



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



PULMONER METASTAZEKTOMİLERDE SAĞKALIM SONUÇLARI

Dr. Buse Mine KONUK BALCI

**GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMANLAR

Prof. Dr. Serkan ENÖN

Dr. Öğr. Üyesi Gökhan KOCAMAN

ANKARA

2024

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

PULMONER METASTAZEKTOMİLERDE SAĞKALIM SONUÇLARI

Dr. Buse Mine KONUK BALCI

**GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMANLAR

Prof. Dr. Serkan ENÖN

Dr. Öğr. Üyesi Gökhan KOCAMAN

ANKARA

2024

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığına,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Pulmoner Metastazektomilerde Sağkalım Sonuçları” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışması ile ilgili tüm süreçler Prof. Dr. Hakan ERGÜN tarafından, 10.06.2022 tarihinde, İ06-348-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Buse Mine KONUK BALCI

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

ORJİNALLİK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET KAYNAKLARI

%5

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%3

2

acikerisim.omu.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

3

cms.ankaratipfakultesimecmuasi.net

İnternet Kaynağı

<%1

Gönderim Tarihi: 20-Haz-2024 12:15AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2405460413

Dosya adı: buse_tez_turnitin.docx (6.18M)

Kelime sayısı: 10669

Karakter sayısı: 74255

KABUL VE ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı : Dr. Buse Mine Konuk BALCI	Sınav tarihi: 12/06/2024
Anabilim/Bilim Dalı : Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Serkan ENÖN Dr. Öğretim Üyesi Gökhan KOCAMAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Pulmoner Metastazektomilerde Sağkalım Sonuçları			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak			
☒ Kabulüne			
☐ Reddine			
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine			
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR

<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>
--

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Hakan KUTLAY
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Serkan ENÖN
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Bülent Mustafa YENİGÜN
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Prof. Dr. Hakan KUTLAY, Prof. Dr. Rıfat Murat AKAL, Prof. Dr. Ayten KAYI CANGIR, Prof. Dr. Cabir YÜKSEL, Doç. Dr. Murat ÖZKAN, Doç. Dr. Bülent Mustafa YENİGÜN ve Op. Dr. Yusuf KAHYA'ya;

Değerli tez danışmanım Prof. Dr. Serkan Enön ve tüm bilgisini bana aktarmaya çalışan, hep destekleyen tez eş danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Gökhan KOCAMAN'a;

Cerrahinin usta çırak ilişkisi olduğunu bana öğreten çok kıymetli kıdemlilerim olan Op. Dr. Servet Seçkin TUNÇ, Op. Dr. Emre KOÇAK, Op. Dr. Farrukh İbrahimov, Op. Dr. Gökalg GÜNEŞ, Op. Dr. Uğurum YÜCEMEN, Op. Dr. Bahar İŞGİR, Op. Dr. Kübra ALPHAN KAVAK'a, Dr. Fulden GÖRGÜNER'e;

Başta Dr. Fulden GÖRGÜNER ve Dr. Samed Baloğlu olmak üzere uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım asistanlara;

Bu tezin hazırlanmasındaki özel katkılarından dolayı Prof. Dr. Atilla Halil ELHAN'a;

Kendi alanlarında bana öğrettikleri bilgilerden ve bana verdikleri değerden dolayı Prof. Dr. Çiğdem YILDIRIM GÜÇLÜ VE Doç. Dr. Ayşegül GÜRSOY ÇORUH'a;

Tüm hayatım boyunca, her ne olursam olayım benimle birlikte olan, bugünlere gelmemi destekleyen canım annem, canım babam ve biricik teyzeme;

Cerrah bir eşi kabul eden, gerek hayata bakış açısı gerekse mesleki açıdan beni daima geliştiren, onu tanımaktan ve onunla olmaktan gurur duyduğum, sabrına ve sevgisine hayran olduğum biricik eşim Dr. Öğr. Üyesi Sinan BALCI'ya;

Dostlarım olarak desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Dr. Sultan ÖZYURT ve Dr. Ahmet Arif ÖZYURT, Dr. Enver DABLAN ve Kader DABLAN'a;

Her anımda yanımda olan, desteklerini hiç eksik etmeyen, isimlerini yazmakla bitiremeyeceğim kliniğimiz hemşire, sağlık memuru, yardımcı sağlık personeli ve sekreterlerine;

Bu tez üzerinde büyük katkısı olan ve asistanlığım süresince olmasaydı asistanlık bitmezdi dediğimiz Ayşe YALÇINKAYA'ya;

En son olarak da çalışma hayatımda bana deneyim katan, hepsinden bir şeyler öğrendiğim TÜM HASTALARIMA;

Saygılarımı ve sevgilerimi sunar, tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Buse Mine KONUK BALCI

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul ve Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Tarihçe	6
4.2. Epidemiyoloji	7
4.3. Semptomatoloji	7
4.4. Tanı Yöntemleri	8
4.4.1. Kan Parametreleri	8
4.4.2. Görüntüleme Bulguları	8
4.5. Tedavi Yöntemleri	11
4.5.1. Kemoterapi	11
4.5.2. Radyoterapi	12
4.5.3. Görüntüleme Yardımıyla Ablasyon	12
4.5.4. Cerrahi Tedavi	13
4.6. Pulmoner Metastazektomide Prognostik Faktörler	16
5. GEREÇ VE YÖNTEM	20
5.1. Olgular	20
5.2. Tanımlar	22
5.3. İstatistiksel Analiz	22
6. BULGULAR	24
6.1. Hastaların Genel Özellikleri	24
6.2. Sağkalım Analizleri	28
6.2.1. Nüksüz Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin İncelenmesi	28

6.2.2. Genel Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin İncelenmesi	33
6.3. COX Analizleri	38
7. TARTIŞMA	42
8. SONUÇ	50
9. KAYNAKLAR	51



SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS	: Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
ASA	: Amerikan Anestezi Derneği
AFP	: Alfa-feto Protein
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CKİ	: Charlson Komorbidite İndeksi
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
ESTS	: Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği
FDG	: F-18 Florodeoksiglukoz
FEV1	: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Hacmi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT	: Kemoterapi
LAP	: Lenfadenopati
Lt	: Litre
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PM	: Pulmoner Metastazektomi
RT	: Radyoterapi
VATS	: Video Yardımlı Toraks Cerrahisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1.	Hastaların cerrahi rezeksiyon şekline göre dağılımı	25
Şekil 6.2.	Patolojik tipe göre nüksüz sağkalım	29
Şekil 6.3.	BT nodül lokalizasyonuna göre nüksüz sağkalım	29
Şekil 6.4.	Toplam tümör boyutuna göre nüksüz sağkalım	30
Şekil 6.5.	En büyük tümör boyutuna göre nüksüz sağkalım	30
Şekil 6.6.	Cerrahi sınır durumuna göre nüksüz sağkalım	31
Şekil 6.7.	Patolojik tümör sayısına göre nüksüz sağkalım	31
Şekil 6.8.	Hastalıksız döneme göre nüksüz sağkalım	32
Şekil 6.9.	PM sonrası adjuvan tedavi durumuna göre nüksüz sağkalım	32
Şekil 6.10.	Patolojik tipe göre genel sağkalım	34
Şekil 6.11.	BT nodül lokalizasyonuna göre genel sağkalım	34
Şekil 6.12.	En büyük tümör boyutuna göre genel sağkalım	35
Şekil 6.13.	Toplam tümör boyutuna göre genel sağkalım	35
Şekil 6.14.	Hastalıksız döneme göre genel sağkalım	36
Şekil 6.15.	Patolojik LAP varlığında genel sağkalım	37
Şekil 6.16.	Nüks gelişen hastalarda Re-metastazektomi durumuna göre genel sağkalım	37
Şekil 6.17.	Nüksüz sağkalım nomogramı	41
Şekil 6.18.	Genel sağkalım nomogramı	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 5.1. ASA skorlaması	21
Tablo 5.2. Charlson komorbidite indeksi	21
Tablo 5.3. Modifiye Clavien Dindo sınıflaması	22
Tablo 6.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların primer hastalık patolojilerinin sayı ve yüzdesi.....	24
Tablo 6.2. Hastaların genel özellikleri	28
Tablo 6.3. Parametrelere göre nüksüz sağkalım ortanca değeri, 1-3-5 yıllık sağkalım oranları ve p değeri.....	33
Tablo 6.4. Parametrelere göre genel sağkalım ortanca değeri, 1-3-5 yıllık sağkalım oranları ve p değeri.....	38
Tablo 6.5. Nüksüz sağkalım açısından tek değişkenli ve çok değişkenli Cox analizi.....	39
Tablo 6.6. Genel sağkalım açısından tek değişkenli ve çok değişkenli Cox analizi	40

1. ÖZET

Pulmoner metastaz, toraks içi veya dışındaki bir primer tümörden akciğere metastazları temsil eder. Pulmoner metastaz varlığı hali hazırda sistemik hastalığın bir göstergesidir ve çeşitli tedavi yöntemleri uygulanabilir. Pulmoner metastazektomi uygulanan hastalarda temel olarak hastalıksız ve genel sağkalımı artırılması ayrıca da kür sağlanması amaçlanmaktadır. Prognozu etkileyen faktörler göz önüne alınarak hasta seçimi yapıldığında cerrahi rezeksiyonun başarısı göz ardı edilemez. Çalışmamızda da pulmoner metastazektomi uygulanan hastaların sağkalım sonuçları ve prognozu etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2011- 2021 tarihleri arasında pulmoner metastazektomi uygulanan 159 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların özgeçmiş bilgileri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, görüntüleme bulguları, ameliyat bilgileri, primer lezyon ve opere edilmiş metastatik lezyonların patoloji bilgileri, postoperatif klinik bulgular ve tedavi bilgileri, takip sürecindeki nüks bulguları ve süreleri, sağkalım süreleri hastane bilgi sisteminden elde edilerek retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 159 hastanın ortalama takip süresi 45 ay (1-152 ay) olup, 5 yıllık nüksüz ve genel sağkalım oranları sırasıyla %27,7 ve %50,4 olarak bulunmuştur. Primeri karsinom olan hastalarda 5 yıllık nüksüz sağkalım %33 iken sarkom olan hastalarda 5 yıllık nüksüz sağkalım %19 saptanmıştır ($p=0,005$). Primeri karsinom olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %59 iken sarkom olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %37 görülmüştür ($p=0,003$). Bilgisayarlı tomografide bilateral tümörü olan hastalarda nüksüz ve genel sağkalım, unilateral olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,004$). Nüksüz ve genel sağkalım açısından toplam tümör boyutunun $>15\text{mm}$ olmasının, en büyük tümör boyutunun $>15\text{mm}$ olmasına göre istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu görülmüştür. Ayrıca yapılan analizlerde nüks gelişen hasta grubunda (96 hasta) re-metastazektomi uygulanıp (34 hasta) uygulanmaması (62 hasta) arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,141$). Çok değişkenli Cox analizinde toplam tümör boyutunun $>15\text{mm}$ olması, pozitif cerrahi sınır olması ve hastalıksız dönemin 24 ay ve altında olması nüksüz sağkalım üzerinde prognostik değerinin olduğu

görülmüştür. Genel sağkalım açısından da patoloji, yaş, toplam tümör boyutu, patolojik tümör sayısı ve hastalıksız dönemi içeren modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak pulmoner metastazektomi genel olarak düşük morbidite ve mortalite oranlarına sahip ve seçili hastalarda genel ve hastalıksız sağkalımı olumlu etkileyen bir tedavi yöntemidir. Pulmoner metastazektomi kararı çok sayıda klinik ve laboratuvar faktörün bir araya getirilmesi ile hasta bazında alınmalıdır ve her halükarda multidisipliner konsey kararı ile yapılmalıdır. Pulmoner metastazektominin sağkalıma ve prognoza genel olarak etkisinin bilimsel kanıt düzeyi daha yüksek çalışmalarla ortaya konabilmesi için daha çok hasta sayısı içeren prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca oluşturduğumuz nomogramlar da hasta prognozunu öngörmek için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner metastazektomi, nüksüz sağkalım, prognoz, nomogram, toplam tümör boyutu

2. ABSTRACT

Pulmonary metastasis represents the spread of a primary tumor to the lungs, indicating the presence of systemic disease. Pulmonary metastasectomy aims to improve disease-free and overall survival as well as achieve cure. The success of surgical resection primarily depends on careful patient selection considering prognostic factors. This study investigates the survival outcomes and factors affecting the prognosis of patients undergoing pulmonary metastasectomy.

A retrospective evaluation was conducted who underwent pulmonary metastasectomy between 2011 and 2021 at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery. The study included 159 patients. Retrospectively collected data includes clinical history, clinical findings, laboratory values, imaging results, details of surgical treatment, pathological results of primary and metastatic lesions, postoperative clinical findings, treatment details, recurrence findings, and survival times.

Median follow-up period was 45 months (range 1-152 months). 5-year disease-free survival was 27.7%, and overall survival was 50.4%. 5-year disease-free survival was 33% for patients with carcinoma meanwhile it was 19% for patients with sarcoma ($p=0.005$). Overall survival was 59% for patients with carcinoma and 37% for patients with sarcoma ($p=0.003$). Bilateral tumors had significantly lower disease-free and overall survival compared to unilateral tumors ($p=0.001$ and $p=0.004$, respectively). The finding of total tumor size $>15\text{mm}$ was found to be more statistically significant for estimating survival than the finding of largest tumor size $>15\text{mm}$. No significant difference in survival was found between patients who underwent re-metastasectomy and those who did not ($p=0.141$). Multivariate Cox analysis identified total tumor size $>15\text{mm}$, positive surgical margin, and disease-free interval ≤ 24 months as significant for disease-free survival. Factors affecting overall survival included pathology, age, total tumor size, pathological tumor count, and disease-free interval.

Pulmonary metastasectomy is an acceptable treatment method with relatively low morbidity and mortality rates, positively impacting survival in selected patients. The decision for metastasectomy should be made on a patient basis, considering various clinical and laboratory factors, and preferably with a multidisciplinary approach. Prospective randomized controlled studies with larger patient populations are needed to establish the survival and

prognostic impact of pulmonary metastasectomy. Additionally, developed nomograms can be used to predict patient prognosis.

Key Words: Pulmonary metastasectomy, recurrence free survival, prognosis, nomogram, summed tumor size



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner metastaz, toraks içi veya dışındaki bir primer tümörden akciğere metastazları temsil eder. Pulmoner metastaz varlığı hali hazırda sistemik hastalığın bir göstergesidir ve bu duruma zaman zaman eşlik eden lenf nodu tutulumu da kötü bir prognozun belirtisi olabilir.

Pulmoner metastazektomi, geniş bir yelpaze oluşturan farklı primer solid tümörlerden kaynaklanan akciğer metastazları olan hastalar için yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi, genellikle ameliyatı tolere edebilen ve tüm pulmoner metastazların rezeksiyona uygun olduğu hastalara önerilmektedir. Bu hasta grubu için optimal cerrahi yaklaşımı ve rezeksiyon tipini tanımlayan kılavuzlar veya perioperatif lenf nodu değerlendirmesinin yapılması gerekip gerekmediğine dair literatürde bir kılavuz bulunmamaktadır. Pulmoner metastazlarda temel sorun, metastazektomiden en çok fayda görecektir hasta grubunun belirlenmesidir.

Pulmoner metastazektominin temel amacı, mümkün olduğunca fazla akciğer parankimini korurken metastazların tamamen çıkarılmasını sağlamaktır. Pulmoner metastaz tedavisinde cerrahi rezeksiyonun yeri tartışmalıdır, çünkü literatürde pulmoner metastazektomiye ele alan prospektif randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Literatürde pulmoner metastazektomi uygulamasının komplet rezeksiyonun, en iyi nüksüz ve genel sağkalımı sağladığı bilgisine ulaşılmaktadır. Komplet cerrahi rezeksiyon sonrasında %30 ila %40 oranında 5 yıllık sağkalım oranları elde edilebilir. Seçilmiş hastalarda cerrahi, kemoterapi, radyoterapi veya kombine tedavi uygulanabilir. Kanıt düzeyi yüksek verilerin eksikliğinden, pulmoner metastazektomi kararı, deneyimli ve multidisipliner bir ekip içinde tartışılmalı ve en iyi tedavi bireysel olarak belirlenmelidir.

Çalışmamızda, primer tümörü kontrol altına alınmış ancak pulmoner metastaz yapmış tümörlerde metastazektominin sağkalıma etkisinin ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin ortaya konulması bu sayede de metastatik hastalığın seyrinin öngörülmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tarihçe

Tanımlanmış ilk pulmoner metastaz olgusu muhtemelen John Hunter'a ait olup 1786 tarihine aittir. Primer malignitesi femur yerleşimli olan hasta, bacak amputasyonundan sadece 7 hafta sonra yaygın akciğer lezyonlarından ötürü hayatını kaybetmiştir. 1934 yılında Tudor Edwards tarafından sarkom metastazı için sublobar rezeksiyon yapılmıştır. Ardından Barney ve Churchill tarafından yapılan renal hücreli karsinomun pulmoner metastazına yönelik cerrahi tedavi sonrası hasta 23 yıl yaşamış ve malignite dışı nedenlerden ötürü hayatını kaybetmiştir [1]. 1946 yılında Alexander ve Haight 24 hastadan oluşan ilk büyük karsinom ve sarkom metastazektomi serisini yayınlamış olup rezeksiyona elverişli olan ve başka metastazı olmayan hastaların cerrahi yolla tedavi edilebileceği sonucuna ulaşmışlardır [2]. İlerleyen yıllarda Ehrenhaft ve Thomford tarafından bazı modifikasyonlar ile birlikte güncellenen bu kriterler günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. Thomford'un 1965 yılında yayınladığı 205 adet pulmoner metastazektomi yapılan hastadan oluşan seride %30,3'e varan 5 yıllık sağkalım bildirilmiştir. 222 rezeksiyondan oluşan bu seride rezeksiyonların %15'ini pnömonektomi oluşturmaktaydı [3].

1970'li yılların sonrasında kemoterapinin rutin tıbbi tedavi olarak uygulanması ile birlikte pulmoner metastazlar ve cerrahi tedavisine yaklaşım da zamanla değişikliğe uğramıştır. Martini ve ark. 1971 yılında osteojenik sarkomların multipl pulmoner metastazı varlığında ardışık çoklu rezeksiyon seçeneğini değerlendirerek bu seçeneğin sağkalıma olası katkısını değerlendirmiştir [4].

1997 yılında yayınlanan uluslararası çok merkezli çalışma (The International Registry of Lung Metastasis) ile pulmoner metastazı olan hastalarda cerrahinin tedavideki ana seçenek olarak sağkalımlar üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Pastorino ve ark. farklı primer neoplazileri olan hastalarda tek veya multipl metastazların rezeksiyonları ile %20-40 hastada uzun dönemli yüz güldürücü sağkalım sonuçları elde edilebileceğini göstermiştir [5].

4.2. Epidemiyoloji

Malignitelerin en sık metastaz yaptığı organlardan biri akciğer olup pulmoner metastaz varlığında primer maligniteler daha sıklıkla ekstratorasik yerleşimlidir [6]. Pulmoner metastaz sıklığı açısından literatürdeki çalışmaların sonuçları oldukça değişkendir; bu değişkenlik esas olarak rutin klinik takip sıklığı, primer tümörün alt tipi ve yerleşimi, takipte kullanılan görüntüleme yöntemleri ve görüntüleme yöntemlerinin kullanım sıklığı gibi faktörlere bağlıdır. Primer tümör tanısı ile pulmoner metastaz tanısı arasında geçen süre de benzer biçimde değişiklik göstermekte olup bu süre 15 yıla kadar uzayabilmektedir [7].

Farklı otopsi serilerinde malignite hastalarının yaklaşık %50'sinde pulmoner metastaz olduğu ileri sürülmektedir [8, 9]. Van Meerback ve ark. çoklu otopsi serilerinin verilerini bir araya getirmiş olup bu çalışmada primer tümörün ağırlıklı olarak genitoüriner ve gastrointestinal kökenli olduğu görülmüştür [10]. Detterbeck ve ark. 6732 hastadan oluşan seride cerrahi olarak çıkarılmış pulmoner metastazların patoloji sonuçlarını değerlendirmiştir. Bu çalışmada rezektabl olarak değerlendirilen pulmoner metastazların primer lokasyonu sıklıkla genitoüriner sistem, kolon, tiroid, deri ve meme olarak tespit edilmiştir [11].

4.3. Semptomatoloji

Pulmoner metastazlar nadiren klinik semptomlara yol açmakta olup hastaların %5'inden azında dispne, ağrı, öksürük ya da hemoptizi görülmektedir [12]. Nadiren periferik yerleşimli sarkom metastazlarında ilk başvuru şikayeti pnömotoraks olabilmektedir. Bundan ötürü Srinivas and Varadhachary bilinen malignitesi olan hastalarda pnömotoraks durumunda hastanın pulmoner metastaz açısından da araştırılmasını önermiştir [13]. Dolayısıyla pulmoner metastaz tanısı olguların çoğunda primer malignitenin cerrahi veya medikal tedavisinden sonra rutin kontrol görüntülemeler aracılığıyla konmaktadır.

4.4. Tanı Yöntemleri

4.4.1. Kan Parametreleri

Tümörle ilişkili proteinlerin kan örneklerinde ölçülmesi, tanı ve izlem amacıyla kullanılmaktadır. Kolorektal kanserde en çok çalışılan ve yaygın olarak bilinen belirteç serum karsinoembriyonik antijendir (CEA). 2015 yılında yayınlanan Yenigün ve ark. çalışmasında kolorektal kanserli olgularda metastazektomi öncesi ölçülen karsinoembriyonik antijen (CEA) değerinin 5 ng/mL altında olmasının genel sağkalım oranını istatistiksel açıdan anlamlı olarak uzattığını gösterilmiştir [14]. Literatürde yayınlanan diğer çalışmalar da CEA değerinin kolorektal kanserli olgularda prognoz üzerine etkili olduğunu vurgulamıştır [15].

Metastatik meme kanseri olan kadınlarda östrojen ve progesteron reseptör durumu, pulmoner metastazektomi yapılan 125 hastadan oluşan bir seride sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır [16].

Bununla beraber CA 19-9, alfa-feto protein (AFP) ve insan koryonik gonadotropinin (hCG) kanda belli eşik değerin üzerinde olması özellikle hepatoselüler karsinom ve germ hücreli tümörlerde 5 yıllık sağkalımı olumsuz etkilmektedir. Bu serum belirteçlerinin ölçülmesi metastazektomi sonrası hastanın prognozunu öngörmesi üzerine de etkili olmaktadır [17].

4.4.2. Görüntüleme Bulguları

Pulmoner metastaz varlığının araştırılması; varsa metastazların yerleşimi, sayısı, paterni ve dağılımının gösterilmesi ve metastaz ile karışabilecek patolojilerin ayırıcı tanısının yapılması için radyolojik görüntüleme ile değerlendirme şarttır.

Görüntüleme yöntemlerinin primer malignitesi olan hastalarda doğru ve zamanında kullanımı, metastaz varlığını sayı ve boyut açısından hastalık progresyon göstermeden saptamaya yardımcı olur. Metastazların radyolojik görüntüleme ile değerlendirilmesinde direkt grafi, BT ve MRG tetkikleri kullanılabilir.

1. Direkt Grafi

Akciğer patolojilerinin radyolojik değerlendirmesinde direkt grafi kolay ulaşılabilir, kolay tekrarlanabilir ve ucuz olması nedeniyle ilk tercihtir. Ekstratorasik primer malignitesi olan hastalarda tarama testi olarak kullanılması durumunda pulmoner metastazları tespit etmede faydalı olabileceği bildirilmiştir [18], ancak fokal lezyonların veya lenfanjitik yayılımın tanısında duyarlılığı düşüktür [19]. Bununla beraber direkt grafi büyük nodül-kitleler ve yaygın metastaz varlığını ortaya koyabilir. Ayrıca pnömonik infiltrasyon, plevral efüzyon gibi eşlik eden patolojiler direkt grafi ile tanınabilir.

2. Bilgisayarlı Tomografi

Pulmoner metastazın radyolojik tanısında altın standart BT tetkikidir [20]. Özellikle çok kesitli BT teknolojisinin gelişmesi standart toraks BT çekimlerinin süresini dikkate değer ölçüde kısaltmış, minimum kesit kalınlığını azaltmış dolayısıyla daha küçük boyutlu lezyonların saptanması açısından ilerleme kaydedilmiştir. Çekim sürelerinin kısalması hastanın maruz kaldığı iyonizan radyasyon dozunu ve yeterli ölçüde koopere olamayan hastalarda nefes artefaktları nedeniyle meydana gelen tanısız güçlükleri azaltmıştır.

BT’de pulmoner metastazın tipik bulgusu dağınık, farklı boyutlarda olabilen ve ağırlıklı olarak periferik yerleşimli iyi sınırlı nodüler lezyonlardır. Bu patern özellikle hematojen metastazlarda görülmekte olup rölatif kanlanmanın akciğer bazallerinde daha fazla olması nedeniyle metastatik lezyonlar, daha sıklıkla orta – alt zonlarda görülür [19]. Ancak primer malignitesi olan hastalarda akciğerde saptanan multipl iyi sınırlı nodüler lezyonlar her zaman metastaz varlığına ait olmayabilir. Picci ve ark. primer osteosarkomu olan 51 hastada cerrahi olarak eksize edilmiş 151 nodülün histopatolojik olarak incelenmiş olup bu çalışmada 42 nodül metastaz lehine değerlendirilmemiştir [21].

Hematojen yayılımı takiben en sık görülen metastatik yayılım paterni lenfatik yayılım olup akciğerde özellikle spesifik paterni lenfanjitik karsinomatozistir. Lenfanjitik karsinomatozisin tipik BT bulguları interlobüler septalar ve fissürlerde düzensiz nodüler kalınlaşmalardır [22].

Pulmoner metastazların BT tetkiklerinde nadir olmayarak atipik görüntüleme bulguları ile karşılaşılabilmektedir. Nodüler lezyonların zaman zaman sınırları belirsiz olabilmekte olup özellikle koryokarsinom, melanom metastazlarında ise perilezyoner kanamaya ikincil olarak

nodülün periferinde buzlu cam dansiteleri görülebilir. Daha sıklıkla akciğerin primer skuamöz hücreli kanserinde görülmekle beraber kavitasyon metastatik lezyonlarda da izlenebilir. Kaviter pulmoner metastazlarda pnömotoraks dikkat edilmesi gereken önemli bir komplikasyondur. Adenokarsinoma in situ veya pnömoniye taklit edecek biçimde hava yolu hastalığı bulguları veya konsolidasyon ile prezente olabileceği gibi tomurcuklanmış ağaç patern ile de karşılaşılabılır [20].

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle iyonizan radyasyon içermeyen bir tetkik olması ve yumuşak doku çözünürlüğünün daha yüksek olması yönleriyle BT'den üstündür. Ancak uzun çekim zamanları, tetkikin pahalı olması gibi dezavantajlarının yanı sıra akciğer parankiminin metastatik lezyonlar için değerlendirilmesi açısından BT tetkikinden daha üstün değildir. Bu nedenle halihazırda BT tetkiki ile değerlendirilmiş olan hastalarda akciğer parankimi açısından ekstra bir bilgi sağlamayacağından ötürü ayrıca MRG tetkikinin elde edilmesi önerilmemektedir. Ekstraplevral ve toraks yumuşak dokularını da ilgilendiren metastatik malign lezyonların varlığında ise üstün yumuşak doku çözünürlüğüne sahip olması nedeniyle görüntülemelerde MRG tercih edilmelidir [23].

4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT)

F-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET-BT, florun kısa yarı ömürlü radyoizotopu olan F18'in glukoz analogu olan FDG ile birleştirilerek dokularda glukoz transport mekanizmaları aracılığı ile tutulmasına dayanarak kantitatif ölçümler yapan bir nükleer tıp yöntemidir. Dokudaki glukoz metabolizması ile doğru orantılı olarak FDG birikimi söz konusudur [24]. Görüntüler tomografik yöntemlerle elde edilerek değerlendirilir.

PET-BT pulmoner metastazların tanısında kullanılabilecek bir başka görüntüleme yöntemi olmakla beraber Franzius ve ark. yaptığı çalışmada pulmoner metastazların tespit edilmesinde duyarlılık ve özgüllüğünün helikal BT'ye göre daha düşük olduğu ortaya konmuştur [25]. Bununla beraber PET-BT'nin de tanı ve tedavi planlamasına dahil edildiği hastalarda PET-BT'nin diğer tanısal yöntemlerle tespit edilemeyen bazı okült metastazları ve lenf nodu metastazlarını tespit ettiği gösterilmiştir [26]. Bundan ötürü PET-BT pulmoner metastaz varlığında klinik değerlendirmede çok kesitli BT yanında tamamlayıcı bir role sahiptir.

4.5. Tedavi Yöntemleri

4.5.1. Kemoterapi

Pulmoner metastazların tedavisinde kemoterapinin rolü, çeşitli çalışmalarda tartışılmış ve değerlendirilmiştir. 1991 yılında Pastorino ve Gorrin, 1992 yılında ise Skinner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar, primer osteojenik sarkoma tedavisinde cerrahi rezeksiyon ve adjuvan kemoterapinin, sadece cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalara göre pulmoner metastaz gelişme ihtimalini azalttığını göstermiştir [27]. Bu bulgular, adjuvan kemoterapinin metastatik hastalığın kontrolünde önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. 1997 yılında Bacci ve ark. pulmoner metastaz ile birlikte prezente olan 23 ekstremita kaynaklı osteojenik sarkoma hastasının sonuçlarını incelemiş ve preoperatif kemoterapi ve sonrasında cerrahiden oluşan multimodal tedavi yaklaşımı değerlendirilmiştir. 30 aylık takip süresince radyolojik remisyon elde edilen 18 hastanın 10'unda (%55,5) nüksüz sağkalım sağlanmıştır. Kemoterapiden sonra uygulanan rezeksiyonun komplet olup olmaması, sağkalımı anlamlı derecede etkilemiştir [28].

Germ hücreli tümörler gibi kemosensitif tümörlerde, pulmoner metastazektomi öncesi kemoterapi düşünülebilir. Bu tümörlerde kemoterapi, metastazların küçülmesini veya kaybolmasını sağlayabilir, bu da cerrahi müdahale için daha uygun koşullar oluşturur [29]. Yumuşak doku sarkomu gibi daha az kemosensitif tümörlerde ise klinik karar vermek daha güçtür. Çünkü bu tümörlerde kemoterapi ile metastazların küçülmesi veya kaybolması sık olmayabilir ve kemoterapi kesildiğinde nüks görülebilir. Bu durumda, kemoterapinin yararı sınırlı olabilir ve tedavi stratejileri dikkatle değerlendirilmelidir [30].

Cerrahi olarak çıkarılamayacak akciğer metastazlarında kemoterapi verilerek rezektabl hale gelmesi sağlanabilir. Kemoterapiye dirençli multiple pulmoner metastazı olan olgularda, cerrahi ile tümör yükü azaltılarak kemoterapi etkinliği artırılabilir. Kemoterapinin yarar sağlamadığı bazı olgularda ise palyasyon amacı ile cerrahi uygulanabilir. Metastatik lezyonlar kalp ve mediastene bası yapıyorsa, hemotoraks veya tansiyon pnömotoraksa neden oluyorsa, cerrahi ile palyasyon sağlanabilir. Ancak bu olgularda cerrahi mortalite ve morbidite oldukça yüksektir [31].

Çoğu malignitede metastazektomi sonrası nüks gelişmesi, kan dolaşımındaki mikrometastazlara bağlıdır ve primer tümörün kontrolünün zorluğunu göstermektedir. Literatürde kemoterapi ve hedefe yönelik tedavinin postoperatif dönemde uygulanmasının, nüksü önlemek için faydalı olduğu bilinmektedir. Güncel yaklaşımda immünoterapi, hem konjenital hem de akkiz süreçlerle bağışıklık sistemini geliştirmekte ve bu sayede uzun dönem tümör kontrolü, yeni tümör hücrelerinin gelişmesini önlemesi ve hali hazırda gelişmiş olan tümör hücrelerinin ortadan kaldırmada etkili olduğu bilinmektedir. Bu sebeple pulmoner metastazektomi uygulansa bile primer tümörün kontrolünü sağlayabilmek adına immünoterapi uygulamaları hastalar için umut ışığı olmuştur ancak bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır [32].

4.5.2. Radyoterapi

Radyoterapinin uygulama yöntemlerinin gelişmesi ve daha spesifik hale gelmesi ile birlikte önceden özellikle semptom kontrolü için uygulanan radyoterapi giderek metastatik hastalığın eradike edilmesi için kullanılır hale gelmiştir. Fraksiyone dozlarda radyoterapinin yüksek hassasiyetle tümöral doku lokasyonuna uygulanması mümkün olup özellikle alt loblarda yerleşik lezyonlarda normal nefes hareketlerinden etkilenimi minimuma indirmek için de nefes tetikleme metodları ya da abdominal kompresyon cihazları geliştirilmiştir. Schultz ve ark. pulmoner oligometastazlarda stereotaktik radyoterapinin sağladığı lokal kontrolün %70 ile 95 arasında, progresyonsuz sağ kalımın ise %25 ile 70 arasında değiştiğini bildirmiştir [33].

4.5.3. Görüntüleme Yardımıyla Ablasyon

Pulmoner metastaz varlığında temel tedavi yöntemi cerrahi olmasına karşın bu hasta grubunda sıklıkla eşlik eden çoklu morbidite varlığı, ciddi azalmış kardiyopulmoner rezerv veya ekstratorasik metastatik hastalık varlığı gibi durumlarda perkütan ablasyon minimal invaziv bir tedavi alternatifi olarak gündeme gelmektedir. İlk olarak radyofrekans ablasyon olarak tanımlanmış olup günümüzde mikrodalga ablasyon ve kriyoablasyon gibi farklı alternatifleri de mevcuttur [34]. Pulmoner perkütan ablasyon tedavisinin klinik sonuçlarını ele alan bir meta-analizde medyan sağkalım 5,13 yıl iken 5 yıllık sağkalım %51, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %20 olarak bulunmuştur [35]. Perkütan ablasyon sonrası doğrudan

işlem ilişkili mortalite oldukça nadir bildirilmekle beraber işlemin en önemli komplikasyonu pnömotorakstır. Ablasyon sonrası pnömotoraks çoğu zaman kendini sınırlayıcı vasıfta olurken olguların %25'inde drenaj gerekebilmektedir [36].

4.5.4. Cerrahi Tedavi

Rezektabl olan pulmoner metastaz varlığında cerrahi tedavi ile tam rezeksiyon, tümör tipinden bağımsız olarak uzun dönem sağkalımı olumlu etkilemektedir. Pulmoner metastaz cerrahisinde uygun hasta seçimi gereksiz cerrahi işlem ve komplikasyonlarından kaçınılması için önemli olup bunu için bazı klinik kriterler önerilmiştir [5, 37, 38] : Bu kriterler arasında primer tümörün kontrol altında olması, saptanan pulmoner nodülün metastaz olduğu gösterilmesi, cerrahi tedavi ile halihazırda saptanmış olan tüm metastatik akciğer nodüllerinin çıkarılabilir durumda olması, cerrahi sonrası yüksek olasılıkla yeterli pulmoner rezerv varlığı ve başkaca ekstratorasik metastazın olmaması sayılabilir. Daha nadir olarak ise tanının konabilmesi, immünohistokimyasal çalışmalar açısından doku ihtiyacı veya tümör yükünün azaltılması gibi endikasyonlar için parsiyel ya da komplet rezeksiyon yapılabilir [39].

Pulmoner metastazektomi planlanan hastalarda klinik hikâye, fizik muayene, radyolojik görüntülemelerin yanı sıra kardiyak ve pulmoner fonksiyonların detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir. Pulmoner rezervi değerlendiren solunum fonksiyon testleri arasında başlıca spirometre, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) sayılabilir.

Gerekli klinik hazırlıkları tamamlanan hastalarda cerrahi işlem genel anestezi altında bronkoskopi sonrası çift lümenli endotrakeal kanül yerleştirilmesi ile başlamaktadır. Cerrahi yapılacak akciğer söndürülerek dikkatli manuel palpasyona geçilmektedir. Önceden belirlenmiş olan tüm şüpheli nodüller tespit edilerek çıkartılmaktadır. Metastatik lezyonların gros olarak normal görünen komşu parankimde mikrometastazları olabileceği bilindiği için tavsiye edilen cerrahi yaklaşım lezyonları etrafında bir miktar normal doku da içerecek şekilde güvenli 'cerrahi sınır' ile eksize etmektir [31].

1. Cerrahi İnsizyonlar

Pulmoner metastazektomi cerrahisinde kullanılabilecek genel yaklaşımlar kas koruyucu olan veya olmayan torakotomi, aşamalı bilateral torakotomi, sternotomi, eş zamanlı bilateral anterior torakotomi ve transvers sternotomi ('clamshell' insizyonu), VATS veya robotik cerrahidir.

Torakotomi, pulmoner metastazektomi için günümüzde halen en çok tercih edilen cerrahi yaklaşımlardandır. Kas koruyucu anterolateral yaklaşım ya da latissimus dorsi kasını ayırarak gerçekleştirilen posterolateral yaklaşım başlıca torakotomi seçeneklerini oluşturmaktadır. Torakotomi, daha mediyalde yerleşik metastazların çıkarılmasının yanı sıra ipsilateral lenf nodu diseksiyonunda cerrah açısından daha avantajlı ve kolay olan yaklaşımdır. Ancak tek hemitoraksa erişim şansının bulunması standart torakotominin başlıca dezavantajıdır.

Medyan sternotomi, hasta supin pozisyonunda iken sternumun vertikal hat boyunca ikiye ayrılması prensibine dayanır. Bu yaklaşımla her iki akciğere de erişim mümkün olurken bir akciğer söndürülür, manuel palpasyon ile lezyonlar saptanır, eksize edilir ve akciğer tekrar şişirilir; sonrasında bilateral metastaz varlığında aynı işlemler karşı akciğerde de tekrarlanır. Sternotomi ile sağ akciğer rahatlıkla değerlendirilebilirken kalbin arkasında kalması nedeniyle sol akciğer alt lobun değerlendirilmesi güç olabilir [40].

VATS, minimal invaziv bir yöntem olmasının yanı sıra yüksek rezolüsyonlu video görüntülemeyi de kullanması nedeniyle son zamanlarda göğüs cerrahisinde daha sık tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Ancak pulmoner metastazların önemli bir bölümü akciğer parankiminin daha iç taraflarında yer almakta olup VATS ile tespit edilerek rezeke edilmeleri mümkün olmamaktadır [41]. VATS, pulmoner metastaz tanısı ve metastatik hastalığın yaygınlığının tespitinde kullanılabileceği gibi bu minimal invaziv tekniğin özellikle tek metastaz varlığı gibi seçili bir grup hastada kullanılması önerilmektedir. Primer lezyonu sarkom olan hastalarda ise okült metastazlar daha sık görülmekte olduğundan mümkün ise VATS ile cerrahiden kaçınılması önerilmektedir [42].

Robotik cerrahi minimal invaziv bir cerrahi yöntem olması ve cerrahi sahada mükemmel 3 boyutlu görüş alanı sağlaması gibi avantajlara sahip olmakla birlikte henüz pulmoner metastazektomide robotik cerrahinin kullanımı konusunda diğer cerrahi yaklaşımlarla geniş çaplı karşılaştırmalı bir çalışma literatürde mevcut değildir.

2. Cerrahi Rezeksiyon Teknikleri

Pulmoner metastazektomide amaç, fonksiyonel akciğer dokusunu mümkün olduğunca koruyarak negatif cerrahi sınırla tüm metastatik nodüllerin çıkarılmasıdır. Bu sebeple, pulmoner metastazı olan hastalar non-anatomik rezeksiyonlar için ideal adaylardır [16]. Anatomik rezeksiyonlar, geniş miktarda sağlıklı akciğer dokusunu çıkararak hastaları oksijen bağımlı duruma getirebilir, böylece agresif tümörlerde adjuvan kemoterapi durumunu geciktirebilir ve yaşam kalitesini etkileyebilir.

Rezeksiyon tekniği, her hastada farklılık gösterir; nodüllerin sayısı, yeri, büyüklüğüne bağlıdır. Periferik, küçük boyutlu nodüller için non-anatomik rezeksiyon (wedge rezeksiyon) uygulanabilir ama nodül çevresinde belli miktarda sağlam akciğer dokusu bırakılmasına dikkat edilmelidir. Literatürde 1 cm'lik sağlam akciğer dokusunun yeterli olacağını söyleyen çalışmaların yanı sıra tümör boyutu kadar cerrahi sınırın bırakılması gerektiğini savunan çeşitli çalışmalar da mevcuttur [43]. Wedge rezeksiyon, konvasiyonel yöntemle wedge pensi yardımıyla vicryl suture ile U üzerine over&over suture edilebilir. Ancak günümüzde mekanik staplerlara ulaşım daha kolay olduğu için hızlı, güvenli ve kolay şekilde mekanik stapler yardımıyla wedge rezeksiyon uygulanabilir. Güncel literatürde en çok uygulanan yöntem wedge rezeksiyondur [5, 44]. Anatomik rezeksiyon gerektiren ancak solunum kapasitesi yetersiz olan olgularda precision yöntemi uygulanabilir. Precision yöntemi, cerrahın rezeke edilecek tümörü tam olarak ve çevresindeki sağlıklı dokuyu en az şekilde etkileyerek çıkarmasıdır. Sağlıklı akciğer parankimi korunduğu için hastanın iyileşme sürecini hızlandırabilir ve ameliyat sonrası komplikasyonları azaltabilir. Ancak sağkalımı etkileyen bir parametre olarak cerrahi sınır; ameliyat sırasında frozen doku incelemeleri ile değerlendirilmeli, cerrahi sınırın tümör içermediği patoloj tarafından kanıtlanmalıdır [31].

Santral yerleşimli multipl metastatik lezyonlarda veya büyük soliter metastaz olgularında anatomik rezeksiyon (segmentektomi, lobektomi, bilobektomi) uygulanabilir. Pnöminektomi, metastazektomi için genellikle tercih edilmez ama hiler yerleşimli metastatik lezyonu olan solunum fonksiyon kapasitesi yeterli olan ve cerrahi dışındaki tedavilere dirençli hastalığı olan olgularda uygulanabilir. Metastatik tümörler komşu dokulara (göğüs duvarı, perikard, diyafragma, mediasten, vb.) invaze olabilir, böyle durumlarda en-blok rezeksiyon gerekebilir [45] [46].

Lazer ile nodül rezeksiyonu, pulmoner metastazların tedavisinde parankim koruyucu diğer bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Lazer rezeksiyonun dalga boyu ayarlanarak daha iyi

koagülasyon oluşturduğu ve parankimde kaçağı azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca onkolojik rezeksiyonlarda, metastazlar ile normal parankim dokusu arasında güvenlik sınırı görevi gören nekroz tabakası oluşturarak avantaj sağlamaktadır. Bu teknik, parankim dokusunun büyük kısmını koruyarak fonksiyonel dokunun korunmasına yardımcı olur. Ancak bu yöntemde de ameliyat sırasında cerrahi sınırın tümörsüz olduğunun frozen doku incelemeleri ile araştırılması gerekmektedir [16,31].

4.6. Pulmoner Metastazektomide Prognostik Faktörler

Primer tümörlerin farklı histolojik tiplerde olduğu için metastazlar için yapılan rezeksiyon sonuçlarını tek çalışmada değerlendirmek zordur. Sonuçların analizi, benzer histolojik gruplardaki primer tümör histolojileri göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bu konuda daha iyi sağkalım sonuçlarıyla ilişkili özellikleri belirlemeye yönelik fazlaca çok değişkenli analiz yapılmıştır. Bu analizlerde genel prognostik özellikler ile prediktif faktörler arasında bir ayırım yapılması önemlidir. Ancak, kötü prognostik faktörlerin de farkında olunmalıdır, çünkü metastazların varlığı tüm kanserlerin prognozunda başlı başına olumsuz bir faktördür. Bu sebeplerden ötürü, metastazektomi kararı verilirken seçici olunmalıdır.

1. Primer Tümör Patolojisi

Tümör alt tipleri arasında pulmoner metastaz görülme sıklığı en sık olan kolorektal kanserlerdir. Kolorektal tümörler ve renal hücreli tümörler, epitelyal tümör olarak sınıflandırılmakta ve bu hastalar arasından seçilmiş grupta pulmoner metastaz gelişmesi durumunda metastazektominin sağkalıma katkı sağladığı bilinmektedir [16, 47, 48]. Sarkomlar için pulmoner metastazektomi, kemoterapi dirençlerinden ötürü bu kanserlerin tedavisinin bir parçasıdır. Sarkom metastazlarının neredeyse tamamı hematojen yolla yayılmaktadır ve bu sebeple ilk olarak akciğere yerleşmektedir. Germ hücreli tümörlerin ise kemoterapiye yüksek duyarlılıkları vardır ve % 8 oranında torasik metastaz gelişimi gözlenir. Pastorino ve ark. 1997 yılında yaptıkları analizlerde komplet rezeksiyon sonrasında germ hücreli tümörü olan hastalar en iyi sağkalıma sahipken, en kötü sağkalımın malign melanom nedeniyle metastazektomi uygulanan hasta grubundadır [5]. Foster ve ark. 2021 yılında yayınladığı çalışmada kolorektal tümör harici patolojiye sahip olmanın, metastazektomi sonrası sağkalımı negatif yönde etkileyen prognostik bir faktör olduğunu göstermişlerdir [43]. Cheung ve ark. 2018 yılında yaptığı çalışmada genel sağkalım üzerinde germ hücreli tümör ve

kolorektal tümör patolojisine sahip olmanın iyi prognoz açısından anlamlı olduğunu bildirmişlerdir [49].

2. Komplet Rezeksiyon

Komplet rezeksiyon, pulmoner metastazı olan hastalarda cerrahi sonrası sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Pulmoner metastazlar inkomplet rezeksiyon sonrası sağkalım oranı, komplet rezeksiyon yapılan hastalara oranla daha düşüktür. Bu durum, Pastorino ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada açıkça gösterilmiştir. 5206 hastanın olduğu çalışmanın %12'sinde inkomplet metastazektomi saptanmış, R0 ve R1 rezeksiyonu olanlar arasındaki sağkalım farkının, sırasıyla 5 yılda %36'ya karşı %26 ve 10 yılda %13'e karşı %7 olduğu belirtilmiştir [5]. Pfannschmidt ve ark. yaptığı çalışmada ise R1 rezeksiyon saptanan hastalar çalışmadan amaçlanan tedaviyi almadıkları gerekçesiyle dışlanmıştır [16].

3. Hastalıklı Dönem

Primer tümör tedavisinden metastaz gelişmesine kadar olan süre hastalıklı dönem olarak tanımlanır. Bu sürenin kısa olması, prognozun kötü olduğunu gösterir. Pastorino ve ark. yayınladığı çalışmada hastalıklı dönemin 36 aydan uzun olması, pulmoner metastazektomi sonrası sağkalımın bağımsız bir göstergesi olarak saptanmıştır [5]. 2021 yılında Kanzaki ve ark. yayınladığı derlemede primer tümör patolojisinden bağımsız olarak primer tümörün tedavisinden sonra pulmoner metastaz gelişmesine kadar geçen sürenin kısa olmasının, kötü prognostik faktör olduğundan bahsetmişlerdir ve derlemenin sonunda kısa hastalıklı dönem sonrası gelişen pulmoner metastazlarda, metastazektomi kararının multidisipliner konsey sonrası dikkatlice verilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır [50].

4. Metastaz Lokasyonu ve Sayısı

Toraks BT, pulmoner metastaz saptanmasında duyarlılık ve özgünlüğü yüksek olan bir yöntemdir. Özellikle ince kesitli BT görüntüleme yöntemi, küçük nodüllerin erken saptanmasında yardımcı olur [51]. Metastazların erken tanı ve rezeksiyonunun, sağkalım süresini arttığı bilinmektedir [31]. Tanı anında bilateral olduğu saptanan metastazların daha agresif olduğu kabul edilmektedir ancak prognoz üzerine kesin bir etkisi olduğu bulunamamıştır.

Literatürde farklı patolojik alt tiplerdeki tümörlerin metastazları incelendiğinde, pulmoner metastatik nodül sayısının fazla olmasının sağkalımı azalttığına yönelik çalışmalar mevcuttur ancak herhangi bir eşik değer belirlenememiştir. İlk olarak Pastorino ve ark. yayınladığı geniş hasta serisi içeren çalışmada birden fazla metastatik nodül olmasının sağkalımı azalttığı gösterilmiştir [5]. Handy ve ark. 2019 yılında yayınladığı uzman görüşünde metastaz sayısının fazla olmasının pulmoner metastazektomi için kontrendikasyon olmadığını ancak 3 ve daha az sayıda metastaz olan olguların metastazektomi için uygun olduğunu belirtmişlerdir [52].

5. Tümör İkiye Katlanma Zamanı

Tümör ikiye katlanma zamanı, patolojik alt tiplerde farklı olduğu gibi aynı histolojik tipteki metastazlarda da farklı olabilir. Tümör nodüllerinin büyüme hızındaki farklılık, heterojeniteden kaynaklanmaktadır. İkiye katlanma zamanı en az 10-14 gün aralıkla yapılan görüntüleme yöntemi ile metastazın en uzun çapı ölçülerek hesaplanır. Tümörün ikiye katlanma zamanı, metastazektomi sonrası sağkalım süresini belirlemekle kalmaz, aynı zamanda kötü prognoz göstergesidir. [53]

6. Re-metastazektomi

Pulmoner metastazektomi sonrası olguların %40-70'inde pulmoner nüks gelişebilir. Bu hastalar tanım gereği başından itibaren metastatik hastalığa sahiptir ve sağkalımlarının nüks gelişmeyen hastalara göre daha az olacağı bilinmektedir. Nüks gelişen tümörler, onkolojik değerlendirmeler ışığında hali hazırda agresif tümörler olarak kabul edilir. Özellikle sarkom patolojisine sahip tümörler daha az kemosensitif olduğu için sarkom nükslerinde re-metastazektomi düşünülebilir. Foster ve ark. 2020 yılında yaptıkları analizlerde 70 yaş altında olan, kolorektal tümör dışında patolojisi olan, önceden toraks dışı nüksü olan ve mutipl pulmoner metastazı olan hastalarda nüks gelişme riskini daha yüksek saptamış, re-metastazektominin, nüks gelişen seçilmiş hasta grubunda uygulanmasının istatistiksel olarak sağkalıma katkısı olduğunu göstermişlerdir [54]. Ancak dörtten fazla cerrahi girişimin katkısının olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [55]. Özellikle tekrarlayan cerrahi sayısı arttıkça akciğer parankimi ve solunum kapasitesinin korunması açısından mümkünse parankim koruyucu cerrahilere ve cerrahi sınırı tümör içermeyen wedge rezeksiyonlara daha fazla ağırlık verilmelidir. VATS cerrahisinin pulmoner metastazektomide belli başlı dezavantajları bulunmakla beraber daha az adezyon ve daha az göğüs duvarı deformitesine

sebepler olması nedeniyle özellikle tekrarlayan rezeksiyonlarda daha avantajlı olabileceğini ileri süren yayınlar mevcuttur [43].

7. Lenf Nodu Tutulumu

Pulmoner metastaz olgularında mediastinal veya hiler lenf nodu tutulumu olabilir. Yapılan çalışmalarda hangi primer tümörün metastazlarında ne sıklıkla ve hangi lenf nodunda metastaz yaptığı tam olarak netleştirilememiştir. Ancak epitelyal tümörlerin özellikle renal hücreli karsinom ve kolorektal adenokarsinom olgularının metastazlarının lenfanjitik yolla yayıldığı bilinmektedir [16].

Literatürde pulmoner metastazektomi sırasında lenf nodu örneklemesinin gerekliliğini araştıran retrospektif çalışmalar mevcuttur [56-58]. 2003 yılında Pfannschmidt ve ark. yayınladığı çalışmada, mediasten ve hiler lenf nodu tutulumu olmayan ve primeri kolorektal karsinom olan hastaların, pulmoner metastazektomi için seçilmiş en iyi hasta grubu olduğundan bahsedilmiştir [59]. 2010 yılında Garcia- Yuste ve ark. pulmoner metastazektomide lenfadenektomi gerekliliği hakkında yayınladığı derlemede özellikle mediasten lenf nodu tutulum olan hastalarda hiler lenf nodu tutulumu olan veya lenf nodu tutulumu olmayan hastalara kıyasla sağkalımın istatistiksel olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir [60].

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Olgular

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2011 – Aralık 2021 tarihleri arasında pulmoner metastaz nedeniyle opere edilen 178 hasta saptandı. 2011'den önce pulmoner metastazektomi yapılan hastalar, plevra ve mediasten yerleşimli metastazı olan hastalar, debulking cerrahi uygulanan hastalar, toraks duvar rezeksiyonu uygulanan hastalar ve tanı anında bilateral metastaz saptanmasına rağmen tek taraflı pulmoner metastazektomi uygulanabilen hastalar çalışmadan dışlanarak 159 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların özgeçmiş bilgileri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, görüntüleme bulguları, ameliyat bilgileri, primer lezyon ve opere edilmiş metastatik lezyonların patoloji bilgileri, postoperatif klinik bulgular ve tedavi bilgileri, takip sürecindeki nüks bulguları ve süreleri, sağkalım süreleri hastane bilgi sisteminden elde edilerek retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların demografik ve genel bilgileri, cinsiyet, metastazektomi esnasındaki yaşı çalışmaya dahil edildi. Hastaların eşlik eden diğer hastalıkları da dikkate alınarak 10 yıllık sağkalım ile korele olabileceği gösterilmiş olan Charlson komorbidite indeksi hesaplandı [61] (Tablo 5.1). Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinin pulmoner metastazı olması nedeniyle CKİ değerleri 6'nın üzerinde hesaplandı. Opere edilen hastalar ASA skoruna göre sınıflandırıldı [62] (Tablo 5.2).

Tablo 5.1. Charlson komorbidite indeksi

Komorbidite	Skor
Geçirilmiş miyokard enfarktüsü	1
Periferik damar hastalığı	1
Konjestif kalp yetmezliği	1
Serebrovasküler hastalık	1
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)	1
Romatolojik hastalık	1
Peptik ülser	1
Hafif karaciğer hastalığı	1
Diyabet	1
Orta-ağır böbrek hastalığı	2
Hemipleji	2
Kronik komplikasyonları olan diyabet	2
Kanser (metastatik olmayan)	2
Lösemi	2
Lenfoma	2
Orta-ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör	6
AIDS	6

Tablo 5.2. ASA skorlaması

ASA 1	Sağlıklı hasta
ASA 2	Hafif derecede sistemik hastalık
ASA 3	Aktiviteyi sınırlayan ciddi sistemik hastalık
ASA 4	Yaşamı tehdit eden ağır sistemik hastalık
ASA 5	Operasyon yapılsa da yapılmasa da 24 saat içinde ölümü beklenen hasta

Hastaların pulmoner metastazektomi öncesi solunum sistemi semptomları (göğüs ağrısı, nefes darlığı) ve solunum fonksiyon test sonuçları (FEV1(lt) ve FEV1(%)) değerlendirildi. Kolorektal malignitesi olan hastalarda PM öncesi CEA düzeyleri geriye dönük tarandı. Pulmoner metastaz tanısı esnasında görüntüleme bulguları (BT incelemesinde lezyonun lokasyonu), patoloji bulguları (patolojik olarak kabul edilen en büyük tümör boyutu ve patolojik olan tüm tümör boyutlarının toplamı, lenf nodu durumu, cerrahi sınır) çalışmaya dahil edildi. İlk pulmoner metastazektomi sonrası nüks gelişmesi durumunda hastaların bir kısmına tekrar metastazektomi uygulandı ve bu olgular re-metastazektomi olarak kabul edildi.

Bilateral pulmoner metastaz saptanan hastalarda ilk önce daha büyük boyutlu metastazın olduğu taraf opere edildi ve 3-4 hafta sonrasında kontralateral metastazektomi uygulandı.

Postoperatif dönemde komplikasyonlar açısından hastalar modifiye Clavien Dindo sınıflaması ile sınıflandırıldı [63] (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. Modifiye Clavien Dindo sınıflaması

Derece	
1	Medikal tedavi, cerrahi, endoskopik ve radyolojik girişime gerek duyulmayan normal postoperatif izlemde meydana gelen herhangi bir değişiklik. Kabul edilen tedavi rejimleri diüretikler, antiemetikler, antipiretikler, analjezikler ve elektrolitler gibi ilaçlar ve fizyoterapidir. Ayrıca bu grup yatak başında tedavi edilebilen yara yeri enfeksiyonunu da içermektedir.
2	1. derece komplikasyonlarda kullanımına izin verilen ilaçlar dışındaki diğer ilaçların kullanılmasını gerektiren durumlardır. Total parenteral nutrisyon (TPN) ve kan transfüzyonları bu grubun içindedir.
3a	Genel anestezi gerektirmeyen cerrahi, radyolojik ve endoskopik müdahale gerektiren durumlardır.
3b	Genel anestezi gerektiren cerrahi, radyolojik ve endoskopik müdahale gerektiren durumlardır.
4a	Tek organ işlev kaybının olduğu hayatı tehdit eden durumlardır.
4b	Çoklu organ işlev kaybının olduğu hayatı tehdit eden durumlardır.
5	Ölüm

5.2. Tanımlar

Primer malignite cerrahisinden ilk pulmoner metastazektomiye kadar geçen süre hastalıksız dönem olarak isimlendirildi.

İlk PM'den ikinci PM veya nüks durumuna kadar geçen süre nüksüz sağkalım olarak adlandırıldı.

Genel sağkalım, ilk pulmoner metastazektomiden ölüm tarihine veya sağ olan hastalarda son poliklinik kontrol tarihine göre hesaplandı.

5.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası dağılım genişliği, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması için ki-kare testi ya da Fisher'in kesin ki-kare testi, sürekli değişkenler için Student's t testi, sıralı ya da normal dağılmayan sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Eşleştirilmiş örneklerde Wilcoxon testi ile grup içi

karşılaştırmalar yapılmıştır. Risk faktörlerinin tanı performansı ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Kesim noktası Youden İndeksi kullanılarak belirlenmiştir. Kaplan Meier yaşam analizi ile yaşam olasılıkları hesaplanmış ve log rank testi ile gruplar arasındaki karşılaştırmalar yapılmıştır. Tek ve çok değişkenli Cox orantısız hazard modeli kullanılarak genel sağ kalım üzerine etkili olan risk faktörleri belirlenmiştir. Tek değişkenli Cox orantılı risk regresyonunda 0.25'ten küçük bir p-değerine sahip değişkenler, bilinen klinik öneme sahip tüm değişkenlerle birlikte amaçlı seçim kullanılarak çok değişkenli model adayları olarak seçilmiştir. RStudio 2023.12.1+402 ve R programlama dili (Versiyon 4.3.1) kullanılarak verilerin istatistiksel analizi gerçekleştirilmiştir. p değeri 0.05'ten küçük olanlar anlamlı kabul edilmiştir.



6. BULGULAR

6.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmamıza kliniğimizde opere edilen 159 hasta dahil edilmiş olup hastaların 82'si (%51,6) kadın, 77'si (%48,4) erkekti. Yaş medyan değeri 53,1 (min:9 – maks:80, IQR:38)'idi. 127 hasta (%79,8) <65 yaş iken , 32 hasta (%20,2) ≥ 65 yaş olduğu görüldü. 24 hastanın (%15) 18 yaş ve altında olduğu görüldü.

Hastaların hepsi asemptomatik olup metastatik hastalık olduğu takipleri sırasında saptandı.

Hastaların 95'i (%59,7) karsinom tanılı iken 64'ünde (%40,3) sarkom tanısı mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen patolojik tanılar, gastrointestinal tümörler, genitoüriner tümörler, nöroendokrin tümörler, kemik ve yumuşak doku tümörleri, baş boyun tümörleri ve diğer (malign melanom) olarak 6 grupta toplandı. Patolojilere ait hasta sayısı ve yüzdesi Tablo 6.1'de verildi.

Tablo 6.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların primer hastalık patolojilerinin sayı ve yüzdesi

		n (%)
1.Gastrointestinal Tümörler	Mide adenokarsinom	4(2,5)
	Kolorektal adenokarsinom	52(32,7)
2.Genitoüriner Tümörler	Renal hücreli karsinom	12(7,5)
	Üretelyal karsinom	4(2,5)
	Serviks karsinom	1(0,6)
	Endometrium adenokarsinom	2(1,3)
	Testis embriyonel karsinom	1(0,6)
3.Nöroendokrin Tümörler	İnvaziv meme karsinom	9(5,7)
	Tiroid papiller karsinom	3(1,9)
	Tiroid folliküler karsinom	1(0,6)
4.Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri	Osteosarkom(Osteojenik Sarkom)	28(17,6)
	Kondrosarkom	2(1,3)
	Dev hücreli kemik tümörü	1(0,6)
	Ewing sarkom	9(5,7)
	Liposarkom	1(0,6)
	Fibromiksoid sarkom	1(0,6)
	Rabdomyosarkom	1(0,6)
	Sinoviyal sarkom	8(5,0)
	Leiomyosarkom	9(5,7)
	Alveoler soft part sarkom	2(1,3)
	Andiferansiye pleomorfik sarkom	1(0,6)
	Malign mezenşimal tümör	1(0,6)
5.Baş Boyun Tümörleri	Larenks yassı hücreli karsinom	1(0,6)
	Adenoid kistik karsinom	3(1,9)
6.Diğer	Malign melanom	2(1,3)

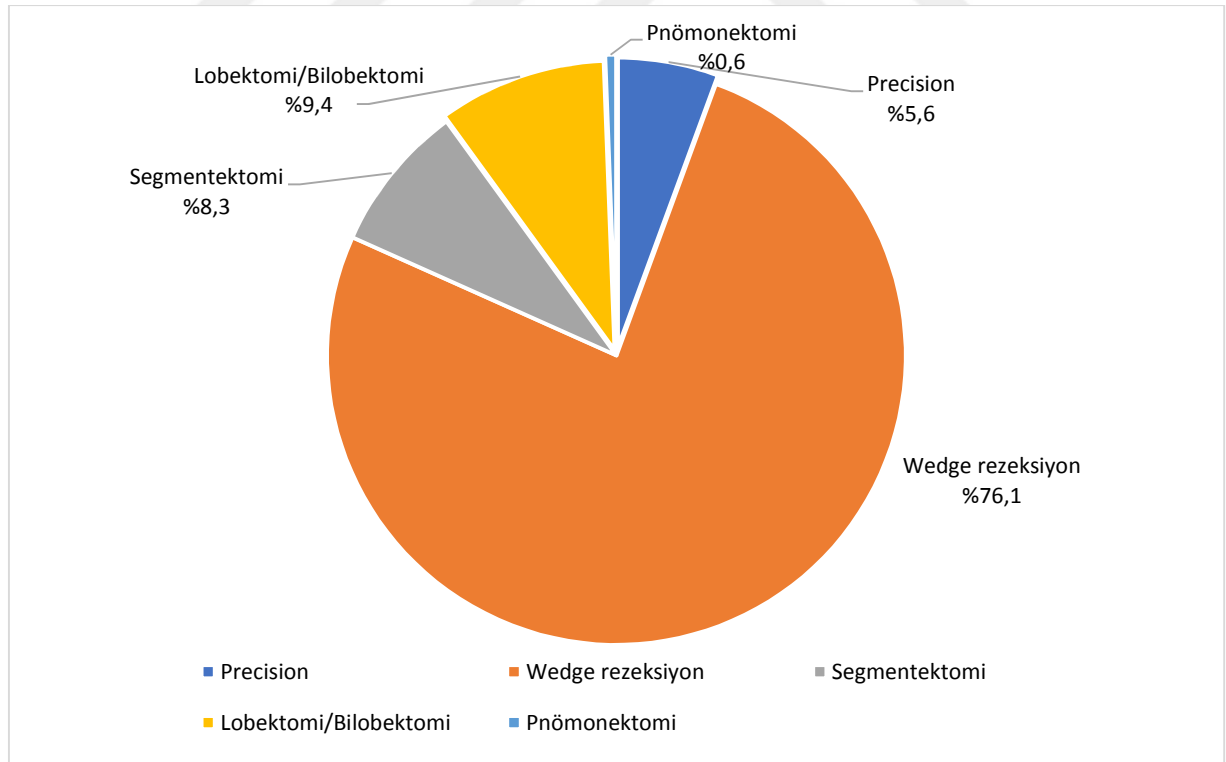
Charlson komorbidite indeksi açısından hastaların 66 (%41,5) tanesi 6, 35 (%22,0) tanesi 7, 27 (%17,0) tanesi 8, 25 (%15,7) tanesi 9, 6 (%3,8) tanesi 10 puana sahipti (ortanca: 7, min: 6 – maks:10, IQR: 2).

ASA skoru açısından hastaların 86 (%54) tanesi 1, 64 (%40,3) tanesi 2, 9 (%5,7) tanesi 3 puana sahipti (ortanca: 1, min: 1 – maks:3, IQR: 1).

97 hastanın FEV1 değeri ve yüzdesine ulaşıldı ve ortalama FEV1 değeri 2,57 lt (min: 1,11lt - maks: 5,34 lt), FEV1 yüzdesi ortalaması %92,4 ± 20,7 idi.

PM uygulanan nodüllerin 59 (%37,1) tanesi sağ hemitoraksta, 62 (%39) tanesi sol hemitoraksta, 38 (%23,9) tanesi ise bilateral ise yerleşimliydi.

Bazı hastalara birden fazla rezeksiyon çeşidi uygulandı.159 pulmoner metastaz tanısı alan hastaya toplamda 180 adet rezeksiyon uygulanmış olup 10 tane precision (%5,6), 137 tane wedge rezeksiyon (%76,1), 15 tane segmentektomi (%8,3), 17 tane lobektomi/bilobektomi (%9,4) ve 1 tane pnömonektomi (%0,6) uygulandı (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. Hastaların cerrahi rezeksiyon şekline göre dağılımı

159 hastadan toplamda 818 tane nodül(ortanca: 3, min:1 – maks:78, IQR: 4) çıkarıldı. 818 tane çıkarılan nodülden 483 tanesi patolojik olarak saptandı (ortanca: 1, min:0 – maks:20, IQR: 2). Patolojik nodül sayısı / çıkarılan nodül sayısı = %59 idi.

159 hastanın 29 (%18,2)'un patolojik tümörlerde en az bir cerrahi sınır pozitif saptandı.

Patolojik olan tümörlerin boyutları mm cinsinden toplanarak ve en büyük boyutlu olan tümör mm cinsinden ayrı ayrı değerlendirildi. Toplam patolojik tümör boyutu ortancası 21mm olarak saptandı (min: 0mm – maks: 168mm , IQR: 30mm). En büyük tümör boyutu ortancası 15mm olarak saptandı (min:0mm – maks:60mm , IQR: 15mm).

159 hastanın 96'sında lenfadenektomi yapıldığı saptandı. 8 (%8,3) hastada patolojik lenf nodu görüldü. Bu hastaların 5'inde sarkom, 3'ünde karsinom tanısı mevcuttu.

159 hastanın 22'sinde PM sonrası adjuvan tedavi alıp almadığı bilgisine ulaşılamadı. 137 hastanın 91 (%66,4)'ine PM sonrası adjuvan tedavi uygulandığı bilgisine ulaşıldı.

Clavien Dindo sınıflamasına göre 139 hastada 1. derece (%87,5) , 13 hastada 2. derece (%8,2), 2 hastada 3a. derece (%1,2), 3 hastada 3b. derece (%1,9), 2 hastada 4. derece (%1,2) komplikasyonlar izlendi. Girişimsel işlem gerektiren morbidite gelişen 7 hasta (%4,4) mevcuttu.

Hastalarda peroperatif mortalite görülmedi. Retrospektif analizde postoperatif 1. Ay exitus olduğu görülen bir hastanın taburculuk sonrası onkolojik tedavisi sırasında exitus olduğu öğrenildi.

125 hastaya bir kez metastazektomi uygulandı. Nüks gelişen 96 hastanın 34'üne ilk PM'den sonra akciğer metastazlarına yönelik tekrar cerrahi uygulandı. 27 (%79,4) hastaya bir kez, 5 (%14,7) hastaya iki kez ve 2 (%5,9) hastaya 3 kez re-metastazektomi uygulandı.

Re-metastazektomi yapılan ve yapılmayan hasta grubu ile modifiye Clavien Dindo sınıflaması arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. İki grup arasında komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,642).

38 hastanın (%23,9) BT'sinde bilateral nodül saptanmış olup bu hastalara 3-4 hafta arayla ardışık cerrahi uygulandı.

Kolorektal karsinom tanısı olan pulmoner metastaz gelişen 52 hastanın 39'unda (%75) preoperatif karsinoembriyonik antijen (CEA) değerine ulaşıldı. Ortanca değeri 1,5 (min:0,28 – maks: 48,1, IQR: 1,5) saptandı.

19 hastaya (%11,9) torakoskopik cerrahi uygulanırken, 140 (%88,1) hastaya kas koruyucu posterolateral torakotomi uygulandı. Hiçbir hastaya sternotomi veya clamshell insizyon ile girişim uygulanmadı.

96 hastada (%60,4) ilk PM sonrası nüks geliştiği bulundu. 69 hastada pulmoner nüks, 27 hastada ise uzak organ nüksü görüldü. 159 hastadan 81(%50,9) 'inin exitus olduğu bilgisine ulaşıldı.

Primer hastalığın tedavisinden PM'ye kadar geçen süre hastalıksız dönem olarak adlandırıldı ve ortanca değeri 21 ay (min: 0ay – maks: 431ay, IQR: 24ay) olarak hesaplandı.

PM sonrasında nüks gelişme veya re-metastazektomi durumuna kadar olan süre nüksüz sağkalım olarak adlandırıldı ve ortanca değeri 15 ay (min: 0ay - maks: 136ay, IQR: 26ay) olarak hesaplandı.

PM sonrasında ölüm durumuna kadar olan süre genel sağkalım süresi olarak adlandırıldı ve ortanca değeri takip süresi olarak isimlendirildi ve 45 ay (min: 1ay – maks: 152ay, IQR:43ay) olarak saptandı.

1, 3 ve 5 yıllık nüksüz sağkalım oranları sırasıyla %61,5, % 34,2 ve %27,7 olarak bulundu.

1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %95,6, %68,8 ve %50,4 olarak bulundu.

Tablo 6.2. Hastaların genel özellikleri

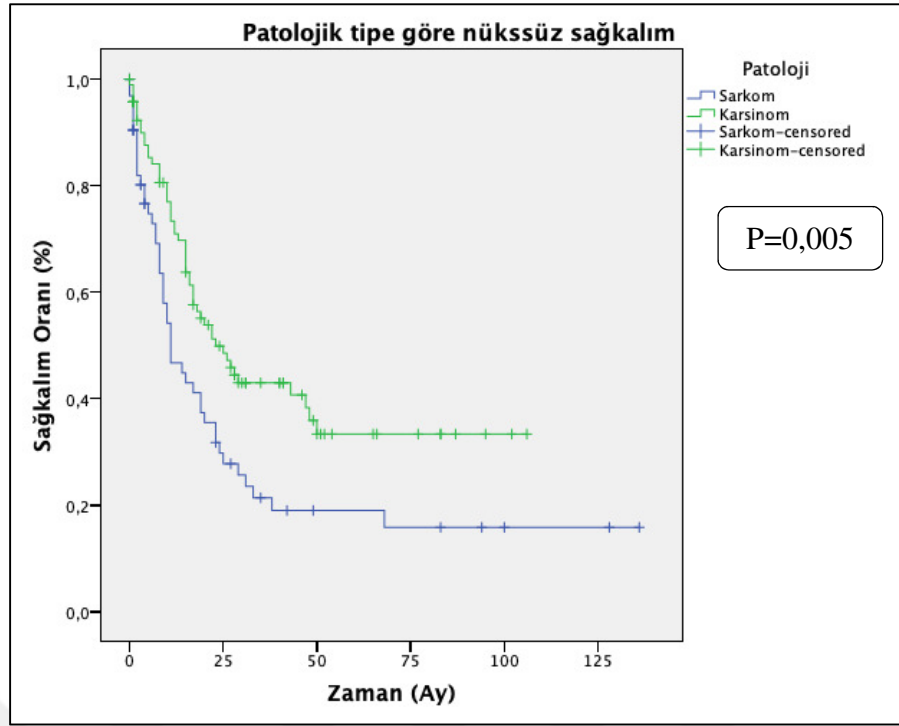
Yaş (Ortanca (min-maks, IQR))	53,1 (9-80, 38)
CKİ (Ortanca (min- maks, IQR))	7 (6-10, 2)
ASA (Ortanca (min- maks, IQR))	1 (1-3, 1)
CEA değeri (Ortanca (min- maks, IQR))	1.5 (0.28-48.2, 1.5)
FEV1 değeri (lt) (Ortanca (min- maks, IQR))	2.57 (1.11-5.34)
FEV1 yüzdesi (ortalama± SS)	92,4 ± 20,7
Patoloji (n)(%)	
Karsinom	95 (59,7)
Sarkom	64 (40,3)
BT’de nodül lokalizasyonu (n)(%)	
Unilateral	121 (76)
Bilateral	38 (24)
Çıkarılan nodül sayısı (Ortanca (min- maks, IQR))	3 (1-78, 4)
Patolojik nodül sayısı (Ortanca (min- maks, IQR))	1 (0-20, 2)
Patolojik tümör boyutları toplamı (mm) (Ortanca (min- maks, IQR))	21 (0-168, 30)
En büyük tümör boyutu (mm) (Ortanca (min- maks, IQR))	15 (0-60, 15)
Pozitif cerrahi sınır sayısı (n)(%)	29 (18,2)
Pozitif lenf nodu sayısı (n)(%)	8 (8)
PM sonrası adjuvan tedavi sayısı (n)(%)	91 (66,4)
Modifiye Clavien Dindo sınıflaması (n)(%)	
1	139 (87,4)
2	13(8,2)
3a	2(1,3)
3b	3(1,9)
4	2(1,3)

6.2. Sağkalım Analizleri

6.2.1. Nüksüz Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin İncelenmesi

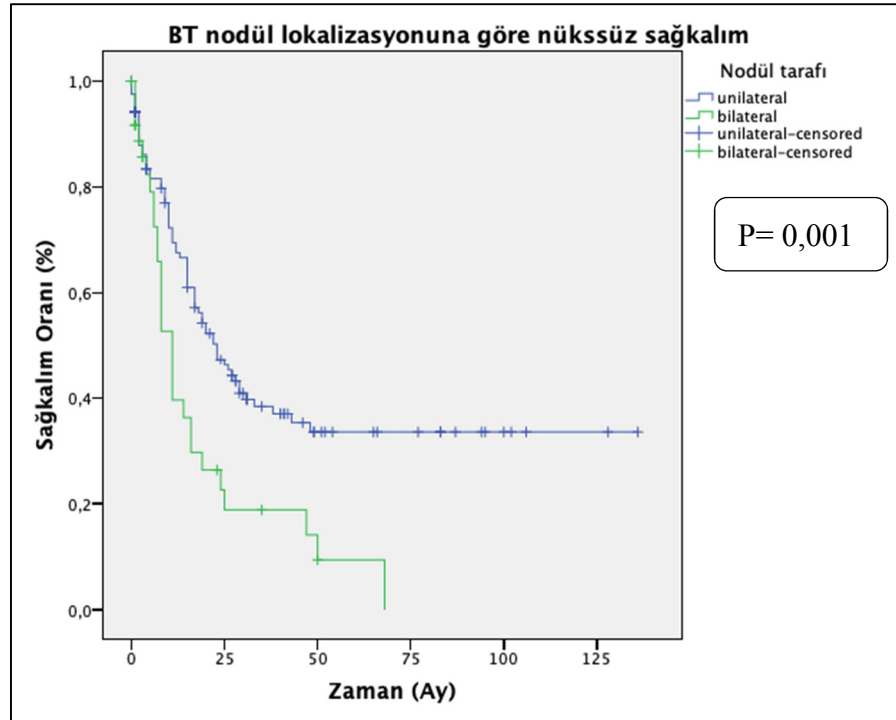
Hastanın yaşı ($p=0,557$), cinsiyeti ($p=0,736$), patolojik lenf nodu ($p=0,178$) durumu nüksüz sağkalımı açısından anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.

Kaplan Meier sağkalım analizine göre, primeri karsinom olan hastalarda 5 yıllık nüksüz sağkalım $\%33,4\pm 6,1$ iken sarkom olan hastalarda 5 yıllık nüksüz sağkalım $\%19,0\pm 5,6$ saptandı. Primeri karsinom olan hastalarda nüksüz sağkalım, primeri sarkom olan hastalara göre daha yüksek bulundu ($p=0,005$).



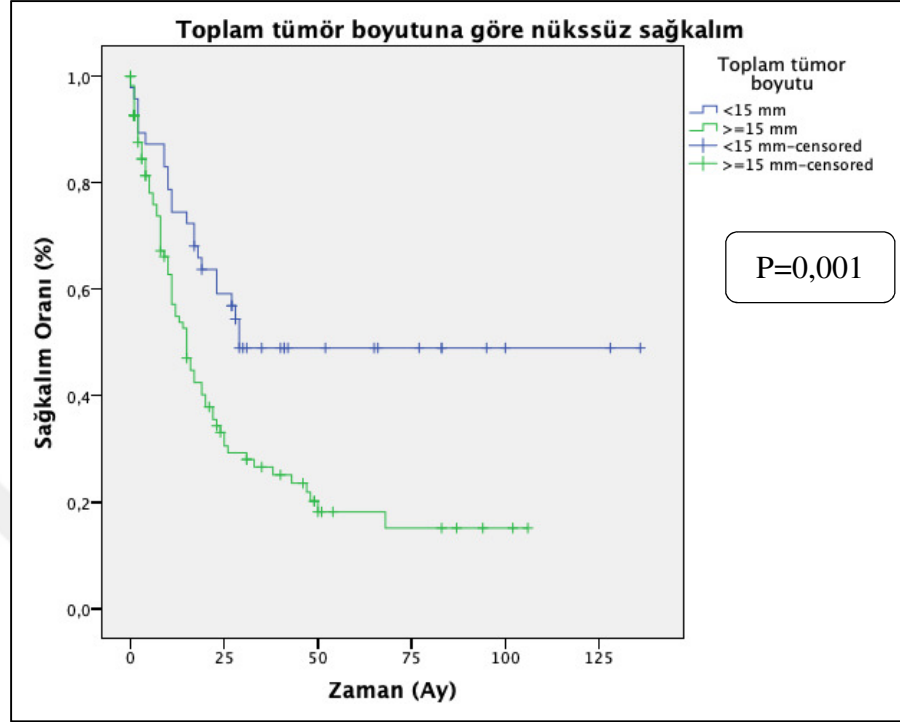
Şekil 6.2. Patolojik tipe göre nüksüz sağkalım

Metastaz tanı anında toraks BT’de bilateral nodül saptanan hastanın unilateral olanlara göre sağkalımın anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. 5 yıllık nüksüz sağkalım toraks BT’de bilateral nodülü olan hastalarda $9,4 \pm 5,9$ iken, unilateral olanlarda $33,5 \pm 5,0$ bulundu ($p=0,001$).

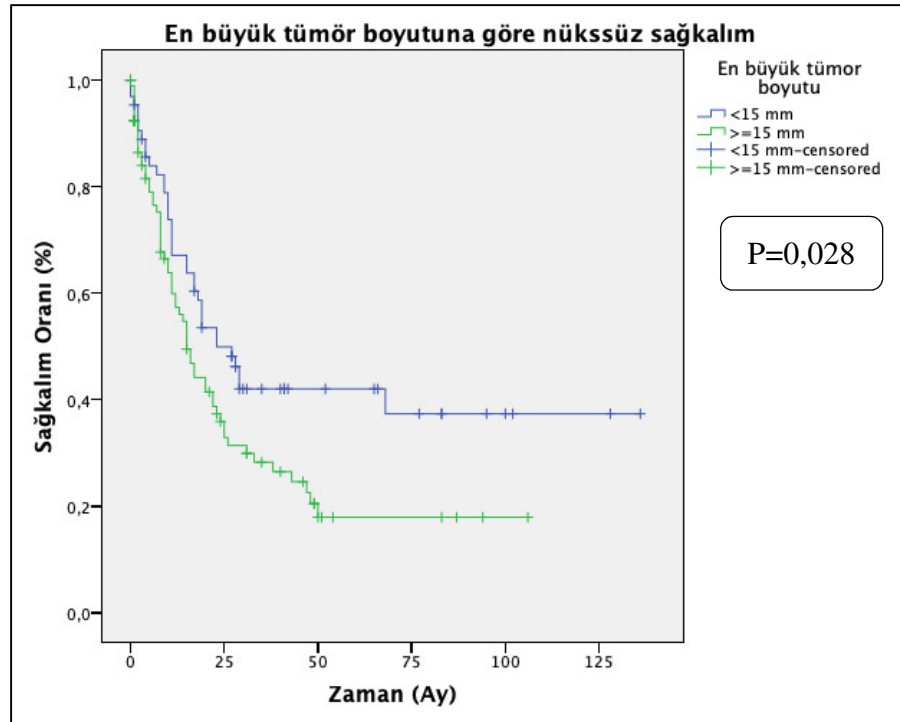


Şekil 6.3. BT nodül lokalizasyonuna göre nüksüz sağkalım

En büyük tümör nodülü boyutu ve toplam boyut için 15 mm eşik değeri alınarak yapılan sağkalım analizinde, en büyük tümör boyutu ≥ 15 ($p=0,028$) ve toplam tümör boyutu ≥ 15 ($p=0,001$) parametreleri nüksüz sağkalım açısından anlamlı bulundu.

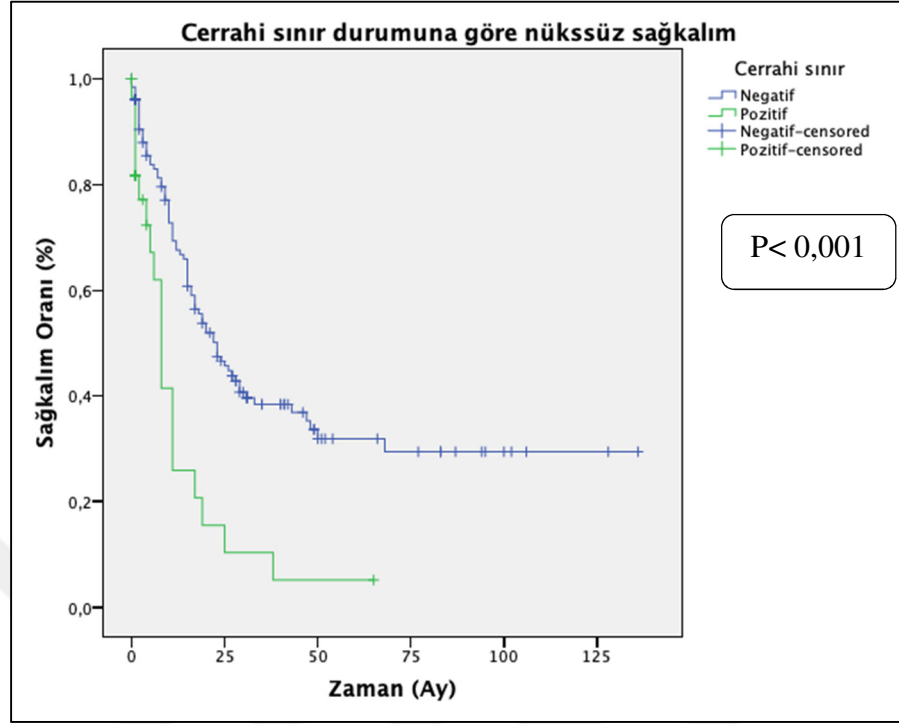


Şekil 6.4. Toplam tümör boyutuna göre nüksüz sağkalım



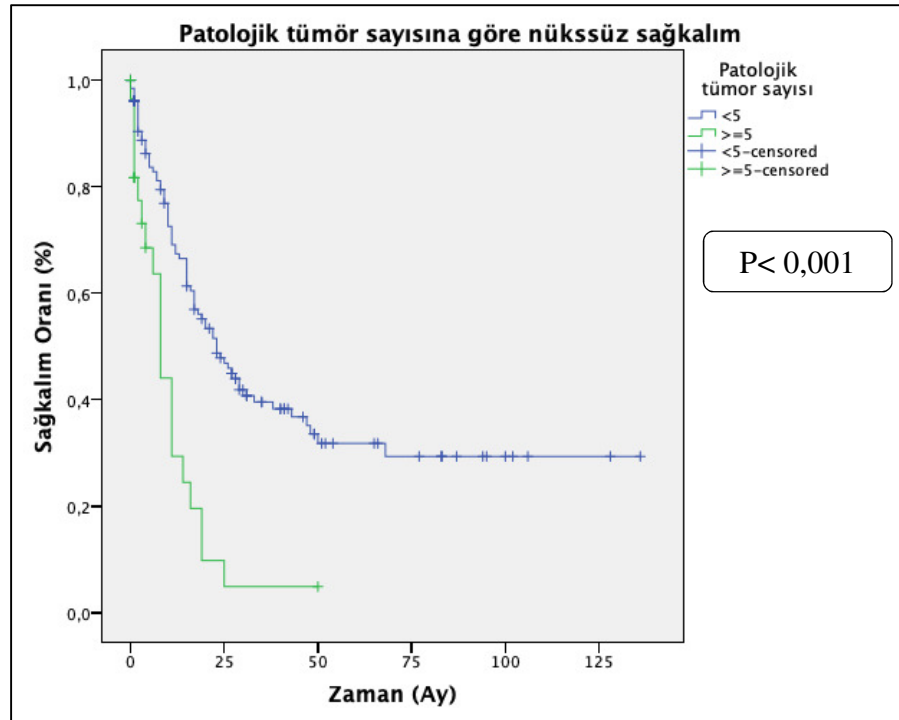
Şekil 6.5. En büyük tümör boyutuna göre nüksüz sağkalım

Çıkarılan herhangi bir nodülde cerrahi sınır pozitifliği saptanmasının, nüksüz sağkalım açısından olumsuz prognostik faktör olduğu saptandı ($p<0,001$).



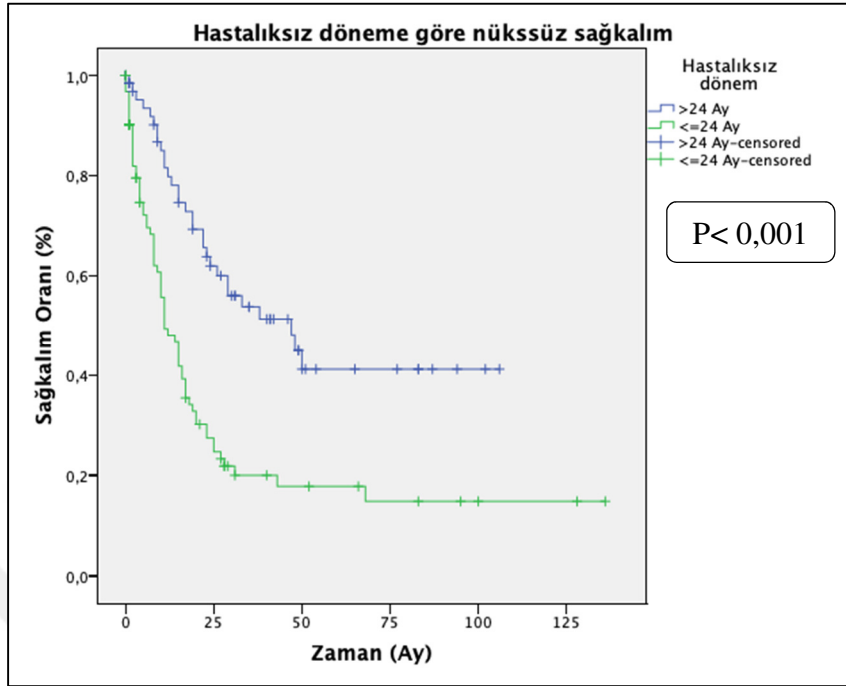
Şekil 6.6. Cerrahi sınır durumuna göre nüksüz sağkalım

Patolojik tümör sayısı 5 ve üzerinde olan hastalarda nüksüz sağkalımın anlamlı derece düşük olduğu hesaplandı ($p<0,001$).



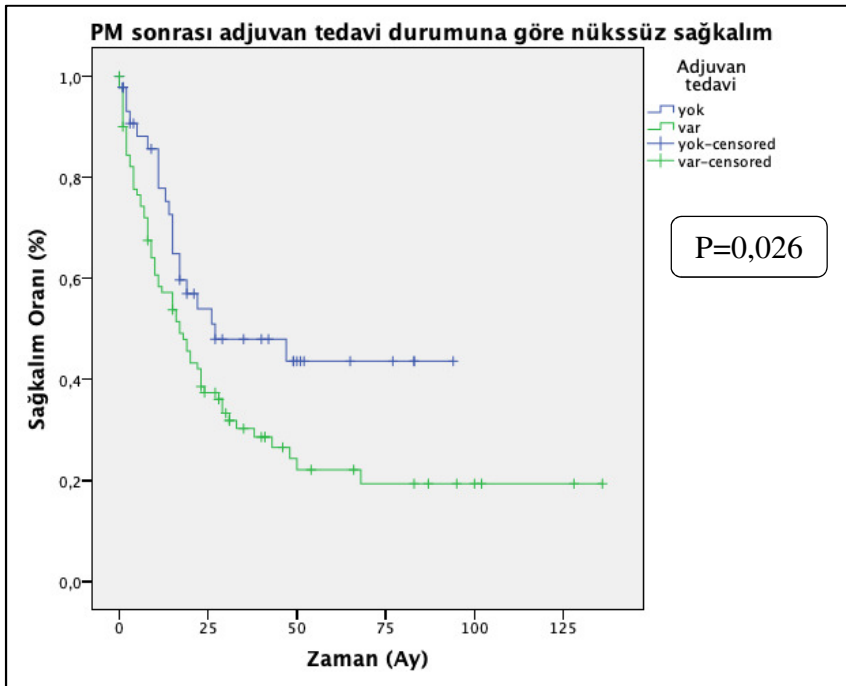
Şekil 6.7. Patolojik tümör sayısına göre nüksüz sağkalım

Hastaliksız dönem ≤ 24 ay olan hastalarda nüksüz sağkalımın >24 ay olan hastalara göre daha kötü olduğu görüldü ($p<0,001$).



Şekil 6.8. Hastaliksız döneme göre nüksüz sağkalım

PM sonrası adjuvan tedavi almayan hasta grubunda 5 yıllık nüksüz sağkalım, adjuvan tedavi alan hasta grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,026$).



Şekil 6.9. PM sonrası adjuvan tedavi durumuna göre nüksüz sağkalım

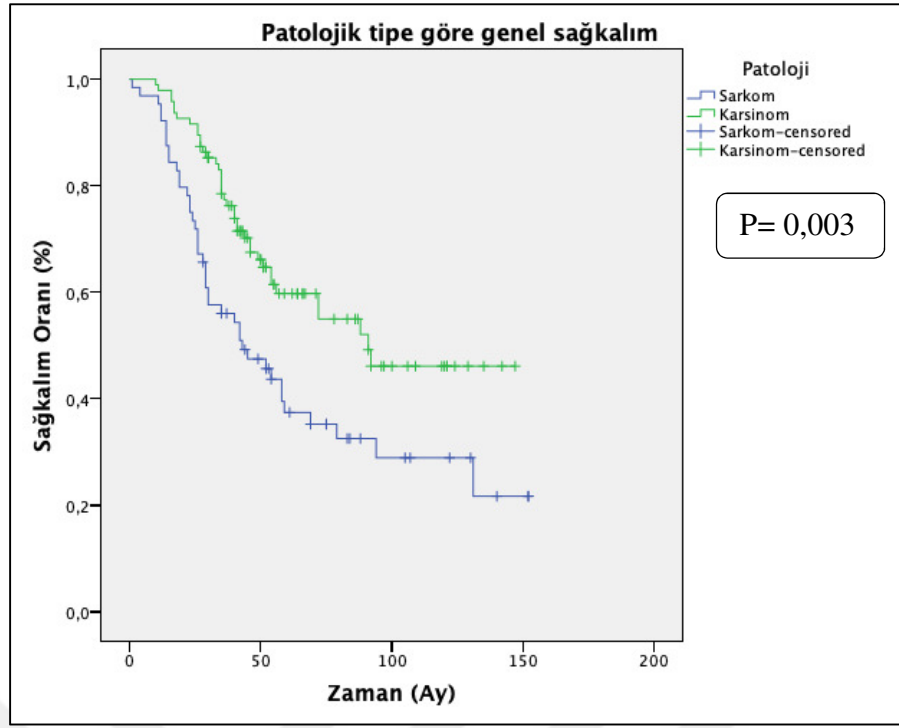
Tablo 6.3. Parametrelere göre nüksüz sağkalım ortalama değeri, 1-3-5 yıllık sağkalım oranları ve p değeri

Nüksüz Sağkalım						
		Ortanca (ay)	1 yıllık sağkalım (%) $\pm$ standart hata	3 yıllık sağkalım (%) $\pm$ standart hata	5 yıllık sağkalım (%) $\pm$ standart hata	p değeri
Patoloji	Karsinom	23	71,0 $\pm$ 4,9	43,0 $\pm$ 5,6	33,4 $\pm$ 6,1	0,005
	Sarkom	11	46,7 $\pm$ 6,7	21,4 $\pm$ 5,7	21,4 $\pm$ 5,7	
BT nodül lokalizasyonu	Unilateral	23	67,6 $\pm$ 4,5	38,3 $\pm$ 4,9	33,5 $\pm$ 5,0	0,001
	Bilateral	11	39,5 $\pm$ 8,8	18,8 $\pm$ 7,3	9,4 $\pm$ 5,9	
Cinsiyet	Kadın	22	65,0 $\pm$ 5,6	37,4 $\pm$ 5,9	27,3 $\pm$ 6,2	0,733
	Erkek	17	57,7 $\pm$ 6,0	30,6 $\pm$ 5,8	27,8 $\pm$ 5,9	
En büyük tümör boyutu	<15	23	67,1 $\pm$ 6,0	42,0 $\pm$ 6,6	42,0 $\pm$ 6,6	0,028
	$\geq$ 15	15	57,3 $\pm$ 5,5	28,2 $\pm$ 5,3	17,9 $\pm$ 5,0	
Toplam tümör boyutu	<15	29	74,5 $\pm$ 6,4	49,0 $\pm$ 7,6	49,0 $\pm$ 7,6	0,001
	$\geq$ 15	15	54,9 $\pm$ 5,2	26,6 $\pm$ 4,8	18,2 $\pm$ 4,6	
Cerrahi sınır	Negatif	23	67,6 $\pm$ 4,3	38,3 $\pm$ 4,7	31,8 $\pm$ 4,9	<0,001
	Pozitif	8	25,8 $\pm$ 9,8	10,3 $\pm$ 6,9	5,2 $\pm$ 5,0	
Adjuvan tedavi durumu	Var	17	57,2 $\pm$ 5,3	30,2 $\pm$ 5,1	22,1 $\pm$ 5,1	0,026
	Yok	27	77,8 $\pm$ 6,5	48,0 $\pm$ 8,2	43,6 $\pm$ 8,5	
Patolojik tümör sayısı	<5	23	67,4 $\pm$ 4,3	39,5 $\pm$ 4,7	31,8 $\pm$ 4,9	<0,001
	$\geq$ 5	8	29,4 $\pm$ 9,9	4,9 $\pm$ 4,8	4,9 $\pm$ 4,8	
Hastalüksüz Dönem	>24	47	79,8 $\pm$ 5,2	53,7 $\pm$ 6,8	41,1 $\pm$ 7,6	<0,001
	$\leq$ 24	11	48,1 $\pm$ 5,5	20,0 $\pm$ 4,7	17,8 $\pm$ 4,6	
Patolojik lenf nodu durumu	Var	22	53,6 $\pm$ 20,1	17,9 $\pm$ 16,0	17,9 $\pm$ 16,0	0,178
	Yok	23	65,6 $\pm$ 5,4	39,8 $\pm$ 5,8	33,2 $\pm$ 6,0	

6.2.2. Genel Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin İncelenmesi

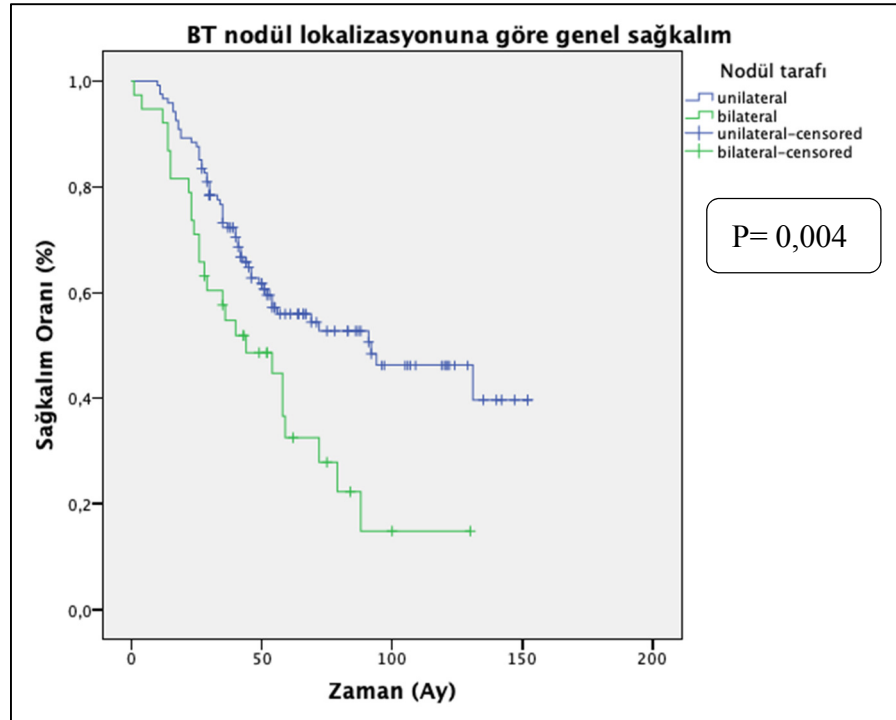
Hastanın yaşı (p=0,216), cinsiyeti (p=0,827), en büyük tümör boyutunun >15mm olması (p=0,125), adjuvan tedavi durumu (p=0,101) açısından genel sağkalımda anlamlı fark görülmedi.

Patolojik tip ile genel sağkalım arasında anlamlı fark bulundu. Primeri karsinom olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %59,7 $\pm$ 5,5 iken sarkom olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %37,4 $\pm$ 6,4 saptandı. Primeri karsinom olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım, primeri sarkom olan hastalara göre daha yüksek bulundu (p=0,003).



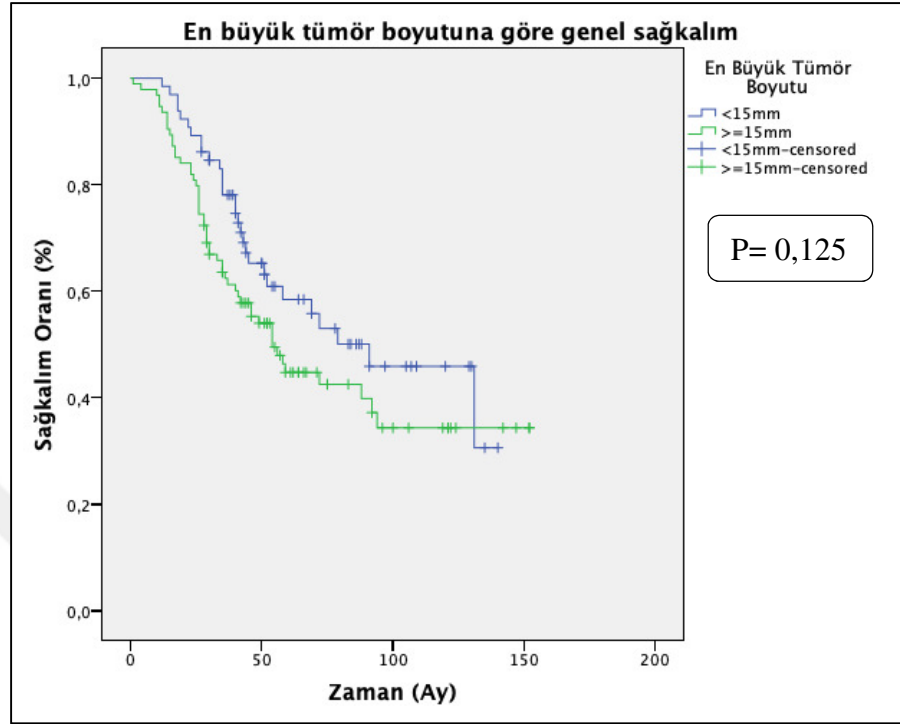
Şekil 6.10. Patolojik tipe göre genel sağkalım

BT’de bilateral nodül saptanan hastaların unilateral nodülleri olanlara göre 5 yıllık sağkalım oranlarının anlamlı derecede kötü olduğu saptandı. Bilateral nodül olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım $32,4 \pm 8,6$ iken unilateral olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım $56,0 \pm 4,8$ saptandı ($p=0,004$).

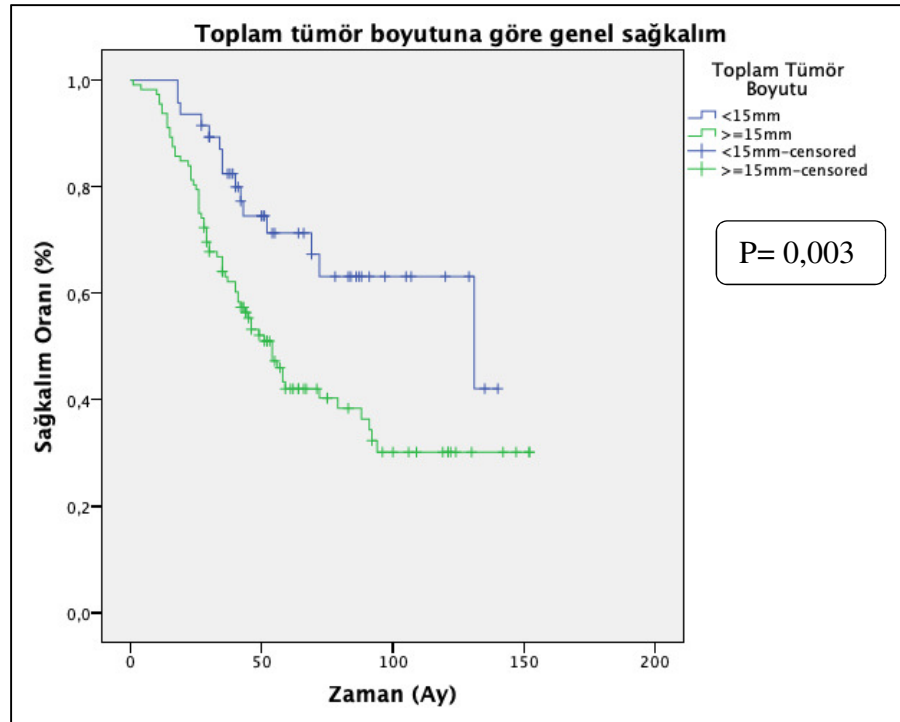


Şekil 6.11. BT nodül lokalizasyonuna göre genel sağkalım

En büyük tümör nodülü boyutu için 15 mm eşik değeri alınarak yapılan sağkalım analizinde anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,125$), toplam boyutu için 15 mm eşik değeri olarak alınıp yapılan sağkalım analizinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,003$).



Şekil 6.12. En büyük tümör boyutuna göre genel sağkalım

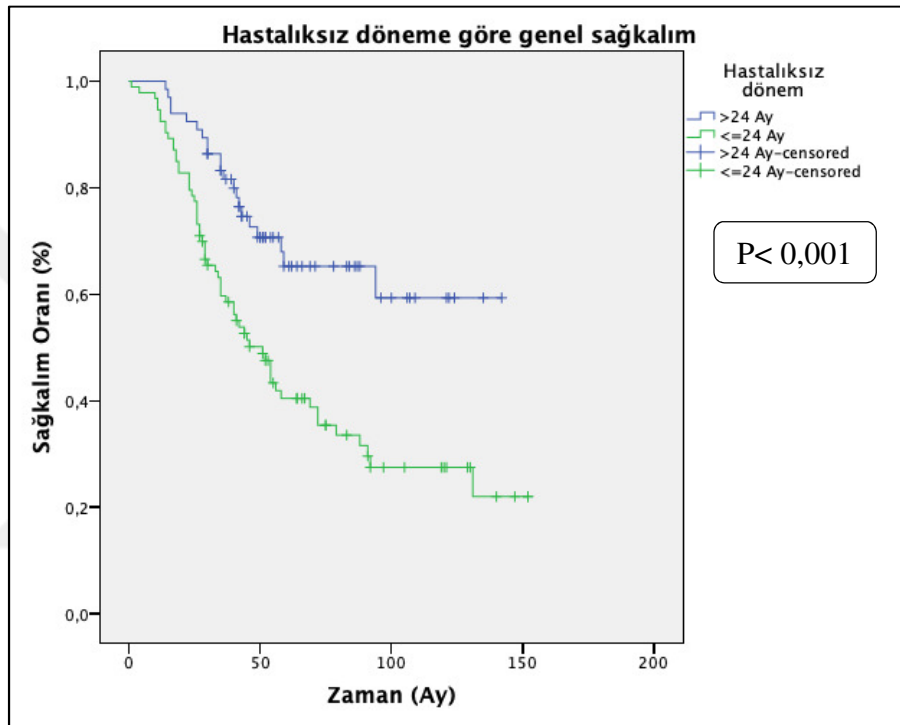


Şekil 6.13. Toplam tümör boyutuna göre genel sağkalım

Cerrahi sınırın pozitif olan hastalarda genel sağkalım istatistiksel anlamlı derecede düşük görüldü ($p<0,001$).

Patolojik tümör sayısının 5 ve üzerinde olan hastalarda genel sağkalımın anlamlı derece düşük olduğu hesaplandı ($p<0,001$).

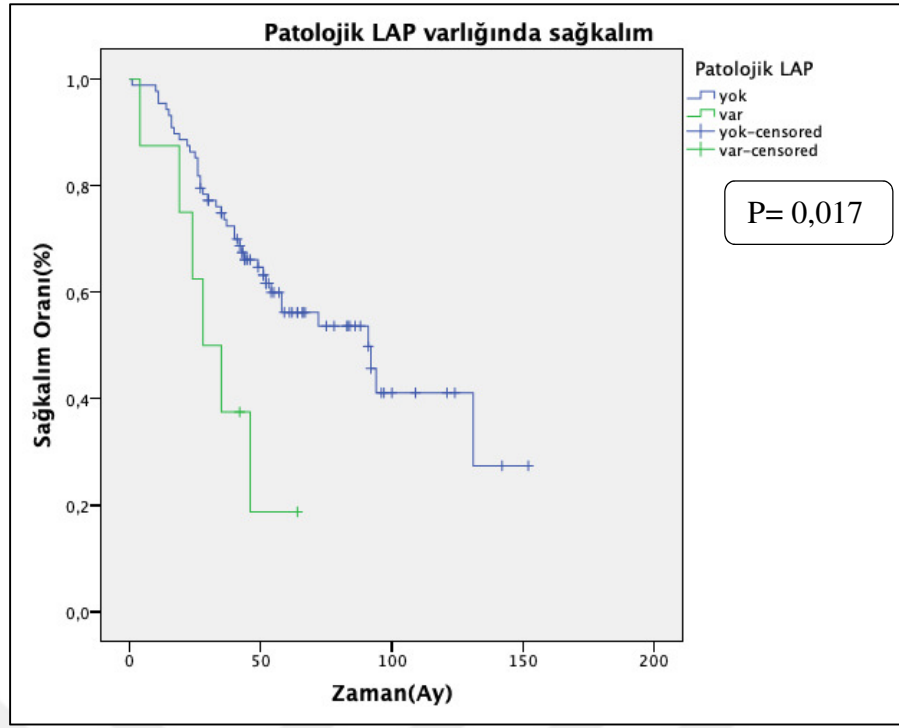
Hastalıksız dönem ≤ 24 ay olan hastalarda genel sağkalım anlamlı derece yüksek görüldü ($p<0,001$).



Şekil 6.14. Hastalıksız döneme göre genel sağkalım

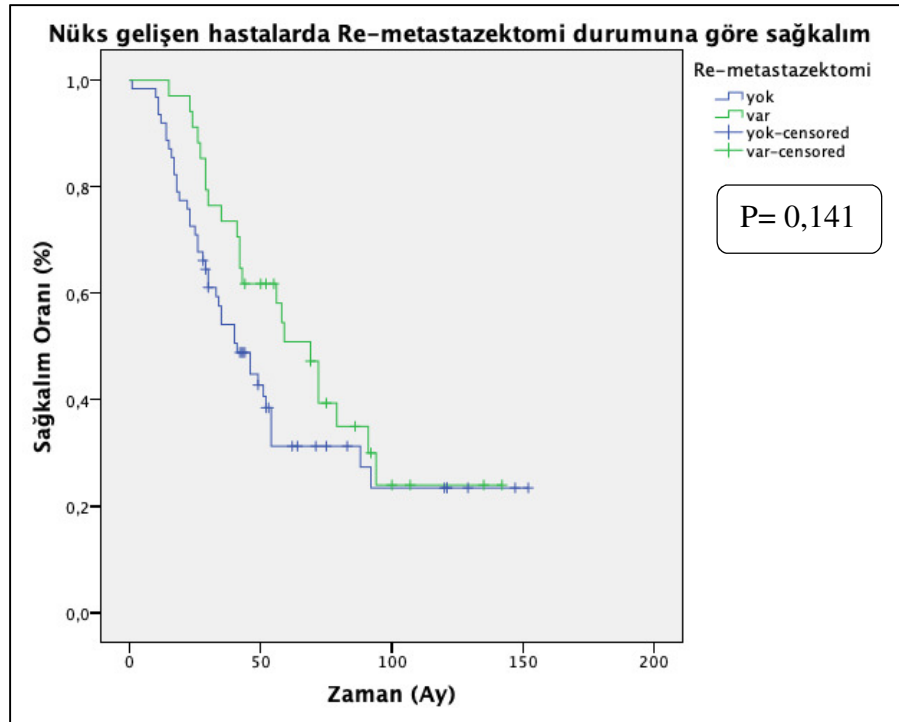
Kaplan Meier sağkalım analizine göre, nüks gelişen hastalarda genel sağkalım istatistiksel olarak daha düşük hesaplandı ($p<0,001$).

Patolojik lenf nodu varlığı genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,017$).



Şekil 6.15. Patolojik LAP varlığında genel sağkalım

Ayrıca yapılan analizlerde nüks gelişen hasta grubunda (96 hasta) re-metastazektomi uygulanıp (34 hasta) uygulanmaması (62 hasta) arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,141$).



Şekil 6.16. Nüks gelişen hastalarda Re-metastazektomi durumuna göre genel sağkalım

Tablo 6.4. Parametrelere göre genel sağkalım ortanca değeri, 1-3-5 yıllık sağkalım oranları ve p değeri

Genel Sağkalım						
		Ortanca (ay)	1 yıllık sağkalım (%) ± standart hata	3 yıllık sağkalım (%) ± standart hata	5 yıllık sağkalım (%) ± standart hata	p değeri
Patoloji	Karsinom	91	97,9±1,5	77,4±4,4	59,7±5,5	0,003
	Sarkom	43	92,2±3,4	56,0±6,2	37,4±6,4	
BT nodül lokalizasyonu	Unilateral	92	96,7±1,6	73,2±4,1	56,0±4,8	0,004
	Bilateral	44	92,1±4,4	54,8±8,1	32,4±8,6	
Cinsiyet	Kadın	79	93,9±2,6	67,8±5,2	50,5±6,0	0,827
	Erkek	69	97,4±1,8	70,0±5,2	50,3±6,2	
Yaş	<65	79	95,3±1,9	69,7±4,1	54,8±4,8	0,216
	≥ 65	49	96,9±3,1	65,1±8,5	33,9±9,2	
En büyük tümör boyutu	<15	91	98,5±1,5	78,1±5,2	58,5±6,7	0,125
	≥15	54	93,6±2,5	62,4±5,0	44,7±5,6	
Toplam tümör boyutu	<15	131	100,0±0	82,4±5,6	71,3±7,2	0,003
	≥15	54	93,8±2,3	63,1±4,6	42,0±5,1	
Cerrahi sınır	Negatif	91	96,9±1,5	73,5±3,9	56,9±4,7	<0,001
	Pozitif	35	89,7±5,7	47,6±9,4	22,7±8,4	
Adjuvan tedavi durumu	Var	69	95,6±2,1	68,1±4,9	50,5±5,8	0,101
	Yok	na	95,7±3,0	77,7±6,2	61,8±7,7	
Patolojik tümör sayısı	<5	92	96,9±1,5	73,5±3,9	59,1±4,6	<0,001
	≥5	35	89,7±5,7	47,6±9,4	13,8±7,2	
Hastalıklı dönem	>24	na	100,0±0	81,6±4,8	65,2±6,6	<0,001
	≤ 24	51	92,5±2,7	59,7±5,1	40,4±5,4	
Re-metastazektomi	Var	69	100,0±0	73,5±7,6	50,9±8,9	0,141
	Yok	41	91,9±3,5	54,1±6,4	31,3±6,5	
Nüks durumu	Var	49	94,8±2,3	61,1±5,0	38,8±5,3	<0,001
	Yok	131	96,8±2,2	80,6±5,0	70,1±6,3	
Patolojik lenf nodu durumu	Var	28	87,5±1,1	37,5±1,7	18,8±1,5	0,017
	Yok	91	95,5±2,2	73,6±4,7	56,2±5,8	

6.3. COX Analizleri

Çalışmamızda metastazektomi uygulanan hastalarda nüksüz ve genel sağkalımı etkileyen prognositik faktörleri saptamak amacıyla literatürler incelenerek bazı değişkenler belirlendi ve eşik değerleri saptandı.

Yaş için eşik değer 65 yaş olarak literatüre uyumlu olacak şekilde seçildi. Toplam tümör boyutu ve patolojik tümör boyu toplamı eşik değeri ROC analizi yapılarak saptandı ve Youden indeksi ile 15mm olacak şekilde ele alındı.

Patolojik tümör sayısı açısından ROC analizi yapılarak eşik değer 5 adet olarak bulundu. DFI eşik değeri literatür ile uyumluk olarak 24 ay kabul edildi.

Nüks açısından tek değişkenli ve çok değişkenli Cox orantısız hazard regresyon analizleri yapıldığında re-metastazektomi durumu analize alınmadı.

Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox orantısız hazard regresyon analizleri kabul edilen eşik değerler üzerinden nüksüz sağkalım ve genel sağkalım üzerinden hesaplandı.

Toplam tümör boyutu>15mm olması durumu ile en büyük patolojik tümör boyutu>15mm olması durumu birbiriyle ilişkili olduğundan çoklu bağlantı sorunu yaratmaması için aynı anda Cox analizine alınmadı.

Tablo 6.5. Nüksüz sağkalım açısından tek değişkenli ve çok değişkenli Cox analizi

Nüksüz sağkalım-Cox Değişkenler	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	HR	(95% CI)	p	HR	(95% CI)	p
Patoloji (Sarkom)	1,772	(1,185-2,650)	0,005			
Yaş (≥65 yaş)	0,848	(0,489-1,472)	0,559			
BT nodül lokalizasyonu (Bilateral)	2,042	(1,310-3,185)	0,002			
Cinsiyet (Erkek)	1,073	(0,719-1,601)	0,730			
En büyük tümör boyutu (≥15 mm)	1,583	(1,043-2,403)	0,031			
Toplam tümör boyutu (≥15 mm)	2,149	(1,341-3,443)	0,002	2,440	(1,494-3,984)	<0,001
Cerrahi sınır (Pozitif)	2,781	(1,682-4,599)	<0,001	2,239	(1,333-3,762)	0,002
Patolojik tümör sayısı (≥5)	3,021	(1,835-4,975)	<0,001			
Hastalıksız dönem (≤ 24ay)	2,624	(1,696-4,059)	<0,001	2,965	(1,886-4,661)	<0,001

Nüksüz sağkalım açısından tek değişkenli Cox analizine göre primer tümörün sarkom olması, metastazların tanı anında bilateral olması, en büyük tümör boyutu ve toplam tümör boyutunun ≥15mm üzerinde olması, pozitif cerrahi sınır olması, patolojik tümör sayısının 5 ve üzerinde olması, hastalıksız dönemin 24 ay ve altında olması anlamlı saptandı. Çok değişkenli analizlerde toplam tümör boyutunun ≥15mm olması, pozitif cerrahi sınır olması ve hastalıksız dönemin 24 ay ve altında olması nüksüz sağkalım üzerinde bağımsız prognostik değerinin olduğunu görüldü (Tablo 6.5).

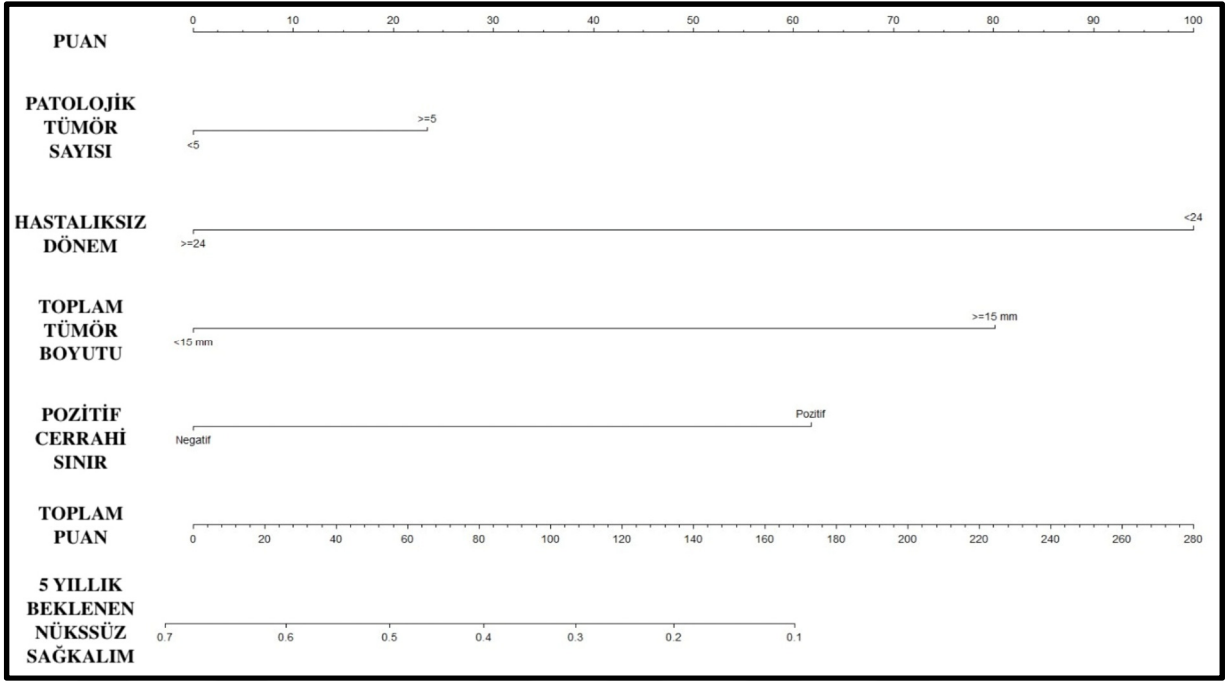
Toplam tümör boyutunun ≥15mm olması durumunun, <15mm olması durumuna göre nüksüz sağkalım açısından 2,44 kat daha riskli olduğu görüldü. Çıkarılan herhangi bir tümörün pozitif sınır içermesinin, negatif cerrahi sınır olması durumuna göre nüksüz sağkalım açısından 2,23 kat daha riskli olduğu bulundu. Hastalıksız dönemin 24 ay ve altında olmasının, 24 ay üzerinde olan hastalara göre nüksüz sağkalımı 2,96 kat daha riskli olduğu görüldü (Tablo 6.5).

Tablo 6.6. Genel sağkalım açısından tek değişkenli ve çok değişkenli Cox analizi

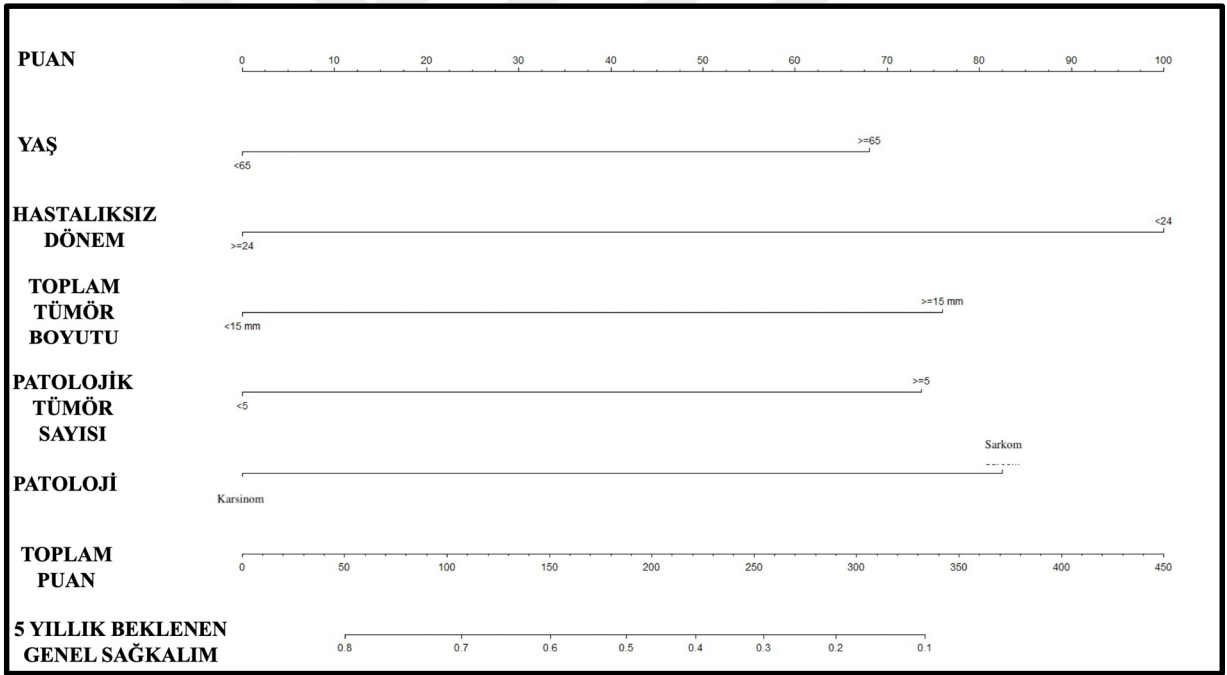
Genel sağkalım-Cox	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
Değişkenler	HR	(95% CI)	p	HR	(95% CI)	p
Patoloji (Sarkom)	1,925	(1,229-3,019)	0,003	1,973	(1,217-3,201)	0,006
Yaş (≥ 65 yaş)	1,376	(0,829-2,284)	0,217	1,752	(1,011-3,035)	0,046
BT nodül lokalizasyonu (Bilateral)	1,987	(1,242-3,179)	0,004			
Cinsiyet (Erkek)	0,955	(0,617-1,476)	0,835			
En büyük tümör boyutu (≥ 15 mm)	1,426	(0,905-2,247)	0,126			
Toplam tümör boyutu (≥ 15 mm)	2,256	(1,287-3,954)	0,005	1,870	(1,034-3,383)	0,038
Cerrahi sınır (Pozitif)	2,500	(1,539-4,061)	<0,001			
Patolojik tümör sayısı (≥ 5)	2,915	(1,799-4,722)	<0,001	1,836	(1,086-3,104)	0,023
Re-metastazektomi (Var)	1,148	(0,703-1,874)	0,582			
Hastalıksız dönem (≤ 24 ay)	2,444	(1,486-4,019)	<0,001	2,280	(1,378-3,772)	<0,001

Genel sağkalım açısından tasarlanan tek değişkenli Cox analizinde primer tümör patolojisinin sarkom olması, tanı anında saptanan metastazların bilateral olması, toplam tümör boyutunun 15 mm ve üzeri olması, pozitif cerrahi sınır içermesi, patolojik tümör sayısının 5 ve üzeri olması, hastalıksız dönemin 24 ay ve altı olması anlamlı saptandı ve bu değişkenleri içeren çok değişkenli Cox analizi modelinde patoloji, yaş, toplam tümör boyutu, patolojik tümör sayısı ve hastalıksız dönemi içeren modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 6.6).

Patolojisi sarkom olan hastaların genel sağkalımı karsinom olan hastalara göre 1,97 kat daha riskli olduğu görüldü. 65 yaş ve üzerinde olan hastaların genel sağkalımı 65 yaş altında olan hastalara göre 1,75 kat daha riskli olduğu bulundu. Toplam tümör boyutunun ≥ 15 mm olması durumunun, <15 mm olması durumuna göre genel sağkalım açısından 1,87 kat daha riskli olduğu görüldü. Patolojik tümör sayısının 5 ve üzerinde olmasının, 5'in altında patolojik tümörü olanlara göre genel sağkalım açısından 1,83 kat daha riskli olduğu gözlemlendi. Ayrıca hastalıksız dönemin 24 ay ve altında olması, 24 ay üzerinde olan hastalara göre genel sağkalımı 2,28 kat daha riskli olduğu görüldü (Tablo 6.6).



Şekil 6.17. Nükssüz sağkalım nomogramı



Şekil 6.18. Genel sağkalım nomogramı

5 yıllık beklenen genel ve nükssüz sağkalımı içeren nomogramlar şekildeki gibidir. (Şekil 6.17 ve 6.18)

7. TARTIŞMA

Malignitesi olan hastalarda primer odak tedavi edilse bile bazılarında diğer organlarda metastaz gelişmesi, genellikle hastalığın ilerlediğinin habercisidir. Günümüzde hala sistemik metastazlar için uygun tedavi şekli belirlenememiştir. İzole pulmoner metastaz ise sistemik metastazın bir parçası olsa bile lokal tedavi seçenekleri için uygundur ve bu sebeple bunun ayrı incelenmesi gerekmektedir. Yıllar içerisinde bilim insanlarının tümör biyolojisi ve metastazı üzerine bilgileri ve bu konuda çalışmaları arttıkça özellikle 20. yüzyıl sonlarına doğru seçilmiş hasta grubunda pulmoner metastazektomi güvenle uygulanabilir hale gelmiştir. Metastazektomi uygulanacak hastalar için cerrahi öncesi kriterler belirlenmiştir. Temel olarak hastalıksız ve genel sağkalımı arttırmak ayrıca da kür sağlamak amaçlanmıştır.

Pulmoner metastaz konusunda literatürde çok sayıda tek ya da çok merkezli çalışma yapılmıştır ancak hasta sayısının az olması, hastaların yaş, cinsiyet, primer malignite gibi birçok özellik açısından heterojen grup oluşturması, hastalık takip süresinin yetersiz olması ve bu konuda prospektif randomize kontrollü çalışmaların yetersizliği nedeniyle metastazektomi cerrahisinin hastalık üzerine etkisi tam aydınlatılamamıştır.

1997’de Pastorino ve ark. 5206 hasta serisinden oluşan çok merkezli çalışma yaparak çok değişkenli analiz yöntemleri ile prognostik faktörleri tanımlamışlardır. Hasta sayısının fazla olduğu ilk çalışma özelliği taşımasının yanı sıra bu çalışmada germ hücreli tümörü olan hastalar, hastalıksız dönemin 36 aydan fazla olduğu hastalar, komplet rezeksiyon uygulanan ve tek pulmoner metastazı nedeni ile opere edilen hastaların iyi prognoz gösterdiği saptanmıştır [5].

Çalışmamızda primer maligniteleri farklı olan ve pulmoner metastazektomi uygulanan 159 hasta yaş, cinsiyet, primer tümör patolojisi, FEV1 değeri ve yüzdesi, CKİ, ASA skoru, BT nodül lokalizasyonu, cerrahi girişim yolu, cerrahi rezeksiyon şekli, çıkarılan tümör sayısı, patolojik tümör sayısı, en büyük patolojik tümör boyutu, patolojik tümör boyutları toplamı, pozitif cerrahi sınır durumu, pozitif lenf nodu durumu, morbidite açısından modifiye Clavien Dindo sınıflaması, peroperatif mortalite, nüksüz sağkalım süresi ve genel sağkalım süresi açısından incelendi.

ESTS 2019 pulmoner metastazektomi çalışmasında pulmoner metastaz tanı anındaki ortalama yaş 63, 2024 Prisciandaro ve ark yayınladığı Avrupa perspektifini yansıtan çok merkezli retrospektif çalışmada pulmoner metastaz tanı anındaki ortalama yaş 64,5 olarak saptanmıştır [39, 64]. Çalışmamızda ise ortalama yaş 53,1 olup en küçük yaş 9'dur. Pediatrik hasta grubundan ise toplamda 24 hasta (%15,1) mevcuttu. 1997'de Pastorino ve ark. tarafından pulmoner metastazektomi ile ilgili yayınlanan ilk derlemede ise tanı anında ortalama yaş 46 bulunmuş ve en genç hasta 2, en yaşlı hasta ise 93 yaşında opere edilmiştir. Yapılan sağkalım analizlerinde yaş değişkeninin genel ve nüksüz sağkalım süresini istatistiksel anlamlı olacak şekilde değiştirdiği görülmüştür [5]. Forster ve ark. çalışmasında ise tek pulmoner metastazektomi sonrası nüksü etkileyen faktörler arasında çok değişkenli Cox analizinde yaşı 70'in altında olması anlamlı görülmüştür ($p=0,003$) [43]. Bizim çalışmamızda ise mevcut literatürün aksine çok değişkenli Cox analizinde hasta yaşının 65 ve üzerinde olmasının genel sağkalımı etkileyen bağımsız bir negatif prognostik faktör olduğu bulundu ($p=0,046$).

Çalışmamızda kliniğimizde opere edilen hastaların 82'si (%51,6) kadın, 77'si (%48,4) erkekti. Literatürdeki çalışmalarda ise cerrahi için uygun hasta seçimi, altta yatan primer malignite tipi gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak dahil edilen hastalardaki cinsiyet oranı çeşitlilik göstermektedir. Örneğin Pastorino ve ark. yayınladığı geniş seride hastaların %56'sı erkek iken, Peng ve ark. yayınladığı seride hastaların %59,6'sı kadındır [5, 65].

Pastorino ve ark. yayınladığı 5206 hastanın bulunduğu seride olguların %43'ü epitelyal tümör, %42'si sarkom, %7'si germ hücreli tümör, %6'sı malign melanom ve %2 si ise diğer tip tümörlerden oluşmaktadır [5]. Forster ve ark. tek metastaza yönelik cerrahi tedavi olmuş 162 hastadan oluşan serilerinde primer malignite olarak sıklık sırasında kolorektal kanserleri (31,5%) malign melanom (%20,4) ve sarkomlar (%14,8) takip etmektedir [43]. Cheung ve ark. farklı primer malignitesi olan 243 hastada pulmoner metastazektominin sonuçlarını değerlendirmiştir. Bu çalışmada literatürdeki çalışmaların çoğunun aksine çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık rastlanan primer malignensi (%38) sarkomlar olarak tespit edilmiştir [49]. Çalışmamızda karsinom (%59,7) en sık görülen tümördü ve kolorektal karsinom alt tipi %32,7 ile pulmoner metastaz oranı en yüksek alt tip olarak görüldü.

Literatürdeki birçok seride kolorektal kanserlerin en sık pulmoner metastaz yapan primer malignite olmasının, kolorektal kanserlerin toplumda en sık görülen malignitelerden biri olmasından ileri geldiği düşünülmektedir [66].

2024 yılında Prisciandaro ve ark. yayınladığı çalışmada saptanan metastatik tümörlerin %10,3'ünün bilateral olduğu saptanmıştır [39]. 2018'de Cheung ve ark yayınladığı seride ise tümörlerin %18'inin bilateral olduğu görülmüştür [49]. Bizim çalışmamızda bilateral metastatik tümör oranı %23,9'du.

Pulmoner metastazektomide tercih edilecek cerrahi yaklaşım konusunda literatürde tartışma mevcuttur. Klasik olarak bimanuel palpasyon ile yapılan metastazektomi cerrahisi standart yöntem olarak kabul edilmektedir [66]. Özellikle küçük boyutlu ve çok sayıda lezyon varlığında dokusal algılamaya da dayanan bimanuel palpasyon önemini korumaktadır ve hala daha sık tercih edilen yöntemdir [67]. ESTS 2019 pulmoner metastazektomi çalışmasında hastaların %63,5'i torakotomi ile tedavi edilmiş olup VATS olgularının %2,1'inde açık cerrahiye dönülmesi gerekmiştir [64]. Bununla beraber günümüzde özellikle çok kesitli BT'nin izovolumetrik olarak veya oldukça ince kesitler ile akciğer parankimini değerlendirebilmesi sayesinde lezyonların büyük bir çoğunluğunun preoperatif olarak tespit edilebildiği ve dolayısıyla bimanuel palpasyonun kesitsel görüntüleme öncesi dönem kadar önemli ve vazgeçilmez olmayabileceği de iddia edilmektedir [52]. Genel olarak minimal invaziv yöntemlerin diğer göğüs cerrahisi endikasyonlarında daha sık kullanılmaya başlaması bu konudaki öğrenme eğrisini de olumlu etkilemiş olup uzun bir zaman periyodunu ele alan çalışmalarda genel eğilim pulmoner metastazektomide VATS olgularının oranındaki artıştır [64]. Minimal invaziv yöntemlerde bimanuel palpasyon yapılamaması önemli bir dezavantaj olmakla birlikte bu yöntemlerde de port girişlerinden parmakla palpasyon, cihazlar üzerinden indirekt palpasyon ya da VATS ile kombine minitorakotomi kullanımı şeklinde hibrid cerrahi uygulanması gibi seçenekler mevcuttur [66]. VATS cerrahisinin pulmoner metastazektomide belli başlı dezavantajları bulunmakla beraber daha az adezyon ve göğüs duvarı deformitesine sebep olması nedeniyle özellikle re-metastazektomide daha avantajlı olabileceğini ileri süren yayınlar da mevcuttur [43, 66].

Pulmoner metastaz varlığında öncelikli tercih edilecek rezeksiyon tipi wedge rezeksiyon olup bu şekilde cerrahi sınır negatif bir rezeksiyon ile en az parankim kaybı sağlanabilir [64]. Primer malignitesi olan hastalarda klinik izlemde kayda değer rekürens oranları görülmesi ve bu hastalarda genellikle var olan çoklu komorbiditelere bağlı halihazırda düşük olabilen kardiyopulmoner rezervin korunması çok önemli olduğundan mümkünse metastazektominin wedge rezeksiyon şeklinde yapılması önerilmektedir.

Özellikle re-metastazektomi sayısı arttıkça rezidüel akciğer parankimi ve hastanın solunum kapasitesinin korunması açısından mümkünse parankim koruyucu cerrahilere ve cerrahi sınır negatif wedge rezeksiyonlara daha ağırlık verilmelidir [54, 68, 69].

ESTS çalışmasında da hem açık hem de minimal invaziv yöntemler içerisinde en sık tercih edilen yöntem wedge rezeksiyon olarak tespit edilmiştir [64, 70] Bununla beraber santral yerleşimli lezyonlar ve büyük metastatik kitle varlığında segmentektomi veya lobektomi gibi anatomik rezeksiyona başvurulması gerekebilmektedir [43, 64]. Pnömorektominin ise çok sınırlı durumlarda ve ancak ortak multidisipliner konsey kararı sonrasında uygulanması önerilmektedir [66][46][52]. Çalışmamızda 180 adet rezeksiyon yapılmış olup 10 tane precision (%5,6), 137 tane wedge rezeksiyon (%76,1), 15 tane segmentektomi (%8,3), 17 tane lobektomi/bilobektomi (%9,4) ve 1 tane pnömorektomi (%0,6) uygulandı.

Pulmoner metastaz olguları %45-75 arasında değişen oranlarda tek metastaz ile prezente olmaktadır. Tek metastazlı olan hastaların cerrahi tedaviye daha uygun ve cerrahi sonrası kür şansı olan adaylar olmaları nedeniyle de bu bulgu önem taşımaktadır [43]. Diğer bir çalışmada metastazektomi için hasta seçiminde metastaz sayısı önemli bir parametre olup kesin kontraendikasyon bulunmamakla beraber en uygun olguların 3 ve daha az sayıda metastazlı olan hastalar olduğu belirtilmektedir [52]. Pastorino'nun 1997 yılındaki çalışmasında patolojik metastaz sayısının artmasının genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur ancak sayı açısından eşik değer belirlenmemiştir [5]. Çalışmamızda da ortanca patolojik tümör sayısı 1 olarak saptanmış olup bu bulgu cerrahi tedaviye uygunluk ve nüksüz sağkalım açısından hasta seçiminin dikkatlice yapıldığını desteklemektedir. Çalışmamızda tek ve çok değişkenli Cox analizinde patolojik tümör sayısının 5 ve üzeri olması genel sağkalım açısından bağımsız negatif prognostik faktör olarak bulundu.

Cheung ve ark. farklı primer malignitesi olan 243 hastada pulmoner metastazektominin sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada %3 hastada cerrahi sınırın pozitif (R1 veya R2) olarak bırakıldığı belirtilmiştir. Uygulanacak cerrahi yöntem ne olursa olsun cerrahi sınır negatifliğinin postoperatif rekürens önlenmesinde azami öneme sahip olduğu gösterilmiştir [49]. 2024 yılında Prisciandaro ve ark. yaptığı 1474 hastadan oluşan çalışmada %4,3 oranında R1 rezeksiyon saptanmış ve ideal cerrahi hedefin R0 rezeksiyon olması gerektiği bildirilmiştir [39].

Normal şartlarda cerrahi esnasında makroskopik olarak değerlendirilen cerrahi sınır negatifliği gerekli durumlarda frozen kesitleri ile doku tanısı düzeyinde de teyit edilmelidir. Çalışmamızda %18,2 oranında patolojik tümörlerden herhangi birinin cerrahi sınırının pozitif olduğu gözlemlendi ve pozitif cerrahi sınır nüks üzerinde negatif prognostik faktör olarak bulundu.

Literatür taramasında farklı primer malignitelerin pulmoner metastazektomi sonuçlarını içeren serilerde özellikle rezeke edilen en büyük tümör boyutunun sağkalım ile ilişkini belirten çalışma bulunamamıştır. Ancak bizim çalışmamızda en büyük tümör boyutunun >15mm olmasının nüksüz sağkalım süresi üzerinde etkili olduğu bulundu.

Literatürden farklı olarak çalışmamızda, rezeke edilen patolojik tümör boyutlarının en büyük çapları toplandı; sağkalım süresi ve prognostik faktör açısından ilişkisi incelendi. Toplam tümör boyutunun <15mm olmasının nüksüz ve genel sağkalım süresi açısından en büyük tümör boyutunun <15mm olmasına kıyasla daha önemli bir değişken olduğu, aynı zamanda yapılan tek ve çok değişkenli Cox analizlerinde aynı şekilde toplam tümör boyutu >15mm olması durumunun negatif prognostik faktör olduğu gösterildi. Peng ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada ise tümör boyut toplamalarının >2cm olması Cox analizlerinde genel ve nüksüz sağkalım açısından anlamlı bulunmamıştır [65]. Çalışmamız toplam tümör boyutunu en büyük tümör boyutu ile kıyaslayan literatürdeki ilk çalışmadır ve toplam tümör boyutunun daha anlamlı bir değişken olduğunu saptamıştır.

Ekstratorasik primer malignite varlığında pulmoner metastaz yanı sıra torasik lenf nodu tutulumunun literatürde geniş çaplı prospektif randomize çalışma eksikliği olmasına karşın genel olarak kötü prognostik bir bulgu olduğu öne sürülmüştür [66].

Özellikle kolorektal kanser, renal hücreli kanser ve meme kanseri varlığında torasik lenf nodu tutulumu daha sık olarak görülmektedir [52]. Lenf nodu pozitif olan hastalarda temel olarak iki yaklaşım mevcuttur: İlk yaklaşım pozitif metastatik lenf nodu varlığında genel olarak herhangi bir pulmoner cerrahiden kaçınılması yönünde olup 2010 tarihli torasik lenf nodu tutulumunu ele alan ESTS derlemesinde kısmen bu yaklaşımın izlenmesi önerilmektedir [57]. İkinci bir yaklaşım ise lenf nodlarının değerlendirilmesi sonrası hastaların genel metastatik hastalık durumunda göre analiz edilerek cerrahi ve/veya sistemik tedavilere yönlendirilmesidir. Genel olarak göğüs cerrahlarının zaman içerisindeki eğilimleri de pulmoner metastaz varlığında daha sık lenf nodu diseksiyonuna başvurmak şeklinde olmuştur [66]. ESTS veritabanındaki 8868 hastanın değerlendirildiği oldukça geniş seride olguların

%21’inde lenf nodu örnekleme, %37’sinde lenf nodu diseksiyonuna başvurulmuştur [64]. Kolorektal kanserlerin pulmoner metastazlarına yönelik tamamı metastazektomi ve lenfadenektomi yapılmış hastaları içeren çalışmalarını inceleyen 27 çalışma ve toplam 3619 hastalık sistematik derlemede hastaların yaklaşık %20’sinde lenf nodu metastazı tespit edilmiş olup lenf nodu metastazı olanlarda olmayanlara göre 5 yıllık genel sağkalım (%18,2 - %51,3) ve medyan sağkalım (27,9 ay - 58,9 ay) istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşüktür. Özellikle mediastinal lenf nodu metastazı prognozu daha olumsuz etkilemektedir [71]. Ancak çalışmamızda yeterli sayıda patolojik lenf nodu olmaması nedeniyle analizlere eklenmemiştir.

Çalışmamızda PM sonrası adjuvan tedavi alan ve almayan hasta grubu karşılaştırıldığında, tedavi almayan hasta grubunda nüksüz sağkalımın istatistiksel olarak daha uzun olduğu ancak genel sağkalım açısından iki grup arasında fark olmadığı görüldü. Bu durum PM sonrası adjuvan tedavi alan hasta grubunun ileri evre agresif tümörlü hastalar olması ile ilişkilendirildi.

2024 tarihli seride 30 günlük morbidite %14,7, iken mortalite %0,4 olarak belirtilmiştir [39]. Hastalarımızın postoperatif takiplerinde girişimsel işlem gerektiren morbidite gelişen 7 hasta (%4,4) mevcuttu ve mortalite görülmedi.

Pulmoner metastazektomi çalışmalarında cerrahinin etkinliği ve sağkalım üzerindeki olumlu katkısı gösterilmiş olmakla beraber özellikle erken dönem literatürdeki çalışmaların çoğunluğunda sadece ilk ve tek metastazektomi prosedürü dikkate alınmıştır. Bununla beraber pulmoner metastaza en sık neden olan sarkomlar, kolorektal kanser ve renal hücreli karsinom gibi primer maligniteler zaman zaman rekürren primer hastalık yanı sıra rekürren metastazlar ile de seyretme eğiliminde olabilmektedir. Bu nedenle zamanla aynı hastada re-metastazektomi gerekliliği ve etkinliği gündeme gelmiştir. Bununla beraber literatürde özellikle metakron metastazlara yönelik ikinin üzerinde sayıda re-metastazektomiye ele alan çalışma sayısı kısıtlıdır. Çalışmalarda hasta seçimi ve sonuçlarının bilimsel olarak değerlendirilmesi açısından re-metastazektomi tanımını yaparken planlanmış aşamalı cerrahilerde kontralateral rezeksiyonların ayrı bir re-metastazektomi olarak kabul edilmeksizin tüm prosedürün tek metastazektomi prosedürü olarak incelenmesi önem arz etmektedir.

Ambrogi ve ark. yayınladığı 2021 yılına dek literatürdeki 120 re-metastazektomi yayını ve 3015 hastadan oluşan derlemede re-metastazektomiler için 5 yıllık genel sağkalım %50 olarak saptanmıştır [69]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak bu hastalarda 5 yıllık

genel sağkalım %50 bulundu. Ayrıca çalışmamızda Cox analizinde re-metastazektomi genel sağkalımı etkileyen bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Yalnızca nüks eden hastalarda yapılan sağkalım analizinde re-metastazektomi yapılan ve sistemik tedavi alan hastalar karşılaştırılmış olup iki grup arasında anlamlı sağkalım farklılığı izlenmemiştir. Hasta sayısı az olmakla birlikte bu durum re-metastazektomilerin etkinliğini sorgulamamız gerektiğini düşündürmektedir.

Pastorino ve ark. çalışmasında çok değişkenli analizde hastalıksız dönemin 36 ay ve üzerinde olmasının daha iyi prognozla ilişkili olduğunu bulmuşlardır [5]. Peng ve ark. yayınladığı seride hastalıksız dönemin genel ve nüksüz sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğunu tespit etmiştir [65]. Çalışmamızda hastalıksız dönemin 24 ay ve altında olduğu hastalarda nüksüz ve genel sağkalım, hastalıksız dönemin 24 ay üzerinde olduğu hasta grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun bulundu. Çok değişkenli analizlerde de hastalıksız dönemin 24 ay ve altında olması nüksüz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde negatif prognostik değerinin olduğu görüldü. Çalışmamızın sonuçları, literatür sonuçları ile uyumludur.

Pastorino ve ark. çalışmasında PM uygulanan hastaların ortalama takip süresi 46 ay, komplet rezeksiyon sonrası 5 yıllık genel sağkalım %36 , inkomplet rezeksiyon sonrası 5 yıllık genel sağkalım %13 tespit edilmiştir [5]. 2024 yılında yayınlanan çok merkezli seride 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla %62, 5 yıllık nüksüz sağkalım %29,6 olarak raporlanmıştır [39]. Cheung ve ark. farklı primer malignitesi olan 243 hastada pulmoner metastazektominin sonuçlarını medyan takip süresi 55,8 ay olup 5 yıllık sağkalım %46,9 olarak belirtilmiştir [49]. Çalışmamızda ortalama takip süresi 45 ay (1-152 ay) olup, 5 yıllık nüksüz ve genel sağkalım oranları sırasıyla %27,7 ve %50,4 olarak bulunmuştur.

Cariboni ve ark. 18 yıllık bir sürede 154 sarkom hastası ve 197 pulmoner metastazektomi işlemini içeren geniş çaplı çalışmalarında ortalama genel sağkalım 35 ay iken tahmini 5 yıllık sağkalım ise %36,5; ortalama hastalıksız sağkalım 6 ay iken 5 yıllık hastalıksız sağkalım %17,2 olarak saptanmıştır [67].

Çalışmamızda sarkom patolojisine sahip hasta grubunda ortalama nüksüz sağkalım 11 ay, 5 yıllık nüksüz sağkalım %19, ortalama genel sağkalım 43 ay, 5 yıllık nüksüz sağkalım %37 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Forster ve ark yaptığı çalışmada genel tahmini 5 yıllık sağ kalım ise %67 olarak bulunmuştur. Ortalama 31,5 aylık klinik takipte 93 hastada (%57,4) rekürrens gelişmiş olup rekürrensi ön gören prognostik faktörler genç yaş (≤ 70 yaş), ekstratorasik metastaz varlığı ve kolorektal kaynaklı olmayan primer malignite; negatif sağkalımı ön gören prognostik faktörler ise yine kolorektal kaynaklı olmayan primer malignite yanı sıra lenf nodu tutulumu olarak tespit edilmiştir [43]. Çalışmamızda sarkom patolojik alt tipe sahip olunması genel sağkalım açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur ($p=0,006$).

2022 yılında Carvajal ve ark. kolorektal kanserin pulmoner metastazektomisine yönelik yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım %33,2 olarak saptanmıştır [72]. Çalışmamızda da karsinom patolojisine sahip hastaların ortalama nüksüz sağkalımı 23 ay, 5 yıllık nüksüz sağkalım %33'dü. Ortalama genel sağkalımın 91 ay, 5 yıllık genel sağkalımın %59 olduğu görüldü.

Pulmoner metastazektomi ile ilgili genel literatür araştırmaları, derlemeleri ve metaanalizlerindeki problemler çalışmaların prospektif randomize olmaması, çalışmalardan özellikle tek merkezli ve retrospektif olanlarda seçim biaslarının varlığı, genel olarak verilerin heterojenitesi, eşlik eden lokal ve sistemik tedavilerin yeterince vurgulanmamış veya detaylı belirtilmemiş olması ve farklı hatta nispeten keyfi klinik takip süreleri sayılabilir [52].

Bizim çalışmamızın limitasyonları arasında retrospektif olması, tek merkezli olması ve dolayısıyla olası seçim biaslarına açık olması ve farklı primer maligniteleri olan hastaların dahil olması nedeniyle çalışma popülasyonundaki heterojenite sayılabilir.

8. SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçlarına göre metastatik tümör nodüllerinin toplam boyutunun 15 mm'nin üzerinde olması hem genel hem de nüksüz sağkalım açısından olumsuz prognostik faktör olarak tespit edilmiştir. Diğer tespit edilen faktörler de göz önüne alınacak olursa 5'den fazla metastatik nodülü olan, toplam tümör boyutu 15 mm'den fazla olan, hastalıksız dönemi 2 seneden kısa olan sarkom tanılı hastalarda metastazektomiden uzak durmak hasta açısından yararlı olabilir. Ayrıca metastazektomi yapılacak bütün nodüller için cerrahi planlama yapılırken, hepsi için negatif cerrahi sınır elde edilip edilemeyeceği dikkatlice sorgulanmalıdır. Son olarak hasta sayısı az olmakla beraber remetastazektominin sağkalım avantajı sağladığına dair veri elde edemediğimiz için re-metastazektomi uygulanacak hastaların çok daha dikkatli seçilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Oluşturduğumuz nomogramlar da hasta prognozunu kolayca öngörmek için kullanılabilir.

Pulmoner metastazektomi genel olarak düşük morbidite ve mortalite oranlarına sahip ve seçili hastalarda genel ve hastalıksız sağkalımı olumlu etkileyen bir tedavi yöntemidir. Pulmoner metastazektomi kararı çok sayıda klinik ve laboratuvar faktörün bir araya getirilmesi ile hasta bazında ve her halükarda multidisipliner konsey kararı ile alınmalıdır. Pulmoner metastazektominin sağkalıma ve prognoza genel olarak etkisinin bilimsel kanıt düzeyi daha yüksek çalışmalarla ortaya konabilmesi için daha çok hasta içeren prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Religioni, J., D. Rabczenko, and T. Orlowski, *The usefulness of progression-free survival in surgical treatment of lung metastases*. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2022. **19**(2): p. 75-80.
2. Alexander, J. and C. Haight, *Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas*. *Univ Hosp Bull.*, 1946. **12**: p. 117.
3. Thomford, N.R., L.B. Woolner, and O.T. Clagett, *The Surgical Treatment of Metastatic Tumors in the Lungs*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1965. **49**: p. 357-63.
4. Martini, N., et al., *Multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic sarcoma*. *Ann Thorac Surg*, 1971. **12**(3): p. 271-80.
5. Pastorino, U., et al., *Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. **113**(1): p. 37-49.
6. Crow, J., G. Slavin, and L. Kreel, *Pulmonary metastasis: a pathologic and radiologic study*. *Cancer*, 1981. **47**(11): p. 2595-602.
7. Gerull, W.D., V. Puri, and B.D. Kozower, *The epidemiology and biology of pulmonary metastases*. *J Thorac Dis*, 2021. **13**(4): p. 2585-2589.
8. Hirakata, K., H. Nakata, and T. Nakagawa, *CT of pulmonary metastases with pathological correlation*. *Semin Ultrasound CT MR*, 1995. **16**(5): p. 379-94.
9. Putnam, J.B., Jr., *New and evolving treatment methods for pulmonary metastases*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2002. **14**(1): p. 49-56.
10. Van Meerbeeck JP, G.R., Duyck P., *Lung Metastases: Epidemiology, Clinical Presentation and Imaging*, in *Lung Metastases and Isolated Lung Perfusion*, S. PV., Editor. 2007, Nova Science Publishers. p. 3-25.
11. Detterbeck, F. and J. Sadoff, *Pulmonary metastases from extrapulmonary cancer*, in *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*, R.M. Detterbeck FC, Socinski M, Editor. 2001, WB Saunder: Philadelphia. p. 450-64.
12. Bocklage, T., et al., *Extracutaneous angiosarcomas metastatic to the lungs: clinical and pathologic features of twenty-one cases*. *Mod Pathol*, 2001. **14**(12): p. 1216-25.
13. Srinivas, S. and G. Varadhachary, *Spontaneous pneumothorax in malignancy: a case report and review of the literature*. *Ann Oncol*, 2000. **11**(7): p. 887-9.
14. Yenigun, B.M., et al., *Prognostic factors in metastasectomy of lung metastases from colorectal cancer*. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2015. **23**(1): p. 075-081.

15. Hirosawa, T., et al., *Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer: a multi-institutional cumulative follow-up study*. Surg Today, 2013. **43**(5): p. 494-9.
16. Treasure T., S.M., Sardari Nia P., Hunt I., *Pulmonary Metastases*, in *ESTS Textbook of Thoracic Surgery*, J. Kuzdzal, Editor. 2014, Medycyna Praktyczna: Krakow, Poland. p. 857-866.
17. Franchimont, P., et al., *Simultaneous assays of cancer-associated antigens in various neoplastic disorders*. Cancer, 1976. **38**(6): p. 2287-95.
18. Steenhuis, E.G.M., et al., *High Yield of Chest X-ray in the Follow-Up of Colorectal Cancer*. J Clin Med, 2022. **11**(13).
19. Herold, C.J., A.A. Bankier, and D. Fleischmann, *Lung metastases*. Eur Radiol, 1996. **6**(5): p. 596-606.
20. Seo, J.B., et al., *Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings*. Radiographics, 2001. **21**(2): p. 403-17.
21. Picci, P., et al., *Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation*. Ann Oncol, 2001. **12**(11): p. 1601-4.
22. Kim, J., B. Dabiri, and M.M. Hammer, *Micronodular lung disease on high-resolution CT: patterns and differential diagnosis*. Clin Radiol, 2021. **76**(6): p. 399-406.
23. Wytenbach, R., P. Vock, and H. Tschappeler, *Cross-sectional imaging with CT and/or MRI of pediatric chest tumors*. Eur Radiol, 1998. **8**(6): p. 1040-6.
24. Boellaard, R., et al., *FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(2): p. 328-54.
25. Franzius, C., et al., *FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT*. Ann Oncol, 2001. **12**(4): p. 479-86.
26. Uporov, A., et al., *Implication of FDG-PET/CT in patients with potentially operable colorectal lung metastases*. Innov Surg Sci, 2022. **6**(3): p. 89-95.
27. Pastorino, U., et al., *The contribution of salvage surgery to the management of childhood osteosarcoma*. J Clin Oncol, 1991. **9**(8): p. 1357-62.
28. Bacci, G., et al., *Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. Results of treatment of 23 patients with chemotherapy followed by simultaneous resection of primary and metastatic lesions*. Cancer, 1997. **79**(2): p. 245-54.
29. Schnorrer, M., et al., *Management of germ cell testicular cancer with pulmonary metastases*. Neoplasma, 1996. **43**(1): p. 47-50.
30. Ravi, V., S. Patel, and R.S. Benjamin, *Chemotherapy for soft-tissue sarcomas*. Oncology (Williston Park), 2015. **29**(1): p. 43-50.

31. Van Schil, P., et al., *Pulmonary Metastases*, in *Shields' General Thoracic Surgery*, R.H.F. Joseph LoCicero III, Yolonda L. Colson, Gaetano Rocco, Editor. 2019, Wolters Kluwer: Philadelphia.
32. Dunn, G.P., L.J. Old, and R.D. Schreiber, *The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting*. Immunity, 2004. **21**(2): p. 137-48.
33. Shultz, D.B., et al., *Stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary oligometastases and oligometastatic lung cancer*. J Thorac Oncol, 2014. **9**(10): p. 1426-33.
34. Paez-Carpio, A., et al., *Image-guided percutaneous ablation for the treatment of lung malignancies: current state of the art*. Insights Imaging, 2021. **12**(1): p. 57.
35. Nguyenhuy, M., et al., *A Systematic Review and Meta-analysis of Patient Survival and Disease Recurrence Following Percutaneous Ablation of Pulmonary Metastasis*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2022. **45**(8): p. 1102-1113.
36. Callstrom, M.R., et al., *Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE)*. J Thorac Oncol, 2020. **15**(7): p. 1200-1209.
37. Putnam, J.B., Jr. and J.A. Roth, *Prognostic indicators in patients with pulmonary metastases*. Semin Surg Oncol, 1990. **6**(5): p. 291-6.
38. McCormack, P.M., et al., *Pulmonary resection in metastatic carcinoma*. Chest, 1978. **73**(2): p. 163-6.
39. Prisciandaro, E., et al., *Multicentre retrospective analysis on pulmonary metastasectomy: an European perspective*. Eur J Cardiothorac Surg, 2024. **65**(4).
40. Johnston, M.R., *Median sternotomy for resection of pulmonary metastases*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. **85**(4): p. 516-22.
41. Yenigun, B.M., et al., *Effectiveness of intraoperative bimanual palpation in metastatic tumors of lung*. Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2020. **28**(4): p. 662-668.
42. Landreneau, R.J., et al., *Thoracoscopic resection of 85 pulmonary lesions*. Ann Thorac Surg, 1992. **54**(3): p. 415-9; discussion 419-20.
43. Forster, C., et al., *Survival prognostic and recurrence risk factors after single pulmonary metastasectomy*. J Cardiothorac Surg, 2021. **16**(1): p. 357.
44. Pfannschmidt, J., et al., *Surgical intervention for pulmonary metastases*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(40): p. 645-51.
45. Enön, S. and N. Ozdemir, *Akciğerin metastatik tümörleri*, in *Göğüs Cerrahisi*, G.A. Okten G, Editor. 2003. p. 1111-22.
46. Kawaguchi, Y., et al., *Survival and prognostic factors in patients undergoing extended pulmonary metastasectomy*. Mol Clin Oncol, 2020. **13**(5): p. 48.
47. Cangel, G., et al., *Results of resection of pulmonary metastasis and prognostic factors*. Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2014.

48. Kozanlı F, K.S., Türkyılmaz A, Tekinbaş C., *Sekonder akciğer eoplazmlarında metastazektominin sağkalım üzerine olan etkisi*. KSU Medical Journal, 2020. **July 2020**: p. 7-13.
49. Cheung, F., N. Alam, and G. Wright, *Pulmonary metastasectomy: analysis of survival and prognostic factors in 243 patients*. ANZ J Surg, 2018. **88**(12): p. 1316-1321.
50. Kanzaki, R., et al., *Preoperative evaluation and indications for pulmonary metastasectomy*. J Thorac Dis, 2021. **13**(4): p. 2590-2602.
51. Pfannschmidt, J., et al., *Diagnosis of pulmonary metastases with helical CT: the effect of imaging techniques*. Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **56**(8): p. 471-5.
52. Handy, J.R., et al., *Expert Consensus Document on Pulmonary Metastasectomy*. Ann Thorac Surg, 2019. **107**(2): p. 631-649.
53. Rooser, B., H. Pettersson, and T. Alvegard, *Growth rate of pulmonary metastases from soft tissue sarcoma*. Acta Oncol, 1987. **26**(3): p. 189-92.
54. Forster, C., et al., *Is repeated pulmonary metastasectomy justified?* Clin Exp Metastasis, 2020. **37**(6): p. 675-682.
55. Kondo, H., et al., *Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes*. Int J Clin Oncol, 2005. **10**(2): p. 81-5.
56. Bolukbas, S., et al., *Risk factors for lymph node metastases and prognosticators of survival in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer*. Ann Thorac Surg, 2014. **97**(6): p. 1926-32.
57. Welter, S., V. Gupta, and I. Kyritsis, *Lymphadenectomy in pulmonary metastasectomy*. J Thorac Dis, 2021. **13**(4): p. 2611-2617.
58. Pfannschmidt, J., et al., *Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients*. Ann Thorac Surg, 2006. **81**(2): p. 448-54.
59. Pfannschmidt, J., et al., *Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126**(3): p. 732-9.
60. García-Yuste, M., S. Cassivi, and C. Paleru, *Thoracic lymphatic involvement in patients having pulmonary metastasectomy: Incidence and the effect on prognosis*. Journal of Thoracic Oncology, 2010. **5**(6, Supplement 2): p. S166-S169.
61. D'Hoore, W., C. Sicotte, and C. Tilquin, *Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson comorbidity index*. Methods Inf Med, 1993. **32**(5): p. 382-7.
62. Goffi, L., et al., *Preoperative APACHE II and ASA scores in patients having major general surgical operations: prognostic value and potential clinical applications*. Eur J Surg, 1999. **165**(8): p. 730-5.
63. Clavien, P.A., et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 187-96.

64. Gonzalez, M., et al., *Report from the European Society of Thoracic Surgeons database 2019: current surgical practice and perioperative outcomes of pulmonary metastasectomy*. Eur J Cardiothorac Surg, 2021. **59**(5): p. 996-1003.
65. Peng, D. and W. Sun, *Clinical effect of surgical treatment for lung metastasis and prognostic risk factor analysis: a single-centred cohort study*. ANZ J Surg, 2023. **93**(6): p. 1551-1558.
66. Mangiameli, G., et al., *Lung Metastases: Current Surgical Indications and New Perspectives*. Front Surg, 2022. **9**: p. 884915.
67. Cariboni, U., et al., *Survival outcome and prognostic factors after pulmonary metastasectomy in sarcoma patients: A 18-year experience at a single high-volume referral center*. Am J Clin Oncol, 2019. **42**(1): p. 6-11.
68. Mills, A.C., et al., *Repeated Pulmonary Metastasectomy: Third Operations and Beyond*. Ann Thorac Surg, 2023. **115**(3): p. 679-685.
69. Ambrogi, V., A. Tamburrini, and R. Taje, *Results of redo pulmonary metastasectomy*. J Thorac Dis, 2021. **13**(4): p. 2669-2685.
70. Internullo, E., et al., *Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons*. J Thorac Oncol, 2008. **3**(11): p. 1257-66.
71. van Dorp, M., et al., *Pulmonary metastasectomy with lymphadenectomy for colorectal pulmonary metastases: A systematic review*. Eur J Surg Oncol, 2022. **48**(1): p. 253-260.
72. Carvajal, C., et al., *Lung metastasectomy from colorectal cancer, 10-year experience in a South American Cancer Center*. Front Surg, 2022. **9**: p. 913678.