



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTAZEKTOMİ UYGULANAN KANSER
HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
METASTAZEKTOMİNİN SAĞKALIMA KATKISININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan EMİNOĞLU

Antalya, 2020



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTAZEKTOMİ UYGULANAN KANSER
HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
METASTAZEKTOMİNİN SAĞKALIMA KATKISININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan EMİNOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve çalışmalarımnda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN'a, tezin istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı Sayın Uzm. Dr. Ođuzhan HERDİ'ye, uzmanlık eğitimim sırasında birlikte saygı, sevgi ve uyum içerisinde çalıştığım; hekim arkadaşlarım, hastane ve servisimizdeki tüm hemşire, yardımcı sağlık personeli ve sekreterlere; hayatımın her döneminde olduğu gibi zorlu ve uzun süren uzmanlık eğitimim boyunca manevi desteklerini her zaman hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi ve Őükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser ve Evreleme	3
2.2. Metastaz	4
2.3. Oligometastaz	5
2.4. Metastazektomi	6
2.4.1. Karaciğer Metastazektomisi	7
2.4.2. Akciğer Metastazektomisi	8
2.4.3. Kemik Metastazektomisi	10
2.4.4. Beyin Metastazektomisi	10
2.4.5. Diğer Metastazektomiler	11
2.4.6. Kolorektal Kanserler ve Metastazektomi	11
2.4.7. Meme Kanseri ve Metastazektomi	14
2.4.8. Mide Kanseri ve Metastazektomi	15
2.4.9. Osteojenik Sarkom ve Metastazektomi	15
2.4.10. Yumuşak Doku Sarkomu ve Metastazektomi	16
2.4.11. Malign Melanom ve Metastazektomi	17
2.4.12. Testis Kanseri ve Metastazektomi	17

2.4.13. Jinekolojik Kanserler ve Metastazektomi	18
2.4.14. Baş-Boyun Kanserleri ve Metastazektomi	18
2.4.15. K¼¼k H¼¼creli Dışı Akciğer Kanseri ve Metastazektomi	19
2.4.16. Diğer Kanserler ve Metastazektomi	19
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	21
3.1. Çalışma Populasyonu	21
3.2. Hastalar ve Veri Toplama	21
3.3. İstatistiksel Analiz	22
3.4. Etik	22
4. BULGULAR	23
4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	23
4.2. Hastaların Metastazektomi Özellikleri	24
4.3. Sağkalım Analizi	27
4.3.1. Hastalısız Sağkalım	27
4.3.1.1. Klinik Özellikler ve HSK	28
4.3.1.2. Metastazektomi Özellikleri ve HSK	29
4.3.2. Genel Sağkalım	31
4.3.2.1. Klinik Özellikleri ve GSK	32
4.3.2.2. Metastazektomi Özellikleri ve GSK	33
4.3.3. Total Genel Sağkalım	35
4.3.3.1. Klinik Özellikler ve T. GSK	35
4.3.3.2. Metastazektomi Özellikleri ve T. GSK analizi	36
4.4. Sağkalım Oranları	38

5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	42
7. ÖZET	43
8. ABSTRACT	44
9. KAYNAKLAR	46
10. EKLER	57
Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	57



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

BHK	Böbrek hücreli kanser
CA	Kanser
CEA	Karsinoembriyjenik antijen
GA	Güven aralığı
GSK	Genel sağkalım
HSK	Hastaliksız sağkalım
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KT	Kemoterapi
RT	Radyoterapi
SRS	Stereotaktik radyocerrahi
T. GSK	Total genel sağkalım
TNM	Tümör nod metastaz
UAMK	Uluslararası akciğer metastaz kayıtları
WBRT	Tüm beyin radyasyon tedavisi

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Kanserin evrelemesi	4
4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri	24
4.2. Hastaların metastazektomi özellikleri	26
4.3. Primer tanı ve metastazektomi dağılımı	26
4.4. Hastaların primer tanı ve metastazektomi sonrası aldıkları tedaviler	27
4.5. Hasta özelliklerinin HSK analizi	29
4.6. Metastazektomi özelliklerinin HSK analizi	31
4.7. Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin GSK analizi	33
4.8. Metastazektomi özelliklerinin GSK analizi	34
4.9. Hasta özelliklerinin T. GSK analizi	36
4.10. Metastazektomi özelliklerinin T. GSK analizi	38
4.11. Sağkalım süreleri ve oranlarının karşılaştırılması	39
4.12. Primer tanı ve metastazektomi yerlerinin 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hastaların primer tanı dağılımı	23
4.2. Hastaların metastazektomi dağılımı	25
4.3. Hastaların metastazektomi özellikleri	25
4.4. Hastalısız sağkalım eğrisi	27
4.5. Metastaz şekline göre HSK eğrisi	30
4.6. Genel sağkalım eğrisi	32
4.7. Total Genel sağkalım eğrisi	35
4.8. Metastaz şekline göre T. GSK eğrisi	37
4.9. Sağkalım oranlarının karşılaştırılması	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemi olup kansere bağlı ölümler, tüm ölümler içerisinde ikinci sırada yer almaktadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), 2018 yılında dünya genelinde 9.6 milyon ölümün kansere bağlı olduğunu bildirdi. Benzer şekilde, 18.1 milyon yeni kanser vakası tahmin edilmektedir (1).

Dünya genelinde erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer, prostat ve kolorektal kanserler; kadınlarda meme, kolorektal ve akciğer kanserleridir (1). Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %46'sını bu dört kanser tipi oluşturmaktadır.

Kanser tedavisi birçok bölümü içine alan multidisipliner çalışma gerektiren tedavilerdir. Kanser tedavisinin başarısı, kanserin türüne, tümörün lokalizasyonuna ve evresine bağlıdır. Tedavi seçimi ve prognozun belirlenebilmesi açısından tanı anında evreleme en temel özelliktir.

Kanser metastazı, kanser hücrelerinin primer tümörden yayıldığı, primer tümör bölgesi dışında farklı doku ve organlara yerleşip büyüdüğü karmaşık bir süreçtir. Metastaz, kanserin klinik yönetimi için büyük önem taşımaktadır. Metastatik hastalık, kanser hastalarında ölümlerinin yaklaşık %90'ından sorumludur (2).

Sistemik metastazlar hastalığın ileri evrede olduğunu ve beklenen sağkalım süresinin kısalmış olduğunu gösterir. Çoğunlukla metastatik hastalıklar sistemik tedavi yöntemleri olan, antineoplastik kemoterapi, immünoterapi, endokrin tedavi ve hedefe yönelik tedavi yolları ile tedavi edilir. Ancak metastazın varlığı kadar sayı, yayılım ve tutulan organların sayısı da hastalığın kliniğini etkiler.

Son yıllarda sayıca az metastatik olgular oligometastatik hastalık olarak değerlendirilmektedir. Metastazların tümünün ortadan kaldırılabildiği hastalarda potansiyel olarak kür elde edilebilir. Bu başarı uzamış yaşam süresine ulaşmamızı sağlar. Bu nedenle lokal tedavi yöntemlerine ilgi son yıllarda artmaktadır. Lokal tedavi yolları olarak cerrahi, embolizasyon, radyoterapi ve radyofrekans ablasyon sık olarak kullanılmaktadır.

Metastazektomi, cerrahi olarak metastazın çıkarılmasıdır. Metastazektominin amacı; hastalığın kürünü sağlamak ve hastalıksız yaşam süresini arttırmaktır. Metastazektomi güvenli, uygun maliyetli ve genellikle metastazı çıkarmada başarılı bulunmuştur. Çalışmalar, sistemik veya hedefe yönelik tedaviden önce ya da sonra gerçekleştirilebilen metastazektominin metastatik kanserli hastalarda genel sağkalımı süresini önemli ölçüde uzatabileceğini göstermiştir. Metastazektomi pek çok organda uygulanabilmektedir.

Önemli kanser türlerinde, anatomik hedef bölgeye (karaciğer, akciğer, beyin ve adrenal bezler) bakılmaksızın her türlü metastazektominin başarısı, sistemik tedavilerdeki gelişmelerle beraber artmıştır. Metastazektomi, daha güvenli bir şekilde gerçekleştirilmiş ve en çok yayılım alanlarından olan karaciğer metastazektomilerinin ardından akciğer metastazektomileri de önemli ölçüde artmıştır (3).

Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda, rezeksiyon yapılamayanlarda beş yıllık yaşam beklentisi %20'den az olmasına karşın rezeksiyon yapılabilenlerde bu oran %25-40'lara ulaşabilmektedir (4). Seçilmiş hastalarda karaciğer metastazektomisi potansiyel kür şansı olan bir tedavi yaklaşımıdır (5, 6).

Akciğerlere izole metastatik hastalığı olan bir hasta için akciğer metastazektomisi genellikle tedavi için en iyi seçenektir. Akciğer metastazektomisi sonrasındaki beş yıllık sağkalım oranları %20 ile %50 arasında değişmektedir (7, 8).

Bu çalışmada, metastazektomi uygulanan kanserli hastaların retrospektif olarak klinik özelliklerinin değerlendirilmesi ve metastazektominin sağkalıma katkısının araştırılması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser ve Evreleme

Kanser; normal doku yapısını değiştirmiş, kontrolsüz olarak çoğalan ve çevre dokular ile uzak organlara yayılma özelliği gösteren bir hastalık grubunu tanımlamaktadır.

Ülkemizde ve dünyada ölüm sebepleri arasında kanser, kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), 2018 yılında dünya genelinde 9.6 milyon ölümün kansere bağlı olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde, 18.1 milyon yeni kanser vakası tahmin edilmektedir (1). Türkiye’de her yıl 100-150 bin yeni kanser vakası görölmekte ve yılda 50 binden fazla hasta kanser nedeniyle ölmektedir. Kanserin sıklığı yaş, cinsiyet, ırk ve coğrafi bölgeye göre önemli değişiklikler gösterebilmektedir.

Kanserler dünya sağlık örgütüne göre 5 grup içinde incelenebilirler. Her grubun kendine özgü klinik özellikleri vardır. Bu gruplar: Epiteyal maligniteler (karsinomlar), mezenkimal maligniteler (sarkomlar), hematopoetik maligniteler (lösemiler, lenfomalar), germinal hücreli maligniteler (teratom, seminom) ve sınıflandırılmayanlardır. Karsinomlar önce lenfatik yayılım yaparken, sarkomlar önce hematojen yolla yayılırlar.

Kanserin, histopatolojik tanısının konulmasından sonra hastalığının yaygınlığı belirlenmelidir. Tedavi seçimi ve prognoz açısından tanı anında evreleme oldukça önemlidir. Kanserin evrelemesi için solid organ tümörlerinde yaygın olarak TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde "T" primer tümör boyutu/kapsamı, "N" bölgesel lenf nodu tutulumu ve "M" uzak organ metastazını göstermektedir. Buna göre yapılan evreleme Tablo 1.1’de gösterilmiştir. Farklı tümörlerde primer tümör ve lenf nodu metastazı tanımlaması değişkenlik göstermektedir. Tümör boyutu 0’dan 4’e kadar, lenf nodu tutulumu ise

0'dan 3'e kadar sınıflanmaktadır. Evreleme klinik bulgular ile yapılıyorsa klinik evreleme patolojik bulgulara göre yapılıyorsa patolojik evreleme olarak tanımlanır.

Tablo 1.1. Kanserin evrelemesi

Evre	Tanım	Yaygınlık
Evre 0	İn situ kanser	İnvazyon yok, lenf nodu tutulumu yok, metastaz yok.
Evre 1	Sınırlı kanser	Erken lokal invazyon var, lenf nodu tutulumu yok, metastaz yok.
Evre 2	Lokal kanser	Sınırlı lokal invazyon ve sınırlı lenf nodu tutulumu var, metastaz yok.
Evre 3	Lokal ileri evre kanser	Geniş lokal invazyon ve yaygın lenfatik tutulum var, metastaz yok.
Evre 4	Sistemik (metastatik)	Geniş lokal invazyon ve yaygın lenfatik tutulum var ya da yok, metastaz var.

Kanser tedavisinde cerrahi tedaviler ve radyoterapi kanserin lokal kontrolünü sağlar. Kemoterapi (sitotoksik ajanla tedavi, hormonoterapi, biyolojik ajanlar ile tedavi) ise sistemik tedaviyi sağlayan yöntemlerdir. Tümöre yönelik spesifik tedavi uygulanamayan hastaların mevcut sorunlarını gidermeye yönelik destek (palyatif) tedavileri uygulanır.

Kanser tedavisinde başarı, kanserin türüne, tümörün lokalizasyonuna ve kanserin evresine bağlıdır.

2.2. Metastaz

Kanser metastazı, kanser hücrelerinin primer tümörden ayrıldığı, primer tümör bölgesi dışında farklı doku ve organlara yerleşip büyüdüğü karmaşık bir süreçtir. Metastaz, kanserin klinik yönetimi için büyük önem taşımaktadır çünkü kansere bağlı ölümler genellikle yayılmış hastalık ile ilişkilidir. Metastatik hastalık, kanser hastalarında ölümlerin yaklaşık % 90'ından sorumludur (2).

Metastazlar, kontrolsüz tümör büyümesiyle beraber, hastalık progresyonundaki hızlı ilerleyişi gösterirler. Kanserin yayılım gösterme yolları hematojen, lenfojen, aerojen ve direk invazyon yollarıdır. Tümörün biyolojik

organizasyonu ve organizmanın bu duruma karşı meydana getirdiği direnç şeklini, metastaz yerleşim alanını ve yayılma biçimini belirler (9). Metastatik süreç; gelişim, anjiogenez, invazyon, transport, embolizasyon, dolaşımda varlığını devam ettirme, yerleşme, ekstrasvazasyon, yapışma, çoğalma ve metastazın metastazı şeklinde gelişir (9).

2.3. Oligometastaz

Kanser hastalarında metastazlar sadece bir bölgede olsa bile kanserin hematojen yolla vücuda yayılmış olduğu ve lokal tedaviler ile kanserin eradike edilemeyeceği, sistemik kemoterapi ile yaşam süresinin uzatılabileceği kanaati hakimdir.

Hellman ve Weichselbaum 1995 yılında alternatif bir görüş olarak metastazın sınırlı organ ve sayıda olmasını oligometastaz olarak tanımladılar (10). Oligometastazlı hastalarda, metastaz bölge ve sayısının sınırlı olması nedeniyle; cerrahi, radyoterapi veya radyofrekans ablasyon gibi lokal tedavilerle yaşam süresinin beklenenden daha çok iyileştirilebileceğini hatta kür elde edilebileceğini düşündürmektedir (11).

Metastazlar, lokal olarak tedavi edilseler bile primer odak lokal tedavilerle kontrol altına alınamayacağı için nüks ya da metastazlar önlenemeyecektir. Ancak bu hastalığın klinik önemi, yine bu subgrup hastaların, küratif tedavi uygulanabilir olmalarıdır. Bu hastaların tanımlanması, optimal tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve lokal agresif tedaviler ile uzun dönem sağkalım sağlayacak prognostik faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Ekstrakranial oligometastazların (özellikle akciğer ve karaciğer) tedavisi için radyoterapinin kullanılması, solid kanserlerde lokal kontrol ve iyi genel sağkalım oranları ile sonuçlanmıştır (12).

Oligometastatik hastalık için yeterli prospektif randomize çalışmalar olmamasına rağmen, agresif lokal kontrolün sağlanması ile uzun süreli sağkalımı

elde edebilecek metastatik hastalığın bir alt grubu olduğuna dair destekleyici kanıtlar bulunmaktadır (12, 13, 14, 15).

2.4. Metastazektomi

Metastatik hastalık, kanser tedavisinde en büyük sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Kanser hastalarında ölümlerin yaklaşık % 90'ından metastatik hastalık sorumludur (2). Metastazektomi, cerrahi olarak metastazın çıkarılmasıdır. Metastazektominin amacı; hastalığın kürünü sağlamak ve hastalıksız yaşam süresini arttırmaktır. Metastazektomi, diğer tedavilerle birlikte, tanı belirlenmesi gereken, kemoterapi tedavisi sonrasında rezidüel nodüllerin alınması ve tümör yükünün hafifletilmesi gereken durumlarda da uygulanabilmektedir.

Metastazektomiye uygun adayların seçimi özellikle sistemik tedavilerin geliştiği dönemde zor olabilir. Kombinasyon immünoterapisiyle 3 yıllık genel sağkalım oranları %50'den fazla olduğunda dolayı, cerrahi morbidite; yan etkilere ve sistemik tedavinin toleransına karşı dikkatle dengelenmelidir (16). Bununla birlikte, cerrahi rezeksiyonun küratif bir seçenek olarak düşünülebilmesi için hastalık yerlerinin sayısı, tam rezeksiyon, tümörün ikiye katlanma süresi, hastalıksız geçen süre, serum laktat dehidrojenaz ve sistemik tıbbi tedaviye yanıtın tümünü dikkatlice değerlendirmek gereklidir (16).

Anatomik hedef bölgeye (karaciğer, akciğer, beyin ve adrenal bezler) bakılmaksızın her türlü metastazektominin başarısı, sık görülen kanser türlerinde artmıştır. Metastazektomi, daha güvenli bir şekilde gerçekleştirilmiş ve en çok yayılım alanlarından olan karaciğer metastazektomilerinin ardından akciğer metastazektomileri de önemli ölçüde artmıştır (3).

Tarihsel olarak, metastatik kanserli hastalarda cerrahinin rolü, ağırlıklı olarak palyatif veya acil operasyonlarla sınırlıydı. Ancak 1980'lerde, birkaç merkez seçilmiş metastatik kanserli hastalar için sürekli cerrahi rezeksiyonlar yapmış ve umut verici sonuçlar bildirmişlerdir (12, 14). Bu vakalarda tam rezeksiyon, uzun süreli hastalıksız sağkalım ve bazı hastalarda klinik iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak, seçilmiş hastalarda cerrahi rezeksiyon, oligometastatik hastalığın birçok farklı primer kanser türünde, metastatik bölgelerin çoğunun tedavisi için sıklıkla düşünülmektedir.

Kanser cerrahisindeki son teknolojik gelişmeler sayesinde metastazektomi daha kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranları ile gerçekleştirilmektedir. Onkolojik cerrahinin temel prensiplerine uyularak yapılan komplet rezeksiyonlar uzun dönem sağkalım ya da kür ile ilişkilidir.

2.4.1. Karaciğer Metastazektomisi

Karaciğer, solid tümörlerden köken alan metastazlar tarafından sık tutulan bir organdır. Kanser hastalarının yaklaşık %50'sinde karaciğer metastazı görülmektedir. İzole karaciğer metastazları en sık kolorektal kanserlerden ve daha az sıklıkla nöroendokrin tümörler, gastrointestinal sarkomlar ve oküler melanomdan olmaktadır. Drenajı portal ven aracılığı ile olan primer malignitelerin dışında akciğer, meme gibi organların metastazları da öncelikle karaciğere olmaktadır. Ayrıca ince bağırsak karsinoidleri, glukagonoma ve gastrinomada %40'a varan oranlarda karaciğer metastazı görülmektedir (17).

Karaciğer rezeksiyonu için tümör karaciğere sınırlı olmalıdır; uzak metastaz, portal veya hepatik venlerde tromboz gelişmemiş olması önemlidir. Negatif cerrahi sınır elde etmek, kanser cerrahisinin temel ilkelerinden biridir ve modern kemoterapi döneminde bile sağkalımın önemli bir belirleyicisi olmaya devam etmektedir (18).

Fokal veya izole hastalığı olan seçilmiş hastalarda, karaciğer metastazlarının rezeksiyonu düşük majör perioperatif morbidite (yaklaşık %3) ve mortalite (yaklaşık %4) oranları ile iyi uzun dönem sağkalım sonuçlarıyla ilişkili görülmüştür (19, 20). Elektif ve normal şartlarda cerrahi mortalite %1'in altındadır.

Nöroendokrin tümörler, karaciğer rezeksiyonuna iyi yanıt veren başka bir metastaz kaynağıdır (21, 22). Gastrointestinal sistem dışındaki endokrin ve non-kolorektal, nöroendokrin olmayan kanser metastazlarının (örn. meme, sarkom, genitoüriner, melanom) rezeksiyonu da bildirilmiştir (23, 24).

Mide ve pankreas kanserlerinde karaciğer metastazları sık görülür ancak yaygın yayılım ve peritoneal karsinomatozis sık görüldüğünden bu hastaların yalnızca küçük bir kısmında karaciğere sınırlı rezektabl hastalık mevcuttur ve rezeksiyon yapıldığında dahi sağkalım oranları düşüktür. Bu nedenle bu hastalara önerilen ilk tedavi seçeneği genellikle sistemik tedaviler olmaktadır.

2.4.2. Akciğer Metastazektomisi

Akciğerler, metastatik kanserlerin en sık yayıldığı metastaz bölgesidir (25). Kanser hastalarının yaklaşık %30'unda akciğer metastazı gelişmektedir (26). Kan dolaşımının tümü akciğerlerden geçtiğinden dolayı akciğerlere hematogen metastaz riski yüksektir. Akciğerler yaygın küçük kapiller yatağa sahip bir 'son organ' olması nedeniyle metastatik hastalığın gelişmesinde ideal bir organdır.

Primer akciğer kanserleri dışında akciğer parankimini tutan diğer tümörler sıklık sırasına göre; meme kanseri, gastrointestinal sistem kanserleri, böbrek kanseri, malign melanom, sarkomlar, lenfoma ve lösemiler, germ hücreli tümörler ve seyrek olarak over kanseridir.

Metastatik akciğer kanserinden ölen hastalar üzerinde yapılan bir otopsi çalışmasında; hastaların %20'sinde izole akciğer metastazı olduğu görülmüştür. Bu durum akciğer metastazektomisinin yaşam süresini uzatabileceğini düşündürmektedir.

Akciğer metastazektomisi uzun yıllardır uygulanmaktadır. Alexander ve Haight, 1947'de ilk akciğer metastazektomisi serisini yayınlamış ve cerrahi için ilk seçim kriterlerini önermiştir (27). Akciğer metastazektomisi, metastatik kanserli hastalarda kişiye özel tedavi kavramının bir parçası olarak artma eğilimindedir. Kolorektal kanserlerde seçilmiş hastalar için akciğer metastazektomisinin etkili olduğu gösterilmiştir (28).

Pulmoner metastazektomi için mevcut onkolojik kriterler: Primer kanserin kontrol altında veya kontrol edilebilir olması, kontrol altına alınamayan ekstratorasik metastaz durumunun olmaması, tümörün rezektabl olması ve daha düşük morbiditeye sahip alternatif tıbbi tedavi seçeneklerinin olmamasıdır (29).

Akciğer metastazektomisine aday hastalarda genel olumlu prognostik özellikler: Bir veya birkaç metastaz; uzun hastalısız aralık ve kolorektal kanserlerde normal karsinoembriyjenik antijen (CEA) seviyeleridir (25). Akciğer metastazektomisine aday hastalarda negatif prognostik özellikler: Aktif primer hastalık; toraks dışı metastazlar; cerrahi sonrası küratif tedavi elde etme olanaksızlığı ve mediastinal lenfatik yayılımıdır (25).

Uluslararası Akciğer Metastaz Kayıtları (UAMK)'nın bir derlemesinde akciğer metastazektomisi yapılan çeşitli primer metastatik kanserleri (karsinomlar, sarkomlar, germ hücreli kanserler ve melanomlar) olan 5206 hastayı kapsamaktadır (30). Uzun sağkalımla ilişkili faktörler: Soliter metastaz olması, germ hücreli tümör metastazı olması ve hastalısız sürenin 36 aydan uzun olması bulunmuştur (30).

Hornbech ve arkadaşlarının, küratif amaçlı akciğer metastazektomisi uygulanmış hastaları değerlendirdiği retrospektif bir çalışmada primer kanser bölgesine ve tam rezeksiyona dayanan beş yıllık sağkalım oranları, renal hücreli karsinomlu hastalarda %51.4, kolorektal karsinomda %50.3, sarkomda %21.7 ve melanomda %25 olarak görülmüştür (31).

Akciğer metastazektomisinde tam rezeksiyon sağkalım ile doğrudan ilişkilidir. Pulmoner metastazları tam çıkarılmamış hastalarda cerrahi sonrası sağkalım, tümörün tam çıkarıldığı hastalardaki sağkalımdan belirgin olarak kısadır. Tam metastazektomi sonrası 5, 10 ve 15 yıllık sağkalım sırasıyla %36, %26 ve %22 iken yetersiz metastazektomi sonrası 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %13 ve %7'dir (32).

Pulmoner metastazektomi sonrası beş yıllık sağkalım oranları %30-50 olarak kaydedilmiştir, ancak vaka seçimi uygun prognostik özelliklere dayandığından, metastazektomi ve sağkalım arasında belirgin bir ilişki nedensellik olarak yorumlanamaz (33).

Akciğer metastazektomisi sonrası takiplerde akciğerde izole nüksler görülürse, rezektabl metastazlarda tekrar metastazektomi yapılabilir. Epitelyal tümörlerle ilgili yapılan bir çalışmada ilk metastazektomiden sonra tüm akciğer

metastazlarının çıkarıldığı hastaların %68'inde hastalığın nüks ettiği görülmüştür (34). Nüks durumunda (primer kanser kontrol edilebilirse ve akciğer metastazları izole edilebilirse), hastalar sadece bir metastazektomi geçiren hastalarla karşılaştırıldığında tekrarlayan metastazektomi ile tedavi edilebileceği gösterilmiştir (35, 36).

Ekstratorasik metastatik hastalığı olmayan hastalar tekrarlayan operasyonlar açısından düşünülebilir (37). Ancak tekrarlayan rezeksiyon sayısı arttıkça sağkalım oranı düşer. Her metastazektomi sonrasında fayda elde edebilme olasılığı bir önceki operasyona oranla azalır. Ölümler rekürren olarak tam çıkarılamayan metastazlar nedeni ile olmaktadır.

Mevcut uygulamalarda, pulmoner metastazektomi bir kereden fazla yapılabilir. Bu nedenle konservatif rezeksiyonlar önerilir. Birden fazla lezyonda kümülatif parankimal kayıp düşünülmelidir (38). Etkili bir akciğer parankiminin korunması, etraftaki pulmoner dokunun bir santimetresini çıkarırken kabul edilen bir prensiptir.

2.4.3. Kemik Metastazektomisi

Kanserin üçüncü en sık metastaz yaptığı bölge iskelet sistemidir (39). Metastatik tutulum oranları vertebrada %69, pelviste %41, femurda %25, üst ekstremitelerde %15, kraniyumda %14 olarak bulunmuştur.

İleri evre meme veya prostat kanserli hastalarının yaklaşık %70'inde (40), akciğer, kolon, mide, mesane, uterus, rektum, tiroid ya da böbrek kanseri tanılı hastaların ise yaklaşık %15-30'unda kemik metastazı gelişir. İzole kemik metastazları kısmen düşük oranda olmakla beraber organ yapısı ile rezeksiyona uygun dokulardır.

2.4.4. Beyin Metastazektomisi

Metastazlar yetişkinlerde en sık görülen intrakraniyal tümörler olup tüm intrakraniyal tümörlerin yarısından fazlasını oluştururlar. Beyin metastazlarının

tedavisine temel yaklaşımlar cerrahi, stereotaktik radyocerrahi (SRS) ve tüm beyin radyasyon tedavisidir (WBRT). Solid tümörlere bağlı beyin metastazı gelişen hastalar, tedavi edilmezlerse ortanca hayatta kalma süresi bir ila iki aydır. Prognozu belirleyen temel faktörler; hastanın performans durumu, ektrakraniyal hastalığın yaygınlığı ve yaşıdır.

Nöroanestezi ve nöroşirürjideki gelişmeler sayesinde beyin metastazlarının cerrahi rezeksiyonunun güvenliği önemli ölçüde artmıştır (41). Metastazektomi uygulanan hastalarda postoperatif radyasyon tedavisinin lokal kontrolü arttırdığı görülmüştür (42).

2.4.5. Diğer Metastazektomiler

Adrenal bezler, kanserlerin sık metastaz yaptığı organlardandır. En sık akciğer ve primer böbrek kanserlerinde adrenal metastazı görülmekle beraber izole adrenal metastaz %1'den az vakada görülmüştür (43). Adrenal metastazektomi sonrası beş yıllık sağkalım oranları %30-45 arası değişmektedir (44, 45).

İzole dalak metastazları kolorektal ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde görülebilmektedir (46, 47). Başka organ yayılımı olmayan vakalarda splenektomi tek küratif tedavi yöntemidir.

İzole bir organ tutulumu ve primer kanserin kontrol altında olduğu hastalarda metastazektomi eğer R0 rezeksiyon hedefleniyorsa her organ ve dokuda önerilebilir.

2.4.6. Kolorektal Kanserler ve Metastazektomi

Batılı ülkelerde, her iki cinsiyette de en sık görülen kanserlerden biri kolorektal kanserlerdir. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde hastalık süresince öncelikle karaciğerde, akciğerlerde veya her ikisinde de metastaz gelişmektedir (48).

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %15-25'inde tanı anında (senkron metastaz) karaciğer metastazı mevcuttur. Primer tümöre rezeksiyon uygulanan ve adjuvan tedavileri yapılan hastaların ise yaklaşık %40-50'sinde hastalık seyri

sırasında metastaz (metakron metastaz) gelişmekte ve en sık metastaz yeri yine karaciğer olmaktadır (49). Karaciğer metastazı gelişen hastaların sadece %20'sine potansiyel olarak küratif karaciğer rezeksiyonu uygulanabilmektedir.

Kolorektal kanserli hastaların karaciğer metastazları için 1980'lerde yaklaşık %30 olan metastazektomi sonrası beş yıllık genel sağkalım oranları son yirmi yılda neredeyse %60'a kadar çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda metastazektomi sonrası beş yıllık sağkalım oranları %24-58 arasında değişmekte olup, ortalama %40'tır ve cerrahi mortalite oranları genellikle %5'in altındadır (13, 50, 51, 52).

Tam rezeksiyon sağlanıp fonksiyonel rezidüel karaciğer hacmi korunabilecekse, diğer olumsuz prognostik faktörler metastazektomiyi engellememelidir (53).

Kolorektal kanserlerde, karaciğer metastazektomisinden sonra hastaların %57'sinde nüks görülebilir ve karaciğer, nükslerin en sık görüldüğü yerdir (54). Karaciğerde nükseden seçilmiş hastalardan, ekstrahepatik hastalığı olmayan ve iyi performans durumu olan hastalara tekrar karaciğer rezeksiyonu düşünülebilir. Bir yıldan uzun süre nüks gelişmeyen hastalar, ikinci metastazektomide daha iyi sağkalıma sahip gibi görünmektedir. Kötü prognostik faktörler arasında ilk karaciğer metastazları için senkron rezeksiyon ve ikinci rezeksiyonda çoklu lezyonların varlığı yer almaktadır (55, 56).

Tekrarlayan karaciğer metastazektomileri güvenli ve uygulanabilir bir seçenektir ve çalışmalar perioperatif mortalite olmadan %33-73 oranında tedaviden sonra beş yıllık genel sağkalım oranları bildirmektedir (55, 57).

Kolorektal kanserli hastaların akciğer veya karaciğere yönelik metastazektomi sonrası beş yıllık sağkalım oranları karaciğerde %27-37 ve akciğerde %32-40 bulunmuştur (58, 59).

Kolorektal kanserli hastalarda karaciğer metastazlarının rezeksiyonu, vaka serilerinden sonra standart bir tedavi seçeneğine dönüşmüştür ve klinik çalışmalar ile hastaların önemli bir bölümünde uzun süreli sağkalım süreleri elde edildiği görülmüştür (60).

Yoğun hasta tedavi edilen kanser merkezlerinde takip edilen vakalarda kolorektal kanserde akciğer metastazektomisi yapılan hastaların yaklaşık %30-55'inde uzun süreli sağkalım elde edilmiştir (61). Son 20 yıldır sağkalım oranında artış eğiliminde olan akciğer metastazektomisinden sonraki beş yıllık sağkalım oranı %22-68 olarak bildirilmiştir (62).

Kemoterapi ve immünoterapinin etkinliği konusunda hızlı ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, tam cerrahi rezeksiyon bu hastalar için uzun süreli sağkalım için hala tek umut olmaya devam etmektedir (63). Bugüne kadar kolorektal kanser için akciğer metastazektomisi, birçok merkezde küratif amaçla gerçekleştirilmiştir ancak klinik uygulamalar, randomize verilerin eksikliği nedeniyle büyük ölçüde değişmektedir.

Uzun süreli hastalıksız dönem, CEA seviyeleri, çapı 3 cm'den az olan tek bir akciğer metastazı ve torasik lenf nodu tutulumu olmaması gibi birçok faktörün tespit edilmesinden beri bu faktörlerin kolorektal karsinomlu hastalarda akciğer metastazektomisinden sonra uzun süreli sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla beraber, bu faktörlerin karaciğer metastazlarında uzun süreli sağkalım üzerindeki gerçek etkisi belirsizdir (64).

Bu ilerlemeler, seçilmiş hastalarda, ileri evre kolorektal kanserli hastalar da dahil olmak üzere, hastaların uzun hastalıksız yaşam sürdürebilmelerini sağlamıştır. Bu nedenle, klinisyenler, bu ilerlemelerin akciğer metastazektomisi geçirmiş hastaların prognozu üzerindeki önemli etkisinin farkında olmalıdır (62).

Pulmoner metastazektomi, metastatik kolorektal kanserin multimodal yönetiminde potansiyel olarak küratif bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (65). Bu öneri sonucu, akciğer metastazektomisi, kolorektal kanserlerinde akciğer metastazlı hastalar için standart bir tedavi strateji haline gelmiştir (66).

Kolorektal kanserlerdeki metastazektomi sonuçları güvenilirdir (11, 13) ve bu kanserlerdeki ümit verici sonuçlar, diğer kanser türleri için metastazektomi girişiminde artışa yol açmış olabilir.

2.4.7. Meme Kanseri ve Metastazektomi

Hayatları boyunca her sekiz kadından birinde meme kanseri gelişeceği kabul edilir. Kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserin ardından ikinci sırada yer alır (67). Meme kanserinde metastazlar genellikle birçok bölgeye olduğundan bu gruptaki hastalarda prognoz kötüdür. Meme kanserinde en sık metastaz görülen bölgeler kemik(%51), akciğerler(%17), beyin(%16) ve karaciğer(%6) dir.

Metastatik meme kanserli hastaların yarısından fazlasında karaciğer metastazı görülür. Karaciğer metastazı kemik veya yumuşak doku metastazlarından daha kötü bir prognoza sahiptir. Hastaların sadece %5-12'sinde izole karaciğer metastazı vardır (68) ve tedavi edilmediği takdirde karaciğer metastazı bulunan meme kanserli hastaların ortalama yaşam beklentisi 4–8 aydır (69).

Meme kanserli hastalarda karaciğer metastazektomisi tartışmalı bir konudur. Kontrol altında ekstrahepatik hastalığı olan, izole karaciğer metastazı bulunan seçilmiş hastalarda cerrahi rezeksiyon sağkalımı uzatmaktadır. İzole karaciğer tutulumu, hormon pozitif durum, normal karaciğer fonksiyonu, iyi performans durumu ve uzun hastaliksız süreye sahip seçilmiş hastalara lokal rezeksiyon yapılabilir (70, 71). Ancak bu özellikteki hastaların metastazektomi yapılmasına bakılmaksızın iyi bir prognoza sahip olmaları muhtemeldir.

Lanza ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları bir çalışmada pulmoner metastazları için rezeksiyon uygulanan meme kanserli hastalarda beş yıllık sağkalım %50 olarak belirtilmiştir (72).

Staren ve arkadaşlarının bir çalışmasında; pulmoner metastazları için rezeksiyon uygulanan hastalar, sistemik kemoterapi ve hormonoterapi uygulanan hasta grubuyla karşılaştırılmıştır. Metastazları için komplet rezeksiyon uygulanan hastaların ortalama sağkalımlarının (58 ay) medikal tedavi alan gruptaki hastalara göre (34 ay) daha iyi oldukları bulunmuştur (73).

Metastatik meme kanseri, akciğer kanserinden sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde beyin metastazlarıyla ilişkili en sık görülen ikinci kanserdir (74). Sadece tek bir metastatik lezyon varsa ve teknik olarak uygunsuzsa cerrahi rezeksiyon veya SRS ile lokal kontrol önerilmektedir. Sağkalımın uzun olduğu hasta

özellikleri; iyi performans durumu, yaşın 65'in altında olması, primer tümörün kontrol altında ya da kontrol edilebilir olması ve ekstrakranial metastazın olmamasıdır.

2.4.8. Mide Kanseri ve Metastazektomi

Mide kanseri mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Sindirim sisteminde görülme sıklığı kolon ve pankreas kanserlerinden sonra gelmektedir. Mide kanserine bağlı hematogen metastazlar midenin venöz drenajının portal vene olması nedeni ile çoğunlukla karaciğere olmaktadır. Tanı anında %4-14 oranında karaciğer metastazı bulunmaktadır.

Mide kanserine bağlı karaciğer metastazektomisi oldukça nadir olmakla birlikte önemi halen tartışmalıdır. Olguların çoğu eş zamanlı olarak sahip oldukları peritoneal metastazlar ya da lenf nodu metastazları nedeni ile cerrahiye uygun olamamaktadırlar.

2.4.9. Osteojenik Sarkom ve Metastazektomi

İskelet sisteminin en sık görülen (%30) primer malign tümörüdür (75). Primer osteojenik sarkom tanısı alan hastalarda eşzamanlı olarak %7 veya tedavi sonrası takiplerinde %30-80 oranında izole pulmoner metastaz görülmektedir.

Osteojenik metastatik hastalık genellikle akciğerlerde izole olması ve etkin sistemik tedavinin olmaması nedeniyle akciğer metastazektomisi çalışmalarının prototipi olarak kabul edilmektedir (76). Osteojenik sarkom akciğer metastazektomisi sonrası %37'lik genel sağkalım oranı bulunmuştur (15).

Bu tümörlerde metastazektominin sağkalıma olumlu yönde etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Metastazektomi sonrası sağkalım sürelerini etkileyen pozitif prognostik faktörler: Nodül sayısının 3'ten az olması, uzun hastaliksız yaşam süresi, metastatik nodüllerin tamamen rezeke edilebilmesidir. Negatif prognostik faktörler ise inkomplet rezeksiyon, kontrol altına alınamayan primer tümör, tedavi sırasında metastazların progresyonudur.

Briccoli ve arkadaşlarının osteosarkom nedeniyle metastazektomi uyguladıkları hastaların değerlendirildiği çalışmalarında, eşzamanlı metastatik

lezyon (senkron metastaz) tespit edilen hastaların metastazektomi sonrası beş yıllık hastaliksız sağkalım oranı %9 iken takiplerde gelişen metastatik hastalıkta (metakron metastaz) metastazektomi sonrası beş yıllık hastaliksız sağkalım oranı %36 olarak saptanmıştır (77).

2.4.10. Yumuşak Doku Sarkomu ve Metastazektomi

Yumuşak doku sarkomu vücudun hemen hemen her yerinde görülebilmekte olup sıklık sırasına göre alt ekstremiteler, üst ekstremiteler, baş-boyun ve gövde-retroperitonda meydana gelmektedir. Histopatolojik tipleri fibrosarkom, liposarkom, malign fibröz histiositom, rabdomiyosarkom, sinovial sarkom ve leiomyosarkom şeklindedir. Osteojenik sarkomda olduğu gibi nüks sıktır ve metastazlar sıklıkla akciğerleredir (78).

Akciğer, yumuşak doku sarkomunda tercih edilen başlangıç metastaz bölgesidir. Yumuşak doku sarkomunda izole oligometastatik hastalık ile başvuran hastaların yaklaşık üçte birinde tam pulmoner metastazektomi mümkündür (79). Yumuşak doku sarkomu tanımlı hastaların yaklaşık %50'sinde pulmoner metastaz gelişmektedir.

Tüm sarkom alt tiplerinde beş yıllık genel sağkalım yaklaşık %65'tir; pulmoner metastazı olan hastalar için beş yıllık genel sağkalım % 15 ila % 52 arasında değişmektedir (80, 81).

Akciğer metastazektomisi için kriterler; ekstratorasik hastalık bulgusu, plevral efüzyon veya radyografik olarak şüpheli hiler/mediastinal lenfadenopatinin olmaması, primer hastalık kontrol altında veya kontrol altına alınabilir olması, hastanın operasyon ve metastazektomi için uygun bir aday olması ve tüm metastazlara tam rezeksiyonun mümkün olmasıdır (82). Genel olarak, tam bir rezeksiyona ulaşamama, çok sayıda pulmoner nodül ve primer tümörün cerrahi rezeksiyonu ile metastaz gelişimi (12 ila 18 aydan az) arasında kısa bir aralık olması sağkalım için olumsuz prognostik faktörlerdir (79, 80).

Van geel ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada metastazektomi sonrası üç ve beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %54 ve %38, hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %42 ve %35 bulunmuş (83). Senkron pulmoner metastaz

ile başvuran hastaların uzun dönem sonuçları metakron pulmoner metastaz ile başvuranlara göre daha az olumlu görülmüş (84, 85).

Randomize kontrollü çalışmaların olmamasına rağmen, retrospektif veriler, potansiyel olarak rezektabl pulmoner metastazları olan hastalar için metastazektominin yararını destekleyen en iyi kanıtları temsil etmektedir. Tam rezeksiyon tahmin edildiğinde metastazektomi ilk seçenek olarak kabul edilir ve yayınlanmış çalışmalar sarkomlu hastalarda metastazektomi sonrası iyi lokal kontrol ve sağkalım sonuçlarını göstermiştir (86).

Metastatik yumuşak doku sarkomları için yapılan küratif cerrahi sonrası hastaların %40-80'inde akciğer metastazları nüks etmiştir. Bu hastalar arasından seçilmiş hastalara tekrarlayan akciğer metastazektomisi yapılması önerilir (87).

2.4.11. Malign Melanom ve Metastazektomi

Melanom tüm kanser nedeniyle ölümlerin %1-2'sini oluşturmaktadır. Melanomlarda akciğerler en sık solid organ metastaz bölgesidir. Hastaların %25'inde akciğer metastazı görülür ancak bunların sadece %5'i izole akciğer metastazı şeklindedir. Ollila ve Morton'un 1998 yılında belirttiği gibi izole pulmoner metastazlarda komplet rezeksiyon ile iyi sağkalım süreleri elde edilebilmektedir (88). Beş yıllık sağkalım oranları %4-25 arasında değişmektedir.

Ulivieri ve ark. yaptığı çalışmada komplet rezeksiyon, hastalısız sağkalım (>36 ay iyi prognoz), metastatik lezyonların sayısı (≥ 4 nodül çok kötü prognoz) prognoza etkili faktörler olarak bulunmuş (89). Preoperatif iyi prognostik faktörler olsa bile akciğer metastazektomili melanom hastalarının sağkalım süreleri germ hücreli tümörler, karsinomlar ve sarkomlara bağlı akciğer metastazları ile karşılaştırıldığında daha kötüdür.

2.4.12. Testis Kanseri ve Metastazektomi

Yaygın seminom dışı germ hücreli kanserler kemoterapiye duyarlı olup kemoterapi sonrası rezidüel metastatik hastalık için sitoredüktif cerrahi uygulanabilir. Böylece çıkarılan dokuda canlı tümör dokusu oranı belirlenerek

kemoterapiye cevap ve prognoz değerlendirilebilir. Canlı tümör dokusunun bulunması kötü prognostik göstergesidir (90).

Testiküler germ hücreli kanserli hastalarda beş yıllık sağkalım süresi %68 olarak bildirilmiştir. Negatif prognostik faktörler; ekstratorasik metastaz, rezeksiyon materyalinde canlı tümör dokusunun olması ve yüksek tümör markerleri olarak belirlenmiştir (90).

2.4.13. Jinekolojik Kanserler ve Metastazektomi

Endometrium, serviks ve over kaynaklı malignitelerde akciğer metastazı görülme olasılığı %4-6 arasındadır. Jinekolojik kanserlerde metastazektominin sağkalım sürelerine olumlu katkıları olduğu bildirilmiştir (91, 92, 93). Özellikle uterus karsinomunun metastazektomi sonuçları oldukça yüzgüldürücüdür.

Anraku ve ark. yaptığı çalışmada, akciğer metastazektomisi sonrası beş yıllık sağkalım süreleri endometrial adenokarsinomlarda %75, koryokarsinomlarda %86, skuamoz hücreli karsinomlarda %46, servikal adenokarsinomlarda %40 oranında bulunmuştur (92).

Over kanserine bağlı izole dalak metastazlı hastalar splenektomiden fayda görmekteirler (93). Başka organ yayılımı olmayan vakalarda splenektomi tek küratif tedavi yöntemidir.

2.4.14. Baş-Boyun Kanserleri ve Metastazektomi

Primeri akciğerler dışında olan yassı hücreli karsinomlu hastalarda sıklıkla akciğer metastazı görülmektedir. Baş-boyundan kaynaklanan metastatik yassı hücreli karsinomlu hastaların %75'inde pulmoner metastaz izlenmektedir (34).

Yapılan bir meta analizde baş-boyun kanserli hastaların akciğer metastazektomisi sonrası beş yıllık sağkalım süresi %29 bulunmuştur (94). İyi prognoz kriterleri olarak komplet rezeksiyon, primer tümörün kontrol altında olması, tek nodül olması ve hastalısız sağkalımın 2 yıldan daha uzun olması karşımıza çıkmaktadır.

Klinik olarak evre 1 ya da evre 2 primer akciğer karsinomunun yassı hücreli karsinomların özellikle primeri yassı hücreli ya da adenokarsinom olan tümörün soliter metastazından ayırt edilmesi çok zordur. Günümüzde geçerli olan yaklaşım bütün bu lezyonların primer bronş karsinomu olarak kabul edilmesi gerektiği şeklindedir. Burada anatomik rezeksiyon ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu metastazektomiye tamamlama açısından seçilmesi gereken prosedür olmalıdır (95).

2.4.15. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri ve Metastazektomi

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nin en sık metastaz yaptığı organlardan biri beyindir. İleri evre KHDAK'li hastaların yaklaşık %10'unda eş zamanlı beyin metastazı vardır. Beyin metastazı saptanan hastaların %40-50'sinde primer tümör akciğer kanseridir (74, 96).

Tipik olarak tek bir beyin veya adrenal metastazı olan "oligometastatik" hastalara hem primer akciğer tümörünün hem de küratif amaçlı soliter metastazın rezeksiyonu uygundur (97, 98). Soliter beyin metastazı olan KHDAK'li hastaların değerlendirildiği bir çalışmada uzun süreli sağkalım yaklaşık %25 olarak bildirilmiştir (99).

Soliter beyin metastazının cerrahi tedavisinin diğer bir yararı, alternatif bir hipotezin yani erken akciğer kanseri ve soliter beyin lezyonu için bağımsız etiyolojilerin olabileceği, hem tümör histolojisinin hem de kanserin evresinin doğrulanmasıdır.

2.4.16. Diğer Kanseler ve Metastazektomi

Böbrek hücreli kanserde (BHK) kemik metastazı ikinci en sık metastaz bölgesidir ve metastatik BHK'lerin %30'unda kemik metastazı görülür. BHK'e bağlı izole bir kemik metastazında, radikal cerrahinin uzun dönemde olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Böbrek hücreli kanser hastalarında karaciğer metastazektomisi sonrası beş yıllık genel sağkalım oranı %45-62 arasında bulunmuş (14).

Tiroid karsinomlarının kemik metastazlarının tedavileri karmaşıktır ve bunlar sıklıkla kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Tiroid kanserinde vertebra dışında başka bir bölgede metastazın bulunmadığı hastalarda, vertebra metastazı primer spinal tümörler gibi tedavi edilebilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Populasyonu

Çalışmaya 1 Ocak 2016 ile 31 Ocak 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde takip edilmiş metastazektomi uygulanan, 18 yaşını doldurmuş ve verilerine ulaşılabilen tüm hastalar alınmıştır.

3.2. Hastalar ve Veri Toplama

Hasta verileri; tanı tarihinden itibaren ölüm tarihlerine kadar veya yaşayan hastalar için 16 Haziran 2020 tarihine kadar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tanı tarihi, yaş, cinsiyet, primer tümörün histolojisi, primer tümörün tanı anındaki evresi, primer tümör için aldığı tedaviler, metastaz saptanma zamanı (senkron, metakron), cerrahi uygulama zamanı, nüks varlığı, metastazektomi cerrahi sınır, metastazektomi sonrası verilen tedaviler, tekrarlayan metastazektomiler ve hastaların son klinik durumları retrospektif olarak kaydedildi ve incelendi.

Hastaların son durumları remisyonda hastalar, nüks hastalık olup yaşayan hastalar ve exitus olan hastalar olarak kategorilendirildi. Hastaların takip süreleri tanı tarihinden ölüm tarihine kadar ya da yaşayan hastalar için tanı tarihi ile 16 Haziran 2020 tarihi arası olarak belirlendi. Kolorektal kanserli hastalar; çekum, çıkan kolon, hepatic fleksura ve transvers kolon tümörleri sağ kolon; splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum tümörleri de sol kolon tümörleri olarak tanımlandı (100). Senkron metastaz; primer kanser tanısı konulduğu anda eş zamanlı ya da 6 aydan kısa sürede görülen metastaz varlığı olarak tanımlanırken, metakron metastaz; tanı anından en az 6 ay sonra saptanan metastazlar olarak tanımlandı. Cerrahi zamanı olarak; eş zamanlı cerrahi, senkron metastazlarda primer tümör cerrahisinin ve metastazektominin aynı anda olması, ardışık cerrahi ise primer tümör cerrahisinden sonra metastazektominin yapılması olarak alındı.

Hastalara ait bilgiler; hasta dosyaları ile poliklinik, ameliyathane ve hastanenin bilgi işlem sistemi kayıtlarından elde edildi. Hastaların tanı tarihleri, patoloji rapor tarihleri olarak alındı.

Total genel sağkalım süresi (GSK), hastanın tanı anından ölüm tarihi ya da 15.06.2020'ye kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalısız sağkalım süresi (HSK), ilk metastazektomi tarihi ile varsa metastazektomi sonrası nüks tarihi arasında kalan süre, ölüm tarihi ya da veri toplanma tarihi olan 15.06.2020'ye kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım süresi (GSK), ilk metastazektomi tarihi ile ölüm tarihi ya da veri toplanma tarihi olan 15.06.2020'ye kadar geçen süre olarak tanımlandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır (IBM SPSS Statistics 23). Kategorik değişkenler için frekans analizleri, sürekli değişkenler için tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenler için normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standart sapma değeri hesaplanmış olup normal dağılmayan veriler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri hesaplanmıştır. Kategorik değişkenlerine karşılaştırılması için Ki-Kare veya Fisher Exact test kullanılmış olup iki sürekli değişkenin karşılaştırılması için dağılım motifine göre Speaman's veya Pearson korelasyon analizleri kullanılmıştır. Sağkalım analizler için Kaplan Meier, bağımsız değişkenlerin sağkalım üzerinde etkisinin değerlendirilmesi için Log-rank, Breslow ve Terrone analizleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

3.4. Etik

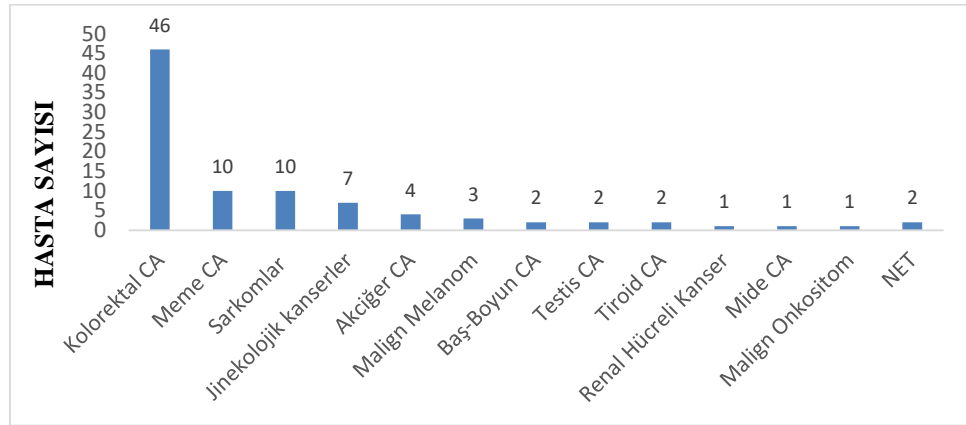
Çalışmamız Helsinki Bildirgesine ve etik kurallara uygun olarak planlandı ve yürütüldü. Çalışma başlamadan önce 08.04.2020 tarihli ve KAEK-275 karar numaralı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Ek-1).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Ocak 2016-Ocak 2020 tarihleri arasında metastazektomi uygulanmış ve takipte olan toplam 140 hasta değerlendirilmiştir. Verilerine ulaşılamayan ve metastazektomi kriterlerine uymayan 49 hasta çalışmadan çıkarılıp 91 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların ortanca takip süresi 47,13 ay(min:5 max: 166, %95 GA) olarak bulunmuştur.

Hastaların medyan yaşı 60'idi. En genç hasta 24, en yaşlı hasta 88 yaşındaydı. Metastazektomi uygulanmış en sık primer kanser kolorektal kanserler olarak görülmüştür. Sarkom tanılı hastaların 7'sinin yumuşak doku sarkomu, 3'ünün osteojenik sarkom olduğu görülmüştür. Jinekolojik kanserlerde primer tanı dağılımında 3 hastada serviks kanseri, 2 hastada over kanseri ve 2 hastada endometrium kanseri olduğu görülmüştür. Primer tanı dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların primer tanı dağılımı

Kolorektal kanserler sağ ve sol kolon olarak sınıflandırıldığında sol kolon lokalizasyonun daha fazla olduğu görülmüştür. Kolorektal kanserli bir hastanın tümör lokalizasyonuna ulaşılamamıştır. En fazla hasta sayısı evre 4'te görülmüştür.

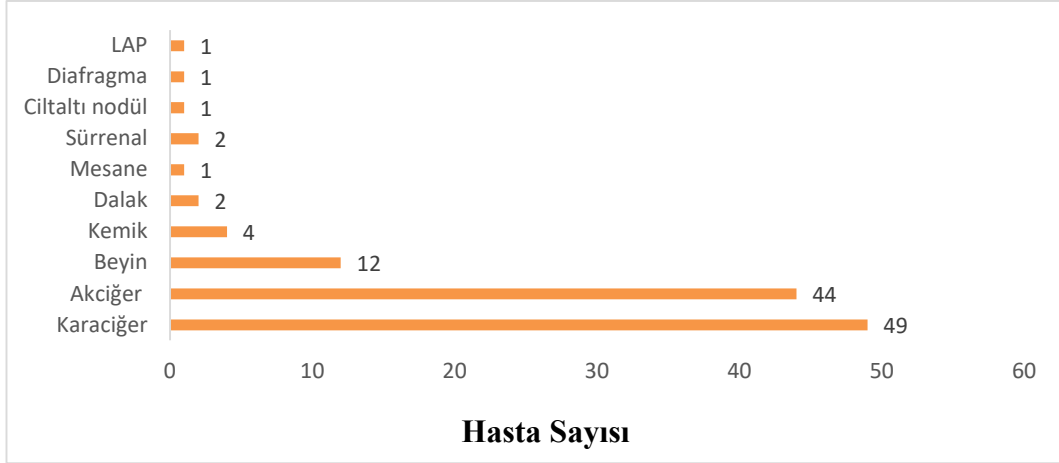
Hastaların 7'sinin tanı anındaki evresine ulaşılammıştır. Hastaların klinik ve demografik özellikler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

ÖZELLİKLER	HASTA SAYISI	%
Cinsiyet		
Erkek	51	56
Kadın	40	44
Yaş		
65≤	62	68,1
65>	29	31,9
Primer tümör tanısı		
Kolorektal CA	46	50,5
Meme CA	10	11
Sarkomlar	10	11
Jinekolojik kanserler	7	7,7
Akciğer CA	4	4,4
Diğer	14	15,4
Kolorektal karsinomda tümör lokalizasyonu		
Sağ kolon	7	15,2
Sol kolon	38	82,6
Bilinmeyen	1	2,17
Tanı anında primer tümör evresi (TNM)		
Evre 1	8	8,7
Evre 2	14	15,3
Evre 3	27	29,6
Evre 4	35	38,4
Bilinmeyen	7	7,6

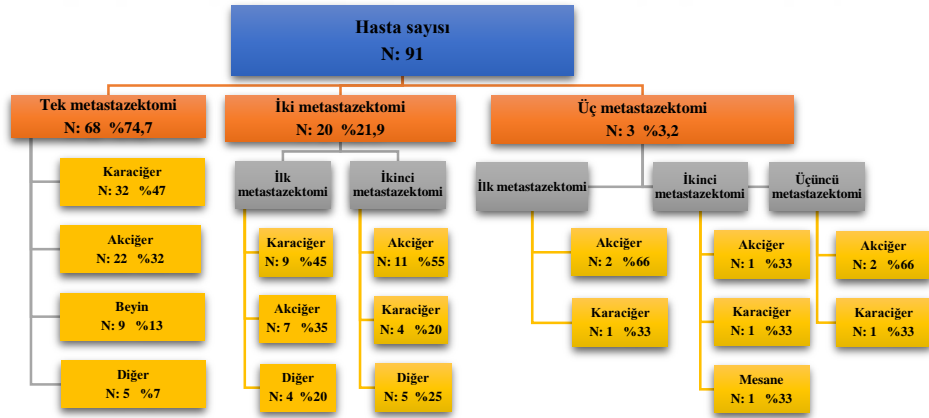
4.2. Hastaların Metastazektomi Özellikleri

Hastalardan 68'ine tek metastazektomi, 20'sine iki metaztazektomi, 3'üne ise üç metastazektomi olmak üzere toplamda 117 metastazektomi uygulanmıştır. En sık metastazektomi uygulanan organlar karaciğer ve akciğer olarak görülmüştür. Metastazektomi dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Hastaların metastazektomi dağılımı

İkinci metastazektomi uygulanan en sık organ akciğer olarak görülmüştür. Hastaların 3 tanesine üçüncü kez metastazektomi uygulanmış olup bunların ikisi akciğer metastazektomisi biri ise karaciğer metastazektomiydi. Çalışmaya alınan hastaların metastazektomi özellikleri Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Hastaların metastazektomi özellikleri

Hastaların metastazektomi özelliklerine bakıldığında metastaz saptanma zamanı olarak metakron metastaz daha sık görülmüştür. Senkron metastazlar için cerrahi zamanı olarak eş zamanlı cerrahi daha sık uygulanmıştır. Cerrahi sınır

değerlendirmesinde tam rezeksiyon (R0) saptanan hasta sayısı belirgin olarak daha fazla görülmüştür. Hastaların metastazektomi özellikleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların metastazektomi özellikleri

Özellikler	Hasta sayısı	%
Metastaz yeri		
Karaciğer	49	41,8
Akciğer	44	37,6
Beyin	12	10,2
Diğer	12	10,2
Metastaz şekli		
Senkron	31	34,1
Metakron	60	65,9
Cerrahi zamanı		
Eş zamanlı	21	67,7
Ardışık	10	32,3
Cerrahi sınır		
Komplet rezeksiyon (R0)	78	85,7
İnkompert rezeksiyon (R1)	10	10,9
Bilinmeyen	3	3,2

Hastalarda en fazla primer tanı kolorektal kanserler, meme kanseri ve sarkomlar olarak görülmüştür. Metastazektomi yapılan organlar ise en sık karaciğer, akciğer ve beyin olarak görülmüştür. Hastaların primer tanı ve metastazektomi dağılımı Tablo 4.3’te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Primer tanı ve metastazektomi dağılımı

	Karaciğer	Akciğer	Beyin	Kemik	Dalak	Mesane	Sürrenal	Ciltaltı nodül	Diafragma	LAP	Toplam
Kolorektal CA	43	15									58
Meme CA	1	4	5				1				11
Sarkomlar	1	8	1		1	1	1	1			14
Jinekolojik kanserler	1	10	1		1				1		13
Akciğer CA			4								4
Malign Melanom		3									3
Baş-Boyun CA		2									2
Testis CA		1	1								2
Tiroid CA				2						1	3
Renal Hücreli Kanser				2							2
Mide CA	1										1
Malign Onkositom		1									1
NET	2										2
Toplam	49	44	12	4	2	1	2	1	1	1	117

Hastaların çoğuna primer tanı ve metastazektomi sonrası kemoterapi ve radyoterapi uygulanmıştır. Hastaların primer tanı ve metastazektomi sonrası aldığı tedaviler Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların primer tanı ve metastazektomi sonrası aldıkları tedaviler

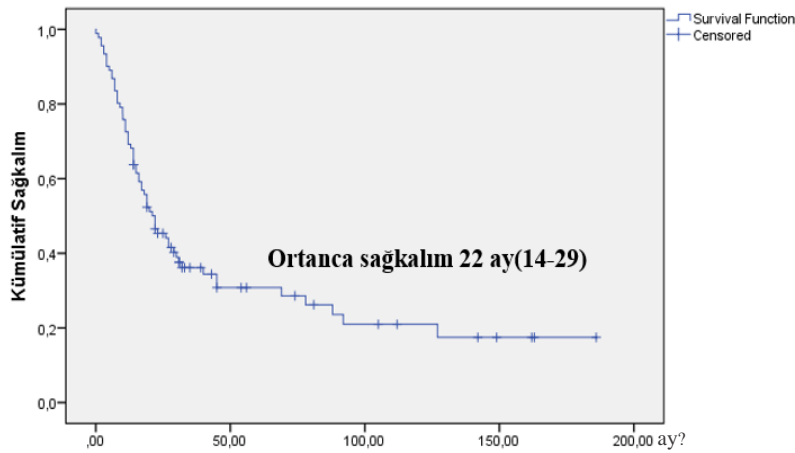
	Tedavi alan	Tedavi almayan	Toplam
Primer tanı sonrası			
KT	71 (%78)	20 (%22)	91
RT	35 (%38,5)	56 (61,5)	91
İlk metastazektomi sonrası			
KT	74 (%92,5)	6 (%7,5)	80
RT	19 (%23,8)	61 (76,3)	80
İkinci metastazektomi sonrası			
KT	15 (%83,3)	3 (16,7)	18
RT	3 (%16,7)	15 (%83,3)	18

KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi

4.3. Sağkalım Analizi

4.3.1. Hastalısız Sağkalım

Hastalısız sağkalım (HSK) analizinde; hastaların sağkalım süresi 22 ay(14-29) olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya alınan 91 hastanın 64'ü (%70,3) takip edilen sürede nüksetmiştir. Nüks görülmeyen 27 (%29,6) hasta bulunmuştur. Hastaların 1 yıllık HSK oranı %69,2; 5 yıllık oranı %35,1 olarak hesaplanmıştır. Şekil 4.4'te sağkalım eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Hastalısız sağkalım eğrisi

4.3.1.1. Klinik Özellikler ve HSK

Erkek hastalarda ortalama sağkalım 22 ay(13-30), kadın hastalarda 19 ay(9-28) bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,834). Yaş sınırı olarak 65 yaş alınmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,095).

Primer tümör tanıları değerlendirildiğinde, sarkom tanılı hastalarda ortalama sağkalım 12 ay(8,9-15) ile en kısa bulunmuş. Primer tanıların istatistiksel analizinde ise grupların heterojenitesi nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,804).

Kolorektal karsinomlu hastaların tümör lokalizasyonunda sağ kolon ve sol kolon ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 14 ay(3,7-24,2), 26 ay(17,7-34,2) hesaplanmış ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,079).

Primer tanının tümör evreleri değerlendirildiğinde evre 1'de ortalama sağkalım süresi 29 ay(8,2-49,7) en uzun, evre 2'de ortalama sağkalım süresi 15 ay(11,3-18,6) ile en kısa olarak bulunmuş ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,536).

Primer tümör için verilen tedaviler değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların klinik ve demografik özelliklerine göre HSK Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hasta özelliklerinin HSK analizi

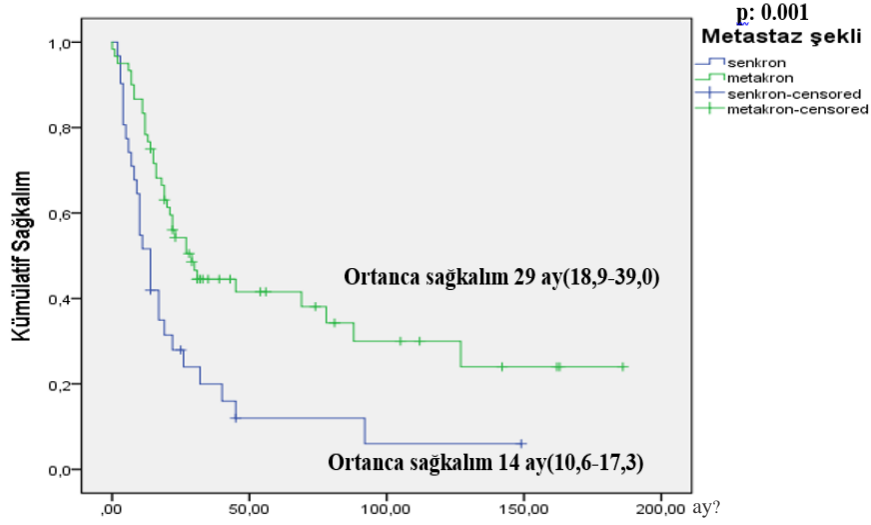
		HSK	
		Ortanca Sağkalım	
		Ay(%95 GA)	p
Cinsiyet			
	Erkek	22(13-30)	
	Kadın	19(9-28)	0,834
Yaş			
	≤65	17(13-20)	
	>65	22(19-24)	0,095
Primer tümör tanısı			
	Kolorektal CA	19(14-23)	
	Meme CA	19(11-40)	
	Sarkomlar	12(8-15)	
	Jinekolojik kanserler	22(14-29)	0,804
	Akciğer CA	10(1-18)	
	Diğer	29(8-49)	
Kolorektal karsinomda tümör lokalizasyonu			
	Sağ kolon	14(3-24)	
	Sol kolon	26(17-34)	0,079
Tanı anında primer tümör evresi (TNM)			
	Evre 1	29(8-49)	
	Evre 2	15(11-18)	
	Evre 3	22(13-30)	0,536
	Evre 4	17(11-22)	
Primer tanı için tedavi			
	KT		
	Alan	19(14-23)	
	Almayan	19(10-27)	0,913
	RT		
	Alan	27(16-37)	
	Almayan	17(12-21)	0,561

HSK: Hastalısız sağkalım, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, GA: Güven aralığı

4.3.1.2. Metastazektomi Özellikleri ve HSK

Metastaz yeri olarak en kısa ortanca sağkalım süresi 16 ay(11,7-20,2) ile akciğer olarak görülmüştür. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,948).

Metastaz şekli olarak senkron metastazlarda ortanca sağkalım süresi 14 ay(10,6-17,3), metakron metastazlarda ortanca sağkalım süresi 29 ay(18,9-39,0) olarak hesaplanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p: 0,001). Sağkalım eğrisi Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Metastaz şekline göre HSK eğrisi

Cerrahi zamanı olarak eş zamanlı ve ardışık cerrahi uygulanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,673). Metastazektomi sonrası komplet rezeksiyon ve inkomplet rezeksiyon görülen hastalar arasında HSK süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,747).

Tek metastazektomi uygulanan hastalar ile tekrarlayan metastazektomi uygulanan hastalar arasında HSK süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,018).

Metastazektomi sonrası tedavi alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,964). İlk metastazektomi sonrası verilen tedavi seçenekleri ve tedavi alıp almamalarına göre hastalar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Metastaz özelliklerine göre HSK Tablo 4.6'da verilmiştir.

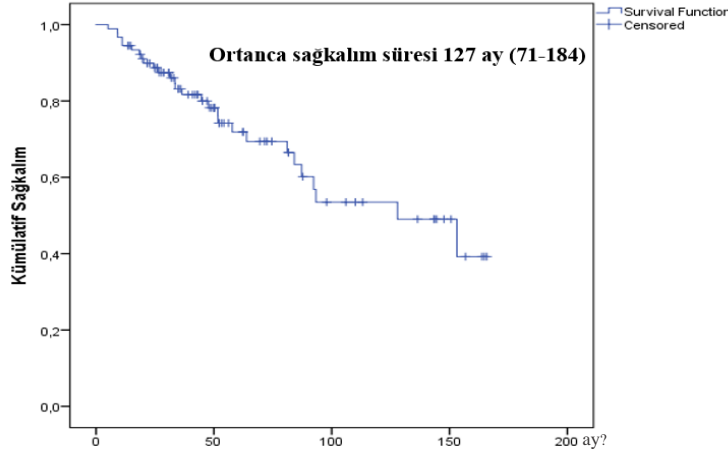
Tablo 4.6. Metastazektomi özelliklerinin HSK analizi

HSK		
	Ortanca Sağkalım Ay(%95 GA)	p
Metastaz yeri		
Karaciğer	19(12,5-25,4)	0,838
Akciğer	16(11,7-20,2)	
Beyin	30(2,1-57,8)	
Kemik	29(h)	
Diğer	31(10,5-51,4)	
Metastaz şekli		
Senkron	14(10,6-17,3)	0,001*
Metakron	29(18,9-39,0)	
Cerrahi zamanı		
Eş zamanlı	14(10,3-17,6)	0,673
Ardışık	11(0-23,3)	
Cerrahi sınır		
Komplet (R0)	19(14,6-23,3)	0,747
İnkomplet (R1)	22(0-46,7)	
Tekrarlayan metastazektomi		
Yok	18(13,3-22,6)	0,018
Var	22(8,8-35,1)	
İlk metastazektomi sonrası tedavi		
Alan	22(15,1-28,6)	0,964
Almayan	14(0-44,7)	
İlk metastazektomi Sonrası Tedavi		
KT		
Alan	21(16-25)	0,737
Almayan	29(0-63)	
RT		
Alan	30(18-41)	0,385
Almayan	20(16-23)	

HSK: Hastalısız sağkalım, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, GA: Güven aralığı, h: Hesaplanamadı.

4.3.2. Genel Sağkalım

Hastaların ortanca sağkalım süresi 72 ay(71-184) olarak hesaplanmıştır. Hastaların 1 yıllık GSK oranı %94,5; 5 yıllık oran %78 olarak hesaplanmıştır. Şekil 4.6'da sağkalım eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Genel sağkalım eğrisi

4.3.2.1. Klinik Özellikleri ve GSK

Erkek hastalarda GSK ortanca süresi 127 ay(67-188) bulunmuş olup, erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,705). Altmış beş yaş üstü ve altı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,916).

Primer tümör tanıları değerlendirildiğinde, kolorektal kanserlerde ortanca sağkalım süresi 84 ay, akciğer kanserinde 127 ay olarak hesaplanmıştır. Primer tanıların analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,385).

Kolorektal karsinomlu hastalarda sağ kolon tutulumunda ortanca sağkalım süresi 57 ay hesaplanmış olup sol kolon tutulumu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,692).

Primer tümör evreleri değerlendirildiğinde evre 1’de ortanca sağkalım süresi 87 ay, evre 4’te ortanca sağkalım süresi 81 ay olarak hesaplanmış ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,336).

Metakron metastazı olan hastalarda tanı anından metastaz saptanana kadar geçen süre 46 ay(31,4-60,5) olarak hesaplanmıştır. Bu süre ile GSK süresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (p<0,01, R=0,779).

Primer tümör nedeniyle verilen tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların klinik ve demografik özelliklerine göre GSK analizi Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin GSK analizi

GSK		
	Ortanca Sağkalım Ay(%95 GA)	p
Cinsiyet		
Erkek	127(67-188)	0,705
Kadın	h	
Yaş		
≤65	127(57-198)	0,916
>65	87(0-189)	
Primer tümör tanısı		
Kolorektal CA	84(5-163)	0,385
Meme CA	h	
Sarkomlar	87(32-141)	
Jinekolojik kanserler	h	
Akciğer CA	127(h)	
Diğer	h	
Kolorektal karsinomda tümör lokalizasyonu		
Sağ kolon	57(45-69)	0,692
Sol kolon	h	
Tanı anında primer tümör evresi (TNM)		
Evre 1	87(h)	0,336
Evre 2	h	
Evre 3	h	
Evre 4	81,1(39-122)	
Primer tanı için tedavi		
KT		0,202
Alan	127(77-178)	
Almayan	h	
RT		0,348
Alan	h	
Almayan	93(29-157)	

GSK: Genel sağkalım, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, GA: Güven aralığı, h: Hesaplanmadı.

4.3.2.2. Metastazektomi Özellikleri ve GSK

Karaciğer metastazektomisinin ortanca sağkalım süresi 87 ay, beyin metastazektomisinin ortanca sağkalım süresi 127 ay olarak hesaplanmıştır. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,948). Senkron metastazlarda ortanca sağkalım süresi 81 ay(25-137), metakron metastazlarda ortanca sağkalım süresi 153 ay(36-269) olarak hesaplanmış ancak bu farka rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,082).

Eş zamanlı ve ardışık cerrahi uygulanan hastalar, komplet rezeksiyon ve inkomplet rezeksiyon geçiren hastalar ve tek metastazektomi ile tekrarlayan metastazektomi uygulanan hastalar arasında GSK analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Metastazektomi sonrası tedavi alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0.508). İlk metastazektomi sonrası verilen tedavi seçenekleri ve tedavi alıp almamalarına göre hastalar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Metastazektomi özelliklerine göre GSK analizi Tablo 4.8'de verilmiştir.

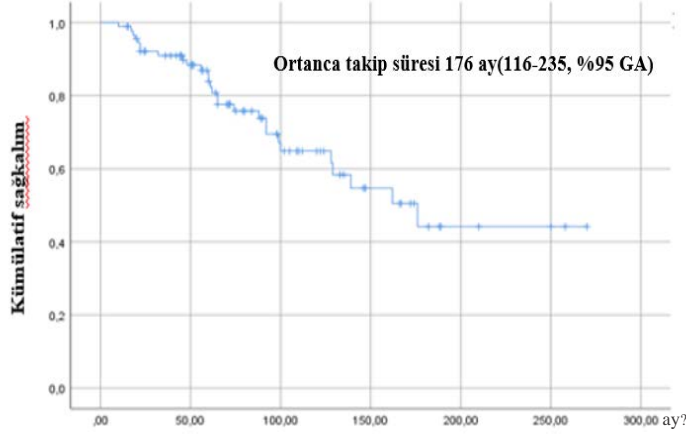
Tablo 4.8. Metastazektomi özelliklerinin GSK analizi

GSK		
	Ortanca Sağkalım ay(%95 GA)	p
Metastaz yeri		
Karaciğer	87(31-70)	
Akciğer	h	0,948
Beyin	127(h)	
Kemik	92(h)	
Diğer	h	
Metastaz şekli		
Senkron	81(25-137)	
Metakron	153(36-269)	0,082
Cerrahi zamanı		
Eş zamanlı	127(47-208)	
Ardışık	81(33-128)	0,851
Cerrahi sınır		
R0	127(63-192)	
R1	h	0,413
Tekrarlayan metastazektomi		
Yok	153(57-248)	
Var	93(85-100)	0,551
İlk metastazektomi sonrası tedavi		
Alan	127(70-185)	
Almayan	h	0,508
İlk metastazektomi Sonrası Tedavi		
KT		
Alan	153(64-241)	0,477
Almayan	92(h)	
RT		
Alan	127(75-180)	0,964
Almayan	93(h)	

GSK: Genel sağkalım, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, GA: Güven aralığı, h: Hesaplanamadı.

4.3.3. Total Genel Sağkalım

Hastaların T. GSK ortanca süresi 176 ay(116-235, %95 GA) hesaplanmıştır. Çalışmaya alınan 91 hastanın 28'i (%30,7) takip edilen sürede exitus olmuştur. Hastaların 1 yıllık T. GSK oranı %98,9; 5 yıllık oran %85,7 olarak hesaplandı. Sağkalım eğrisi Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Total Genel sağkalım eğrisi

4.3.3.1. Klinik Özellikler ve T. GSK

Erkek hastalarda ortanca sağkalım süresi 129 ay bulunmuştur. Erkek ve kadın cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0.372). Hastaların 65 yaş altı ve üstü arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0.857).

Primer tümör tanıları değerlendirildiğinde, ortanca sağkalım süresi kolorektal kanserlerde 162 ay, sarkomlarda 99 ay bulunmuştur. Primer tümör tanılarının istatistiksel analizinde anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0.139).

Kolorektal karsinomlu hastaların tümör lokalizasyonunda sağ kolon için ortanca sağkalım süresi 62 ay olarak hesaplanmıştır. Tümör lokalizasyonu açısından sağ kolon ile sol kolon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0.251).

Tanı anında primer tümör evreleri değerlendirildiğinde, evre 4'te ortanca sağkalım süresi 128 ay olarak hesaplanmıştır. Tanı anındaki primer tümör evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0.063). Primer tümör

için verilen tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin T. GSK analizi Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Hasta özelliklerinin T. GSK analizi

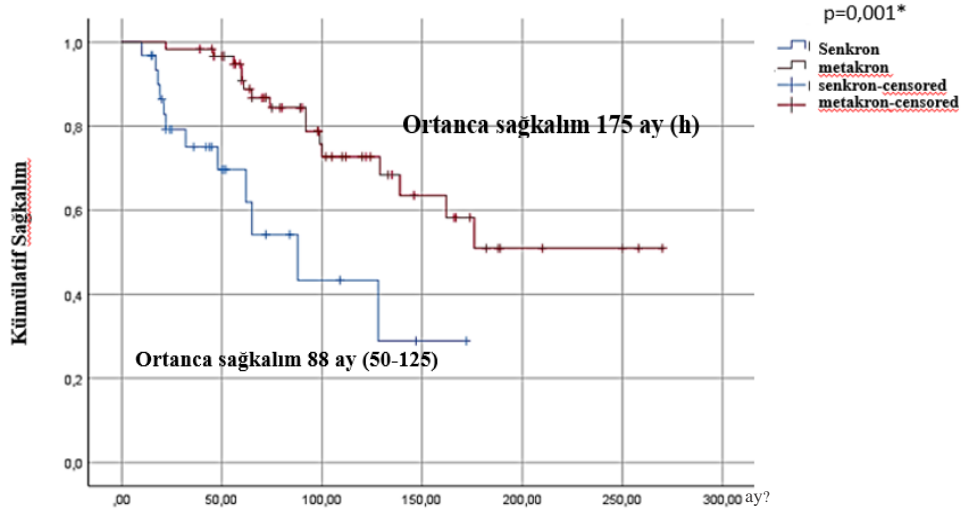
T. GSK		
	Ortanca Sağkalım Ay(%95 GA)	p
Cinsiyet		
Erkek	129(88-169)	0,372
Kadın	h	
Yaş		
≤65	176(116-235)	0,857
>65	162(h)	
Primer tümör tanısı		
Kolorektal CA	162(67-256)	0,139
Meme CA	h	
Sarkomlar	99(56-141)	
Jinekolojik kanserler	h	
Akciğer CA	128(h)	
Diğer	h	
Kolorektal karsinomda tümör lokalizasyonu		
Sağ kolon	62(58-65)	0,251
Sol kolon	h	
Tanı anında primer tümör evresi (TNM)		
Evre 1	h	0,063
Evre 2	h	
Evre 3	h	
Evre 4	128(31-224)	
Primer tanı için tedavi		
KT		0,139
Alan	162(103-220)	
Almayan	h	
RT		0,233
Alan	h	
Almayan	162(103-220)	

T. GSK: Genel sağkalım KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, GA: Güven aralığı, h: Hesaplanamadı.

4.3.3.2. Metastazektomi Özellikleri ve T. GSK analizi

Sağkalım analizinde ortanca sağkalım süresi karaciğer metastazektomisinde 162 ay, akciğer metastazektomisinde 75 ay olarak hesaplanmıştır. Metastazektomi yerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0.937). Senkron metastazlarda ortanca sağkalım süresi 88 ay, metakron metastazlarda ortanca

sağkalım süresi 175 ay olarak hesaplanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p: 0.001). Sağkalım eğrisi Şekil 4.8’de gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Metastaz şekline göre T. GSK eğrisi

Eş zamanlı cerrahi uygulanan hastalarda ortanca sağkalım süresi 128 ay, ardışık cerrahi uygulanan hastalarda ortanca sağkalım süresi 88 ay olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,866).

Metastazektomi sonrası komplet rezeksiyon görülen hastalarda ortanca sağkalım süresi 139 ay, inkomplet rezeksiyon görülen hastalarda ortanca sağkalım süresi 110 ay olarak hesaplanmıştır ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,276).

Tek metastazektomi uygulanan hastaların ortanca sağkalım süresi 162 ay, tekrarlayan metastazektomi uygulanan hastaların ortanca sağkalım süresi 176 ay olarak hesaplanmıştır ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,710). Metastazektomi sonrası tedavi alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,923). İlk metastazektomi sonrası verilen tedavi seçenekleri ve tedavi alıp almamalarına göre hastalar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Metastazektomi özelliklerinin T. GSK analizi Tablo 4.10’da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Metastazektomi özelliklerinin T. GSK analizi

T. GSK		
	Ortanca Sağkalım Ay(%95 GA)	p
Metastaz yeri		
Karaciğer	162(75-248)	
Akciğer	75(h)	
Beyin	128(23-232)	0,937
Kemik	129(h)	
Diğer	80(h)	
Metastaz şekli		
Senkron	88(50-125)	
Metakron	175(h)	0,001*
Cerrahi zamanı		
Eş zamanlı	128(47-208)	
Ardışık	88(48-127)	0,866
Cerrahi sınır		
R0	139(90-187)	
R1	110(h)	0,276
Tekrarlayan metastazektomi		
Yok	162(116-235)	
Var	176(h)	0,710
İlk metastazektomi sonrası tedavi		
Alan	162(110-213)	
Almayan	h	0,923
İlk metastazektomi Sonrası Tedavi		
KT		
Alan	129(h)	0,393
Almayan	176(115-236)	
RT		
Alan	129(126-131)	0,792
Almayan	176(h)	

T. GSK: Total Genel sağkalım KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, GA: Güven aralığı, h: Hesaplanamadı.

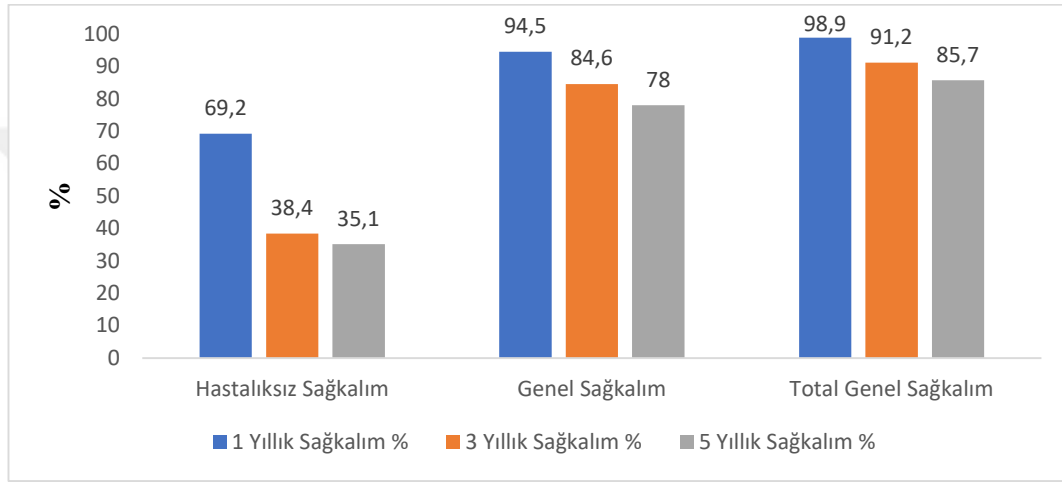
4.4. Sağkalım Oranları

HSK, GSK ve T. GSK süreleri açısından değerlendirilmiş olup ortanca sağkalım süreleri ve 1, 3, 5 yıllık sağkalım oranlarının karşılaştırılması Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Sağkalım oranlarının 1,3,5 yıllık karşılaştırılması Şekil 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.11. Sağkalım süreleri ve oranlarının karşılaştırılması

	Ortanca Sağkalım Ay(%95 GA)	1 Yıllık Sağkalım %	3 Yıllık Sağkalım %	5 Yıllık Sağkalım %
HSK	22(14-29)	69,2	38,4	35,1
GSK	127(71-184)	94,5	84,6	78
T. GSK	176(116-235)	98,9	91,2	85,7

HSK: Hastalısız sağkalım, GSK: Genel sağkalım, T. GSK: Total genel sağkalım, GA: Güven aralığı

**Şekil 4.9.** Sağkalım oranlarının karşılaştırılması

Pimer tanı ve metastazektomi yerlerinin 1 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının karşılaştırılması Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Primer tanı ve metastazektomi yerlerinin 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları

	1 yıllık %			5 yıllık %		
	HSK	GSK	T. GSK	HSK	GSK	T. GSK
Primer tanı						
Kolorektal CA	69	97,8	100	32	76	84
Meme CA	80	90	100	40	90	90
Sarkom	50	80	100	30	70	80
Jinekolojik CA	85	100	100	42	71	71
Akciğer CA	50	75	75	25	75	75
Diğer	71	100	100	42	85	85
Metastaz yeri						
Karaciğer	69	100	100	30	81	86
Akciğer	63	90	100	30	70	83
Beyin	70	80	90	50	80	80
Diğer	87,5	100	100	62,5	100	100

HSK: Hastalısız sağkalım, GSK: Genel sağkalım, T. GSK: Total genel sağkalım

5. TARTIŞMA

Metastatik hastalık, kanser hastalarında ölümlerin yaklaşık %90'ından sorumludur (2). Bu nedenle kanserin tedavisinde, metastatik hastalığın tedavisi ve yönetimi büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda sayıca az metastatik olgular oligometastatik hastalık olarak değerlendirilmektedir. Bu grubun görece yavaş seyirli olduğu ve daha uzun yaşam sürelerine ulaştığı görülmektedir. Oligometastazlı hastalarda, metastaz bölge ve sayısının sınırlı olması nedeniyle; deneyimler, cerrahi, radyoterapi veya radyofrekans ablasyon gibi lokal tedavilerle yaşam süresinin iyileştirilebileceğini hatta kür elde edilebileceğini düşündürmektedir (11). Bu nedenle son yıllarda lokal tedavi yöntemlerine ilgi giderek daha da artmaktadır.

Çalışmalar, metastazektominin metastatik kanserli hastalarda genel sağkalımı önemli ölçüde uzatabildiğini göstermiştir (101, 102). Seçilmiş hastalarda karaciğer metastazektomisi potansiyel kür şansı olan bir tedavi yaklaşımıdır (5, 6). Akciğerlere izole metastatik hastalığı olan kanser hastaları için akciğer metastazektomisi genellikle tedavi için en iyi seçenektir (7, 8).

Çalışmada 91 hastanın yaş, cinsiyet, primer tümör özellikleri, metastaz özellikleri, mortalite ve sağkalım özellikleri incelendi. Hastaların 1 yıllık HSK, GSK ve T. GSK oranları sırasıyla %69, %94, %98; 5 yıllık HSK, GSK ve T. GSK oranları ise sırasıyla %35, %78, %85 olarak bulundu.

Karaciğer metastazektomisi yapılabilen metastatik kolorektal kanserli hastaların beş yıllık sağkalım oranları %25-40'lara ulaşabilmektedir (4, 13). Çalışmamızda karaciğer metastazektomisi sonrası beş yıllık GSK oranı %81 olarak bulunmuştur. Literatür verileri ile karşılaştırılabilir bir sağkalım oranı elde edildiği görülmüştür.

Akciğer metastazektomisi sonrası beş yıllık sağkalım oranları %20-50 arasında değişmektedir (7, 8, 30). Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada

akciğer metastazektomisi sonrası beş yıllık sağkalım oranı %58 olarak bulunmuştur (103). Çalışmamızda akciğer metastazektomisi uygulanan hastaların beş yıllık GSK oranları %70 bulunmuştur.

Cerrahi rezeksiyon sırasında mümkün olduğunca sağlam parankimi korumak esas alınırken cerrahi sınırların güvenli ve tümör negatif olmasından emin olmak gerekir. Çalışmada 78(%88) rezeksiyon komplet, 10(%11,4) rezeksiyon inkomplet olarak bulundu. komplet ve inkomplet rezeksiyonun sağkalım üzerine etkisi bulunamamıştır.

Akciğer metastazektomisi güvenle uygulanabilir bir cerrahidir. Çalışmamız hastalar metastazektomi tamamlandıktan sonra veri toplandığı için cerrahi mortalite üzerine etkisi incelenmemiştir.

Hastaların %70'inde (n=64) nüks gelişmiştir. Nüks gelişen hastaların %35'ine (n=23) tekrarlayan metastazektomi uygulanmış ancak tekrarlayan metastazektominin sağkalıma etkisi anlamlı bulunmamıştır.

Metakron metastazlar, senkron metastazlara göre hem HSK hem de GSK analizinde daha uzun sağkalım sürelerine sahip olarak görüldü (p: 0,001, p: 0,001). Tanı anından metastaz saptanana kadar geçen süre ile GSK süresi arasında pozitif korelasyon bulundu (p<0.01, R=0.779).

Hastanın cinsiyet, yaş, primer tanı, evre, primer tanı nedeniyle verilen tedaviler, kolorektal kanserli hastalarda tümör lokalizasyonu, metastaz yeri, cerrahi zamanı, cerrahi sınır, metastazektomi sonrası verilen tedavilerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması; yaş, cinsiyet, primer tümör histolojisi, metastatik hastalığın genişliği ve ek tedavi yaklaşımları açısından heterojenlik tespit edilmiş ve bu durum altgrup özelliklerinin sağkalım üzerine etkisini ortaya koymaya engel olmuştur. Ayrıca hasta sayısının az olması ileri subgrup analizler yapılmasına izin vermemiştir. Alt grup özelliklerinin değerlendirilebilmesi için daha çok hasta sayılı serilere ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olan bu çalışmada tüm metastazektomilerde; tanı anından metastaz saptanana kadar geçen sürenin kısa olması ve senkron metastaz varlığı daha kısa sağkalım sonuçları ile ilişkili bulundu. Cinsiyet, yaş, primer tanı, tanı anında evre, primer tanı nedeniyle verilen tedaviler, kolorektal kanserli hastalarda tümör lokalizasyonu, metastaz yeri, cerrahi zamanı, cerrahi sınırı, tekrarlayan metastazektomi varlığı, metastazektomi sonrası verilen tedaviler ise sağkalım süreleri üzerine etki etmemiştir.

Elde edilen sağkalım süreleri literatür verilerinden daha iyi yaşam süresi ve oranları elde edildiğini göstermiştir. Çok sayıda retrospektif başarılı sonuçların varlığı nedeniyle bu durum çok merkezli, faz 3, kontrollü, randomize çalışma yapılmasına engel olmaktadır.

7. ÖZET

Metastazektomi Uygulanan Kanser Hastalarının Klinik Özellikleri ve Metastazektominin Sağkalıma Katkısının Değerlendirilmesi

Amaç: Kanser tedavisinde, metastatik hastalığın tedavisi ve yönetimi büyük önem taşımaktadır. Sınırlı bölge ve sayıda metastazı olan kanser hastalarında, başta metastazektomi olmak üzere lokal ablatif tedavilerle yaşam süresinin iyileştirilebileceği hatta kür elde edilebileceği düşünülmektedir (11). Çalışmamızda, metastazektomi uygulanan kanser hastalarının klinik özellikleri ve metastazektominin sağkalıma katkısının araştırılması planlandı.

Gereç ve yöntem: Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde 117 metastazektomi uygulanan 91 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, primer tümör histolojisi, primer tümörün tanı anındaki evre, primer tümör için verilen tedaviler, metastaz saptanma zamanı, cerrahi uygulama zamanı, nüks varlığı, cerrahi sınır, metastazektomi sonrası verilen tedaviler, tekrarlayan metastazektomi varlığı gibi hastaların klinik ve metastazektomi özellikleri ve sağkalım süre ve oranları incelendi.

Bulgular: Ortanca takip süresi 47,13 ay(min:5 max: 166, %95 GA) olarak bulundu. Hastaların ortanca hastalıksız sağkalım süresi 22 ay(14-29), genel sağkalım süresi 72 ay(71-184) olarak hesaplandı. Metakron metastaz saptanan hastaların senkron metastaz saptanan hastalara göre hem hastalıksız sağkalım süresi hem de genel sağkalım süresi belirgin olarak uzun bulundu (p: 0,001). Tanı anından metastaz saptanana kadar geçen süre 46 ay(31,4-60,5) olarak hesaplandı ve genel sağkalım süresi ile pozitif korelasyon bulundu (p<0,01, R:0.779). Hastanın cinsiyeti, yaşı, primer tanısı, tanı anındaki evresi, primer tanı nedeniyle verilen tedavileri, tümör lokalizasyonu, metastaz yeri, cerrahi zamanı, cerrahi sınırı, metastazektomi sonrası verilen tedavilerin sağkalıma etkisi anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Metastazektomi uygulanabilen ileri evre kanser hastalarında uzun süreli sağkalım elde edilmiştir. Metastazektomiyi etkileyen faktörlerin alt grup incelemesi için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, kolon kanseri, metastazektomi, prognostik faktörler

8. ABSTRACT

Evaluation of Clinical Features of Cancer Patients Undergoing Metastasectomy and Survival Contribution of Metastasectomy

Purpose: Treatment and management of metastatic disease is of great importance in cancer treatment. It is thought that in cancer patients with limited area and number of metastases, life expectancy can be improved and even cure can be achieved with local ablative treatments, especially metastasectomy (11). In our study, it was planned to investigate the clinical characteristics of cancer patients who underwent metastasectomy and the contribution of metastasectomy to survival.

Materials and methods: Ninety one patients who underwent 117 metastasectomies at Akdeniz University Hospital were evaluated retrospectively. Patients' clinical and metastasectomy characteristics such as age, gender, primary tumor histology, stage at the time of diagnosis of the primary tumor, treatments given for the primary tumor, time of metastasis detection, time of surgery, recurrence, surgical margins, treatments given after metastasectomy, presence of recurrent metastasectomy and survival duration and rates were examined.

Findings: The median follow-up time was 47.13 months (min: 5 max: 166, 95% CI). The median disease-free survival time of the patients was 22 months (14-29), and the overall survival was 72 months (71-184). Both disease-free survival and overall survival were significantly longer in patients with metachronous metastases compared to patients with synchronous metastases ($p: 0.001$). The time from diagnosis to the detection of metastasis was calculated as 46 months (31.4-60.5) and a positive correlation was found with overall survival ($p < 0.01$, $R: 0.779$). Gender, age, primary diagnosis, stage at the time of diagnosis, treatments given for primary diagnosis, tumor location, metastasis location, operation time, surgical margin, and post-metastasectomy treatments did not have a significant effect on survival.

Conclusion: Long-term survival has been achieved in advanced cancer patients who can undergo metastasectomy. Larger series are needed to examine the factors affecting metastasectomy.

Key Words: Cancer, colon cancer, metastasectomy, prognostic factors



9. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953.
2. Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*. 2011;331(6024):1559-1564.
3. Bartlett EK, Simmons KD, Wachtel H, et al. The rise in metastasectomy across cancer types over the past decade. *Cancer* 2015; 121:747-57.
4. Sag AA, Selcukbiricik F, Mandel NM. Evidence-based medical oncology and interventional radiology paradigms for liver-dominant colorectal cancer metastases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3127-3149.
5. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006, 42:2212-2221.
6. Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:231-255.
7. Abecasis N, Cortez F, Bettencourt A, Costa CS, Orvalho F, de Almeida JM. Surgical treatment of lung metastases: prognostic factors for long-term survival. *J Surg Oncol* 1999; 72:193-8.
8. Venn GE, Sarin S, Goldstraw P. Survival following pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989;3(2):105-110.
9. Stetler WG, Kleiner DE. Molecular biology of cancer: Invasion and metastases. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA editors. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 123-36.
10. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10.
11. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25:4575-4580.
12. McCormack PM, Martini N. The changing role of surgery for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg*. 1979;28:139-145.

13. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(5):668-676.
14. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery*. 1986;100:278-284.
15. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Guzzardella GA, Balladelli A, Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005.
16. Allen PJ, Coit DG. The role of surgery for patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2002 Mar;14(2):221-6.
17. Choti MA, Bulkley GB. Management of Hepatic Metastases. *Liver Transplantation and Surgery*. 1999; 5(1):65-80.
18. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg* 2013; 257:1079.
19. Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244:524.
20. Frankel TL, D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol* 2014; 109:2.
21. Liu DM, Kennedy A, Turner D, et al. Minimally invasive techniques in management of hepatic neuroendocrine metastatic disease. *Am J Clin Oncol* 2009; 32:200.
22. Tan MC, Jarnagin WR. Surgical management of non-colorectal hepatic metastasis. *J Surg Oncol* 2014; 109:8.
23. Groeschl RT, Nachmany I, Steel JL, et al. Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2012; 214:769.
24. Ryu SW, Saw R, Scolyer RA, et al. Liver resection for metastatic melanoma: equivalent survival for cutaneous and ocular primaries. *J Surg Oncol* 2013; 108:129.

25. Suzuki M, Iwata T, Ando S, et al. Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006;47(5):603-608.
26. Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol*. 2001;10(1-2):35-42.
27. Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1947; 85:129—46.
28. Lin BR, Chang TC, Lee YC, Lee PH, Chang KJ, Liang JT. Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):1026-1032.
29. Erhunmwunsee L, Tong BC. Preoperative Evaluation and Indications for Pulmonary Metastasectomy. *Thorac Surg Clin* 2016; 26:7-12.
30. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113(1):37-49.
31. Hornbech K, Ravn J, Steinbrüchel DA. Outcome after pulmonary metastasectomy: analysis of 5 years consecutive surgical resections 2002-2006. *J Thorac Oncol* 2011; 6:1733.
32. Hornbech K, Ravn J, Steinbrüchel DA. Current status of pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(6):955-962.
33. Treasure T, Milošević M, Fiorentino F, Macbeth F. Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness?. *Thorax*. 2014;69(10):946-949.
34. Nibu K, Nakagawa K, Kamata S, Kawabata K, Nakamizo M, Nigauri T, et al. Surgical treatment for pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1997; 18: 391-5.
35. Chen F, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Tarih H (2010) Resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with colorectal carcinoma. *World J Surg* 34 (10): 2373—2378.

36. Menna C, Berardi G, Tierno SM, Andreetti C, Maurizi G, Ciccone AM, D'Andrilli A, Cassiano F, Poggi C, Diso D, Venuta F, Rendina EA, Ibrahim M (2018) Repeat repeating for colorectal lung Does metastasis cause survival to improve? *Ann Thorac Surg* 106 (2): 421—427.
37. Wigge S, Heißner K, Steger V, et al. Impact of surgery in patients with metastatic soft tissue sarcoma: A monocentric retrospective analysis. *J Surg Oncol* 2018; 118:167.
38. Petrella, Francesco et al. “Pulmonary metastasectomy: an overview.” *Journal of thoracic disease* vol.9, Suppl 12 (2017): S1291-S1298.
39. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(3):165-176.
40. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br Cancer* 1987;55(1):61–6.
41. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998; 42:1044.
42. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494.
43. Lam, K.Y. and C.Y. Lo, Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30- year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002; 56(1): 95-101.
44. Zerrweck C, Caiazzo R, Clerquin B, Donatini G, Lamblin A, El Khatib Z, et al. Renal origin and size are independent predictors of survival after surgery for adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3621–6.
45. Howell GM, Carty SE, Armstrong MJ, et al. Outcome and prognostic factors after adrenalectomy for patients with distant adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(11):3491-3496.
46. Cavallaro A, Modugno P, Specchia M, et al. Isolated splenic metastasis from colon cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2004; 23: 143-146.
47. Pramesh CS, Prabhudesai, Parasnis, Mistry, Sharma. Isolated splenic metastasis from non small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10: 247-248.

48. Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS, Magni E, Casiraghi M, Solli P, et al. Lung metastases from colorectal cancer: Analysis of prognostic factors in a single institution study. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 1238-45.
49. Garden OJ, Rees M, Poston GJ, et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut.* 2006;55 Suppl 3(Suppl 3):iii1-iii8.
50. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg.* 2010;97(7):1110-1118.
51. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 2012; 4:283-301.
52. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 1996; 77:1254.
53. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(10):1261-1268.
54. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009; 250:440.
55. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225:51.
56. Gomez D, Sangha VK, Morris-Stiff G, et al. Outcomes of intensive surveillance after resection of hepatic colorectal metastases. *Br J Surg* 2010; 97:1552.
57. Neal CP, Nana GR, Jones M, et al. Repeat hepatectomy is independently associated with favorable long-term outcome in patients with colorectal liver metastases. *Cancer Med* 2017; 6:331.
58. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(3):732-9.

59. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 2007;109(4):718-726.
60. Booth CM, Nanji S, Wei X, Mackillop WJ. Outcomes of resected colorectal cancer lung metastases in routine clinical practice: A population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23:1057-1063.
61. Kim JY, Park IJ, Kim HR, et al. Post-pulmonary metastasectomy prognosis after curative resection for colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(22):36566-36577.
62. Yokoyama S, Mitsuoka M, Kinugasa T, et al. Survival after initial lung metastasectomy for metastatic colorectal cancer in the modern chemotherapeutic era. *BMC Surg*. 2017;17(1):54.
63. Brandi G, Derenzini E, Falcone A, et al. Adjuvant systemic chemotherapy after putative curative resection of colorectal liver and lung metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2013; 12:188-94.
64. Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG, Bazterargui N, Izquierdo JM, Hernández CJ, et al. Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: Importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37: 786-90.
65. Gonzalez M, Ris HB, Krueger T, Gervaz P. Colorectal cancer and thoracic surgeons: close encounters of the third kind. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(4):495-503.
66. Salah S, Watanabe K, Welter S, Park JS, Park JW, Zabaleta J, et al. Colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and construction of a clinical lung metastasectomy prognostic model. *Ann Oncol*. 2012; 10: 2649-55.
67. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Tötsch M, Stamatidis G. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated?. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(6):1228-1234.
68. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991; 84:714.

69. Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF, Livraghi T, Sironi S, Lee FT Jr. Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation--intermediate and long-term survival rates. *Radiology*. 2009;253(3):861-869.
70. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured?. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):456-463.
71. Selzner M, Morse MA, Vredenburgh JJ, Meyers WC, Clavien PA. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery*. 2000;127(4):383-389.
72. Lanza LA, Natarajan G, Roth JA, Putnam JB Jr. Long-term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann Thorac Surg*. 1992;54(2):244-248.
73. Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber LP. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg*. 1992;127(11):1282-1284.
74. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2865-2872.
75. Putnam JB. Pulmonary Metastases. In: Franco KL, Putnam JB, editors. *Advanced Therapy In Thoracic Surgery*. Ontario: BC Decker Company; 1998: 117-26.
76. Pastorino U, Gasparini M, Tavecchio L, et al. The contribution of salvage surgery to the management of childhood osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1991;9(8):1357-1362.
77. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Guzzardella GA, Balladelli A, Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005.
78. Brennan B, De Salvo GL, Orbach D, et al. Outcome of extracranial malignant rhabdoid tumours in children registered in the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma 2005 Study-EpSSG NRSTS 2005. *Eur J Cancer*. 2016;60:69-82.

79. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999; 229:602.
80. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154:319.
81. Choong PF, Pritchard DJ, Rock MG, et al. Survival after pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Prognostic factors in 214 patients. *Acta Orthop Scand* 1995; 66:561.
82. Quiros RM, Scott WJ. Surgical treatment of metastatic disease to the lung. *Semin Oncol*. 2008;35(2):134-146.
83. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer*. 1996;77(4):675-682.
84. Ferguson PC, Deheshi BM, Chung P, et al. Soft tissue sarcoma presenting with metastatic disease: outcome with primary surgical resection. *Cancer* 2011; 117:372.
85. Dossett LA, Toloza EM, Fontaine J, et al. Outcomes and clinical predictors of improved survival in a patients undergoing pulmonary metastasectomy for sarcoma. *J Surg Oncol*. 2015;112(1):103-106.
86. Digesu CS, Wiesel O, Vaporciyan AA, Colson YL. Management of Sarcoma Metastases to the Lung. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(4):721-733.
87. Roth JA, Putnam JB Jr, Wesley MN, Rosenberg SA. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer*. 1985;55(6):1361-1366.
88. Ollila DW, Morton DL. Surgical resection as the treatment of choice for melanoma metastatic to the lung. *Chest Surg Clin N Am*. 1998;8(1):183-196.
89. Ulivieri A, Cardillo G, Manente L, et al. Molecular characterization of a selected cohort of patients affected by pulmonary metastases of malignant melanoma: Hints from BRAF, NRAS and EGFR evaluation. *Oncotarget*. 2015;6(23):19868-19879.

90. Liu D, Abolhoda A, Burt ME, Martini N, Bains MS, Downey RJ, et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1709-14.
91. Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE, et al. Pulmonary resection in metastatic uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol.* 2001;83(3):472-476.
92. Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(4):1107-1112.
93. Zheng AW, Zheng F, Chen YQ, Zhu HN, Qian JH. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2008;43(3):197-200.
94. Young ER, Diakos E, Khalid-Raja M, Mehanna H. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2015;40(3):208-218.
95. Shiono S, Kawamura M, Sato T, Okumura S, Nakajima J, Yoshino I et al. Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:856–60.
96. Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94:2698.
97. Li D, Zhu X, Wang H, et al. Should aggressive thoracic therapy be performed in patients with synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer? A meta-analysis. *J Thorac Dis* 2017; 9:310.
98. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26:1142.
99. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer* 2006; 106:1998.

- 100.** Mik M, Berut M, Dziki L, Trzcinski R, Dziki A. Right- and left sided colon cancer - clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. Arch Med Sci 2017 Feb 1; 13(1): 157-62.
- 101.** Wronski M, Arbit E. Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients. Cancer. 1999;85:1677-1685.
- 102.** Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ, et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: results of a multicenter European study. Surgery. 2013;154:1215-1222; discussion 1222-1223.
- 103.** Kozanlı F. Sekonder Akciğer Neoplazmlarında Metastazektominin Sağkalım Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Trabzon, 2016.

10. EKLER

EK-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı.

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2020

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Hasan Şenol COŞKUN	
ARAŐTIRMANIN AÇIK ADI	Metastazektomi Uygulanan Kanser Hastalarının Klinik Özellikleri ve Metastazektominin Sağkalıma Katkısının Değerlendirilmesi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:KAEK- 275	Tarih: 08.04.2020
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

ASLININ AYNI SIDIR

Prof.Dr. Hasan Şenol COŞKUN
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Prof.Dr. Arzu TAŐATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M.Levant ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye (İznil)

Prof.Dr.Gülşah Özge BAYSAL
Üye

Prof.Dr. Dilge KARSLI
Üye

Prof.Dr.Oğuz DURSUN
Üye

Prof.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doc.Dr.Banu NUR
Üye

Öğr.Dr. Mehtap TÜRKAY
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Nusret YILMAZ
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İznil)

Turgut ALTUN
Üye (İznil)

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye (İznil)