikle akciğerin periferine yerleşmekte ve radyolojik görüntülemelerde plevral çekinti yapmaktadır. Patogenezinde öncü bir lezyon tanımlanmamıştır. Mikroskopik özelliklerine bakıldığında büyük çoğunluğunun skar dokusundan geliştiği görülmektedir. Merkezinde nekroz ve kanama çok görülmezken nadiren kavitasyon gösterebilir (18). İmmünohistokimyasal boyamada adenokarsinomlar genelde Tiroid Trankripsiyon Faktör-1 (TTF-1) ve Sitokeratin 7 (CK7) pozitifdir (19).

Skuamoz hücreli karsinom gelişmemiş veya Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde yoğun sigara kullanımına bağlı olarak en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Ülkemizde artan sigara kullanımı ile mücadeleyle görülme sıklığı azalmaktadır (20). Genellikle hasar görmüş bir epitel veya displazi odakları ile yakından ilişkilidirler. Hücresel diferansiyasyon derecesine göre; iyi, orta ve kötü diferansiye olmuş olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar. İmmünohistokimyasal boyamada 34βE12, sitokeratin 5/6, p63 pozitif olarak sonuçlanmaktadır (16). Radyolojik olarak santral yerleşimli olup kavitasyon gösterirken, mikroskopik olarak hücreler arası köprü içerip keratinizedir (21).

Büyük hücreli karsinom KHDAK'nin 3. en sık alt tipi olup, %1-10 oranında görülür. Adenokarsinom ve yassı epitel hücreli karsinom grubundan tabakalar halinde hücreler grubundan oluşup keratinizasyon, hücreler arası köprüleşme ya da glandular yapı göstermemesi bakımından ayrılır. İmmünohistokimyada tipik olarak p40 ve TTF-1 eksprese etmezler ve küçük hücreli karsinomun sitolojik özelliklerinden yoksundurlar. Hücreler, herhangi bir tanımlayıcı özelliği olmayan bol miktarda sitoplazmaya sahip ve büyük yapıdadır. Büyük hücreli karsinom bir dışlama teşhisidir (22). Radyolojik olarak spesifik yerleşim özelliği bulunmazken kavitasyon gösterebilir (18).

4. Semptom ve Klinik Bulgular

Akciğerlerde ve bronşiyal sistemde ağrı duyusu olmaması, semptomların kronik solunum yolu hastalıklarıyla benzerlik göstermesi nedeniyle tanıya ulaşmakta güçlük çekilmektedir. Klinik belirtiler farklılık göstermekle birlikte mevcut tümörün evresi ile de ilgilidir. Erken evre akciğer kanserli hastalar genellikle asemptomatiktir,

bu nedenle, hastaların sadece %20'si erken aşamada teşhis edilebilir. Tanı konmuş hastaların semptomları primer tümörün yerleşimi, intratorasik veya ekstratorasik yayılım göstermesi ile birbirinden farklı olabilir. Akciğer kanseri tanısı alan hastaların %27'si akciğerdeki tümöre bağlı, %27'si non-spesifik sistemik nedenlere, %32'si metastazlara bağlı şikayetler gösterir. Akciğer kanserinde ölümler genellikle metastaz nedenlidir. Bu nedenle tanının metastaz öncesi konulması önem arz etmektedir. Semptomlar içerisinde en sık görüleni öksürüktür (23). Akciğer kanseri semptomları ve sıklıkları Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo-2: Akciğer kanseri başlangıç semptomları ve sıklığı (23)

Semptomlar ve Bulgular	Görülme Sıklığı (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-20
Güçsüzlük	0-10
Vena kava superior basısı	0-4
Yutma güçlüğü	0-2
Hırıltı	0-2

İntratorasik yayılıma bağlı rekürren sinir tutulumunda ses kısıklığı, frenik sinir tutulumuna bağlı diyafragmada yükselme ve paradoksal solunum hareketi, tümörün vena kava superiora invazyonu sonucu kollateral venöz genişlemeler, yüz ve boyunda ödem gibi belirtilerin olduğu 'Vena Cava Superior Sendromu (VCSS) görülebilmektedir. Vena cava superior sendromu en sık KHAK'de karşımıza çıkmaktadır. Superior sulkus tümörlerinde (pancoast tümörü) brakial pleksus tutulumuna bağlı tek taraflı enoftalmi, ptozis, myozis, aynı taraf yüz ve ekstremitelerde anhidrozis ile karakterize semptomların olduğu Horner sendromu ortaya çıkabilir. Ekstratorasik yayılımda ise uzak metastaz organına spesifik,

semptomlarda çeşitlilik mevcuttur. Ancak sürrenal metastazlarda olduğu gibi hastanın asemptomatik olması da mümkündür. Paraneoplastik sendromlara bağlı semptomlar da karşımıza çıkabilir; paraneoplastik sendromlar doğrudan bir tümör veya tümör metastazları ile ilgili olmayan, ancak tümörün varlığına bağlı olan ve bu nedenle tümör çıkarıldıktan sonra gerileyebilecek semptomlardır. Paraneoplastik sendromlar, KHAK'da daha fazla görülür. KHAK olan hastaların yaklaşık %10'unda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHS) görülür (24). KHAK, tüm maligniteye bağlı UADHS vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturur. Nörolojik, hematolojik, dermatolojik paraneoplastik sendromlar da KHAK'a eşlik edebilir. KHAK'da ise daha sık görülen paraneoplastik sendromlar arasında, hiperkalsemi ve hipertrofik osteoartropati sayılabilir. Hipertrofik osteoartropati, en sık akciğer adenokarsinomlarına eşlik eder (25).

5. Görüntüleme Yöntemleri ve Tanı

5.A. Görüntüleme yöntemleri:

Akciğer kanserinde tümör tanısının koyulmasına yardımcı olmak ve hastalığın invaziv olmayan evrelemesini gerçekleştirmek için görüntüleme yöntemleri kullanılır. Kolay ulaşılabilir olması sebebiyle ilk tercih iki yönlü akciğer filmidir. Akciğer filminde kemik ve akciğer dokusu kolaylıkla ayırt edilebilir ve lezyonun anatomik lokalizasyonu hakkında bilgi sahibi olunur. Ancak 1 cm'den küçük lezyonlarda akciğer filminin yetersiz kalabileceği unutmamalıdır (26).

Bilgisayarlı tomografi (BT) günümüzde akciğer parankimini en iyi değerlendiren, tanı, evreleme, tedaviye yanıt, cerrahi planlama ve takipte altın standart görüntüleme yöntemidir. Çapı 1 cm altındaki küçük nodüllerin tespiti kesit sayısının fazla olduğu tomografi ile yapılabilirken verilecek olan vasküler ve/veya oral kontrast madde ile kitle ve lenf nodlarının çevre vasküler yapılardan ve özofagustan ayrımı daha net yapılabilir. Aynı zamanda mevcut şüphelerde karaciğer metastaz tayini için üst abdomen tomografisi, sürrenal metastaz tayini için trifazik tomografi kullanılabilir (26).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise tanının yanında tümörün göğüs duvarına, vasküler yapılara, sinir dokularına ve yumuşak dokulara olan invazyonunu

değerlendirmek için kullanılır. Beyin, sürrenal, kemik gibi uzak organ metastazlarını tespit etmek için evrelemede de kullanılmaktadır (27).

5.B. Tanı Yöntemleri:

Görüntüleme yöntemlerinin uygulanmasından sonraki adım, malignitenin doku veya patolojik doğrulamasını elde etmek, kanserin evrelemesini ve histolojik farklılaşmasını doğrulamaktır. Akciğer kanserinde tanı ve takip için spesifik bir laboratuvar değeri veya tümör markerı yoktur. Tümörün yerleşim yerine (postobstrüktif pnömonide lökositoz ve crp progresyonu gibi), metastaz yerine (Karaciğer metastazında CEA yüksekliği gibi) veya paraneoplastik sendrom gelişmiş olmasına bağlı olarak kan değerlerinde ve tümör markerlarında değişiklik olabilir (28).

Santral veya endobronşial tümörlerde rijid ve fiberoptik olmak üzere ikiye ayrılan bronkoskopik tanı yöntemi kullanılabilir. Lezyonun periferleşmesiyle tanısal olma ihtimali azalır. Tanı şansını arttırmak için gittikçe yaygınlaşan endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), otofloresan bronkoskopi ve elektromanyetik navigasyon diagnostik bronkoskopi (ENB) gibi çeşitli yöntemler de bulunmaktadır (29).

Tümörün periferde yerleşmesi durumunda uygulayan kişinin deneyimi ve işlemin yapıldığı merkezdeki patolog tarafından incelenen ve onaylanan aspirat örneğine bağlı transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi %100'e kadar tanı koydurucu nitelikte olabilir. Lezyonun boyutu küçülüp santrale yaklaştıkça işlemin tanı oranında düşüş izlenmektedir. Hemoptizi, pnömotoraks, hemopnömotoraks gibi komplikasyon riskleri olduğundan profesyonel kişiler tarafından veya BT/ ultrasonografi eşliğinde yapılması önerilir (30).

Hem tanısal ve hem evreleme amaçlı mediastinal lenf nodlarının örneklendiği EBUS/EUS ile İİAB de bir seçenektir. Ancak mediastinal tanı ve evrelemede halen altın standart yöntem mediastinoskopi'dir. Video mediastinoskopi, daha etkili lenf nodu örnekleme ve hatta lenfadenektomi imkanı sağlamıştır. Mediastinoskopi için yalancı negatif değeri %10'un altında olarak belirtilmiştir (31).

EBUS/EUS veya mediastinoskopi ile örneklenemeyen özellikle aortikopulmoner pencere lenf bezlerinin incelenmesinde ve anterior mediasten tümörleri tanısında anterior mediastinotomi kullanılabilir.

Fizik muayene ve PET/BT taramasında skalen veya servikal lenf bezi bulunması durumunda tanı ve evreleme amaçlı İİAB uygulanabilir, malign gelmesi durumunda aynı zamanda inoperabilite kriteridir (32).

Malign plevral efüzyon bulunduğuyula ilgili şüphe olması halinde tanısal amaçlı torasentez önerilebilir. Ancak göğüs duvarı, mediyasten ve toraks içerisindeki tüm plevral boşluk video yardımcı torasik cerrahi (VATS) ile değerlendirilebilmektedir. Bu sebeple malign olduğu düşünülen plevral efüzyonun örneklenmesi, boşaltılması ve plevranın metastaz açısından değerlendirilmesi için VATS tercih edilebilir. Akciğer kanserinde göğüs duvarı invazyonu değerlendirilmesi, mediyastinal evreleme, pulmoner metastazların kama rezeksiyon ile çıkarılması VATS'in tanısal anlamda en sık kullanıldığı alanlardır. Videotorakoskopi ile akciğer kanseri tanısı koyulması ve aynı seansta cerrahi tedavi uygulanması da mümkündür (33).

Son yıllarda robot kullanımında deneyimin artmasıyla beraber videotorakoskopinin yerini robot yardımcı toraks cerrahisi de almaya başlamıştır. Tüm bu gelişmelerle cerrahi anlamda en invaziv yöntem olan torakotominin tanısal amaçlı kullanımı en nadir tercih edilen yöntem haline gelmiştir (34).

6. Evreleme

Günümüz tıbbi uygulamalarında hastaların tedavilerinin yönlendirilebilmesi ve hastalığın gidişatı ile ilgili fikir sahibi olunabilmesi için tüm organ malignitelerinin ayrı bir evreleme sistemi vardır. Evreleme sisteminin amacı homojen hasta grupları elde ederek, benzer yaşam sürelerine sahip olan grupları tanımlamak ve tedavi algoritmasını evreye göre belirlemektir (35). Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra hastalığın prognozu ile alakalı bilgi sahibi olmak ve tedavisini düzenlemek için lenf bezlerinin ve uzak metastaz varlığının doğru bir şekilde evrenmesi gerekir. Çünkü tümörün evresi, prognozu belirleyen en önemli faktördür (35).

TNM sistemi ilk kez 1946 yılında Denoix (Fransa) tarafından önerilmiş, bu sistem 1966 ve 1973 yıllarında *Uluslararası kanser mücadele birliği* (UICC) ve *Amerikan kanser birliği* (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine uyarlanmıştır. İlk kez elektronik bir datanın kullanıldığı ve Uluslararası Akciğer Kanseri Derneği'nin

(International Association for The Study of Lung Cancer-IASLC) 2017 yılında kullanıma sunduğu 8.TNM evreleme sistemi ve ardından 2024 yılında Asyalı hasta popülasyonunun ağırlıklı olduğu yine elektronik dataya göre düzenlenen 9. Evreleme sistemi yayınlanmıştır. 8.ve 9. Evrelemede T faktörü açısından değişiklik yokken N ve M faktöründe alt gruplandırmalar yapılmış ve TNM tablosunda evre değişiklikleri oluşmuştur (38).

6.A. T Faktörü

T faktörü; tümör çapı, sayısı, yerleşim yeri, çevre dokuya invazyonu ve ilişkili olduğu nodüllere göre alt gruplara ayrılmaktadır (36). T faktörün alt grupları Tablo-3'te gösterilmiştir. 8. ve 9. Evrelemede alt gruplarda değişiklik yapılmamıştır.

Tablo-3: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM 8. Evreleme sisteminde T faktörü (37)

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan) ¹
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ²
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ³ * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karına * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

¹ Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.
² Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan
³ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

6.B. N Faktörü

N faktörü; mediasten lenf bezlerinin tutulumu ve istasyon sayısına göre alt gruplara ayrılmıştır. 8. evrelemede N2 lenf bezinin çok istasyonlu olması ya da kapsül dışı invazyonu olup olmaması, hasta sayısının yeterli olmadığı düşünülerek gruplandırmada yer almamıştır. 8. evrelemede N faktörü gruplandırması Tablo-4'te paylaşılmıştır. 9. evrelemede N2 lenf bezinin tek veya çok istasyonlu olmasına göre sağkalımda anlamlı fark oluşması sebebiyle iki alt gruba ayrıldığını görüyoruz (N2a,N2b) (38).

Tablo-4: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM 8. evreleme sisteminde N faktörü (37)

Tablo 3. N-Bölgesel lenf bezleri	
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

6.C. M Faktörü

M faktörü; uzak metastazın intratorasik veya ekstratorasik olması ve metastaz sayısına göre alt gruplandırılmıştır. 8. evrelemeden itibaren tek uzak organda tek metastazı olan hastaların (M1b) prognozunun tek veya çok organda çoklu metastazı olan hastalara (M1c) göre daha iyi prognoza sahip olduğu görülmüş ve alt gruplara ayrılmıştır, gruplandırma Tablo-5'te gösterilmektedir. 9. evrelemede ekstratorasik çoklu metastazlar da tek veya çok organ olmasına göre tekrar gruplandırılmıştır (M1c1,M1c2) (38).

Tablo-5: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM 8. evreleme sisteminde M faktörü (37)

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ⁵
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ⁶
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

⁵ Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

⁶ Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

Yeni entegre PET/BT ile düşük anatomik çözünürlük problemi ortadan kaldırılarak primer tümörün metabolik aktivitesi, mediastinal tutulum ve potansiyel uzak metastazlar hakkında bilgi sahibi olunması sağlandı. Akciğer kanseri evreleme sürecinde PET/BT standart bir yöntemdir. Meta-analizlerde, soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık %93-98, özgüllük %78-80 arasında değişmektedir, mediastinal ve hiler lenf nodlarına invazyonu gösterme duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %98 ve %92dir (39). Bu da BT'den daha yüksektir; ancak akciğer kanserini bağımsız olarak evrelemek için yeterli değildir. Bu nedenle, the American

College of Chest Physicians (ACCP), pozitif bir PET'in lenf nodu örnekleme ihtiyacını ortadan kaldırmadığını belirtmektedir. Akciğer lezyonların benign/malign ayırımı için kullanıldığında inflamasyon ve enfektif durumlara bağlı yalancı pozitiflik, küçük lezyonlarda ve bazı akciğer kanserlerinde (Müsinöz adenokarsinom ve karsinoid tümörler) ise düşük metabolik aktivite olması nedeniyle yalancı negatiflik görülebilir (39).

Fizik muayene ve PET/BT taramasında skalen veya servikal lenf bezi bulunması durumunda evreleme amaçlı İİAB uygulanabilir, malign gelmesi durumunda aynı zamanda inoperabilite kriteridir. Mediastinal lenf nodlarının pozitif olduğu bir PET'e göre hem tanısal hem evreleme amaçlı EBUS/EUS da bir seçenektir. EBUS ile üst ve alt paratrakeal lenf nodları, bilateral hiler lenf nodları, bilateral interlober lenf nodları ve subkarinal lenf nodu örneklenebilir. EBUS ile ulaşılamayan retrotrakeal, paraözofageal ve inferior pulmoner ligament etrafındaki lenf nodlarından EUS ile örnek alınabilir. Ancak mediastinal tanı ve evrelemede daha önce de belirtildiği gibi altın standart yöntem mediastinoskopi (28).

7. Tedavi

Akciğer kanseri onkolojik açıdan tedavi protokolüne göre küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak ikiye ayrılır. Küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin patofizyolojik davranışları birbirlerinden farklıdır. KHAK'nin yüksek metabolik aktivitesi, lenf nodu ve uzak organ metastazının hızlı olması, kemoterapi ve radyoterapi duyarlılığı bu farkı meydana getiren özellikleridir. İndüksiyon tedaviye iyi yanıt vermesine rağmen hastaların çok büyük kısmında hastalık nüks eder ve hastalar 1-2 yıl içinde kaybedilir. Erken evrede yakalanamaması ve indüksiyon tedaviye iyi yanıt vermesi sebebiyle genellikle cerrahi ilk seçenek değildir, cerrahi tedavi lokal nüksü engellemede, erken evrede yakalanmış hasta grubunda, mikst hücre tipi durumunda gündeme gelmektedir (40).

KHDAK'de ise tedavi kararı başlıca tümör histolojisi ve evresi, hastanın yaşı, solunum fonksiyonları ve komorbiditeleri gibi kendine özgü özelliklerine bakılarak verilir. Tedavi alternatifleri ve prognozu değerlendirebilmek için en önemli

aşama hastalığın evresidir. Evreye göre hasta için en uygun tedavi kararı multidisipliner konsey eşliğinde verilmelidir.

7.A. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi:

7.A.a. Evre 0 hastalıkta tedavi:

Yüksek grade neoplazi, karsinoma in situ veya minimal odakta invazyon olarak gruplandırılan, görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan, hava yolları içerisinde yayılmış neoplastik hücreleri temsil eder.

Genellikle asemptomatik olup tarama veya şüphe varlığında verilen balgam sitolojisinde karsinoma in-situ veya ciddi displazi gelmesi durumunda hastaya endobronşial yayılımı ekarte etmek için bronkoskopi veya daha üstün olan otofloresan bronkoskopi yapılması önerilir. Biyopsi ile erken evre akciğer karsinomu tanısı konulan hastalarda endobronşiyal tedavi-lazer veya cerrahi tedavi gündeme gelmektedir. Cerrahi öncesi yapılan otofloresan bronkoskopi veya standart fiberoptik bronkoskopi cerrahi sınırların belirlenmesinde önemlidir (37). Total çıkarılması durumunda kür kabul edilir.

7.A.b. Evre 1-2 hastalıkta tedavi:

KHDAK'de genel olarak 5 yıllık sağkalım %18'dir, evre I ve II, anatomik rezeksiyon uygulanan olgularda ise sağkalım %60-80 olmaktadır (41). Klinik olarak evre I-II olan cerrahiye kabul etmeyen veya medikal olarak cerrahiye uygun olmayan hastalarda kemoradyoterapi bir seçenektir; ancak bu durumlar dışında cerrahi altın standarttır. Artan teknoloji ve tecrübe ile bu hasta grubunda cerrahide VATS ve RATS gibi minimal invaziv yöntemler tercih edilmelidir. Segmentektomi, seçilmiş (klinik evre I, BT'de lezyonun en az yarısının buzlu cam yapısında olması veya adenokarsinoma in situ olan, tümör çapı 2 cm veya daha az olan) hastalarda yeterli cerrahi sınırlar elde edildiğinde kabul edilebilir bir cerrahi tedavi yöntemidir (42), cerrahi sınır negatifliği ve lenf nodu disseksiyonu mutlakdır. Bir cm altı periferik lezyonlarda lenf nodlarının negatif olması ve yeterli parankim cerrahi sınırları elde edildiği durumlarda wedge rezeksiyonu kabul edilebilmektedir (42). Medikal bir kontrendikasyon bulunmaması durumunda en sık tercih edilen anatomik akciğer rezeksiyon tipi lobektomidir, lenf nodu disseksiyonu için en az altı lenf bezinin,

bunlardan en az üçünün mediastinal lenf bezi olduğu, birinin subkarinal istasyon olduğu rezeksiyon tipi uygundur (43). Pancoast tümörü, evre II için benzersiz bir tümördür. Superior sulkustan kaynağını alır ve daha yüksek evrelerde, genellikle IIB veya IIIA evrelerinde teşhis edilir. Pancoast tümörü vakalarında tercih edilen tedavi neoadjuvan kemoterapi ve eş zamanlı radyoterapiden sonra uygulanacak olan cerrahidir.

Patolojik Evre Ia hasta grubunda komplet rezeksiyon yapıldıysa adjuvan kemoterapi önerilmez (37,43). Tümör boyutu 4 cm ve üzerinde olan evre IB olgularda adjuvan kemoterapi (KT) endikasyonu bulunur (44). Patolojik evre IIA-IIB hasta grubunda adjuvan kemoterapi veya immunoterapi, tedavi protokolüne dahilken, adjuvan radyoterapi tedavi protokolüne dahil değildir. Cerrahi sınır pozitif (R1) ve yeniden cerrahi yapılamayan hastalarda adjuvan radyoterapi önerilir (37,43). Eğer tümör göğüs duvarına yayılmışsa, göğüs duvarının birlikte çıkarılması önerilir. Stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT), 3 cm'den küçük periferel tümörlere sahip cerrahi yapılamayan hastalara uygulanabilen bir tedavi türüdür (45). Erken evre hasta grubunda en yaygın ölüm nedeni, 5 yıl içinde metastazlara bağlı komplikasyonlardır (46).

7.A.c. Evre 3 hastalıkta tedavi:

Evre III tümörler, büyüklüğü ve lenf nodu metastazı nedeniyle heterojen bir gruptur. KHDAK hastalarının yaklaşık %35'i tanı anında evre III'tür.

-N0 olması durumu: Preoperatif patolojik evrelemede mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmadıysa ve R0 rezeksiyon yapılabileceği ön görülüyorsa evre I ve evre II hastalıkta olduğu gibi anatomik cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Ardından adjuvan KT önerilmektedir.

-N1 olması durumu: Göğüs duvarı, paryetal plevra, pariyetal perikard tutulumu ve N1 lenf nodu pozitifliği nedeniyle 8. TNM evreleme sistemine göre cT3N1 olarak değerlendirilen hastalarda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Hastalığın büyüklüğüne ve lokalizasyonuna göre neoadjuvan tedavi (superior sulkus tümörü) sonrası ya da direk cerrahi kararı verilmektedir. Bu hastalarda en önemli prognostik faktör komplet rezeksiyon ve N2 varlığıdır. Bu nedenle preoperatif invaziv mediasten evrelemesi önerilmektedir.

Postoperatif patoloji sonucuna göre kontrendikasyon olmadığı durumlarda adjuvan kemoterapi rutin olarak uygulanmaktadır. Komplet rezeksiyon yapılan ve lenf nodu metastazı saptanmayan olgularda radyoterapi önerilmez (47).

-N2 olması durumu: Aynı taraf mediastinal lenf nodu tutulumunda (N2 pozitif) farklı tedavi yaklaşımları mevcuttur. Hasta operasyon için uygun ve hastada tek istasyon tutulumu olan N2 pozitifliği düşünülüyorsa mediastinal lenf nodu örnekleme muhakkak yapılmalıdır (48). Operasyon öncesi lenf nodu patolojisinin değerlendirilmesinde tek istasyonda N2 pozitifliği saptanırsa rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi, indüksiyon kemoterapisi ve radyoterapisi sonrası cerrahi uygun yaklaşımlardır (49). Postoperatif RT uygulaması standart bir tedavi değildir ancak lokal relaps risk olasılığının değerlendirilmesi sonrası bir alternatif olabilir. Operasyon öncesi saptanan N2'ye yönelik olarak evre küçültmek için verilen indüksiyon KT ardından pnöminektomiden kaçınılmalıdır. Tüm preoperatif değerlendirmelere rağmen %10 beklenmedik (sürpriz) N2 lenf nodu yayılımı ile karşılaşma ihtimali vardır (50). Eğer ameliyat sırasında tümör içeren fakat rezektabl mediastinal lenf nodu tespit ediliyorsa, tam rezeksiyon ile beraber mediasten lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilir ve göğüs cerrahlarının da genel yaklaşımı bu yöndedir. Eğer hastada multiple mediasten lenf nodu tutulumu ya da bulky (multiple ve istasyon ayrımı yapılamayan lenf nodu) mediastinal hastalık varsa rezeksiyon tercihinde hasta özelinde değerlendirme yapılmalıdır. Eğer hastanın komorbid hastalıkları nedeniyle yüksek mortalite riski varsa akciğer rezeksiyonu yapılmamalıdır. İndüksiyon kemoterapisi sonrası veya tanısal işlemler sonrası başlangıçta R0 rezeksiyonun yapılamayacağına multidisipliner ekip tarafından karar verilmiş olgular için etkin tedavi KRT'dir. Tedavi eş zamanlı ya da ardışık olarak planlanabilmektedir (49).

7.A.d. Evre 4 hastalıkta tedavi:

Performansı iyi olan evre 4 KHDAK'li hastalarda ilk tercih histolojik alt tipine göre iki ilaçlı kombinasyon kemoterapisi olmalıdır. Tedavide amaç; hastanın yaşam kalitesini düşürmeden, tedavi ile oluşan yan etkileri en az seviyede tutup yaşam süresini uzatmaktır. Bu hastalarda tedaviyi yönlendiren özellikler; hastalığın yaygınlığı, metastaz bölgesi ve sayısı, semptom varlığı, skuamoz-nonskuamoz

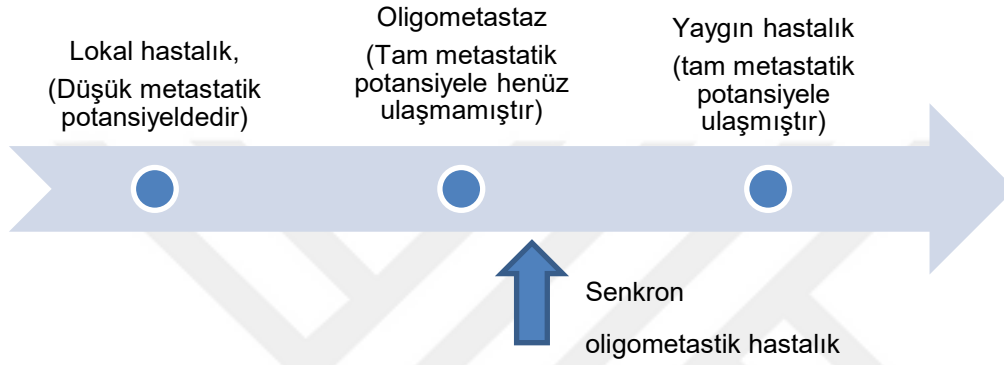
histolojisi, adenokarsinoma tanılı hastalarda sürücü (drive) mutasyon varlığı (epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), anaplastik lenfoma kinaz (ALK), ROS1 varlığı) ve tümörde programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (PDL-1) ekspresyonu gibi değişkenlerdir (51). Evre IV hastalıkta seçilmiş hasta grubunda hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler sağkalıma katkı sağlar, palyatif bakımın erken başlatılmasının hem yaşam kalitesini hem de hayatta kalma süresini iyileştirdiği öne sürülmektedir. Bu grupta hastalık yayılımının daha sınırlı olduğu, izole metastazlara sahip, cerrahi olarak rezektabl olan oligometastatik hastalık ayrı öneme sahiptir.

8. Oligometastazın Tanımı ve Tedavisi

Geçmiş yıllarda, metastatik akciğer kanseri hastaları kötü prognoza sahip olması, median yaşam süresinin 8-11 ay kadar kısa oluşu ve 5 yıllık sağkalımının yalnızca %4-6 olarak bildirilmesi sebebiyle küratif tedavi adayı değildiler. Hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapideki gelişmeler ile daha geniş bir hasta grubuna cerrahi veya radyoterapiyle lokal agresif tedaviden (LAT) yararlanma şansı tanınmıştır. Oligometastatik KHDAK'nin tedavisi, yaygın metastatik hastalığa kıyasla ayrı olarak düşünülmelidir. Sistemik tedaviye ek olarak cerrahi veya radyoterapi ile LAT uygulanan oligometastatik hastalığı olan hastalarda sağkalım süresinin önemli ölçüde iyileştiğini gösteren kanıtlar vardır. Ancak hangi hastaların cerrahi veya radyoterapiden (veya ikisinin birleşiminden) fayda göreceği çok net değildir. Metastatik lezyonların bölgesi veya sayısına ilişkin kesin seçim kriterleri belirsizdir.

Tarihte ilk kez 1975 yılında, Martini ve Melamed tarafından senkron akciğer metastazına sahip 50 hastalık seri sunulmuş ve makul sonuçlarıyla "Bu metastatik durum cerrahi için dışlanma kriteri değildir" denmiştir (52). 1995 yılına gelindiğinde Hellman ve Weichselbaum tarafından ilk kez "oligometastaz" terimi kullanılmıştır (53). Kanserinin lokal veya hematogen mekanizma yoluyla yayıldığı yönündeki mevcut teorinin, bir veya birkaç organda meydana gelen izole metastazları yeterince açıklamadığını savunmuşlardır. Oligometastatik hastalık terimini, kanserin progresyonunda daha özel bir adımı tanımlamak için kullandılar. Tüm kanserlerin primer bölgesinin ötesine ilerledikten sonra yaygın bir şekilde yayılmadığına

inaniyorlardı. Bunun yerine, bazı primer tümörler, yaygın hastalıktan ziyade uydu lezyonları gibi davranan metastatik tümörler oluşturuyordu. Hellman ve Weichselbaum, oligometastatik durumun, tümörün lokal bir primer tümörden, yayılmış bir metastatik hastalığa ilerlemesi boyunca bir ara durum olduğunu teorize etti, bu da tümörün tam metastatik potansiyelinin henüz gerçekleşmediği bir aşamayı temsil ediyordu (53). Bu durum Şekil-1’de gösterilmiştir.



Şekil-1: Oligometastaz tanımı

Oligometastaz, Hellman ve Weichselbaum tarafından daha önce tanımlandığı gibi, birincil tümörün ve metastazlarının kötü huylu potansiyelinin sürekliliği boyunca bir ara hastalık durumunu temsil eder (53)

Hellman ve Weichselbaum sınırlı sayıda metastazı olanların daha yaygın hastalığı olanlara göre daha az agresif bir biyolojiye sahip olduğu düşüncesinden, oligometastatik hastalığı olan hastalar için palyatif bir tedavi stratejisi yerine daha küratif bir tedavi seçeneğini savundular (53).

Oligometastaz terminolojisi, 1995 yılına kıyasla daha genişlemiş ve daha kesinleşmiştir (54). Ortaya çıkış zamanına göre gruplandırılacak olursa; primer tümörle aynı anda teşhis edilen senkron metastatik lezyonlar ve primer lezyondan sonra teşhis edilirse metakron metastatik lezyonlar olarak ayrılmıştır. Metakron lezyonlar ana tümörün tedavisi tamamlandıktan sonra takip görüntülemelerinde teşhis edilir. Zamana dayalı bir tanımlayıcıya ek olarak lezyonların konumu evreleme sistemine dahil edilmiştir. 8. TNM evrelemesinde metastatik hastalığı olan hastaların sonuçları gözden geçirilerek, M tanımlaması alt gruplara ayrılmıştır. Hastanın tek bir ekstratorasik lezyonu olduğu durumdaki prognozunun, birden fazla ekstratorasik metastatik bölgeye sahip olduğu prognozdan daha iyi olduğu

görülmüştür. Ancak metastaz bölgesindeki farklılıklar ve metastaz sayısındaki değişiklikler hastalarda heterojeniteye sebep olmaktadır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tedavi kılavuzları, oligometastaz için LAT'nin dikkate alınabileceği "sınırlı" metastatik hastalık olarak adlandırılan hastalığı spesifik olarak tanımlamamaktadır, ancak kılavuzlarda önceki klinik denemelerin üç ile beş metastazla sınırlama içerdiği belirtilmektedir (55). Prospektif çalışma sayısındaki kısıtlılık, metastaz olan organ sayısı ve metastaz miktarı ile ilgili fikir birliğini engellese de çok sayıda çalışma, lokal ablatif tedavilerin yararlı olacağı hastaların belirlenmesine yardımcı olan temel prognostik faktörlerin ana hatlarını çizmiştir.

Oligometastatik hastalık durumunu tanımlamak için gerekli olan evreleme çalışması konusunda genel anlaşmaya varılmıştır. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) konsensüsü, Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO), Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tedavi kılavuzlarında evreleme sırasında zorunlu olarak 18F-FDG PET/BT ve beyin görüntülemesi bulunmasının şart olduğu belirtilmiştir; bunun için MRG tercih edilen yöntemdir. Kranial BT tek başına kullanıldığında potansiyel olarak daha küçük intrakraniyal lezyonlara karşı duyarsızdır ve gerçek metastatik hastalık yükünün eksik tahmin edilmesine yol açabilir.

Oligometastatik hastalık tanımında en çok kabul edilen görüş olan en fazla 3 organda 5 metastaz tanımı için, yaygın serozal metastazlar (meningeal, perikardiyal, plevral, mezenterik) ve kemik iliği tutulumu dışındaki tüm organlara izin verilir, zira bunlar radikal bir niyetle tedavi edilemez (56).

Mediyastinal evreleme için, klinik olarak PET/BT ile çıkarım yapılmalı ve doğrulama tedavi kararını etkileyecekse, endobronşiyal/endoskopik ultrasonografi (EBUS/EUS) veya mediastinoskopi ile patolojik doğrulama yapılmalıdır. Lenf nodu metastazı bir metastaz 'organ'ı değil, metastaz 'bölge'si olarak değerlendirilmelidir (56).

Soliter metastaz durumu şüphesi varsa multidisipliner konsey riskin faydadan ağır bastığına karar vermedikçe en az bir metastazın patolojik olarak doğrulanması gerekir (56). Çünkü kılavuzlar N2 durumunun ve diğer organlardaki

çoklu uzak metastazların kesin olarak dışlanması önermektedir (57). 18F-FDG PET'te soliter metastaz için belirli durumlarda ek inceleme yapılması tavsiye edilir.

Karaciğer, oligometastatik hastalığın tek bölgesi olduğunda, karaciğerin abdominal MRG ile taraması önerilir. Görüntülemelerde soliter bir plevral metastazdan şüpheleniliyorsa, multifokal hastalık sıklıkla olduğundan torakoskopi ve diğer ipsilateral plevral bölgelerden özel biyopsiler önerilir. Şunu da belirtmek gerekir ki, plevral malign efüzyon bugüne kadar radikal tedaviye hiçbir zaman uygun bulunmamıştır. Aslında tüm bu oligometastatik hastalık değerlendirilmesi, radikal bir tedavinin teknik olarak kabul edilebilir toksisiteyle mümkün olduğu, tüm bölgelerin hastalığın seyrini değiştirebilecek ve uzun vadeli hastalık kontrolü için lokal bir tedavi yöntemine uygun olduğu durumlarda anlamlıdır. Tedavi tanımı, radikal tedavinin türüne (sadece fizibilite) göre belirlenmediğinden, bu tanımda tümörün histolojik alt tipi ve genomik arka planı dikkate alınmaz.

Tüm bu tanımlamalar sonrasında oligometastatik hasta için öncelikli tedavinin hangisi olacağı henüz netleşmemiştir. Ancak kesin olan şudur ki primer tümörün R0 rezeksiyonu gerçekleştirilebilir olmalı ve oligometastatik hastalık bölgeleri, cerrahi veya stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) gibi ablatif bir yöntemle dinamik tam lokal kontrole yanıt vermelidir. Oligometastatik bölgenin veya primerin lokal kontrolü konusunda sistemik kemoterapinin nasıl ve ne zaman başlatılacağı konusunda fikir birliği yoktur. Literatürde farklı yaklaşımlar bulunabilir:

(I) Oligometastatik bölgenin lokal kontrolü, ardından önce neoadjuvan kemoterapi ve akciğer ameliyatı;

(II) Oligometastatik bölgenin lokal kontrolü ve ardından akciğer ameliyatı;

(III) İndüksiyon kemoterapisini takiben akciğer ameliyatı ve ardından oligometastatik bölgenin lokal kontrolü;

(IV) Akciğer cerrahisi ve oligometastatik bölgenin tedavisinin eş zamanlı olarak gerçekleştirilmesi (58-61).

Oligometastatik hastalığı olan hastalarda, ikilemlerden biri cerrahinin kemoterapiye göre zamanlamasıdır. Ameliyatın öncelikli olduğu yönündeki argümanlar teorik olarak öncelikle analiz/genetik için doku elde edilmesini savunur. Mümkünse minimal invaziv cerrahi uygulanması durumunda cerrahinin önce gerçekleştirilmesi ile daha önce tedavi görmemiş hastaların performans durumu

toparlar ve kemoterapi etkileri potansiyel olarak daha iyi olur. Öte yandan kemoterapinin öncelikli olduğu yönündeki argümanlar; hastanın sistemik tedaviye erken başlamasını, kemoterapiye uyumunun daha iyi olmasını ve olası yeni okült M1 hastalığı olan bireylerin keşfedilmesini savunur (62). Literatürde tedavi sıralamasının sağkalıma etkisinin olduğu yönünde net bir çalışma olmamakla birlikte hastalık prognozunu da belirleyen faktörler farklılık göstermektedir. %10'dan az kilo kaybı, tam rezeksiyon ve patolojik N0 hastalık olumlu sonucun belirleyicileri arasındadır (58). Kemik metastazı olmayan, skuamöz olmayan histoloji ve daha az sayıda metastatik bölgeye sahip hastalarda daha iyi prognoz olduğu görülmüştür (63). Retrospektif incelemelere ve meta-analizlere göre, T durumundaki artış, nodal metastazların varlığı, hastanın pnömonektomi ile operabl olması daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (64). N2 hastalık varlığı çoğu çalışmada bağımsız kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir (65).

8.A. Beyin Metastazında Lokal ve Metastatik Odağa Yönelik Tedavi

Evre 4 hastaların %25inde beyin metastazı saptanabilir, semptomatik beyin metastazlı hastalarda ortalama sağkalım sadece steroid tedavisi verilenlerde 2 ay iken tüm beyin radyoterapisi uygulanan hastalarda 3-6 aydır (66,67). Asemptomatik metastazlı olan, rastlantısal saptanan ve tek ve küçük metastaza sahip hastalarda sağkalımın daha iyi olması beklenmektedir. Beyin metastazlı olgularda mediasten lenf nodu pozitifliği birçok çalışmada kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir (68-70). Bu yüzden hem beyin metastazı hem de primer akciğer tümörü rezeke edilecek adaylara invaziv mediastinal evreleme yapılması önerilmektedir (57). Tüm hastaların PET-BT ve kraniyal MR görüntülemesi yapılmış olmak zorundadır. Beyin metastazı olan olgular için küratif tedavi sadece diğer bölgelerde metastaz olmadığı durumlarda seçilmelidir. Ekstratorasik metastaz varlığında ve/veya mediastinal tutulum durumunda küratif işlemin kontraendike olduğu ACCP tarafından belirtilmektedir (57). Beyin metastazının agresif küratif tedavisi cerrahi rezeksiyon veya metastazın radyocerrahi ile ablasyonunu içerebilir. Cerrahi ile radyocerrahi karşılaştıran çalışmalar incelendiğinde sağkalım, lokal kontrol, morbidite ve mortalite benzer oranlarda görülmektedir (71,72). Rehberler küratif rezeksiyon için hangi tekniğin uygulanması konusunda bir öneride bulunmaz iken küratif rezeksiyon

sonrası tüm beyin radyoterapisi (WBRT) önerilmektedir. Ancak her zaman için öncelikle beyin metastazının lokal ablatif tedavisi, ardından şartlar uygunsa akciğer rezeksiyonunun yapılması ve hastanın indüksiyon tedavisiyle devam etmesi önerilmektedir (73). Beyin metastazlı evre IV KHDAK'li hastaların tedavi rehberi Tablo-6'da detaylandırılmıştır.

8.B. Sürrenal Metastazda Lokal ve Metastatik Odağa Yönelik Tedavi

Sürrenal bezler, KHDAK'li hastalarda beyin metastazına göre daha az sıklıkta görülen, rezektabl KHDAK'de %1,6 ile %4 arasında değişen sıklıktaki metastaz bölgesidir (74). Sürrenal metastazı olan hastalarda hassas seçim yapılarak primer tümör ve sürrenal metastazı rezeke edilen olgularda 5 yıllık sağkalım yaklaşık %25'tir (57). Sağkalım özellikle lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda iyi görünmektedir (57,74,75). ACCP rehberinde incelenen çalışmalara bakıldığında pozitif prognostik faktörler intratorasik lenf nodu tutulumunun olmaması, metastazın ipsilateral olması, senkron değil metakron oligometastaz olması ve N2 olmamasıdır (51). Bu nedenle mediastinal evreleme önem kazanmaktadır (76,77). ACCP rehberinde izole sürrenal metastazı olup küratif cerrahi rezeksiyon planlanan hastalarda invaziv mediastinal evreleme yapılması ve ekstratorasik metastaz açısından PET/BT ve Kranial MRG ile değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bu olgularda başka metastaz varlığında ve/veya mediastinal tutulum durumunda rezeksiyon kontraendikedir (78). Aynı rehberde N0/1 senkron primer akciğer kanseri olan olgularda izole sürrenal metastazı varlığında, başka organ metastazı yok ise, primer tümör ve sürrenal metastazı için rezeksiyon önerilmektedir. Ancak sürrenal metastaz rezeksiyonu öncesi akciğer rezeksiyonu önerilir ve sürrenal metastazektomi de yapıldıktan sonra adjuvan kemoterapi verilmesi uygundur (73). Benzer şekilde metakron izole sürrenal metastazında da, akciğer tümörü komplet rezeke edildi ve de başka bir metastaz yok ise, sürrenal metastaz için rezeksiyon önerilmekte ardından hastaya kemoterapi verilmesi uygun görülmektedir. Sürrenal metastazı olan evre IV KHDAK'li hastaların tedavi rehberi Tablo-6'da detaylandırılmıştır.

Tablo-6: ACCP (American College of Chest Physicians) Akciğer Kanseri Rehberi'ne göre Evre IV Akciğer Kanseri için öneriler ve öneri düzeyi

1. Tanı anında birden fazla akciğer kanseri ile karşılaşılan veya takipte yeni bir kanser ile karşılaşılan olgularda deneyimli bir takımın klinik yargısı senkron, metakron primer akciğer kanseri veya pulmoner metastaz tanımlamasında çokönemli bir yer tutmaktadır. Bu takım toraks radyoloğu, pulmonolog, göğüs cerrahından oluşmalıdır ve toraks patoloğunu ve ulaşılabiliyorsa önceki patoloji materyallerini içermelidir. Klinik, radyolojik ve (eğer ulaşılabılırsa) tümörün histolojik/sitolojik karakterleri hesaba katılmalıdır (Seviye 2C).

2. Kontralateral akciğerde tümör nodülü var ise ekstratorasik metastaz açısından PET/BT ve kranial MR ile değerlendirme yapılması ve mediastinal lenf nodu metastazının dışlanması için invaziv evreleme yapılması önerilir (Seviye 2C).

Not: Ekstratorasik metastaz varlığında ve/veya mediastinal tutulum durumunda küratif işlemde vazgeçilmelidir.

3. Kontralateral akciğerde tümör nodülü olan hastalarda ekstratorasik metastaz veya mediastinal lenf nodu metastazı yok ise hastanın pulmoner rezervinin izin verdiği ölçüde her lezyon için rezeksiyon önerilmektedir (Seviye 2C).

4. İzole beyin metastazı olup küratif tedavi planlanan adaylarda invaziv mediastinal evreleme yapılması ve ekstratorasik metastaz açısından PET/BT ile değerlendirme yapılması önerilir (Seviye 2C).

5. N0/1 senkron primer akciğer kanseri olan olgularda izole beyin metastazı varlığında, başka organ metastazı yok ise, izole beyin metastazı için rezeksiyon veya radyocerrahi ile ablasyon önerilir (Seviye 1C).

6. Metakron, yani primer akciğer kanseri opere edildikten sonra takipte ortaya çıkan izole beyin metastazında, akciğer tümörü komplet rezeke edildi ise, primer hastalık kontrol altında ise, ve de başka bir metastaz yok ise izole beyin metastazı için rezeksiyon veya radyocerrahi ile ablasyon önerilmektedir (Seviye 1C).

7. İzole beyin metastazının küratif tedavisi sonrası tüm beyin radyoterapi (WBRT) önerilir (Seviye 2B).

8. İzole sürrenal metastazı olup küratif cerrahi rezeksiyon planlanan hastalarda invaziv mediastinal evreleme yapılması ve ekstratorasik metastaz açısından PET/BT ve kranial MR ile değerlendirme yapılması önerilir (Seviye 2C).

Not: böyle oldulardabaşka metastaz varlığında ve/veyamediyastinal tutulum durumunda rezeksiyon kontrendikedir.

9. N0/1 senkron primer akciğer kanseri olan olgularda izole sürrenal metastazı varlığında, başka organ metastazı yok ise, primer tümör ve sürrenal metastazı için rezeksiyon önerilir (Seviye 2C).

10. Metakron yani primer akciğer kanseri opere edildikten sonra takipte ortaya çıkan izole sürrenal metastazında, akciğer tümörü komplet rezeke edildi ve de başka bir metastaz yok ise sürrenal metastazı için rezeksiyon önerilir (Seviye 1C).

8.C. Kemik Metastazında Lokal ve Metastatik Odağa Yönelik Tedavi

Çoğu çalışmada kemik metastazında prognozun kötü seyredeceği yönünde bilgiler mevcuttur. Ancak aynı taraf kaburga tutulumlarında veya torakotomi sahasında olan kemik metastazlarında aynı cerrahi seansta kemik rezeksiyonu uygulanabileceği bilinmektedir (79,80).

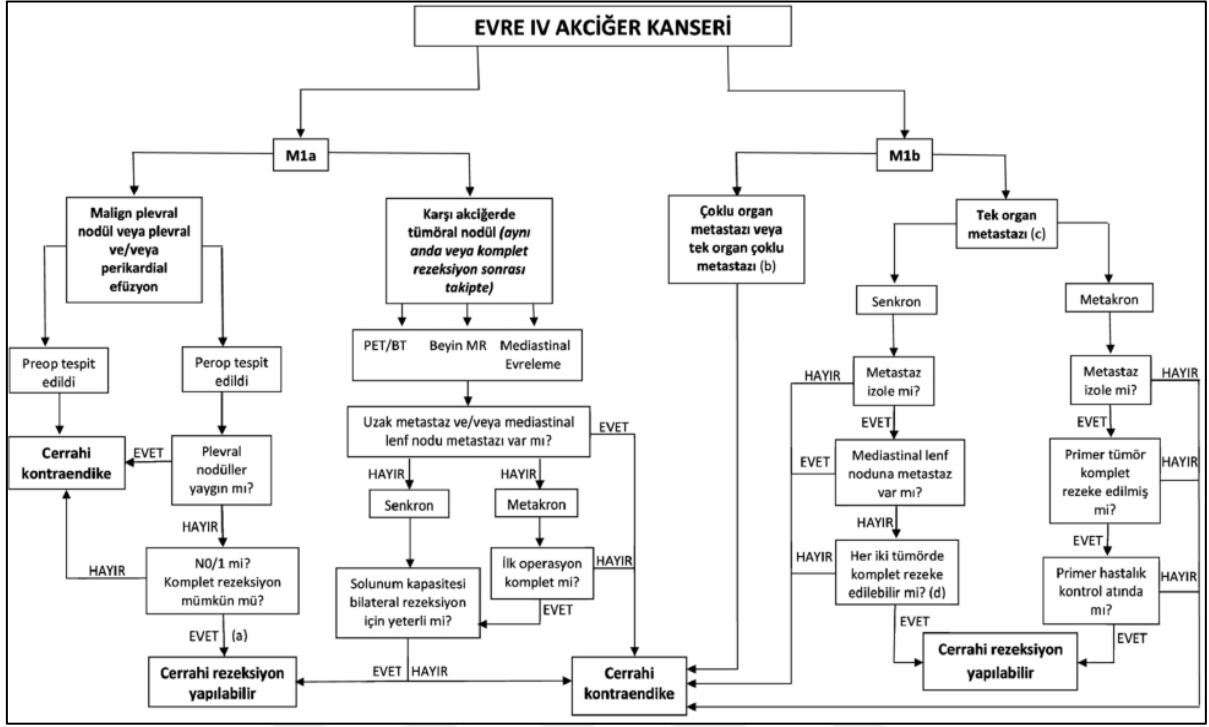
8.D. Karşı Akciğer Metastazında Lokal ve Metastatik Odağa Yönelik Tedavi

Metastatik hastalık ve multipl primer akciğer kanseri ayrımı yapmak için çok sayıda kriter tanımlanmış olsa da ileri düzeydeki çalışmalara halen ihtiyaç vardır. Metastaz primer ile aynı taraftaki akciğerde daha sık karşımıza çıkar (79) ancak aynı histopatolojik alt tipe sahip karşı akciğer nodülünün de metastaz olabileceği unutulmamalıdır. Çalışmalardaki bilateral akciğer rezeksiyonu uygulanmış hasta sayısının azlığı sebebiyle bu hasta grubuyla ilgili sınırlı miktarda bilgi sahibiyiz, hasta sayısının kısıtlı olduğu çalışmalarda 1 yıllık sağkalım oranı %45, 5 yıllık sağkalım oranı %3 olarak bildirilmektedir. Son yayınlanan ACCP rehberinde KHDAK'lı hastalarda kontralateral akciğerde tümör nodülü var ise ekstratorasik metastaz açısından PET/BT ve Kranial MRG ile değerlendirme yapılması ve mediastinal lenf nodu metastazının dışlanması için invaziv evreleme uygulanması önerilmektedir (57). Ekstratorasik metastaz varlığında ve/veya mediastinal tutulum durumunda küratif işlemde vazgeçilmesi belirtilmektedir. Kardiyopulmoner rezervi iyi olan ve negatif EBUS/mediastinoskopi de dahil olmak üzere tam değerlendirme yapılan bir hastada senkron tek kontralateral lezyon olması durumunda, tercih edilen tedavi multifokalite paternini kabul etmek ve cerrahi olarak koruyucu anatomik rezeksiyon uygulamaktır (79). Bir tarafta N1-2 hastalığının varlığı, karşı tarafa planlanan müdahalenin tamamen yeniden değerlendirilmesine yol açabilir (79). Bazı hastalarda bir tarafa segmentektomi, karşı tarafa ise stereotaktik ablasyon önerilebilir. Ancak cerrahi seçenekler SBRT'nin sağlayamadığı ek bilgiler sunmaktadır (72).

8.E. Lokalize Plevral Nodül Varlığında Lokal ve Metastatik Odağa Yönelik Tedavi

Preoperatif olarak tespit edilen malign plevral tümöral nodül veya malign plevral ve/veya perikardial efüzyon durumunda cerrahi rezeksiyon kontrendike kabul edilmektedir. Ancak peroperatif tespit edilen lokalize plevral nodül veya malign plevral efüzyonda komplet rezeksiyonun prognozu çok iyi bilinmemektedir. Cerrahi kontrendikasyon olarak kabul edilip yaygın plevral nodülü bulunan ve cerrahi uygulanmayan hastaların sağkalımları ile, lokalize plevral tümörü olup rezeksiyon uygulanan hastaların sağkalımlarının karşılaştırılması doğru değildir. Ancak az sayıda hastanın bulunduğu sınırlı miktardaki çalışmalarda plevral yayılımı olmayan, sınırlı plevral tümöral nodülü olan ve yaygın plevral yayılımı (karsinomatözis plöritis) olan hastalar karşılaştırılmış ve 5 yıllık sağkalım plevral yayılımı olmayan hastalarda en iyi iken, sınırlı plevral tümöral nodülü olanlarda daha kötü ve karsinomatözis plöritisli hastalarda %0 olarak bulunmuştur (81,82).

Evre IV akciğer kanserinde geniş olgulu çalışmaların ve akciğer kanseri rehberlerinin önerileri ile oluşturulan cerrahi yönetim Şekil-2'de detaylandırılmıştır.



Şekil-2: Evre IV akciğer kanserinde geniş olgulu çalışmaların ve akciğer kanseri rehberlerinin önerileri ile oluşturulan cerrahi yönetim.

(a); Bu öneri konusunda olan çalışmalar çok fazla değildir. Halen hiçbir rehber tarafından öneri düzeyi verilememektedir ve birçok merkezde böyle olgular inoperable kabul edilebilmektedir. (b); Sekizinci evreleme rehberinde tek organ çoklu metastazında da sağkalım kötü verildiği için böyle olgularda cerrahi kontraendike kabul edilmektedir. (c); Özellikle beyin ve sürrenal oligometastazı için öneriler içermektedir. Karaciğer, kemik ve diğer organların oligometastazı için olgu serileri yoktur. (d); Beyin metastazında küratif tedavi için stereotaktik radyocerrahi de kabul edilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi // 7 Aralık 2023 tarihli UÜTF-KAEK 2023-26/31 no.lu etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

1996-2023 yılları arasında KHDAK nedeniyle anatomik akciğer rezeksiyonu uygulanan 1747 hastanın verileri prospektif olarak kaydedilip retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik değerlendirmesinde 2007 yılı öncesi tüm vücut sintigrafisi ve 2007 yılı sonrası PET/BT kullanıldı. Uzak metastaz varlığını belirlemek için tüm hastalara kraniyal BT veya MRG uygulandı.

Klinik evre 1-2 hastalar erken evre olarak kabul edildi ve bu hastalar öncelikli olarak cerrahi tedavi açısından değerlendirildi. Mediastinal evreleme için toraks BT, PET/BT, mediastinoskopi (2006'dan sonra videomediastinoskopi), mediastinotomi ve endobronşiyal ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği'nin (ESTS) 2007 ve 2010 kılavuzlarına uygun olarak kullanıldı. Klinik N2-N3 vakaları için mediastinal tutulum varlığı, neoadjuvan/indüksiyon (N/I) tedavisinden önce veya sonra transbronşiyal ince iğne aspirasyonu, endobronşiyal ultrason, mediastinoskopi veya mediastinotomi ile her zaman patolojik olarak kanıtlanmıştır. Klinik değerlendirmede pnömonektomi adayı olan sol santral-üst lob ve istasyon 5 ve 6 lenf nodu metastazı olan hastalara mediastinotomi uygulandı. Genişletilmiş mediastinoskopi, endoözofageal ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu yapılmadı. Klinik olarak erken evre hastalığı olan hastalara, hastanın ameliyatı kabul etmesi ve kalp-akciğer fonksiyonlarının ameliyata uygun olması halinde cerrahi tedavi uygulandı.

Erken evre olmayan KHDAK'li hastalar multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirildi. N/I tedavisi, kemoterapi veya kemoradyoterapiyi başlatma kararı, mediastinal lenf nodu metastazı (N2) ve T evresinin varlığına dayanıyordu. Kemoterapi en az 2 kür platin bazlı tedaviden oluşuyordu ve radyoterapi 45-66 Gy dozunun uygulanmasını içeriyordu. Onkolojik tedavi sonrası yeniden evreleme BT veya PET/BT kullanılarak yapıldı. Tedavi sonrasında hastalığında ilerleme olmayan hastalar cerrahi tedaviye aday olarak değerlendirildi. N2 hastalığından şüphelenilen hastalar invaziv evreleme yöntemleriyle (endobronşiyal ultrason, mediastinoskopi-

remediastinoskopi ve mediastinotomi) değerlendirildi ve N2 olmayan hastalara akciğer rezeksiyonu uygulandı.

Cerrahi, kemoterapiden en az 3 hafta; kemoradyoterapiden en az 4-6 hafta sonra gerçekleştirildi. Cerrahi tedavi önerilen hastalarda klinik değerlendirmede, tümör çapı 5 cm'den büyük olan hastalar torakotomi adayı olarak kabul edildi. Tüm olgulara sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapıldı. İntraoperatif persistan N2 saptanması ve tümörün pnömonektomi gerektirmesi durumunda eksplorasyonda kalınarak ameliyata son verildi. Tümörün patolojik evresi 8. TNM sınıflandırma sistemine göre belirlendi. Hastalar multidisipliner ekip toplantısında kemoterapi veya kemoradyoterapi açısından yeniden değerlendirildi.

Mediastinoskopide saptanmış supraklaviküler lenf nodu metastazı veya ekstranodal invazyonu olan, akciğer dışı 2. primer malignitesi olan, rezeke edilemeyen T4 tümörü veya cerrahi rezeksiyonu engelleyen ciddi kardiyopulmoner bozukluğu ve eksik (R1-R2) rezeksiyonu olan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Patolojik tam yanıt, rezeke edilen akciğer ve lenf nodlarında tümör hücrelerinin bulunmaması olarak tanımlandı. Perioperatif mortalite ameliyattan sonraki 90 gün olarak kabul edildi.

Oligometastaz kavramı en fazla 3 organda toplam 5 metastaz olarak kabul edildi. Klinik evreleme amaçlı çekilen görüntüleme sırasında metastatik odak saptanan hastalar ve cerrahi rezeksiyon tarihinden sonra 6 ay içerisinde metastaz gelişen hastalar oligometastatik olarak değerlendirildi.

Akciğer rezeksiyonu ve oligometastazı için lokal ablatif tedavi (LAT) uygulanan hastalarda yeni nüks/metastaz gelişmesi halinde toraks içerisinde olanlar lokal nüks/metastaz, toraks dışında olanlar uzak metastaz olarak kabul edildi.

Genel sağkalım, akciğer rezeksiyonu yapıldığı tarih ile ölüm tarihi veya mevcut son takip tarihi arasındaki süre olarak hesaplandı. Hastalısız sağkalım, tanı anında evre 4 olan hastalar için; oligometastaz bölgesine lokal ablatif tedavisi tamamlanmış ve akciğer rezeksiyonu uygulanmış olduğu tarihten ölüm tarihi veya mevcut son takip tarihi veya yeni gelişen nüks/metastaz tarihi ile arasındaki süre olarak belirlenmiştir. Akciğer rezeksiyonu uygulandıktan sonra adjuvan tedavi alırken veya takip dönemindeyken oligometastaz gelişen hastalar için hastalısız sağkalım, oligometastazın lokal ablatif tedavisinden sonra yeni gelişen

nüks/metastaz tarihi veya ölüm tarihi veya son takip tarihi arasındaki süre olarak kabul edilmiştir. Oligomestazi için lokal ablatif tedavisi tam gerçekleştirilememiş olan hastalar, hastalısız sağkalım süresi belirlenirken çalışma dışı bırakılmıştır.

Yedi günden uzun süren hava kaçakları uzamış hava kaçağı (UHK) olarak kabul edildi. Küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan ve verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Yazılı izinler bütün hastalar için yapıldı; hastalar kemoterapi ilaçları, radyoterapi ve ameliyatın tedavi seçeneklerini, potansiyel toksisitelerini, beklenen risklerini ve potansiyel faydalarını anladıklarını doğruladılar.

Taburculuktan sonra rutin olarak takip edilen hastalar, nüks/metastaz gelişene kadar ilk 2 yıl boyunca her 3 ayda bir, 2-5 yıl arasında her 6 ayda bir ve 5. yıldan sonra yılda bir kez fiziksel muayene ve toraks BT ile kontrol edildi. Toraks BT'de nüks veya metastaz şüphesi olduğunda, PET-BT planlandı. Nörolojik semptomlar gelişen hastalar kraniyal MRG ile değerlendirildi.

Kullanılan İstatistiksel Yöntemler:

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenler ortalama±standart sapma değerler ile verilmiştir. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri (n(%)) ile verilmiş olup, karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier analizi ile analiz edilmiştir. Sağkalım sürelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında log-rank testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 28.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 7 kadın (%8,8), 73 erkek (%91,2) toplam 80 hasta dâhil edildi. Hastaların yaşları 39 ile 83 arasında değişmekte olup ortalama yaş $60,21 \pm 8,18$ yılıdır. Tüm hastaların yarısı (n=40) 60 yaş ve altında, yarısı (n=40) 60 yaşın üzerindeydi. Hastaların %87,5'i (n=70) sigara kullanıyordu ve sigara kullanımı ortalama 50 p/y olarak hesaplandı. Hastaların %47,5'inde (n=38) komordite mevcuttu, en sık görülen komorbidite 17 hastada olan hipertansiyondu, ikinci sıklıkta da koroner anjiyografi veya bypass geçmişine sahip 8 hastada mevcut olan koroner arter hastalığıydı.

Hastaların %41,2'sinde (n=33) beyin metastazı, %21,2'sinde (n=17) akciğer metastazı veya (n=3) lokal plevrall metastaz, %10'unda (n=8) sürrenal metastaz veya (n=2) karaciğer metastazı, %12,5'inde (n=10) kemik metastazı, %8,7'sinde (n=7) birden fazla organ metastazı görüldü.

Tek bir organda tek metastaz görülen 53 hasta (%66,2), tek organda birden fazla metastaz görülen 19 hasta (%23,7), birden fazla organda birden fazla metastaz görülen 7 (%8,7) hasta mevcuttu, 2 hastanın metastaz sayısı detayına ulaşamadı.

Tanı anında çekilen PET-CT kitle SUV-max değeri ortalama 14 idi (min 1, maks 35).

Hastaların %70'i (n=56) tanı anında senkron oligometastaz özelliğine sahipti. Geri kalan hastalar (n=24) anatomik akciğer rezeksiyonu sonrası ilk altı ay içerisinde metastazı gelişen hastalardı.

Hastaların %40'ı (n=32) neoadjuvan tedavi almamıştı, %45'i (n=36) neoadjuvan kemoterapi, %12,5'i (n=10) neoadjuvan kemoradyoterapi almıştı. Bir hasta neoadjuvan kemoterapi ve immünoterapi, bir hasta da neoadjuvan kemoterapi ve karaciğer metastazına yönelik akciğer cerrahisi öncesi radyofrekans ablasyon (RF) tedavisi almıştı. Neoadjuvan tedavi alanlardan %54,1'i (n=26) downstaging oldu ve neoadjuvan tedavi alırken kaybedilen hasta olmadı.

Tanı anında beyin metastazı olan 24 hastadan, %70,8'i (n=17) neoadjuvan tedavi aldı. Bu hastaların %64,7'si (n=11) kranial metastazektomi ve kraniale RT

aldıktan sonra akciğer rezeksiyonu oldu, %23,5'i (n=4) kranial RT aldıktan sonra akciğer rezeksiyonu oldu ve %5,8'i (n=1) kranial metastazektomi sonrası akciğer rezeksiyonu oldu. 1 hastada hipofiz bezinde metastaz mevcuttu, hasta cerrahi kabul etmediği için metastazına yönelik sadece KT almıştı. Tanı anında beyin metastazı olanlardan %29,2'si (n=7) neoadjuvan tedavisizdi, bu hastaların %57,1'i (n=4) beyin metastazına yönelik cerrahi olup RT aldıktan sonra akciğer rezeksiyonu oldu, 1 hasta yalnızca metastaz cerrahisi olduktan sonra akciğer rezeksiyonu oldu. Tüm hastalar akciğer rezeksiyonu sonrası adjuvan KT aldı. İki hastanın adjuvan tedavi bilgilerinin detayına ulaşılamadı. Akciğer rezeksiyonu olduktan sonra ilk 6 ay içerisinde beyin metastazı gelişen 9 hasta vardı, bu hastalardan %33,3'ü (n=3) yalnızca kranial RT, %33,3'ü (n=3) kranial metastazektomi ve ardından kranial RT, %22,2'si (n=2) kranial RT ve KT aldı. Bir hastanın lokal ablatif tedavisinin ne olduğu bilgisine ulaşılamadı. Beyin metastazlı hastaların 8'inde birden fazla kranial metastaz varken, 24'ünde tek kranial metastaz mevcuttu. Mediastinal lenf nodu metastazına göre de N0 olan 22 hasta, N1 olan 4 hasta ve N2 olan 7 hasta mevcuttu.

Tanı anında karşı akciğerde metastazı veya lokal plevral metastazı olan 15 hastadan, %40'ı (n=6) neoadjuvan KT aldı, bu hastaların %50'si (n=3) akciğer rezeksiyonu ve oligometastaza yönelik cerrahi oldu, %50'si (n=3) akciğer rezeksiyonu oldu ve oligometastaza yönelik RT aldı. On beş hastanın %40'ı (n=6) neoadjuvan tedavi almadı; tamamı akciğer rezeksiyonu ve oligometastazına yönelik cerrahi oldu. Neoadjuvan tedavisi olmayan tüm hastalara adjuvan KT uygulandı. Üç hastanın oligometastazına yönelik lokal ablatif tedavisi tam değildi. Akciğer rezeksiyonu sonrası ilk 6 ay içerisinde akciğer metastazı gelişen 5 hasta vardı, bu hastalardan %40'ına (n=2) akciğerdeki nüks/metastaz için metastazektomi ve ardından KT tedavisi, %40'ına (n=2) metastazektomi ve çıkarılamayan nodüllere yönelik RT ve ardından KT tedavisi uygulandı. Bir hastanın detaylı verilerine ulaşılamadı. Hastaların 11'i adenokarsinom patolojik alt tipine sahipken, 7'si skuamöz hücreli karsinom alt tipindeydi. Akciğerdeki metastazı tek nodülden oluşan 13 hasta varken birden fazla nodülü olan 6 hasta vardı. Mediastinal lenf nodu metastazı olan (N1-2) 5 hasta mevcutken, lenf nodu metastazı olmayan (N0) 15 hasta vardı.

Tanı anında sürrenal metastazı olan 6 hasta vardı ve bu hastalardan %83,3'ü (n=5) neoadjuvan KT aldı (Bir hastaya kemoterapiye ilave olarak immünoterapi verilmişti.) Bu hastarın %40'ına (n=2) akciğer rezeksiyonu ile aynı seansta, %60'ına (n=3) akciğer rezeksiyonu sonrasında sürrenalektomi yapıldı. Evresi T1bN0 gelen hasta dışında neoadjuvan tedavi sonrası akciğer rezeksiyonu ve sürrenalektomi olan hastaların tamamı tümör büyüklüğü sebebiyle adjuvan KT aldı. Neoadjuvan tedavi almayan tanı anında sürrenal metastazı olan (n=1) hasta aynı seansta akciğer rezeksiyonu ve sürrenalektomi yapıldı, ardından adjuvan KT tedavisi aldı. Akciğer rezeksiyonu sonrası ilk 6 ay içerisinde sürrenal metastazı gelişen 2 hasta vardı, hastaların biri metastaza yönelik KT ve immünoterapi alırken, biri cerrahi sonrası KT ile tedavisine devam etti.

Tanı anında karaciğer metastazı olan 2 hasta mevcuttu, her ikisi de neoadjuvan KT aldı. Hastalardan biri akciğer rezeksiyonu öncesi karaciğere yönelik RF alırken, hastalardan diğeri akciğer rezeksiyonu sonrası karaciğere yönelik RF tedavisi aldı. Her ikisi de adjuvan KT ile tedavisine devam etti.

Sürrenal ve karaciğer metastazlı hastalar, batında metastazı olan hastalar şeklinde bir grup olarak değerlendirildiğinde mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan (N0) 7 hasta varken, lenf nodu pozitifliği olan (N1-2) 3 hasta vardı.

Tanı anında kemik metastazı olan 7 hasta mevcuttu, %42,8'i (n=3) neoadjuvan KT veya KRT aldı, bu hastalar kemik metastazlarına tam yanıt gelişmesi sebebiyle yalnızca akciğer rezeksiyonu oldu. Bir hastaya neoadjuvan KT verildi ve metastazına yönelik RT aldı, ardından akciğer rezeksiyonu uygulandı. Neoadjuvan tedavi almayan hastalardan (n=3), 1 hasta aynı seansta akciğer rezeksiyonu ve metastatik kot rezeksiyonu oldu, ardından adjuvan KT aldı. Diğeri 2 hasta akciğer rezeksiyonu sonrası adjuvan tedavi olarak KT veya KRT aldı. Akciğer rezeksiyonu sonrası ilk 6 ay içerisinde kemik metastazı gelişen 3 hasta vardı, bu hastalardan 1'i RT alırken, diğeri 2 hastaya oligocerrahi uygulandı.

Tanı anında multipl metastazı bulunan 3 hasta vardı, bu hastalardan sürrenal ve beyin metastazı olan kranial RT'si bulunan göğüs duvarı invazyonu sebebiyle T4N0 olan hastaya salvage pnömonektomi uygulandı. Bu hasta, postoperatif dirençli nöbet geçirme sebebiyle serinin mortalite gelişen tek

hastasıydı. Akciğer rezeksiyonu sonrası ilk 6 ay içerisinde multipl organ metastazı ile gelen 4 hasta mevcuttu.

Anatomik akciğer rezeksiyonu için hastaların %12,5'ine (n=10) segmentektomi , %76,2'sine (n=61) lobektomi, %11,2'sine (n=9) pnömonektomi uygulandı. Ek rezeksiyon uygulanan 25 (%31,2) hasta mevcuttu. Bu hastalardan %28'ine (n=7) göğüs duvarı rezeksiyonu, %12'sine (n=3) arterioplasti, %12'sine (n=3) aynı seansta bilateral işlem uygulanmıştı.

Rezeksiyonların %63,7'si (n=51) torakotomi ile %36,3'ü (n=29) VATS ile uygulandı.

Postoperatif hastaların %36,2'sine (n=29) morbidite eşlik etti ve en sık görülen komplikasyon %20 (n=16) ile uzamış hava kaçağıydı. Yalnızca 1 hastada postoperatif mortalite ile karşılaşıldı.

Hastaların ortalama hastanede kalış süresi $7\pm 3,34$ gündü, en kısa yatış süresi 2 gün ve en uzun yatış süresi 25 gündü. Hastaların ortalama dren çekilme zamanı 7 gündü.

Hücre alt tipleri incelendiğinde hastaların %60'ı (n=48) adenokarsinom, %30'u (n=24) skuamöz hücreli karsinom, %10'u (n=8) diğer alt tiplere (adenoskuamöz hücreli, büyük hücreli nöroendokrin tümör) aitti.

Patolojik evrelemede hastaların %30'u T1 (T1a n=10, T1b n=8, T1c n=6) , %31,25'i T2 (T2a n=14, T2b n=11) , %37,5'i T3 (n=19) ve T4 (n=11)'tü, 1 hasta patolojik tam yanıt olarak gelmişti. Sağkalım analizi sırasında tam yanıt olan hasta T1 grubu içerisinde dahil edildi.

Hastaların %68,75'i (n=55) N0, %12,5'i (n=10) N1, %18,75'i (n=15) N2'idi.

Hastaların %25'i (n=20) M1a, %52,5'i (n=42) M1b, %22,5'i (n=18) M1c'idi.

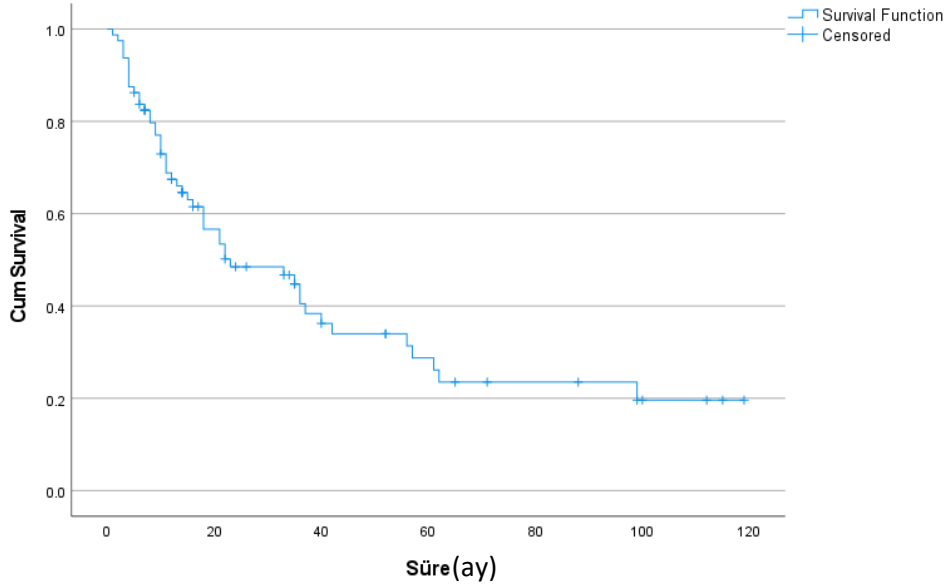
N0-1 olan hastalar (n=65) T faktörüne göre gruplandırıldığında, T1 (n=22), T2 (n=20), T3-4 (n=23) arasında dengeli bir dağılım söz konusuydu.

Postoperatif hastaların %62,5'i (n=50) adjuvan tedavi aldı, %26,2'si (n=21) tedavisiz takip altına alındı, 8 hastanın postoperatif takip sürecine ulaşamadı ve 1 hasta mortalite sebebiyle tedavisini alamadı.

Akciğer rezeksiyonu ve oligometastaz için lokal ablatif tedavi uygulanması sonrası %32,5 (n=26) hastada tekrar metastaz gelişti, bu hastalardan %73'ü (n=19) uzak metastaza, %15,3'ü (n=4) lokal nüks/metastaza sahipti. İki hastanın hem lokal

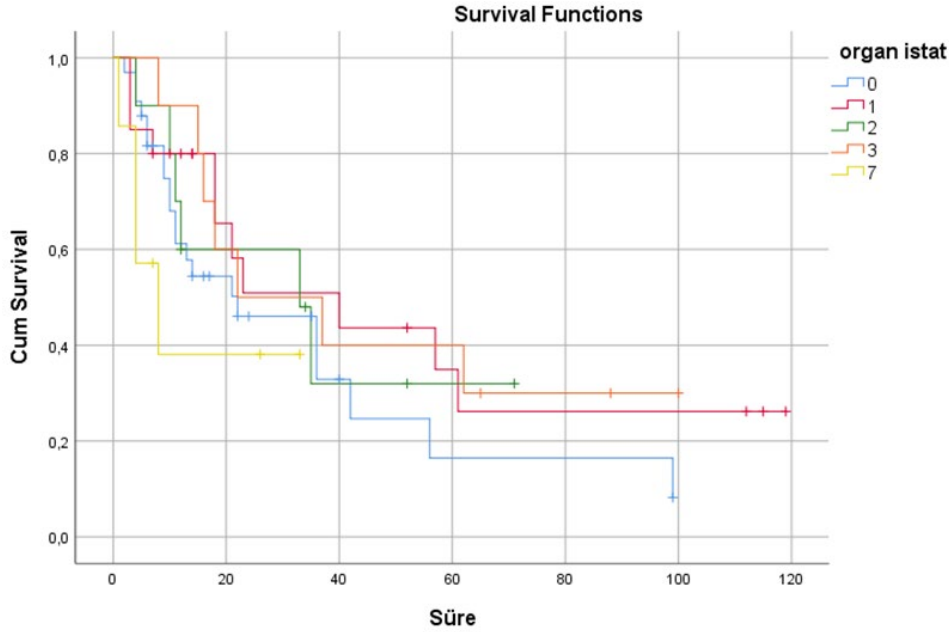
hem uzak metastazı vardı ve 1 hastanın detaylı verilerine ulaşılamadı. Akciğer rezeksiyonu ve oligometastaz için lokal ablatif tedavi uygulanması sonrası metastaz veya nüksü olmayan 34 (%42,5) hasta mevcuttu.

Tüm hastaların medyan takip süresi 16 (min-maks:1-119) ay; ortalama sağkalım süresi ise $23\pm 8,6$ aydı, tüm hastaların genel sağkalım grafiği Şekil-3'te verilmiştir. Bir, iki ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %67,5, %48,5 ve %28,7 olarak bulundu. Altmış yaş ve daha küçük hastalarda ortalama sağkalım süresi $35\pm 8,3$ ay iken, altmış yaşın üzerinde $21\pm 4,1$ aydı ($p=0,381$).



Şekil-3: Tüm hastaların genel sağkalım grafiği

Oligometastaz organına göre gruplar, beyin metastazı, akciğer veya lokal plevra metastazı, sürrenal veya karaciğer metastazı, kemik metastazı ve multipl organ metastazı olarak 5 gruba ayrıldığında, en iyi medyan sağkalım $40\pm 16,9$ ay ile akciğer metastazlı hastalardayken, en kötü medyan sağkalım $8\pm 4,1$ ay ile multipl organ metastazlı hastalardaydı ($p=0,467$), metastaz organlarına göre genel sağkalım grafiği Şekil-4'te verilmiştir.



Şekil-4: Metastaz organlarına göre hastaların genel sağkalım grafiği

(0: beyin, 1: akciğer veya lokal plevra, 2: sürrenal veya karaciğer, 3:kemik, 7: multipl organ metastazı olarak numaralandırılmıştır)

Yalnızca beyin metastazı olan 33 hasta mevcuttu. Hastaların medyan Kaplan-Meier sağkalım süresi $22 \pm 8,6$ (standart hata, %95 güven aralığı) aydı; 1 yıllık, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %61,2 , %46,0 ve %16,4 olarak bulundu. Bu hastalardan 24'ü tanı anında, 9'u akciğer rezeksiyonu sonrası ilk 6 ay içerisinde beyin metastazı ile karşımıza gelmişti. Hastaların sağkalımları oligometastaz süresine göre karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,845$). Hastaların 8'inde birden fazla kraniyal metastaz varken, 24'ünde tek kraniyal metastaz mevcuttu, sağkalımsal olarak beyindeki metastaz sayısı anlamlı fark içermiyordu ($p=0,113$). Beyin metastazlı hastalardan metastazın tedavisine yönelik yalnızca RT alanların ($n=8$) ortanca sağkalımları $14 \pm 3,7$ ay ve kraniyal metastaz cerrahisi sonrası kraniyal RT alan hastaların ($n=19$) sağkalımları $21 \pm 7,7$ ay bulundu. Aralarında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=343$). Beyin metastazlı hastaların mediastinal lenf nodu metastazına göre de sağkalımları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,845$).

Akciğer veya lokal plevral metastazlı 20 hastanın ortanca sağkalım süresi $40 \pm 16,9$ aydı; 1,2 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %80, %50,9 ve %34,9 olarak bulunmuştu. Akciğerde tek metastaza sahip 13 hasta varken birden fazla akciğer metastazı olan 6 hasta vardı, bu hastaların sağkalımları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,586$). Metastazı için cerrahi olan hasta sayısı 13 (%65) iken, 6 hasta yalnızca sistemik tedavi almıştır, sırasıyla ortanca sağkalımları 61 ± 0 ay ve 21 ± 18 ay olarak bulunmuştur ($p=0,046$). Akciğer veya lokal plevra metastazı için cerrahi uyguladığımız hasta sayımız daha fazlaydı ve sağkalımsal olarak anlamlı fark içeriyordu. Mediastinal lenf nodu metastazı olan (N1-2) 5 hasta mevcutken, lenf nodu metastazı olmayan (N0) 15 hasta vardı, bu hastaların ortanca sağkalımları arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,008$).

Serimizde batın organ metastazı (sürrenal veya karaciğer) olan 10 hasta mevcuttu. Hastaların ortalama sağkalım süresi $33 \pm 13,4$ aydı; 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %60 ve %32 olarak bulundu. Batın metastazı olan hastalarımızda lenf nodu pozitifliği (N2) görülen hastalarla mediasten lenf nodu negatif hastaların ortanca sağkalımları sırasıyla $10 \pm 4,8$ ve 35 aydı, batın metastazlı hastaların mediasten lenf nodu pozitifliğine göre sağkalımları arasında anlamlı fark bulunuyordu ($p < 0,01$).

Serimizde kemik metastazına sahip 10 hasta vardı, hastaların ortanca sağkalımları 22 ± 15 ay olarak bulundu; 1,2 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %90, %50 ve %30 idi.

Multipl organ metastazı olan hastalar en kötü ortanca sağkalıma sahipti, ortanca sağkalım $8 \pm 4,1$ ay olarak bulundu, 1 yıllık sağkalımları %38,1'idi, 2 yıllık sağkalımları %0'dı.

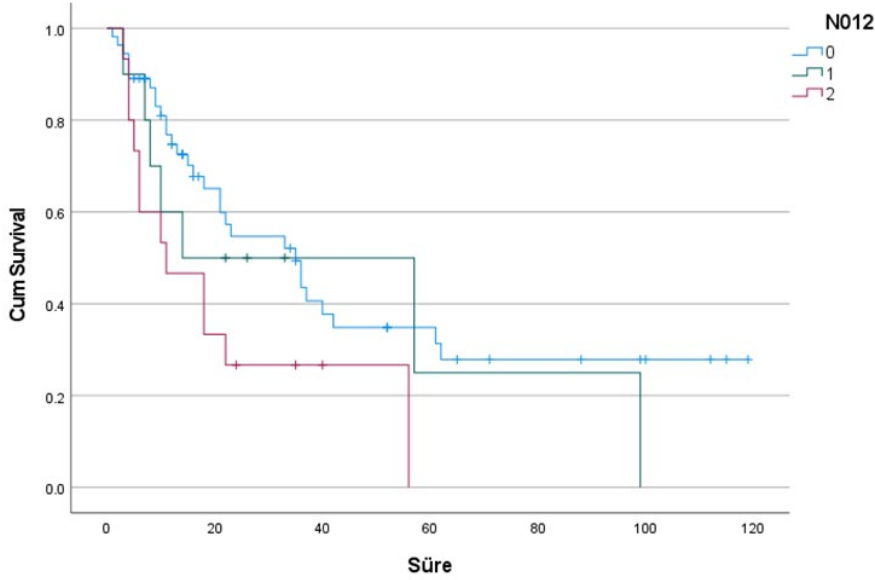
Hastalar rezeksiyon tipine göre karşılaştırıldığında segmentektomi grubunda medyan sağkalım $16 \pm 7,1$ ay, lobektomi grubunda $33 \pm 7,2$ ay ve pnömonektomi grubunda $14 \pm 7,4$ ay ile en düşük bulundu. Gruplar kendi içerisinde Log-Rank testiyle analiz edildiğinde aralarında anlamlı fark bulunmuyordu ($p=0,344$).

Akciğer rezeksiyonu sonrası komplikasyon gelişen hastaların ortalama sağkalımları $37 \pm 16,9$ ay iken, komplikasyon gelişmemiş olan hastaların sağkalımları $16 \pm 3,4$ ay idi ($p=0,037$).

Hücre alt tipleri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve diğer alt tiplere (adenoskuamöz hücreli ve büyük hücreli nöroendokrin tümör) sahip olanlar diye ayrıldı. En iyi ortalama sağkalımın $35 \pm 12,5$ ay ile adenokarsinom hücre alt tipine ait hastalarda olduğu görüldü, skuamöz hücreli karsinoma sahip hastaların ise ortalama sağkalım süresi $23 \pm 9,4$ ay olarak hesaplandı ($p=0,570$).

T faktörüne göre hastaların ortalama sağkalımları T0 ve T1 olan hastalarda $42 \pm 23,9$ ay ile en iyiydi, T2 olan hastalarda $33 \pm 10,9$ ay ve T3-4 olan hastalarda $18 \pm 5,1$ ay olarak bulundu ($p=0,112$).

N faktörüne göre en iyi ortalama sağkalım N0 olan hastalarda ve $35 \pm 7,8$ aydı, N1 grubunda $14 \pm 21,2$ ay, N2 grubunda ise $11 \pm 5,7$ aydı ($p=0,075$), N faktörüne göre sağkalım grafiği Şekil-5'te verilmiştir. N0 ve N2 olan hasta grubunun ortalama sağkalımları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olduğu izlendi ($p=0,032$).

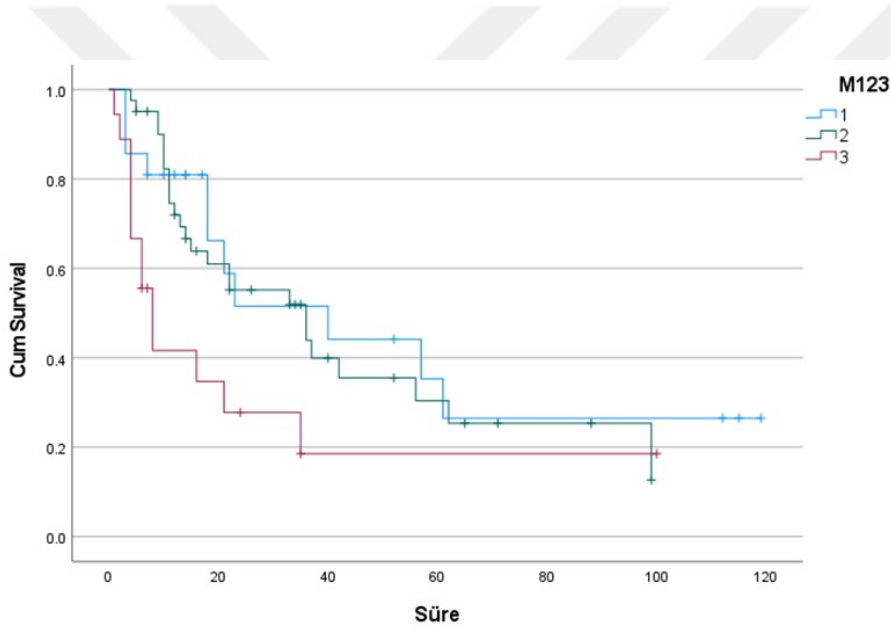


Şekil-5: N faktörüne göre sağkalım grafiği

N0-1 olan hastalar, T faktörüne göre T1, T2 ve T3-4 şeklinde 3 gruba ayrıldığında ortalama sağkalımları sırasıyla $61 \pm 21,5$, $33 \pm 10,5$, $18 \pm 5,1$ ay olarak bulundu ($p=0,06$). Yalnızca T faktörüne göre değerlendirdiğimizde hastaların

sağkalımları arasında anlamlı fark yokken, N0-1 olan hastaların T faktörüne göre aralarında sağkalımsal sınırdan anlamlılık mevcuttu ve T1 ile T3-4 arasında sağkalımsal anlamlı fark vardı (p=0,01)

M faktörüne göre ortanca sağkalımlar arasında anlamlı farklılık mevcuttu. M1a grubunda ortanca sağkalım $40 \pm 16,8$ ay ile en iyiydi, M1b grubunda $36 \pm 10,8$ ay ve M1c grubunda $8 \pm 1,7$ aydı (p=0,024), M faktörüne göre sağkalım grafiği Şekil-6'da verilmiştir. M1a ve M1c grubu karşılaştırıldığında ortanca sağkalımda sınırdan anlamlılık tespit edilirken (p=0,056), M1b ve M1c gruplarının ortanca sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,013).



Şekil-6: M faktörüne göre sağkalım grafiği

(1: M1a, 2: M1b, 3: M1c olarak numaralandırılmıştır)

Hastaların tüm bu değişkenlere göre genel sağkalım süreleri için yapılan Kaplan-Meier ve log-rank analizi sonuçları Tablo-7 ve Tablo-8'de paylaşılmıştır.

Tablo-7 : Genel sağkalım süresi için Kaplan-Meier ve log-rank analizi sonuçları

Değişkenler		sağkalım süresi (ay)	Standart hata	%95 güven aralığı	P değeri
Cinsiyet [#]	Kadın	57	36,62	0,00-128,79	0,242
	Erkek	22	7,77	6,75-37,24	
Ek hastalık [#]	Yok	21	9,38	2,60-39,39	0,863
	Var	23	10,40	2,60-43,39	
Oligometastaz organı [#]	Beyin	22	8,68	4,98-39,01	0,467
	Akciğer-plevra	40	16,93	6,81-73,19	
	Sürrenal-karaciğer	33	13,46	6,60-59,39	
	Kemik	22	15,02	0,00-51,44	
	Diğer	8	4,18	0,00-16,20	
Metastaz sayısı [#]	Tek organda tek metastaz	36	8,45	19,43-52,56	0,197
	Tek organda multipl metastaz	21	10,19	1,01-40,98	
	Multipl organda multipl metastaz	4	2,85	0,00-9,60	
Akciğerdeki kitlenin Suv-max değeri [#]	<14	40	15,59	9,42-70,57	0,375
	>14	18	4,79	8,59-27,40	
Oligometastaz süresi	Tanı anında	33	7,62	18,04-47,95	0,903
	İlk 6 ay içinde	18	5,79	6,64-29,35	
Neoadjuvan tedavi [#]	Yok	18	3,62	10,90-25,09	0,211
	Var	33	11,45	10,55-55,44	
Neoadjuvan tedavi çeşidi [#]	Yok	18	3,62	10,90-25,09	0,282
	KT	40	10,71	19,00-60,99	
	KT+RT	15	5,01	5,18-24,81	
Rezeksiyon tipi [#]	Segmentektomi	16	7,10	2,07-29,92	0,344
	Lobektomi	33	7,26	18,77-47,22	
	Pnöminektomi	14	7,45	0,00-28,60	
Ek rezeksiyon uygulanması [#]	Yok	22	8,13	6,06-37,93	0,574
	Var	23	11,06	1,32-44,67	
Cerrahi yöntem*	Torakotomi	39,60	5,83	28,17-51,03	0,168
	VATS	70,68	11,10	48,92-92,44	
Komplikasyon mevcudiyeti [#]	Yok	16	3,44	9,25-22,74	0,03
	Var	37	16,97	3,73-70,26	
Patolojik hücre alt tipi [#]	Adenokarsinom	35	12,54	10,41-59,58	0,854
	Skuamöz hücreli karsinom	23	9,40	4,57-41,42	
	Diğer	21	7,45	6,39-35,60	
Adjuvan tedavi [#]	Yok	15	8,51	0,00-31,68	0,53
	Var	35	8,38	18,57-51,42	
Nüks/Metastaz varlığı [#]	Yok	61	18,22	25,28-96,71	0,421
	Var	35	9,20	16,95-53,04	
Nüks/metastaz varlığı*	Yok	65,04	10,53	44,39-85,69	0,336
	Lokal nüks	75,12	18,21	39,43-110,82	
	Uzak metastaz	40,77	7,92	25,24-56,29	
	Hem lokal nüks hem uzak metastaz	18,00	3,00	12,12-23,88	

Veriler *Kaplan Meier ortalama sağkalım süresi (standart hata, %95 güven aralığı) veya #Kaplan-Meier medyan sağkalım süresi (standart hata, %95 güven aralığı) şeklinde verilmiştir.

Tablo-8: Genel sağkalım süresi için Kaplan-Meier ve log-rank analizi sonuçları

Risk faktörleri		Sağkalım süresi (ay)	Standart sapma	%95 güven aralığı	P değeri
T faktörüne göre#	T1	42	23,95	0,00-88,95	0,112
	T2	33	10,90	11,62-54,37	
	T3-T4	18	5,12	7,95-28,04	
N faktörüne göre#	N0	35	7,84	19,63-50,36	0,075
	N1	14	21,23	0,00-55,61	
	N2	11	5,79	0,00-22,36	
M faktörüne göre#	M1a	40	16,80	7,05-72,94	0,024
	M1b	36	10,89	14,65-57,34	
	M1c	8	1,76	4,54-11,45	

Veriler *Kaplan Meier ortalama sağkalım süresi (standart hata, %95 güven aralığı) veya #Kaplan-Meier medyan sağkalım süresi (standart hata, %95 güven aralığı) şeklinde verilmiştir.

Tüm hastalardan oligometastazına yönelik lokal ablatif tedavisini almayan, tamamlayamayan veya detaylarına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldığında geriye kalan hastalar için (n=60) nüks veya metastaz gelişiminden bahsedilebilmektedir. Bu hastalardan nüks/metastaz gelişmeyenlerde 5 yıllık sağkalım %50,6 iken, nüks/metastaz gelişen hastalarda 5 yıllık sağkalım %25,9 olarak hesaplanmıştır (p=0,421) ve tüm hastaların hastalıksız sağkalım süresi medyan 19±9,2 ay olarak bulunmuştur.

Tüm bu değişkenlere göre komplikasyon gelişme riski Chi-Square testinde analiz edildiğinde; hastaların komorbidite durumu, neoadjuvan tedavi alması, rezeksiyon tipi ve ek rezeksiyon durumu, rezeksiyon yöntemi (VATS veya torakotomi), TNM evresi komplikasyon gelişmesi açısından anlamlı fark yaratmıyordu (p>0,05).

Oligometastazın mevcut olduğu organa göre komplikasyon gelişim oranlarında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,053$), Chi-Square analizi sonuçları Tablo-9'da paylaşılmıştır.

Tablo-9 : Oligometastaz organına göre Chi-Square analizi sonuçları

Oligometastaz organı	Komplikasyon varlığı	
	Yok	Var
Beyin	19 (%37,3)	14 (%48,3)
Akciğer veya plevra	11 (%21,6)	9 (%31)
Sürrenal veya karaciğer	9 (%17,6)	1 (%3,4)
Kemik	5 (%9,8)	5 (%17,2)
Multipl organ	7 (13,7)	0 (%0)

$p=0,054$

TARTIŞMA

TNM evreleme sisteminde evre IV akciğer kanseri, kanserin T veya N durumuna bakılmaksızın, uzak metastaz varlığını belirtmektedir (83). IASLC tarafından yapılan sağkalım analizine göre evre IV için 5 yıllık sağkalım %6 (median=8.8 ay) düzeyindedir (84). Sekizinci evreleme verilerine göre ise evre 4A için 5 yıllık sağkalım %10 (median=11.5 ay) iken bu oran evre 4B için %0'dır (median=6 ay) (37). Son dekadlara kadar, metastatik akciğer kanseri hastaları kötü prognoza sahip olması, düşük median yaşam süresi, 5 yıllık sağkalımının yalnızca %4-6 olarak bildirilmesi sebebiyle küratif tedavi adayı değildiler. İlk kez 1975 yılında, Martini ve Melamed tarafından senkron akciğer metastazına sahip 50 hastalık serinin sunulması ve elde edilen makul sonuçlarıyla bu özel grup için cerrahinin düşünülebileceği gündeme gelmiştir (53). Ardından 1995 yılında Hellman ve Weichselbaum tarafından ilk kez "oligometastaz" terimi kullanılmış, oligometastatik hastalıkların özel bir alt grup olduğunun açıklanması ve bu grupta lokal tedavinin küratif olabileceğinin gösterilmesiyle ileri evre hastalıkta lokal agresif tedaviye yönelme olmuştur (53). Akciğer rezeksiyonu uygulanan ve metastaza yönelik lokal ablativ tedavi yapılan hastalarımızda sağkalım süresi $23 \pm 8,6$ aydı. Bir, iki ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %67,5, %48,5 ve %28,7 olarak bulundu.

Oligometastaz sınırlı organ tutulumu ve düşük metastatik yükü olan soliter metastazı ifade eder (53,58,84). Oligometastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgu insidansı %7 ile %25 arasında bildirilse de prospektif çalışma sayısındaki kısıtlılık, metastaz olan organ sayısı ve metastaz miktarı ile ilgili fikir birliğinin olmaması gerçek prevalansın tam olarak bilinmesini engellemektedir (84). NCCN tedavi kılavuzları, oligometastazı LAT'nin dikkate alınabileceği üç organda toplam beş metastaz ile sınırlama içerdiğini belirtmektedir (55). Oligometastatik hastalık durumunu tanımlamak için gerekli olan evreleme çalışması konusunda genel anlaşmaya varılmıştır. EORTC konsensüsü, ESMO, NCCN tedavi kılavuzlarında evreleme sırasında zorunlu olarak 18F-FDG PET/BT ve beyin görüntülemesi bulunmasının şart olduğu belirtilmiştir; bunun için MRG tercih edilen yöntemdir. Mediastinal evreleme için, klinik olarak PET/BT ile çıkarım yapılmalı ve doğrulama tedavi kararını etkileyecekse, endobronşiyal/endoskopik ultrasonografi

(EBUS/EUS) veya mediastinoskopi ile patolojik doğrulama yapılmalıdır. Kılavuzlar N2 durumunun ve diğer organlardaki çoklu uzak metastazlarının kesin olarak dışlanmasını önermektedir (57). Biz de çalışmamıza en fazla 3 organda, toplam 5 metastaza kadar olan oligometastatik hastaları dahil ettik ve önerilen evreleme yöntemlerini uyguladık.

Oligometastatik hasta için öncelikli tedavinin hangisi olacağı henüz netleşmemiştir. NCCN güncel kılavuzunda diğer ekstrapulmoner metastazlar hakkında tedavi önerisi bulunmamasına rağmen, beyin ve adrenal bezde oligometastatik hastalığı olan evre IV KHDAK için agresif lokal tedavi önerilmiştir (85). Primer tümörün R0 rezeksiyonu gerçekleştirilebilir olmalı ve oligometastatik hastalık bölgeleri, cerrahi veya stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) gibi ablatif bir yöntemle dinamik tam lokal kontrole yanıt vermelidir. Sistemik kemoterapinin nasıl ve ne zaman başlatılacağı konusunda fikir birliği yoktur.

Bizim çalışmamızda, konsensüs ve tedavi kılavuzlarına uygun olacak şekilde seçilmiş 7 kadın, 73 erkek hastadan oluşan evre 4 oligometastatik KHDAK serisi sunuldu. Hastaların tamamına primerine yönelik anatomik akciğer rezeksiyonu uygulandı, senkron oligometastazi için LAT aldı. Hastaların yaşları 39 ile 83 arasında değişmekte olup ortalama yaş $60,21 \pm 8,18$ yıldır. Tüm hastaların yarısı (n=40) 60 yaş ve altında, yarısı 60 yaşın üzerindedir. Hastaların takip süresi 1 ile 119 ay arasında değişmekte olup medyan takip süresi 16 (min-maks:1-119) ay; ortanca sağkalım süresi ise $23 \pm 8,6$ aydır. Bir, iki ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %67,5, %48,5 ve %28,7 olarak bulundu. Altmış yaş ve daha küçük hastalarda ortanca sağkalım süresi $35 \pm 8,3$ ay iken, altmış yaşın üzerinde $21 \pm 4,1$ aydır. Primeri için akciğer rezeksiyonu olmuş ve oligometastazına yönelik LAT almış olan hastaların hastaliksız sağkalımları incelendiğinde $19 \pm 9,2$ ay olduğu görüldü.

Bu konudaki ilk tek kollu prospektif çalışma olan De Ruyscher ve ark'nın senkron oligometastatik KHDAK'li 40 olguluk faz II çalışmasında, medyan sağkalım 13.5 ay; 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla, %56.4, %23.3 ve %17.5 olarak hesaplanmıştır (86). Ancak bu çalışmada hastaların primer tümör için yalnızca KT veya KRT aldığı, akciğer rezeksiyonu olmadığı unutulmamalıdır. Dokuz hasta metastazi için cerrahi olmuş, geri kalan hastaların tamamı LAT almıştır. Çalışmanın

uzun süreli sonuçları 2019 yılında sunulmuş ve hasta grubunda 5 yıllık sağkalımın %8 olduğu hayalkırıklığı ile bildirilmiştir (87).

2016 yılında Gomez ve ark. tek başına sistemik tedavi alan hastalarla sistemik tedaviyle birlikte LAT alan hastaları ilk prospektif, çift kollu, randomize faz II çalışmada karşılaştırdılar (88). Hastaların medyan takip süresi 12,39 aydı, çalışmada tüm hastalık bölgeleri için LAT'nin progresyonsuz sağkalımı (PFS) 11,9 ay iken sistemik tedavi kolunda 3,9 ay olarak bildirilmiştir. Gomez ve ark. 2019 yılında, 38,8 aylık daha uzun bir medyan takip süresine sahip sonraki raporu yayınladılar (89). LAT'ye giren hastalarda 14,2 aylık bir PFS gözlemlenildi, yalnızca sistemik tedavi gören hastalarda ise bu süre 4,4 ay oldu. Ek olarak, LAT grubundaki genel sağkalım, yalnızca sistemik tedavi gören hastalarda 9,4 aya kıyasla 37,6 ay oldu. Bu çalışma, oligometastatik KHDAK'nin yönetimi için LAT'nin faydasının değerlendirilmesi için çığır açan çalışmayı temsil etmektedir (89). Ancak bizim çalışmamızda da olduğu gibi hasta sayısında kısıtlılık ve tümör heterojenitesi mevcuttu.

Ayrı bir raporda, Li ve ark. senkron oligometastatik KHDAK'li hastalarda meta-analiz gerçekleştirdiler (93). Amaçları, 'agresif torasik terapi (ATT)' ile tedavi edilen hastaları yalnızca sistemik tedavi ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırmaktı. ATT, cerrahi, radyoterapi veya her iki modalitenin bir kombinasyonu olarak tanımlandı (93). Bizim çalışmamızdaki lokal ablatif tedavi ile ATT'nin eşdeğer olduğu görüldü. Bu meta-analiz, rapor başına 33-213 hasta olmak üzere toplam 668 hastayı bildiren yedi gözlemsel kohort çalışmasını içeriyordu. Senkron oligometastatik KHDAK'li hastaları özel olarak değerlendirdiler ve metakron lezyonları hariç tuttular. ATT'nin, ATT grubunda sırasıyla %74,9, %52,1, %23,0 ve %12,6'lık bir, iki, üç ve dört yıllık sağ kalımlara dayalı olarak daha uzun sağ kalımla ilişkili olduğunu bildirdiler. Sadece sistemik tedavi gören hastalarda ise sırasıyla %32,3, %13,7, %3,7 ve %2,0 idi. Tüm kohort arasında 277 hasta (%34) ATT ile tedavi edildi. Bu sayılar toplu olarak ATT'nin ölüm riskinde %52'lik bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (93).

Gomez ve ark., Li ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda sistemik tedavi ve LAT karşılaştırılmış, LAT'nin üstünlüğü gösterilmiştir (89,93). Bizim çalışmamızdaki tüm hastalara LAT uygulanmıştır. Literatürdeki çalışmalar oligometastatik hastalık

için sistemik tedaviye ek olarak LAT'yi savunuyor; ancak, hangi lokal modalitenin daha üstün olduğunu açıklamıyordu (88,91,93). Tedavi yardımcıları olarak cerrahi ve radyoterapi arasındaki ayrımı net bir şekilde tanımlamak, ek randomize çalışmalar gerektirecektir.

Beyin, yeni tanı almış evre 4 KHDAK'li hastalarda en sık ekstratorasik metastaz bölgesidir. Çalışmamızda yalnızca beyin metastazı olan 33 hasta mevcuttu. Hastaların medyan sağkalım süresi $22 \pm 8,6$ (standart hata, %95 güven aralığı) aydı; 1 yıllık, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %61,2 , %46,0 ve %16,4 olarak bulundu. Bu hastalardan 24'ü tanı anında, 9'u akciğer rezeksiyonu sonrası ilk 6 ay içerisinde beyin metastazı ile karşımıza gelmişti. Hastaların sağkalımları oligometastaz süresine göre karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,845$). Hastaların 8'inde birden fazla kraniyal metastaz varken, 24'ünde tek kraniyal metastaz mevcuttu, sağkalımsal olarak beyindeki metastaz sayısı anlamlı fark içermiyordu ($p=0,113$). Beyin metastazlı hastalardan metastaza yönelik yalnızca RT alanların ortanca sağkalımları $14 \pm 3,7$ ay ve kraniyal metastaz cerrahisi sonrası kraniyal RT alan hastaların sağkalımları $21 \pm 7,7$ ay bulundu. Aralarında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=343$). Beyin metastazlı hastaların mediastinal lenf nodu metastazına göre de (N0 olan 22 hasta, N1 olan 4 hasta ve N2 olan 7 hasta) sağkalımları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,845$).

İzole beyin metastazları ile ilgili önceki retrospektif çalışmalara göre, primer tümörler çıkarıldığında ve senkron metastaz cerrahi veya stereotaktik radyasyonla tedavi edildiğinde 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla yaklaşık %30 ve %10-20 idi (92-94). Beyne tek metastazı ve sınırlı sistemik hastalığı olan hastalar için, Vecht ve ark. tarafından yapılan randomize bir çalışma, tüm beyin radyoterapisi (WBRT) ile 7 ay ve cerrahi rezeksiyonla kombine WBRT ile 12 ay ortalama sağ kalımı gösterdi (95). Patchell ve ark. randomize kontrollü bir çalışmada, postoperatif WBRT ile eksizyonun tek başına eksizyondan daha üstün olduğunu göstererek bu bulguları genişlettiler (96). İzole beyin metastazı için, ameliyat ve radyasyon hem bağımsız seçenekler hem de kombine tedavi olarak düşünülmelidir. Bu nedenle, torasik tümör kurulu katılımcıları gibi multidisipliner ekipler için, oligometastatik NSCLC akciğer kanseri olan beyin hastaları için en iyi tedavi stratejisini geliştirmek amacıyla hem nöroşirürji meslektaşlarının hem de radyasyon onkologlarının katılımı önerilir.

2001'de yayınlanan Mayo Clinic çalışması, 5 yıllık sağ kalımın N0 hastalığı olan hastalarda N1/N2 hastalığı olan hastalara kıyasla çok daha üstün olduğunu göstermiştir (ortanca sağ kalım 44'e karşı 10 ay). Lenf nodu tutulumu olan hiçbir hasta rezeksiyondan sonra 3 yıldan fazla sağ kalamamıştır (97).

Serimizde batın organ metastazı (sürrenal veya karaciğer) olan 10 hasta mevcuttu. Hastaların ortalama sağkalım süresi $33\pm 13,4$ aydı; 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %60 ve %32 olarak bulundu. Hastaliksız sağkalım süreleri $8\pm 3,4$ aydı. Bu hastalardan 6'sı tanı anında oligometastatik sürrenal metastaza sahipti ve tamamına oligocerrahi uygulandı. Akciğer rezeksiyonu sonrası ilk 6 ay içerisinde sürrenal metastazı gelişen 2 hasta mevcuttu ve biri cerrahi olurken diğer hasta immünoterapi ve sistemik tedavi aldı. Karaciğer metastazına sahip iki hastaya da RF tedavisi uygulandı.

Sürrenal metastaz durumunda tedavi prosedürü tartışmalı olmaya devam etmektedir, birkaç yayında cerrahi rezeksiyonların değerlendirildiği 5 yıllık sağkalım oranı %10-34 aralığında bildirilmiştir (98-101).

KHDAK'li izole senkron adrenal metastazı olan 20'den fazla hastanın bulunduğu bazı çalışmalarda 5 yıllık sağkalım oranları %7 (75), %26 (101) ve %34 gibi farklılıklara sahiptir (98). 2017 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım %59 ve bifokal cerrahide medyan sağkalım 77 ay olarak değerlendirilmiştir (102). Raz ve ark. adrenalectomi yapılmayan vakalarında uzun süreli sağkalan olmadığını bildirmiştir (98).

Metastatik KHDAK'li hastalardan patolojik alt tipi adenokarsinom olan grupta tedavi yönetimi şu anda moleküler biyoloji tarafından (Örneğin epidermal büyüme faktörü reseptörü ve anaplastik lenfoma kinaz mutasyonları) yönlendiriliyor. Hedefli tedaviler artık epidermal büyüme faktörü reseptör mutasyonuna bağlı olarak skuamöz olmayan KHDAK'li hastalar için birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (103). KHDAK'ndeki mutasyonlara dayalı hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesiyle birlikte, bir sonraki TNM sınıflandırması bu mutasyonları hesaba katacaktır. Çalışmamızda, mutasyon verileri çok az hasta için mevcuttu. Ancak tanı anında sürrenal metastaza sahip gruptaki bir hasta preoperatif immünoterapi tedavisi aldı, bir hasta da sürrenal metastazının gelişmesi sonrası immünoterapi tedavisine başladı. İmmünoterapi gerçekten de oligometastatik hastalığın tedavi

stratejisinde gelecekte daha fazla yere sahip olacaktır diye düşünüyoruz. Batın metastazı olan hastalarımızda lenf nodu pozitifliği (N2) görülen 3 hasta mevcutken, mediasten lenf nodu negatif 7 hasta vardı. Bu hastaların ortanca sağkalımları sırasıyla $10\pm 4,8$ ve 35 aydı, batın metastazlı hastaların mediasten lenf nodu pozitifliğine göre sağkalımları arasında anlamlı fark bulunuyordu ($p<0,01$). Bugüne kadar sadece Raz ve arkadaşları 2011'de mediastinal lenf nodu invazyonunun oligometastatik adrenal hastalıkta sağkalımı etkilediğini bulmuştur (98). Onların çalışmasında beş yıllık sağkalım N2 popülasyonunda %0 iken N0 ve N1 için %52'dir ($p=0,008$). Ancak, o özel çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi hasta sayısı sınırlıydı ve sadece 7 hasta N2 idi ve bu da herhangi bir genellemeyi sınırlamaktadır. Mediastinal değerlendirilmenin iyileştirilmesi muhtemelen sağkalımı iyileştirmeye yardımcı olacağı düşünülmektedir. Literatürde karaciğer oligometastazı bulunan KHDAK'li yeterli sayıda hastaya ait çalışma bulunmamaktadır.

Metastatik hastalık ve multipl primer akciğer kanseri ayırımı için çok sayıda kriter tanımlanmıştır. 2010 yılında Pfannschmidt ve Dienemann tarafından özetlenmiş, bu kriterler ACCP rehberinde revize edilmiştir (52,57,104). Her iki tümör ayrı histolojik tipte ise hastanın multipl primer akciğer kanseri olduğu aşikardır. Ancak böyle olguların sıklıkla üçte ikisi aynı histolojik tipte olmaktadır. Aynı histolojik alt tipe sahip metakron tümörlerde ACCP önerisi ilk tümörden sonra oluşan ikinci tümörün 2-4 yıl arasında olmasının metastaz mı ikinci primer mi olduğu konusunda belirsizlik olduğu (gri alan olarak tarifleniyor), ancak sürenin iki yıldan az olması durumunda metastaz olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (57). Bizim çalışmamızdaki intratorasik metastaza sahip oligometastatik hastaların tamamı aynı histolojik alt tip ve 6 aydan kısa metastaz süresine sahip olduğu için senkron oligometastatik olarak kabul edildi. Akciğer veya lokal plevral metastazlı 20 hastanın ortanca sağkalım süresi $40\pm 16,9$ aydı; 1,2 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %80, %50 ve %34 olarak bulunmuştur. IASLC verisinde karşı akciğerde tümör nodülü olan hastaların sağkalımı median 10 ay, 1 yıllık sağkalım oranı %45 ve 5 yıllık sağkalım %3 olarak verilmiştir (83). Ancak hem IASLC hem de California Cancer Registry (CCR) ve Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) verilerinde yer alan böyle toplam 6892 hastanın sadece %5'ine bilateral rezeksiyon uygulanmıştır (57,83,105,106). Bu durum böyle olgularda bilateral cerrahi

rezeksiyon sonrası gerçek sağkalımların ne olduğu konusunda sağlıklı bir bilgiye ulaşmamızı engellemektedir. Her iki tarafa da standart işlem uygulanmamış olması rehberlerin önerilerinin sadece "tavsiye" seviyesinde kalmasına sebep olmaktadır. Bizim serimizde de metastazı için cerrahi olan hasta sayısı 13 (%65) iken, 6 hasta yalnızca sistemik tedavi almıştır, sırasıyla ortanca sağkalımları 61±0 ay ve 21±18 ay olarak bulunmuştur (p=0,046). Akciğer veya lokal plevra metastazı için cerrahi uyguladığımız hasta sayımız daha fazlaydı ve sağkalımsal olarak anlamlı fark içeriyordu. Akciğer oligometastazına sahip KHDAK'li 21 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada lokal cerrahi ve sistemik kemoterapi uygulanan iki grup karşılaştırıldığında median sağ kalımların sırasıyla 37 ve 11,6 ay, 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %18,2 ve %9,1 olduğu görüldü (p < 0,05) (107). Cerrahi uygulanan grupta, tek nodül varlığının ve pN0 olma durumunun daha yüksek sağkalımla sonuçlandığı bildirildi (p<0,05), ancak primer tümörün patolojik alt tipleri arasında anlamlı bir sağkalım süresi farkı yoktu (107). Bizim çalışmamızda tek metastaza sahip 13 hasta varken birden fazla akciğer metastazı olan 6 hasta vardı. Tek metastazı olan hastalarda N2 pozitifliği bulunan hasta yoktu ve N1 pozitifliği (n=3) hastada peribronşial veya 11 numaralı hiler lenf nodu pozitifliği sebebiyleydi; bu sebeple bu hastaların senkron multipl akciğer kanseri olmadığı düşünülürdü. Metastaz sayısına göre değerlendirildiğinde hastaların sağkalımları arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,586). Mediyastinal lenf nodu metastazı olan 5 hasta mevcutken, lenf nodu metastazı olmayan 15 hasta vardı, bu hastaların ortanca sağkalımları arasında anlamlı fark mevcuttu (p=0,008). Histolojik alt tip beklendiği gibi en sık adenokarsinomdu, skuamöz hücreli ve diğer patolojik alt tiplerden sağkalımsal anlamlı farkı yoktu (p=757).

Farklı çalışmalar, kemik metastazının hiçbir durumda oligometastatik bir evre olarak kabul edilemeyeceğini ileri sürmüştür; Tönnies ve ark. 2014'te (108), kemik metastazı olan hastalarda çok düşük bir medyan sağ kalım süresi bildirmiştir (5'e karşı 40 ay), Xu ve ark. (109), cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda 13 aylık bir medyan sağ kalım süresi, yalnızca radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda ise 11,6 aylık süre bildirilmiştir. Diğer çalışmalar (80,110), cerrahi rezeksiyondan sonra daha da kötü sonuçlar bildirmişlerdir. Kemik metastazının cerrahi yaklaşımdan bağımsız olarak (ipsilateral kaburgada olması veya torakotomi

ile kolayca erişilebilir olması durumu dikkate alınsa dahi) uzun vadeli prognozla hiçbir zaman ilişkili olmadığını iddia etmişlerdir. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 18 kayıt veritabanından alınan akciğer kanseri kemik metastazları olan 13.541 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada (111) medyan sağ kalım süresi yaklaşık 4 aydı.

Serimizde kemik metastazı nedeniyle heterojen tedavi uygulanmış 10 hasta vardı. Hastaların sağkalımları 22 ± 15 ay olarak bulundu; 1,2 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %90, %50 ve %30 idi. Literatüre kıyasla yüksek sağkalım oranımızın sebebinin seçilmiş hasta grubu ve seçilmiş tedavi yöntemiyle ilgili olduğunu düşündük. Plönes ve ark. tarafından oligometastatik akciğer kanseri için cerrahi rezeksiyon geçiren 56 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, en kötü medyan OS kemik metastazı olan hastalarda tespit edildi (tüm grupta 4,5 aya kıyasla 14,6 ay) ve çok değişkenli analiz kemik metastazının medyan OS'yi etkileyen tek önemli parametre olduğunu ortaya koydu ($p < 0,001$) (112). Ancak son yıllarda, birkaç çalışma kemik oligometastazlarının metastazektomisinden sonra 3 ve 5 yılda tatmin edici sağkalım oranları bildirdi (113) Congedo ve ark. (114), 2012'de yayınlanan retrospektif çalışmasında birincil tümörün radikal rezeksiyonu ve metastatik lezyonda agresif küratif niyetle tedavi edilen oligometastatik KHDAK'li 53 hastanın kayıtları analiz edilmiş; sırasıyla %73,1 ve %24'lük, genel 1 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki kemik metastazlı 10 hasta da heterojen tedavi seçeneklerine sahipti.

Çalışmamızda anatomik akciğer rezeksiyon şekline göre hastalar incelendiğinde pnömonektomi uygulanmış hastalarda medyan sağkalım süresinin $14 \pm 7,4$ ay ile en kısa, 1,2 ve 5 yıllık sağkalımlarının sırasıyla %55, %44 ve %14 olduğu bulundu. Diğer anatomik cerrahi rezeksiyon (segmentektomi, lobektomi) şekilleriyle sağkalım açısından aralarında anlamlı fark bulunmuyordu ($p=0,344$). Yine tümör büyüklüğüne göre hastalar incelendiğinde medyan sağkalım T0 ve T1 olan hastalarda 42 ay ile en iyiydi, T2 olan hastalarda 33 ay ve T3-4 olan hastalarda 18 ay olarak bulundu; T faktörüne göre sağkalımsal anlamlı fark bulunamadı ($p=0,112$). Ancak N2 pozitif hastalar gözardı edilerek, yalnızca N0-1 hastalar değerlendirmeye alındığında, hastaların medyan sağkalımları T1, T2, T3-4 için sınırdan anlamlılık taşıyordu ($p=0,06$). N0-1 olan grup için T1 ve T3-4

karşılaştırıldığında aralarında sağkalımsal anlamlı fark bulunuyordu ($p=0,015$). Casiraghi ve ark. pT'yi önemli bir prognostik faktör olarak belirlemiş ve tümör yayılımı veya vasküler infiltrasyon nedeniyle pnömonektomi geçiren hastaların, hastaliksız sağkalımı etkilenmese bile ($p=0,63$) minör anatomik rezeksiyonlara kıyasla pnömonektomi için daha kötü sağkalımı olduğunu göstermiştir ($p=0,02$) (115). Yine bir başka çalışmada ise 172 hastadan primerine yönelik cerrahi olan 82 hasta rezeksiyon tiplerine göre sağkalımsal olarak karşılaştırılmış ve Casiraghi'nin çalışmasının aksine cerrahi yöntemler arasında sağ kalım oranında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (116).

Seksen hastalık serimizde N faktörüne göre en iyi medyan sağkalım N0 olan hastalarda ve $35\pm 7,8$ aydı, N1 grubunda $14\pm 21,2$ ay, N2 grubunda ise $11\pm 5,7$ aydı ($p=0,075$). N0 ve N2 olan hasta grubunun sağkalımları karşılaştırıldığında aralarında literatürle uyumlu şekilde anlamlı fark olduğu izlendi ($p=0,032$). N2 pozitif hastalarda 5 yıllık sağkalım %0' idi. Oligometastatik KHDAK nedeniyle tedavi edilen 757 hastanın bireysel hasta veri meta-analizinde, Ashworth ve arkadaşları beş metastaza kadar olan hastalar için bir risk sınıflandırma paradigması geliştirdiler (117). Yazarlar, nodal hastalığı olmayan metakron oligometastazlı hastaların "düşük riskli" grubu oluşturduğunu ve oligometastazlarının ve birincil tümörün LAT'sinden sonra uzun vadeli sağ kalma şansının en yüksek olduğunu (5 yılda %50'ye kadar) öne sürdüler. "Orta riskli" grup, senkron oligometastatik hastalık ve N0 durumu ile tanımlandı. "Yüksek riskli" gruptaki hastalar, senkron oligometastazları ve pozitif nodal hastalığı olan ve LAT'den kalıcı fayda görme şansı en düşük olan hastalardı. Bizim çalışmamızda da yalnızca 5'ten az senkron oligometastazı bulunan KHDAK'li hastalar dahil edildi. Ashworth ve ark.'larının meta-analizi ile uyumlu olarak lenf nodu metastazı varlığı kötü sağkalım ile ilişkilendirildi ($p=0,03$) (117). Mitchell ve meslektaşlarının çalışmasına benzer şekilde, Yang ve meslektaşları birincil lezyonun yönetimi sorusunu ele aldılar (118). Yazarlar, 2004'ten 2013'e kadar evre IV NSCLC'li hastaları değerlendiren Ulusal Kanser Veritabanı'nın (NCDB) retrospektif bir incelemesini gerçekleştirdiler. Bu hastalar arasında, birincil tümörün ameliyatla tedavi edildiği hastaları belirlediler. Üç bin doksan sekiz hasta kaydı dahil edildi. Her ne kadar bu karşılaştırmaların seçim yanlılığına tabi olduğunu ve hastaların genel demografik özelliklerinin aynı olmadığını belirtse de, diğer

raporlarda olduğu gibi, artan tümör boyutunun ve pozitif nodüler hastalığın daha kötü sağ kalımla ilişkili olduğunu belirttiler. Ek olarak, yazarlar daha kötü sonuçlarla tutarlı bir şekilde ilişkili olan pnömonektomiden kaçınmayı önerdiler (118).

Yedinci TNM evreleme sisteminde M faktörü yalnızca intratorasik ve ekstratorasik metastaza göre (M1a,M1b) ayrılmakta, evre 4 ise subgruplara ayrılmamaktaydı. Sekizinci TNM verileri tek veya çok sayıda metastaz varlığının ve intratorasik veya ekstratorasik metastaz durumunun sağkalımsal anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya koymuş, bu sebeple M1 üç alt gruba (M1a,M1b,M1c) ve evre 4 iki alt gruba (Evre 4A, Evre 4B) ayrılmıştır. Evre 4A için 5 yıllık sağkalım %10 (median=11.5 ay) iken bu oran evre 4B için %0'dır (median=6 ay) (37). Bizim çalışmamızda, M1a grubunda 5 yıllık sağkalım %35 (median=40 ay), M1b grubunda %30 (median=36 ay) ve M1c grubunda %0 (median=8 ay) dı (p=0,024). M1a ve M1c grubu karşılaştırıldığında sağkalımda sınırda anlamlılık tespit edilirken (p=0,056), M1b ve M1c gruplarının sağkalımları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,013), bu durum literatürle de uyumluydu (37).

Adenokarsinom, literatürle uyumlu olarak en sık izlenen histolojik tipti (84,109,119). Novoa ve ark.'nın ve Ashwort ve ark.'nın derlemelerinde adenokarsinom alt tipinin iyi prognostik faktör olduğu bildirilmişti (120,121). Collaud ve ark. Ve Fleckenstein ve ark.'nın serilerinde adenokarsinom histolojisi diğerleriyle karşılaştırıldığında prognoz açısından fark yoktu (122,123). Çalışmamızda da hücre tipleri karşılaştırıldığında gruplar arası sağkalım açısından istatistiksel fark bulunmadı (p=0,854).

Akciğer rezeksiyonu sonrası komplikasyon gelişen hastaların ortanca sağkalımları $37 \pm 16,9$ ay iken, komplikasyon gelişmemiş olan hastaların sağkalımları $16 \pm 3,4$ ay idi (p=0,037). Komplikasyon gelişen hastalarda sağkalımın daha yüksek olduğu yönünde literatürde sınırlı sayıda çalışma vardı (124,125), oligometastatik hastalarda bununla ilgili bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmalar, bu hasta grubunda fibroblastların ve antijen sunan hücrelerin (APC) aktivitesinin artması, lenfosit fonksiyonu ve immün sistemin uzun süre agra ve halde kalmasının sağkalımı arttırmakla ilgili olabileceğini ileri sürmüştür (124,125). Komplikasyon gelişen

hastalarda sağkalım anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulunsa da hasta sayımızdaki kısıtlılık ve heterojenite unutulmamalıdır.

Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, komobidite, PET-BT'de primer kitlenin suvmaks değeri, metastaz organ sayısı ve organdaki metastaz sayısı, neoadjuvan tedavi, rezeksiyon çeşidi, cerrahi yöntem, hücre alt tipi, T,N,M değişkenleri alınarak geriye doğru adımsal çok değişkenli Cox Regression analizi yapıldı, buna göre son model anlamlı bulundu ($p<0,001$). Son modelde organdaki metastaz sayısı, N faktörü , M faktörü, yaş, PET-BT primer kitle suvmaks değeri değişkenleri kaldı. M1c olanlarda M1a olanlara göre Hazard oranı 28,94 kat daha fazla bulundu ($p=0,001$), HR 28,94 , 60 yaş ve altında olanlara göre 60 yaş üstünde olanlarda Hazard oranı 2,62 kat daha fazlaydı ($p=0,043$), HR 2,62 , %95 GI: 1.03-6,64. PET-BT'de primer kitle suvmaks değeri 1 birim arttığında Hazard oranını 1,07 kat arttırmaktaydı ($p=0,015$). Hasta sayısının artmasıyla farklı değişkenlerin de model için anlam kazanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza ait tüm bu sonuçlar ve literatür taramaları ile heterojenite olan bu hasta grubu için, tedavinin multidisipliner bir konsey tarafından planlanması gerektiği aşikardır. Literatürde yalnızca beyin ve sürrenal metastazlı hasta grubuna lokal agresif tedavi önerilse de bizim sonuçlarımızda lokal agresif tedavi ve anatomik akciğer rezeksiyonu uygulanan grupta sağkalım en yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde lenf nodu metastazı varlığının sağkalımı kötü etkilediği ortaya konmuştur. Değişen evreleme sistemine uygun şekilde bizim sonuçlarımızda da metastaz organ sayısı ve organdaki metastaz sayısına göre gruplandırılan M1a,M1b,M1c grupları arasında sağkalım farkı bulunmuştur.

SONUÇ

Evre IV hastalıkta kötü prognoz ve düşük sağkalım daha önceki senelerde bu hasta grubunda konservatif kalınmasına sebep olmaktadır. Evrelemedeki ve tedavi seçeneklerindeki son gelişmeler, artan hasta serileriyle desteklenmiş ve seçilmiş oligometastatik hasta grubunda, primer tümörün komplet rezeksiyonu ve metastazın küratif tedavisi ile hastaların sağkalımlarının artabileceğini göstermiştir. Heterojeniteye rağmen ağırlıklı beyin ve akciğer metastazı içeren hasta serimizde mevcut veriler doğrultusunda mediasten lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda agresif tedavi ile sağkalımın arttığını görmekteyiz. Hangi hasta subgruplarının primere yönelik akciğer rezeksiyonu ve metastaza yönelik LAT'den daha çok fayda göreceğinin tespit edilebilmesi için geniş seriler ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660
2. T. Tolunay, S. Kaygusuz, B. Keskinliç, ve ark Türkiye Kanser İstatistikleri 2018; 15-7
3. Peto J. That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions 4. *Br J Cancer.* 2012;107(3):406-7. doi:10.1038/bjc.2012.97
4. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2012;131(5):1210-9. doi:10.1002/ijc.27339
5. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. WHO. Part One 6. Cigarette Consumption, 2002: 30-1.
6. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in france: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect.* 2006;114(9):1361-6. doi:10.1289/ehp.9070
7. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e1S-e29S. doi:10.1378/chest.12-2345
8. Nielsen LS, Bælum J, Rasmussen J, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer--a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health.* 2014;69(4):191-206. doi:10.1080/19338244.2013.863752
9. Attanoos RL. Asbestos-Related Lung Disease. *Surg Pathol Clin.* 2010;3(1):109-27. doi:10.1016/j.path.2010.04.003

10. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019;18(3):121-6. doi:10.4103/aam.aam_56_18
11. Brosseau S, Pluvy J, Soussi G, Zalcmann G, Gounant V. Épidémiologie des cancers du poumon en France et dans le monde [Epidemiology of lung cancer in France and in the world]. *Rev Prat.* 2020;70(8):844-8.
12. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):21S-49S. doi:10.1378/chest.123.1_suppl.21s
13. Cagle PT, Allen TC, Olsen RJ. Lung cancer biomarkers: present status and future developments. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(9):1191-8. doi:10.5858/arpa.2013-0319-CR
14. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology [published correction appears in *J Mol Diagn.* 2013 Sep;15(5):730]. *J Mol Diagn.* 2013;15(4):415-53. doi:10.1016/j.jmoldx.2013.03.001
15. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(3):321-46. doi:10.5858/arpa.2017-0388-CP
16. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
17. Whitelaw AG. Ultrastructure of an oat cell carcinoma of the bronchus producing an antidiuretic hormone. *Br J Cancer.* 1969;23(1):69-72. doi:10.1038/bjc.1969.11
18. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):669-92.

19. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med.* 2005;48(6):419-431. doi:10.1002/ajim.20209
20. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2001;31(2-3):139-48. doi:10.1016/s0169-5002(00)00181-1
21. Santos-Martínez MJ, Curull V, Blanco ML, et al. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica [Lung cancer at a university hospital: epidemiological and histological characteristics of a recent and a historical series]. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(6):307-312. doi:10.1016/s1579-2129(06)60230-9
22. Rajdev K, Siddiqui AH, Ibrahim U, Patibandla P, Khan T, El-Sayegh D. An Unusually Aggressive Large Cell Carcinoma of the Lung: Undiagnosed until Autopsy. *Cureus.* 2018;10(2):e2202. Published 2018 Feb 19. doi:10.7759/cureus.2202
23. Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):149S-160S. doi:10.1378/chest.07-1358
24. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4(8):1191-8. doi:10.1200/JCO.1986.4.8.1191
25. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(9):1166-96. doi:10.1164/rccm.200202-070SO
26. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3 Pt 1):782-7. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9812152

27. Hatabu H, Stock KW, Sher S, et al. Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future. *Radiol Clin North Am.* 2000;38(3):593-x. doi:10.1016/s0033-8389(05)70187-1
28. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):157S-166S. doi:10.1378/chest.123.1_suppl.157s
29. Almeida FA. Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. *Cleve Clin J Med.* 2012;79:S11-S6.
30. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5):e211S-e50S.
31. Funatsu T, Matsubara Y, Hatakenaka R, Kosaba S, Yasuda Y, Ikeda S. The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1992;104(6):1688-95.
32. Lee JD, Ginsberg RJ. Lung cancer staging: the value of ipsilateral scalene lymph node biopsy performed at mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(2): 338-41.
33. Loscertales J, Quero Valenzuela F, Congregado M, Jiménez Merchán R, Gallardo Varela G, Trivino Ramírez A et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: results in lung cancer. *J Thorac Dis* 2010;2:29–35.
34. Papiashvili M, Stav D, Cyjon A, Haitov Z, Gofman V, Bar I. Lobectomy for Non–Small Cell Lung Cancer Differences in Morbidity and Mortality between Thoracotomy and Thoracoscopy. *Innovations.* 2012;7(1):15-22.
35. Yurdakul SA. The new lung cancer staging system. *Turkish Thoracic J.* 2010; 11(4): 173-81.
36. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(11):1618-24. doi:10.1097/JTO.0000000000000334

37. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
38. Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2024;19(5):766-85. doi:10.1016/j.jtho.2023.10.012
39. Long NM, Smith CS. Causes and imaging features of false positives and false negatives on F-PET/CT in oncologic imaging. *Insights Imaging.* 2011;2(6):679-98. doi:10.1007/s13244-010-0062-3
40. Jänne PA, Freidlin B, Saxman S, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer.* 2002;95(7):1528-38. doi:10.1002/cncr.10841
41. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S. doi:10.1378/chest.12-2359
42. Altorki N, Wang X, Kozono D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(6):489-98. doi:10.1056/NEJMoa2212083
43. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(5):651-65. doi:10.1016/j.jtho.2016.01.025
44. Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH. Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2017;9(9):599-09. doi:10.1177/1758834017722746

45. Tandberg DJ, Tong BC, Ackerson BG, Kelsey CR. Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: A comprehensive review. *Cancer*. 2018;124(4):667-78. doi:10.1002/cncr.31196
46. Gadgeel SM, Ramalingam SS, Kalemkerian GP. Treatment of lung cancer. *Radiol Clin North Am*. 2012;50(5):961-74. doi:10.1016/j.rcl.2012.06.003
47. PORT Meta-Analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002142. doi:10.1002/14651858.CD002142
48. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e314S-e340S. doi:10.1378/chest.12-2360
49. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222
50. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest*. 2006;130(6):1791-5. doi:10.1378/chest.130.6.1791
51. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up^{*}. *Ann Oncol*. 2021;32(7):839-53. doi:10.1016/j.annonc.2021.03.207
52. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70(4):606-12.
53. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8

54. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):e18-e28. doi:10.1016/S1470-2045(19)30718-1
55. Giaj-Levra N, Giaj-Levra M, Durieux V, et al. Defining Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *J Thorac Oncol.* 2019;14(12):2053-61. doi:10.1016/j.jtho.2019.05.037
56. Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol.* 2019;14(12):2109-19. doi:10.1016/j.jtho.2019.07.025
57. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e369S-e399S. doi:10.1378/chest.12-2362
58. Lanuti M. Surgical Management of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin.* 2016;26(3):287-94. doi:10.1016/j.thorsurg.2016.04.002
59. Congedo MT, Cesario A, Lococo F, et al. Surgery for oligometastatic non-small cell lung cancer: long-term results from a single center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(2):444-52. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.05.051
60. Kawano D, Takeo S, Katsura M, Tsukamoto S, Masuyama E, Nakaji Y. Surgical treatment of stage IV non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(2):167-70. doi:10.1093/icvts/ivr036
61. Johnson KK, Rosen JE, Salazar MC, Boffa DJ. Outcomes of a Highly Selective Surgical Approach to Oligometastatic Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(4):1166-71. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.04.086
62. Vallières E. Oligometastatic NSCLC: the changing role of surgery. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(3):192-4. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.06.06

63. Mitchell KG, Farooqi A, Ludmir EB, et al. Improved Overall Survival With Comprehensive Local Consolidative Therapy in Synchronous Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(1):37-46.e7. doi:10.1016/j.clc.2019.07.007
64. Euhus CJ, Ripley TR, Medina CG. The Role of Surgery for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2524. Published 2022 May 20. doi:10.3390/cancers14102524
65. Bertolaccini L, Pardolesi A, Forti Parri SN, Bonfanti B, Brandolini J, Solli P. Surgical approaches in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018;10(1):498-2. doi:10.21037/jtd.2017.11.135
66. Nishikawa T, Ueba T, Kawashima M, et al. Early detection of metachronous brain metastases by biannual brain MRI follow-up may provide patients with non-small cell lung cancer with more opportunities to have radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(9):770-4. doi:10.1016/j.clineuro.2010.06.009
67. Soffietti R, Rudà R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(6):676-84. doi:10.1097/CCO.0b013e32831186fe
68. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest*. 2001;119(5):1469-75. doi:10.1378/chest.119.5.1469
69. Modi A, Vohra HA, Weeden DF. Does surgery for primary non-small cell lung cancer and cerebral metastasis have any impact on survival?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8(4):467-73. doi:10.1510/icvts.2008.195776
70. Furák J, Troján I, Szöke T, et al. Lung cancer and its operable brain metastasis: survival rate and staging problems. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(1):241-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.051
71. Fuentes R, Bonfill X, Exposito J. Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(1):CD004840. Published 2006 Jan 25. doi:10.1002/14651858.CD004840.pub2

72. Mariya Y, Sekizawa G, Matsuoka Y, Seki H, Sugawara T. Outcome of stereotactic radiosurgery for patients with non-small cell lung cancer metastatic to the brain. *J Radiat Res.* 2010;51(3):333-42. doi:10.1269/jrr.90130
73. Patrini D, Panagiotopoulos N, Bedetti B, et al. Surgical approach in oligometastatic non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2018;6(5):93. doi:10.21037/atm.2018.02.16
74. Ettinghausen SE, Burt ME. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1991;9(8):1462-6. doi:10.1200/JCO.1991.9.8.1462
75. Porte H, Siat J, Guibert B, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3):981-5. doi:10.1016/s0003-4975(00)02509-1
76. M. Şanlı, A. F. Işık, B. Tunçözgür, B. Özçırpıcı, L. Elbeyli, "The Outcome of Surgery and Prognostic Factors in Patients with T4 Non-Small Cell Lung Cancer," *Turkiye Klin. J. Med. Sci.*, 2009; 29(2):420-8
77. Citak N, Buyukkale S, Kok A, et al. Does video-assisted mediastinoscopy offer lower false-negative rates for subcarinal lymph nodes compared with standard cervical mediastinoscopy?. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62(7):624-30. doi:10.1055/s-0033-1358656
78. Villaruz LC, Kubicek GJ, Socinski MA. Management of non-small cell lung cancer with oligometastasis. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(4):333-41. doi:10.1007/s11912-012-0240-1
79. Plönes T, Osei-Agyemang T, Krohn A, Passlick B. Surgical Treatment of Extrapulmonary Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Indian J Surg.* 2015;77(Suppl 2):216-20. doi:10.1007/s12262-012-0771-6
80. Mordant P, Arame A, De Dominicis F, et al. Which metastasis management allows long-term survival of synchronous solitary M1b non-small cell lung cancer?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(3):617-22. doi:10.1093/ejcts/ezr042

81. Mordant P, Arame A, Foucault C, Dujon A, Le Pimpec Barthes F, Riquet M. Surgery for metastatic pleural extension of non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(6):1444-9. doi:10.1016/j.ejcts.2011.02.076
82. Ohta Y, Tanaka Y, Hara T, et al. Clinicopathological and biological assessment of lung cancers with pleural dissemination. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(4):1025-9. doi:10.1016/s0003-4975(99)01579-9
83. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours [published correction appears in *J Thorac Oncol*. 2007 Oct;2(10):985]. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706-14. doi:10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a
84. Brighenti M, Petrelli F, Barni S, et al. Radical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer: Ready for prime time?. *Eur J Cancer*. 2017;79:149-51. doi:10.1016/j.ejca.2017.04.008
85. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Malignant Pleural Mesothelioma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(7):825-36. doi:10.6004/jnccn.2016.0087
86. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol*. 2012;7(10):1547-55. doi:10.1097/JTO.0b013e318262caf6
87. De Ruyscher D, Wanders R, Hendriks LE, et al. Progression-Free Survival and Overall Survival Beyond 5 Years of NSCLC Patients With Synchronous Oligometastases Treated in a Prospective Phase II Trial (NCT 01282450). *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):1958-61. doi:10.1016/j.jtho.2018.07.098
88. Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1672-82. doi:10.1016/S1470-2045(16)30532-0

89. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1558-65. doi:10.1200/JCO.19.00201
90. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2830-8. doi:10.1200/JCO.20.00818
91. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):e173501. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3501
92. Juan O, Popat S. Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(6):595-606. doi:10.1016/j.clcc.2017.03.002
93. Li D, Zhu X, Wang H, Qiu M, Li N. Should aggressive thoracic therapy be performed in patients with synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer? A meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2017;9(2):310-7. doi:10.21037/jtd.2017.02.21
94. Opitz I, Patella M, Payrard L, et al. Prognostic factors of oligometastatic non-small-cell lung cancer following radical therapy: a multicentre analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(6):1166-72. doi:10.1093/ejcts/ezz384
95. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?. *Ann Neurol.* 1993;33(6):583-90. doi:10.1002/ana.410330605
96. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA.* 1998;280(17):1485-9. doi:10.1001/jama.280.17.1485
97. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(3):548-53. doi:10.1067/mtc.2001.116201

98. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1788-93. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.05.116
99. Lucchi M, Dini P, Ambrogi MC, et al. Metachronous adrenal masses in resected non-small cell lung cancer patients: therapeutic implications of laparoscopic adrenalectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(5):753-6. doi:10.1016/j.ejcts.2005.01.047
100. Pfannschmidt J, Schlolaut B, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Adrenalectomy for solitary adrenal metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2005;49(2):203-7. doi:10.1016/j.lungcan.2005.02.012
101. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1142-7. doi:10.1200/JCO.2007.14.2091
102. De Wolf J, Bellier J, Lepimpec-Barthes F, et al. Exhaustive preoperative staging increases survival in resected adrenal oligometastatic non-small-cell lung cancer: a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(4):698-703. doi:10.1093/ejcts/ezx193
103. D'Addario G, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 4:68-70. doi:10.1093/annonc/mdp132
104. Pfannschmidt J, Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010;69(3):251-8. doi:10.1016/j.lungcan.2010.05.003
105. Ou SH, Zell JA. Validation study of the proposed IASLC staging revisions of the T4 and M non-small cell lung cancer descriptors using data from 23,583 patients in the California Cancer Registry. *J Thorac Oncol.* 2008;3(3):216-27. doi:10.1097/JTO.0b013e318164545d

106. William WN Jr, Lin HY, Lee JJ, Lippman SM, Roth JA, Kim ES. Revisiting stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results data. *Chest*. 2009;136(3):701-9. doi:10.1378/chest.08-2968
107. He J, Li Y, An J, Hu L, Zhang J. Surgical treatment in non-small cell lung cancer with pulmonary oligometastasis. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):36. Published 2017 Feb 2. doi:10.1186/s12957-017-1105-8
108. Tönnies M, Pfannschmidt J, Bauer TT, Kollmeier J, Tönnies S, Kaiser D. Metastasectomy for synchronous solitary non-small cell lung cancer metastases. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(1):249-56. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.03.028
109. Xu Q, Wang Y, Liu H, et al. Treatment outcome for patients with primary NSCLC and synchronous solitary metastasis. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(10):802-9. doi:10.1007/s12094-013-1008-2
110. Shimada Y, Saji H, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Survival outcomes for oligometastasis in resected non-small cell lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23(8):937-44. doi:10.1177/0218492315596463
111. Zheng XQ, Huang JF, Lin JL, et al. Incidence, prognostic factors, and a nomogram of lung cancer with bone metastasis at initial diagnosis: a population-based study. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):367-79. doi:10.21037/tlcr.2019.08.16
112. Plönes T, Osei-Agyemang T, Krohn A, Passlick B. Surgical Treatment of Extrapulmonary Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Indian J Surg*. 2015;77(Suppl 2):216-20. doi:10.1007/s12262-012-0771-6
113. Hirano Y, Oda M, Tsunozuka Y, Ishikawa N, Watanabe G. Long-term survival cases of lung cancer presented as solitary bone metastasis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;11(6):401-4.
114. Congedo MT, Cesario A, Lococo F, et al. Surgery for oligometastatic non-small cell lung cancer: long-term results from a single center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(2):444-52. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.05.051

115. Casiraghi M, Bertolaccini L, Sedda G, et al. Lung cancer surgery in oligometastatic patients: outcome and survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(6):1173-80. doi:10.1093/ejcts/ezaa005
116. Wang Z, Gao SG, Xue Q, et al. Surgery of primary non-small cell lung cancer with oligometastasis: analysis of 172 cases. *J Thorac Dis.* 2018;10(12):6540-6. doi:10.21037/jtd.2018.11.125
117. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2014;15(5):346-55. doi:10.1016/j.clcc.2014.04.003
118. Yang CJ, Gu L, Shah SA, et al. Long-term outcomes of surgical resection for stage IV non-small-cell lung cancer: A national analysis. *Lung Cancer.* 2018;115:75-83. doi:10.1016/j.lungcan.2017.11.021
119. Pessina F, Navarria P, Cozzi L, et al. Outcome appraisal of patients with limited brain metastases (BMs) from non small cell lung cancer (NSCLC) treated with different local therapeutic strategies: a single institute evaluation. *Br J Radiol.* 2017;90(1072):20170022. doi:10.1259/bjr.20170022
120. Novoa NM, Varela G, Jiménez MF. Surgical management of oligometastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 11):S895-S900. doi:10.21037/jtd.2016.08.13
121. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer.* 2013;82(2):197-203. doi:10.1016/j.lungcan.2013.07.026
122. Collaud S, Stahel R, Inci I, et al. Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TN stage. *Lung Cancer.* 2012;78(3):234-8. doi:10.1016/j.lungcan.2012.09.011
123. Fleckenstein J, Petroff A, Schäfers HJ, Wehler T, Schöpe J, Rube C. Long-term outcomes in radically treated synchronous vs. metachronous oligometastatic non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:348. Published 2016 Jun 2. doi:10.1186/s12885-016-2379-x

124. J. Wójcik, T. Grodzki, K. Safranow, J. Pieróg, M. Wojtyś, D. Kordykiewicz, N. Wójcik, Evaluation of the effects of postoperative pleural empyema on survival rates of patients after pneumonectomy due to non-small cell lung cancer, *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2024; 21 (1): 1-7
125. J. Wójcik, K. Safranow, J. Pieróg, N. Wójcik, M. Wojtyś, T. Grodzki, Does postpneumonectomy empyema improve long-term survival for patients with lung cancer?, *Neoplasma* 2022; 69(3): 723-8



EKLER

Tablo dizini

Tablo-1: WHO 2015'e göre akciğer kanseri histopatoloji sınıflandırılması

Tablo-2: Akciğer kanseri başlangıç semptomları ve sıklığı

Tablo-3: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM 8. Evreleme sisteminde T faktörü

Tablo-4: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM 8. evreleme sisteminde N faktörü

Tablo-5: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM 8. evreleme sisteminde M faktörü

Tablo-6: ACCP (American College of Chest Physicians) Akciğer Kanseri Rehberi'ne göre Evre IV Akciğer Kanseri için öneriler ve öneri düzeyi

Tablo-7 : Genel sağkalım süresi için Kaplan-Meier ve log-rank analizi sonuçları

Tablo-8: Genel sağkalım süresi için Kaplan-Meier ve log-rank analizi sonuçları

Tablo-9 : Oligometastaz organına göre Chi-Square analizi sonuçları

Şekil dizini

Şekil-1: Oligometastaz tanımı

Şekil-2: Evre IV akciğer kanserinde geniş olgulu çalışmaların ve akciğer kanseri rehberlerinin önerileri ile oluşturulan cerrahi yönetim.

Şekil-3: Hastaların genel sağkalım grafiği

Şekil-4: Metastaz organlarına göre hastaların genel sağkalım grafiği

Şekil-5: N faktörüne göre sağkalım grafiği

Şekil-6: M faktörüne göre sağkalım grafiği

TEŞEKKÜR

Göğüs cerrahisi uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren desteğini yanımda hissettiğim hekimliğim süresince arkamda olacağını bildiğim; bilgisini, deneyimini, olanaklarını bizlerle her fırsatta paylaşan, hocadan öte baba gibi davranan Prof. Dr. A. Sami BAYRAM'a, farklı açıdan bakmayı öğreten, engin tecrübe ve fikirlerini bize sunan Prof. Dr. Cengiz GEBİTEKİN'e, deneyim ve bilgisiyle ufkumuzu açan, sonsuz sabırla bistüriyi elimize aldığımız ilk günden itibaren güvende hissetmemizi sağlayan, bu meslek hayatına bizi hazırlayan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin MELEK'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Beraber çalışmaktan onur duyduğum meslektaşlarım; asistan arkadaşlarıma, aile ortamını bize sağlayan, zor asistanlık sürecini en güzel şekilde geçirmemiz için emek harcayan Başhemşiremiz Sibel SÜMER'e ve hemşirelerimize, tüm Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı personeline teşekkür ederim.

Her koşulda beni destekleyen hedeflerim için benimle birlikte gecesini gündüzüne katan güzel anneme, canım babama, abiciğime,

Hayatımı kolaylaştıran, hayallerime destek olan ve endişelerimi gideren, can yoldaşım, eşim Servet'e sonsuz teşekkürler...

Dr. Gizem GEDİKOĞLU PİRİM

ÖZGEÇMİŞ

doğdum. İlköğretim ilk üç sınıfı Balıkesir’de okudum, ardından eğitimime Bursa’da devam ettim. Bursa Ali Osman Sönmez Fen Lisesi’nden 2012 yılında mezun oldum ve Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimime başladım. 2018 yılında tıp doktoru ünvanıyla mezun oldum, Yenişehir İlçe Sağlık Müdürlüğü’nde 3 aylık zorunlu görevim sonrasında Kasım 2018’de Göğüs Cerrahisi uzmanlık eğitimime Bursa Uludağ Üniversitesi’nde başladım. Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği (ESTS), Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, Türk Toraks Derneği, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği ve Türk Akciğer Kanseri Derneği üyesiyim.