



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL YEDİKULE GÖğÜS HASTALIKLARI VE GÖğÜS CERRAHİSİ

SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

3.GÖğÜS CERRAHİ KLİNİğİ

**METAKRON AKCİğER KANSERLERİNDE TANI
YÖNTEMLERİ VE CERRAHİ TEDAVİ SONUçLARI**

Dr. Onur Volkan YARAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL YEDİKULE GöğüS HASTALIKLARI VE GöğüS CERRAHİSİ

SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

3.GöğüS CERRAHİ KLİNİğİ

**METAKRON AKCİĞER KANSERLERİNDE TANI
YÖNTEMLERİ VE CERRAHİ TEDAVİ SONUÇLARI**

Dr. Onur Volkan YARAN

Tez Danışmanı:

Dođ. Dr. Mehmet Ali Bedirhan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



ÖNSÖZ

Göğüs cerrahisi uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini esirgemeyen, birlikte çalışma ve ekip ruhunu öğreten, bilgi birikim ve deneyimleri ile bana yol gösteren saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Mehmet Ali Bedirhan ve Doç Dr. Levent Cansever'e

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum Op. Dr. Ali Murat Akçıl, Op. Dr. Deniz Sansar, Op. Dr. Salih Duman ve Op. Dr. Cemal Aker'e

Asistan olmanın sıkıntılarını birlikte göğüslediğimiz ve her konuda desteklerini hissettiğim meslektaşlarım Op. Dr. Merve Hatipoğlu ve Op. Dr. Yunus Seyrek'e

Tez yazım aşaması başta olmak üzere birçok konuda bana destek olan Doç. Dr. Celal Buğra Sezen, Prof. Dr. Hasan Akın ve Prof. Dr. Celalettin İbrahim Kocatürk'e

Birlikte asistanlık yaptığım Dr. Salih Bilen ve Op. Dr. Çiğdem Obuz olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer göğüs cerrahisi uzmanlarımıza

Tüm ameliyathane, yoğun bakım, 1. Ve 3. Cerrahi hemşire ve çalışanlarına, anestezi ve göğüs hastalıkları hekimlerine

Bana her konuda güvenip desteğini esirgemeyen babam Ahmet Yaran'a, annem Hava Yaran'a, kardeşim Orçun Güney Yaran'a ve tüm sorunları birlikte göğüslediğimiz her zaman yanımda olan değerli eşim Filiz Çakır Yaran'a

En samimi teşekkürlerimi sunarım.

Onur Volkan YARAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....

İÇİNDEKİLER.....

TABLO DİZİNİ.....

ŞEKİL DİZİNİ.....

ÖZET.....

ABSTRACT.....

1. GİRİŞ.....

2. GENEL BİLGİLER.....

2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Etiyolojik Faktörler.....

2.2. Akciğer Kanseri Tedavi Seçenekleri.....

2.2.1. Cerrahi Tedavi.....

2.2.2. Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi.....

2.2.3. Onkolojik Tedavi.....

2.3. Akciğer Kanserinde Tedavi Sonrası Takip.....

2.4. Takiplerde Yeni Gelişen Lezyonlara Yaklaşım.....

2.5. Metakron Akciğer Kanseri Tanımı ve Epidemiyolojisi.....

2.6. Metakron Akciğer Kanserinde Evreleme.....

2.7. Metakron Akciğer Kanserinde Tedavi Seçenekleri

2.7.1. Cerrahi Tedavi ve Uygun Hasta Seçimi.....

2.7.2. Cerrahiye Uygun Olmayan Hasta Yönetimi.....

2.8. Pulmoner Rezeksiyonlar.....

2.8.1. Wedge Rezeksiyon.....

2.8.2. Segmentektomi.....

2.8.3. Lobektomi/bilobektomi.....

2.8.4. Pnöminektomi.....

2.8.5. Diğer cerrahi rezeksiyonlar.....

3. MATERYAL-METOD.....	
3.1. Hastaların Seçimi.....	
3.2. Preoperatif Değerlendirme.....	
3.2.1. İnvaziv Olmayan Yöntemler ile Evreleme.....	
3.2.2. İnvaziv Yöntemler ile Evreleme.....	
3.2.2.1. Mediastinoskopi Uygulanmamış Hastaya Yaklaşım.....	
3.2.2.2. Daha Önce Mediastinoskopi Uygulanmış Olan Hastaya Yaklaşım.....	
3.3. Cerrahi Tedavi Planı.....	
3.3.1. İpsilateral Metakron Akciğer Kanserinde Yaklaşım.....	
3.3.2. Pnömonektomili Hastaya Yaklaşım.....	
3.4. Postoperatif Değerlendirme.....	
3.5. Postoperatif Histopatolojik Değerlendirme.....	
3.6. İzlem.....	
3.7. İstatistiksel Değerlendirme.....	

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

7. ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI

KAYNAKLAR

ETİK KURUL

EKLER

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: METAKRON AKCİĞER KANSERİ KRİTERLERİ (MARTINI-MELAMED KRİTERLERİ)

Tablo 2: METAKRON AKCİĞER KANSERİ (ANTAKLI VE ARK.)

Tablo 3: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 4: Yapılan cerrahi işlem

Tablo 5: Hücre tipleri

Tablo 6: İpsilateral / Kontralateral metakron kanser gelişim oranı ve yapılan yaklaşım

Tablo 7: Metakron süresi ve hücre tiplerine göre dağılım

Tablo 8: Metakron gelişim süresine göre evreler

Tablo 9: Birinci ve ikinci operasyonda lenf nodu metastazı

Tablo 10 : Metakron Akciğer Kanserinde Sağkalıma Etki Eden Prognostik Faktörler

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1 : Hasta Seçimi

Şekil 2: Metakron akciğer kanseri hastalarında genel sağkalım eğrisi

Şekil 3: Yaşa göre sağkalım

Şekil 4: Histopatolojik tipe göre sağkalım

Şekil 5: İlk operasyon ile aynı veya farklı hücre tipine göre sağkalım

Şekil 6: Adenokarsinom histopatolojisinde aynı hücre tipi: 1, skuamöz hücreli karsinom histopatolojisinde aynı hücre tipi 2, farklı histoptoloji: 3

Şekil 7: İpsilateral/kontrilateral tümör gelişimine göre sağkalım

Şekil 8: Metakron akciğer kanseri gelişme süresinin sağkalıma etkisi

Şekil 9: İkinci operasyon sonrası evreye göre sağkalım

Şekil 10: Lenf nodu metastazının sağkalıma etkisi

Şekil 11: Adjuvan tedavinin sağkalım üzerine etkisi

AKCİĞER KANSERİ 8.TNM EVRELEMESİ

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

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

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ⁵
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ⁶
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz
⁵ Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümöre ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır. ⁶ Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.		

ÖZET

Amaç: Metakron akciğer kanseri tanı ve tedavi konusunda hala tartışmaların devam ettiği ilgi çeken bir konudur. Akciğer kanseri metastazından ayırımının yapılması ve operabl hastalara ameliyat şansı verilmesi hastaların sağkalımına olumlu etki eder. Biz bu çalışmamızda metakron akciğer kanseri olarak değerlendirdiğimiz hastalarda sağkalım analizlerini ve sağkalıma etki eden faktörleri saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi SUAM Göğüs Cerrahisi Kliniklerinde Ocak 2000 ve Temmuz 2017 tarihleri arasında Akciğer Kanseri nedeniyle ameliyat edilmiş hastaların verileri hastane veri tabanı üzerinden retrospektif olarak incelendi. Primer akciğer kanserinden kür sağlamış olgularda gelişen ikinci nodülün cerrahi olarak çıkarılması halinde patolojisi akciğer kanseri ile uyumlu gelen hastalar çalışmaya dahil edildi. Yeni gelişen kanser ilk tümör ile farklı histopatolojik tipteysse veya aynı histopatolojik tipte olmasına rağmen ilk tümörden kür sağlanmasıyla arasından en az 2 yıl süre geçmişse metakron akciğer kanseri olarak kabul edildi. Metakron akciğer kanseri nedeniyle opere edilmiş hastaların sağkalım analizleri ve sağkalıma etki eden prognostik faktörler saptanarak araştırmaya dahil edildi.

Bulgular: Metakron akciğer kanseri saptandığı sırada ortalama yaş 60.5 ± 8.24 yıl, ortalama sağkalım süresi 55 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı ise %47,4 olarak saptanmıştır. Metakron akciğer kanseri gelişme süresi 4.9 yıl olarak hesaplanmıştır. Metakron akciğer kanseri gelişen hastalarımız 8.TNM evrelemesine göre değerlendirildiğinde evre 1a1 grubunda 5 hasta, evre 1a2 grubunda 16 hasta, evre 1a3 grubunda 8 hasta, evre 1b grubunda 6 hasta, evre 2a grubunda 4 hasta, evre 2b grubunda 8 hasta, evre 3a grubunda 3 hasta, evre 3b grubunda 1 hasta ve evre 4 grubunda 1 hasta mevcuttur. Yapılan cerrahi işlem değerlendirildiğinde 15 hastaya (%25.8) wedge rezeksiyon, 2 hastaya segmentektomi (%3.4), 20 hastaya lobektomi (%34.4) ve 21 hastaya tamamlayıcı pnömonektomi (%36.2) uygulanmıştır. 34 hastada (%58.6) primer kanser ile aynı histopatolojik tipte kanser saptanırken 24 hasta (%41.3) farklı histopatolojik tipte kansere sahip olarak bulunmuştur. Sağkalıma etki eden tek faktör mediastinal lenf nodu metastazı olarak saptanmıştır (p:0.001). Mediastinal lenf nodu metastazı varlığında ortalama sağkalım 5 ay, 5 yıllık sağkalım %0.0 olarak bulunmuştur. Hastalığın evresi, yapılan cerrahi işlem, metakron akciğer kanseri gelişme süresi, yaş, ikinci gelişen tümörün histopatolojik tipi ve adjuvan tedavi varlığının sağkalıma etkisi gösterilememiştir.

Sonuç: Metakron akciğer kanserinde de primer akciğer kanseri gibi en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Erken evrede fizyolojik operabl olan hastalarda uygulanan cerrahi sonuçları kabul edilebilir morbidite ve mortalite ile uygulanabilmektedir. Ayrıca metakron akciğer kanserinin primer kanser metastazından ayırımını sağlamak hastalara sağkalım avantajı sağlayacaktır.

ABSTRACT

Aim: Metachronous lung cancer is an attractive topic that still continues to be debated about the diagnosis and treatment. Providing operable patients with the chance of surgery positively affects the survival of the patients. In this study, we aimed to determine survival analysis and prognostic factors affecting survival in patients with metachronous lung cancer.

Material and Method: Operated lung cancer patients between January 2000 – July 2017 was searched retrospectively in our institution's database. We established patients with primary lung cancer is cured, in their follow up secondary nodule has seen and surgically diagnosed lung cancer. Our criteria was different histopathology from first tumor or same histopathology but interval is more than 2 years for metachronous lung cancer. In our research we performed survival analysis and determined prognostic factors affecting the survival in patients with operated metachronous lung cancer.

Results: The mean age was 60.5 ± 8.24 , mean survival was 55 months and 5 year survival rate was %47.4 for metachronous lung cancer. The median interval was 4.9 years between first and second operation. With 8.TNM staging system we categorized, 5 patients in stage 1a1, 16 patients in stage 1a2, 8 patients in stage 1a3, 6 patients in stage 1b, 4 patients in stage 2a, 8 patients in stage 2b, 3 patients with stage 3a, 1 patients in stage 3b and 1 patients in stage 4 respectively. The surgical procedure was wedge resection in 15 patients (%25.8), segmentectomy in 2 patients (%3.4), lobectomy in 20 patients (%34.4) and completion pneumonectomy in 21 patients (%36.2) respectively. 34 patients (%58.6) have same histopathology with first tumor and 24 patients (%41.3) have different histopathologic tumors. The only factor affecting the survival was the mediastinal lymph node metastasis ($p=0.001$). In patients with mediastinal lymph node metastasis, median survival was spotted as 5 months; 5-year survival rate was %0.0. The stage of the disease, surgical procedure, interval between first and second tumors, histopathologic type of tumors and adjuvant chemotherapy were not spotted as a factor affecting the patients' survival.

Conclusion: The most important prognostic factor in metachronous lung cancer, like primary lung cancer, is the stage of the disease. Surgery can be performed with acceptable morbidity and mortality in patients who are physiologically operable at an early stage. In addition, distinguishing metachronous lung cancer from primary cancer metastasis will provide a survival advantage to patients.

1.GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türlerinden biridir. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise ilk sırada yer almaktadır. 2018 yılında dünyada 2 milyona yakın yeni vaka ve 1,7 milyon ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Ülkemizde erkeklerde trakea, bronş ve akciğer kanseri sıklık sıralamasında ilk sırada yer alırken (57,7/100.000 kişide YSH-yıllık saptanma hızı), kadınlarda ise 3. sırada yer almaktadır (9,8/100.000 kişide YSH-yıllık saptanma hızı). Gerek tanı, gerekse tedavide sağlanan gelişmeler ile hem akciğer kanserinin erken evrede yakalanma sıklığı, hem de tedavi sonrası sağkalımı olumlu yönde gelişme göstermektedir. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen ilk başvuru anındaki akciğer kanseri hastalarının büyük çoğunluğunu evre 4 hastalar oluşturmaktadır.

Metakron akciğer kanseri (MAK) tanımı primer akciğer kanserinin küratif tedavisini takiben gelişen yeni akciğer maligniteleri için kullanılır. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve tedavi yöntemlerindeki başarının artması sayesinde metakron akciğer kanseri saptanma sıklığı artmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle cerrahi uygulanmış hastalarda takip sırasında ikinci primer akciğer kanseri gelişme riski yıllık %1-4 olarak bulunmuş, sigara içmeye devam eden hastalarda riskin daha fazla olduğu saptanmıştır[1]. Ancak hala küratif tedavi sonrasında yeni gelişen kanserlerde nüks mü yoksa ikinci bir primer kanser mi olduğunun ayırımı yapmak zordur. Yeni gelişen kanserin histopatolojik tipinin ilk kanser ile çoğunlukla aynı olması da bu ayrımı güçleştirmektedir. Günümüz teknikleri ile nüks/metastaz ayırımı yapmak mümkün görünmemektedir. Moleküler ve genetik araştırmalar klinik pratikten uzak bir konumdadır. Bu nedenle klinik ve histopatolojik değerlendirmelere göre metakron akciğer kanseri tanısı konulmaktadır. Klinik değerlendirme kriterlerinden biri ve belki de en önemlisi ikinci tümörün ortaya çıkış zamanıdır. 1975 yılında Martini ve Melamed senkron ve metakron tümörler için metastazlardan ayırım kriterlerini yayınladığı makalesi hala günümüzde metakron akciğer kanseri ayırımında kullanılmaktadır. Ancak özellikle 2 yıldan önce gelişen akciğer nodüllerinin klinik uygulamada metastaz olarak kabul edilmesi çok sayıda multipl akciğer kanseri hastasının nüks olarak kabul edilmesine ve yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi en etkin tedavi şekli olan cerrahiden yararlanamamasına sebep olmaktadır. Aynı zamanda ikinci gelişen nodülün histopatolojik tipinin primer tümör ile aynı olması metastaz ile metakron akciğer kanseri ayırımının kesin olarak yapılabilmesine engel olmaktadır. Tıp alanındaki ilerlemeler sayesinde daha sık MAK ile karşılaşacağımıza ve bu sebeple bu alanda daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğuna inanmaktayız.

Bu çalışmamızda metakron akciğer kanseri nedeniyle opere olmuş hastalarımızın mortalite, morbidite, sağkalım ve prognostik faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu sebeple primer akciğer kanserinden kür sağlamış, takiplerinde akciğerde yeni nodül gelişmiş olan hastalara yaklaşımdan bahsettik. Aynı histopatolojik tipe sahip olan hastalar ve farklı histopatolojik tipteki hastalar arasındaki sağkalım analizlerini araştırdık.

Ocak 2000 ile Aralık 2017 tarihleri arasında MAK nedeniyle İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi göğüs cerrahisi kliniklerinde rezeksiyon uygulanan olgular retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, preoperatif değerlendirmeleri, postoperatif komplikasyonlar, evre, hücre tipi ve takiplerde gelişen metastaz parametreleri değerlendirilerek sağkalım üzerine etkisi belirlenmeye çalışıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Etiyolojik Faktörler

GLOBOCAN (Küresel kanser gözlemevi) 2018 verilerine göre hem dünyada hem de Türkiye’de en sık görülen ve en sık mortaliteye sebep olan kanser akciğer kanseridir. Dünya üzerinde görülen kanserlerin %11.6’sından ve kansere bağlı ölümlerin %18.4’ünden akciğer kanseri sorumludur. Türkiye’de ise tüm kanserlerin %16.5’i, kansere bağlı ölümlerin ise %28.9’u akciğer kanserine bağlıdır. Cinsiyete bağlı olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen (%14.5), kadınlarda ise 3. Sıklıkta görülen (%8.4)-(ilk sırada meme kanseri %24.2) kanser türüdür.

Türk Toraks Derneği’nin 2009 yılında gerçekleştirdiği “Türkiye’nin akciğer kanseri haritası” projesinde her yıl Türkiye’de 29.314 yeni akciğer kanseri olgusu ortaya çıktığı hesaplanmıştır. Akciğer kanserlerinin %80.7’si küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), %16.4’ü küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve %2.9’u ise diğer alt tiplerdir. İnsidans hızı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ilerledikçe artmaktadır. Bu çalışma sonuçlarına göre Türkiye’de akciğer kanserine yakalanan hastaların yaş ortalaması 60 olup, %90.4’ü erkektir. En sık rastlanan tip skuamöz hücreli iken 45 yaş altı genç popülasyonda ve kadınlarda en sık adenokarsinom saptanmaktadır. Olguların tanı konduğu sırada %47 gibi en büyük çoğunluğu metastatik evrede iken, %37’si lokal ileri evrede, sadece %16’sı operasyona uygun evrede yakalanmaktadır [2]. TÜİK 2018 verilerine göre ise kanser nedeni gerçekleşen 81.129 ölümün 25.017’si (%30.8) akciğer kanserine bağlıdır. Tütün ürünleri kullanımı akciğer kanseri gelişiminde başlıca rol oynayan faktördür. Sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımı ile orantılı olarak akciğer kanser sıklığı artmaktadır. Çevresel etmenler de akciğer kanser gelişiminde etkilidir. Radon gazı, asbest maruziyeti, silika, pestisidler, ağır metaller ve klorometil eterler karsinojenliği bilinen etmenlerdir. Ayrıca birinci derecede akrabalarında akciğer kanseri gelişmiş kişilerde akciğer kanseri insidansı 2.7 kat fazla olarak bulunmuştur [3].

2.2.Akciğer Kanseri Tedavi Seçenekleri

Akciğer kanserinde tedaviyi küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücre dışı akciğer kanseri olarak iki ayrı başlıkta incelemek gerekirse, küçük hücreli akciğer kanserinde cerrahi tedavi çok sınırlı olarak uygulanabilmektedir. Tanı anında olguların büyük çoğunluğunda hematogen metastaz vardır. Cerrahi yaklaşım olguların yalnızca %2-5'lik kısmında uygulanabilmektedir. Bu grup hastada endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ve/veya endoskopik ultrasonografi (EUS) ile mediastinal evreleme gereklidir. Potansiyel rezeksiyon aday olgularda EBUS yapılmış olsa bile akciğer rezeksiyonu öncesi mutlaka mediastinoskopi uygulanmalıdır [4, 5]. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ise hastalığın evresi tedavi şemasını belirler. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve kontrastlı kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) evrelemenin temelini oluşturur. Evre 1 ve evre 2 hastalıkta hastanın kondisyonu uygunsa ilk seçilecek tedavi cerrahi rezeksiyondur. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) genel olarak 5 yıllık sağkalım %18'dir, evre 1 ve 2, anatomik rezeksiyon uygulanan olgularda ise sağkalım %60-80 olmaktadır [6, 7].

Cerrahi planlanan tüm hastalarda kardiyopulmoner rezervin değerlendirilmesi gerekmektedir. Operasyon sonrası mortalite ve morbidite, operasyon öncesi birinci saniyede zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) düzeyleri ile öngörülebilir. Standart bilgi FEV1>1.50 lt ise lobektomi, FEV1>2.00 lt ise pnömonektominin güvenle yapılabileceği şeklindedir. Ancak özellikle ileri yaştaki hastaların eşlik edebilecek komorbiditelerinin olması sebebiyle kardiyak değerlendirme gereklidir. Bu elektrokardiyogram aşamasında olabileceği gibi gerekli görülen hastalarda koroner anjiyografi aşamasına kadar uygulanabilir [8].

Mediasten tutulumunun değerlendirilmesinde ise mediastinoskopi altın standarttır. PET'te mediasten tutulumu ve uzak metastazı olmayan, periferik yerleşimli, 3 cm'den küçük BT'de 1 cm'den büyük lenf nodu olmayan ve hiler PET pozitif görünümlü lenf nodu bulunmayan KHDAK'lerde mediasten evrelemesi gerekmez [9, 10].

Son dönemlerde akciğer kanserli hastalarda mediasten değerlendirilmesinde PET taraması oldukça güven vericidir. PET taraması negatif olan hastalarda mediastinal invaziv girişimin atlanmasını makul görenler vardır. Bu düşüncenin temeli PET'in yalancı negatifliğinin sadece %5 seviyesinde iken mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranının yaklaşık %10 seviyelerinde olmasıdır. Fakat PET'in yüksek yalancı pozitiflik oranı olduğu göz önüne alındığında, PET yapılmasının mediastinoskopi gereğini ortadan kaldırmayacağı anlaşılmaktadır [11]. Kliniğimizde BT'de 1 santimetreden büyük lenf nodu varlığı, PET/CT'de hiler pozitif lenf nodu varlığı, tümörün pnömonektomi gerektirebileceği ve periferik yerleşimli 3 santimetreden büyük tümör varlığında mediastinoskopi standart olarak uygulanmaktadır.

Evre 3 heterojen bir gruptur. Rezeksiyona uygun lokal ileri evre hastalıkta temel yaklaşım; patolojik evrelemede mediastinal lenf bezi tutulumu saptanmadıysa ve R0 rezeksiyon yapılabileceği ön görülüyorsa evre 1 ve 2 hastalıkta olduğu gibi primer tümörün rezeksiyonudur [12]. Hastada tek istasyon mediastinal lenf nodu metastazı olduğu ve potansiyel operabl olduğu düşünülüyorsa

mediastenin patolojik evrelemesi mutlaka yapılmalıdır. Rezeksiyona uygun, Mediastinal lenf nodu metastazı (N2) bulunan hastalarda cerrahi ve radyoterapinin (RT) birbirine üstünlüğü tartışmalıdır. Bu konudaki uluslararası rehber görüşlerine göre;

- Tüm ayrıntılı evreleme değerlendirmelerine rağmen intraoperatif N2 hastalık tespit edilirse eğer tek istasyon N2 saptanması ve onkolojik açıdan R0 rezeksiyon yapılacağı düşünülüyorsa cerrahi rezeksiyon tamamlanmalı ardından kemoterapi (KT) uygulanmalıdır .
- Operasyon öncesi patolojik nodal değerlendirmede tek istasyon N2 olduğu tespit edilebilirse rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, indüksiyon KT sonrası cerrahi, indüksiyon K-RT sonrası cerrahi uygun seçeneklerdir. Post operatif RT standart tedavi değildir ancak lokal ve bölgesel relaps risk olasılığının ayrıntılı değerlendirilmesi sonrası bir alternatif olabilir .
- cT4N0 olgularda invaziv yöntemler ile nodal evreleme yapılmalı, R0 rezeksiyon elde edilebilecekse rezeksiyon ardından adjuvan KT uygulanmalıdır.
- Operasyon öncesi tespit edilen N2'ye yönelik olarak evre küçültmek için verilen indüksiyon KT ardından pnömonektomiden kaçınılmalıdır. Ancak deneyimli merkezlerde ve seçilmiş hasta grubunda hastanın yararı gözönünde bulundurularak pnömonektomi uygulanabilir.[9, 12]

Rezeksiyona uygun olmadığı multidisipliner bir ekip tarafından karar verilen evre 3A ve 3B hastalarda tedavi yaklaşımı eş zamanlı kemoradyoterapidir (KRT). Eş zamanlı tedavi yaş ve/veya komorbiditeler nedeniyle uygun değilse ardışık kemoradyoterapi önerilir [13].

Evre 4 hastalıkta ise hedefe yönelik tedaviler ve kemoterapötik ajanlar sağkalıma katkı sağlar. Bu grupta oligometastatik hastalık ayrı öneme sahiptir. Rezeksiyona uygun olan hastalarda uygun tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. İzole beyin metastazı olan hastada, primer lezyon rezeksiyona uygun, N0,1 düzeyinde lenf bezi var ise her iki lezyona yönelik küratif tedavi ardından tüm beyin radyoterapisi uygulanması önerilmektedir [14].

Benzer şekilde klinik evrelemede rezeksiyona uygun primer akciğer lezyonu, N0,1 lenf bezi tutulumu ve izole adrenal metastaz olması durumunda da invaziv mediastinal evremenin ardından her iki lezyona yönelik küratif cerrahi yaklaşım ve ardından sistemik KT uygun bir yaklaşımdır. Öncelik primer odağın (akciğer) ortadan kaldırılması, daha sonrasında metastazın cerrahi eksizyonu olmalıdır [15].

2.2.1. Cerrahi Tedavi

Ayrıntılı bir evreleme ve fizyolojik değerlendirme sonrasında uygun olduğuna kanaat getirilen KHDAK hastalarında cerrahi rezeksiyon uygulanır. Erken evre KHDAK'lerde optimal prosedür lobektomidir [6]. Video yardımcı torakoskopi cerrahi (VATS) özellikle 2000'li yıllarda kullanılan aletlerin ve cerrahi tekniklerin gelişmesi ile özellikle de artan tecrübeyle günümüzde erken evre akciğer kanserinde neredeyse rutin olarak uygulanır hale gelmiştir. Avantajları torakotomiye göre daha az ağrı, daha erken mobilizasyon, daha az drenaj süresi, daha az postoperatif hastanede kalış süresi ve daha az morbidite görülmesi olarak sıralanabilir. Otuz dokuz makaleden toplam 6000 hastanın değerlendirildiği, VATS ve torakotominin karşılaştırıldığı derlemede VATS'nin torakotomiye göre daha az drenaj süresi, daha kısa hastanede yatış süresi ve rezeksiyon sonrası 4 yılda daha iyi bir sağkalım avantajı olduğu bildirilmiştir [16].

Erken evre akciğer kanserinin cerrahi tedavisinde neredeyse rutin olarak kullanılan minimal invaziv cerrahi teknikler, daha komplike ve daha ileri evrelerde de kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Pnömonektomiler ve teknik olarak lobektomiye göre daha komplike olan segmentektomiler de artık bu yöntemlerle yapılabilmektedir [17-19].

Bilateral anatomik rezeksiyonlar, neoadjuvan kemoterapi sonrası operasyonlar, bronşiyal sleeve lobektomiler, double-sleeve lobektomiler, tamamlayıcı pnömonektomiler ve hatta karinal sleeve rezeksiyonlar bile minimal invaziv yöntemlerle uygulanabilmektedir [20].

Minimal invaziv tekniklere ek olarak anestezi yöntemlerinde de gelişmeler olmaktadır. Günümüzde anatomik rezeksiyonlar uyanık hastalarda, entübasyon uygulanmadan, lokorejyonel anestezi ile yapılabilmektedir. Ancak bu yöntemin hasta güvenliği ve onkolojik prensipler açısından ne kadar uygun olduğu halen ciddi şekilde tartışılmaktadır [21].

Erken evre hastalarda R0 rezeksiyon sınırı elde edildikten sonra altı adet lenf bezi istasyonundan, en az 3 tanesi mediastinal lenf bezi istasyonu olmak üzere örnekleme/diseksiyon önerilmektedir. Örnekleme sağ yerleşimli lezyonlarda 10, 4, 7 numaralı, sol yerleşimli lezyonlarda 5, 6, 7 numaralı istasyonları içermelidir [22].

Anatomik rezeksiyon uygulanan, intraoperatif N0 olarak değerlendirilen evre 1 olgularda örnekleme ilave diseksiyonun sağkalım katkısı sağlamadığı gösterilmiştir. Ancak anatomik rezeksiyon uygulanan evre 2 olgularda örnekleme ek olarak lenf bezi diseksiyonunun ek sağkalım avantajı sağlayabileceği bildirilmiştir [23].

Rezeksiyon yapılan tüm patolojik evre 2 hastalarda postoperatif adjuvan kemoterapi endikasyonu vardır [24]. Kliniğimizde tümör çapı 4.5 santimetreden büyük ve/veya lenf nodu tutulumu mevcut olan hastalara postoperatif adjuvan kemoterapi verilmektedir.

2.2.2. Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi

Operabl evre IIIA hastalıkta mediastinal tutulum önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Mediastinal lenf nodu metastazı bulunan hastalarda sadece cerrahi ya da sadece radyoterapi ile 5 yıllık sağkalım %5-10 olmaktadır. Düşük sağkalım oranları bu hasta grubunda pre-operatif ve post-operatif tedavi yaklaşımlarını önemli kılmaktadır. Diğer taraftan definitif KRT alan hastalarda görülen yüksek orandaki lokal tedavi direnci bu hastalara cerrahi eklemenin katkı sağlayabileceği görüşünü getirmiştir [25].

Operasyon öncesi patolojik nodal değerlendirmede tek istasyon N2 olduğu tespit edilebilirse indüksiyon KT/KRT sonrası cerrahi ve onkolojik cevaba göre adjuvan kemoterapi uygun seçenektir. Post operatif RT standart tedavi değildir ancak lokal ve bölgesel relaps risk olasılığının ayrıntılı değerlendirilmesi sonrası bir alternatif olabilir.

Bu grupta pancoast tümör özel bir yaklaşım gerektirir. Pancoast tümör tüm akciğer tümörleri arasında %5'den az oranda görülen nadir bir akciğer tümörüdür. Pancoast'un tanımladığı şekilde superior sulkus tümörü akciğer apeksinde homojen gölge ile birlikte az veya çok kot invazyonu ve sıklıkla vertebraya infiltrate; C8, T1 ve T2 dağılımında ağrı ve Horner sendromu yapan sürekli ve karakteristik bir klinik durumdur [26]. Küratif cerrahi rezeksiyon düşünülen hastalarda invaziv mediastinal evreleme ve ekstratorasik görüntülemeler (Kranial BT/MR ve ya tüm vücut PET ya da batın BT ve buna ek olarak kemik sintigrafisi) önerilir. Mediastinal lenf nodu invazyonu ve/veya metastatik hastalık varlığı rezeksiyon için kontrendikasyondur ancak seçilmiş gruplarda ve NCCN (National Comprehensive Cancer Network) klavuzunun belirttiği özel durumlarda rezeksiyon uygulanabilir. Potansiyel olarak rezektable olan ve iyi performansı olan Pancoast tümörlü hastalarda rezeksiyondan önce preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi verilmesi önerilir. Rezeksiyon uygulanacak hastalarda rezeksiyon genişliğinin etkilenmiş olan göğüs duvarı yapıları ile beraber lobektomi olması (non-anatomik wedge rezeksiyon yerine) önerilir.

Neoadjuvan tedavi grubunda metakron akciğer kanseri ile ilgili yeterli çalışma mevcut değildir. Metakron akciğer kanserinde neoadjuvan ve adjuvan tedavi gerektiren durumlarda aşağıdaki sorular ile karşılaşılacaktır;

- Tüm metakron akciğer kanseri hastalarında ikinci operasyondan sonra tümörün evresine bakmaksızın adjuvan tedavi vermek gerekir mi?
- Metakron akciğer kanserinde neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanabilir mi?
- Histopatolojik tipin aynı veya farklı olması adjuvan tedavi ihtiyacı doğurur mu?
- İkinci gelişen tümör ile arasındaki interval süresi adjuvan tedavi ihtiyacını etkiler mi?
- Uygulanacak olan tedavi rejimi ve süresi ne olmalıdır?

2.2.3. Onkolojik Tedavi

Rezeksiyona uygun olmayan evre 3A ve 3B hastalarda ideal tedavi yaklaşımı eş zamanlı kemoradyoterapidir . Eş zamanlı tedavi yaş ve/veya komorbiditeler nedeniyle uygun değilse ardışık KRT önerilir. İmmünoterapi de seçilmiş hastalarda uygulanabilir.

2.3. Akciğer Kanserinde Tedavi Sonrası Takip

NCCN klavuzu baz alınarak cerrahi veya kemoradyoterapi sonrası kür elde edilen evre 1 ve evre 2 hastalıkta ilk 2 yıl 6 aylık sürelerde toraks BT, sonrasında yıllık düşük doz BT ile tarama önerilmektedir. Primer tedavisi radyoterapi olan veya evre 3 ve evre 4 hastalığa sahip olup tam kür elde edilen hastalarda daha sık kontrol önerilmektedir. İlk 3 yıl 3-6 aylık kontrol toraks BT, takip eden 2 yıl 6 aylık toraks BT, 5 yıldan sonrasında ise yıllık düşük doz BT önerilmektedir. Yine NCCN klavuzuna göre hasta takiplerinde PET ve beyin MR rutin olarak önerilmemektedir. Biz de hastalarımızın takiplerini toraks BT ile yapmaktayız. Cerrahi rezeksiyon uygulanmış hastalarımızda ilk 2 yıl 3 aylık toraks BT kontrolleri, 2 ila 5 yıl arasında 6 aylık toraks BT takipleri, 5 yıldan sonra yıllık toraks BT takipleri uygulanmaktadır. Ancak standart uygulanan bir modalite mevcut değildir.

2.4. Takiplerde Yeni Gelişen Lezyonlara Yaklaşım

Primer akciğer kanseri nedeni ile opere olmuş hastaların tamamı metakron akciğer kanseri için adaydırlar. Opere olan hastalarda yıllık %1-4 arasında ikinci primer kanser gelişme riski mevcuttur. Düzenli takiplerine gelen hastalarda yeni gelişen lezyon malignite karakterinde olsa bile erken evrede saptanma olasılığı yüksektir. Ancak bu tanısal anlamda sorun yaratmaktadır. Çünkü yeni gelişen nodülün benign – metastaz – ikinci primer ayırımı yapmak güçtür. Lezyon santral yerleşimli ise Fiberoptik Bronkoskopi ve endobronşiyal ultrasonografi tanıda sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Periferik yerleşimli lezyonlarda ise eğer hastanın ilk ameliyatı pnömonektomi değilse transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİA) tanıya yardımcıdır. Tüm bu yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda ise torakoskopik veya torakotomi yardımı ile tanıya gitmek gerekmektedir.

2.5. Metakron Akciğer Kanseri Tanımı ve Epidemiyolojisi

Primer akciğer karsinomu nedeniyle opere edilen hastada takipler sırasında yeni gelişen primer akciğer kanserine ikinci primer akciğer karsinomu ya da metakron akciğer karsinomu denmektedir [27].

1975 te Martini ve Melamed senkron ve metakron tümörler için metastazlardan ayırım kriterlerini yayınlamıştır. Bu kriterler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 1: METAKRON AKCİĞER KANSERİ KRİTERLERİ (MARTINI-MELAMED KRİTERLERİ) [28]

A. Farklı histolojik tip
B. Histolojik tip aynı ise;
1. İlk tümörden sonraki hastalısız dönem 2 yıldan uzun olmalı veya
2. İkinci tümör karsinoma in situ'dan köken almalı veya
3. İkinci tümör farklı lob veya karşı akciğerden köken almalı, ancak
a. Ortak lenf nodlarında karsinom yayılımı olmamalı
b. Tanı anında ekstrapulmoner metastaz saptanmamalı

1995 yılında Antaklı ve arkadaşları tarafından yayınlanan makalede metakron tümörlerin tanısı için önerilen kriterlere aşağıdaki tabloda yer verilmiştir.

Tablo 2: METAKRON AKCİĞER KANSERİ (ANTAKLI VE ARK.)[29]

A. Farklı histoloji
B. Aynı histoloji ancak aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlasının bulunması
1. Anatomik olarak ayrı
2. Tümör premalign lezyon ilişkili
3. Sistemik metastaz yok
4. Mediastinal yayılım yok
5. Farklı DNA ploidi

Son yıllarda tıp alanındaki gelişmeler sayesinde moleküler testler de primer-metastaz ayırımında rol oynamaya başlamıştır. Ancak bu testler henüz kesin olarak primer-metastaz ayırımı yapamamaktadır. Ayrıca bu testlerin belli sayıdaki kliniklerde yapılabiliyor olması da dezavantaj yaratmaktadır.

KHDAK nedeni ile opere olmuş hastalarda yıllık %1-2 oranında, küçük hücreli akciğer kanseri nedeniyle küratif tedavi uygulanmış hastalarda ise yıllık %6 oranında ikincil bir akciğer kanseri gelişebilmektedir. İkincil akciğer kanseri gelişmiş hastaların %5-12'si 50-64 yaş grubunda iken %12-26'lık kısmı 80 yaş ve üzerindedir. Bu durum tanı ve tedavide güçlükler neden olmaktadır [1].

Bir başka çalışma ise skuamöz hücreli akciğer kanseri hastalarının ikincil primer kanser geliştirme riskinin normal popülasyona göre 3.5 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur [30].

Sekonder akciğer kanserinde de en önemli predispozan faktör sigaradır. Akciğer kanserinde predispozan faktör olan tüm etmenler sekonder akciğer neoplazmı gelişiminde rol oynar [1].

2.6. Metakron Akciğer Kanserinde Evreleme

Metakron akciğer kanserinde evreleme TNM sınıflamasına göre yapılmaktadır. İlk tümörün küratif tedavi olduğu göz önüne alınırsa yeni gelişen tümör de primer akciğer karsinomu gibi evrenmelidir [31].

2.7. Metakron Akciğer Kanserinde Tedavi Seçenekleri

Metakron akciğer kanserlerinde survi primer akciğer karsinomuna göre daha düşüktür. Surviyi belirleyen en önemli etmen hastalığın evresi olmakla birlikte tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde 5 yıllık sağkalım %33, 10 yıllık sağkalım %20 olarak bulunmuştur [32]. Bu oran primer akciğer karsinomuna göre daha düşüktür, ancak onkolojik tedavi ve inkomplet rezeksiyon uygulanan sekonder akciğer kanseri hastalarına göre daha yüksektir[33]. Bu sebeple yeni gelişen kanser eğer hastanın solunum rezervi yeterli ise cerrahi olarak rezeksiyon uygulanmalı, eğer cerrahi olarak rezeke edilemeyecekse veya hastanın solunum fonksiyonları operasyonu tolere edemeyecekse diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

2.7.1. Cerrahi Tedavi ve Uygun Hasta Seçimi

Metakron akciğer kanserinin cerrahi tedavisi primer akciğer kanserinden farklı değildir. Eğer hastanın solunum rezervi yeterli ise lobektomi yine altın standart tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır. Standart bilgi olarak FEV1: 1.50 lt üzerinde ise lobektomi, FEV1: 2.00 lt üzerinde ise pnömonektomi uygulanabilirliği kuralı metakron akciğer kanserinde de geçerlidir [34, 35]. Ancak hastalar beklenen FEV1 değerlerine göre kişi bazında değerlendirilmelidir. Mevcut bilgilerimiz ışığında dikkat edilmesi gereken hususlar;

1. Eğer hastanın ilk operasyonu pnömonektomi ise yeni gelişen nodül için lobektomi konusunda daha seçici davranılmalıdır. Sağ pnömonektomi uygulanmış olgulara lobektomi uygun değildir, sınırlı rezeksiyon yapılabilir [36]. Sol pnömonektomide ise seçilmiş olgularda sağ üst veya orta lobektomi uygulanabileceği belirtilmiştir [37].
2. İpsilateral metakron akciğer kanserinde altın standart tamamlayıcı pnömonektomidir.
3. Eğer kanser kontrlateral akciğerde geliştirse lobektomi en uygun seçenek gözükmemektedir.

2.7.2. Cerrahiye Uygun Olmayan Hasta Yönetimi

Kısıtlı solunum rezervi bulunan hastalarda veya yeni gelişen kitlenin operabl olmadığı durumlarda hastalığın tanısı mevcutsa seçilecek tedavi kemoradyoterapidir. Periferik yerleşimli evre 1 hastalarda stereotaktik radyoterapinin başarılı olduğunu belirten yayınlar mevcuttur [38]. Her halükarda bu konuda hasta bazlı değerlendirilip en uygun tedaviyi uygulamak için multidisipliner yaklaşım gerekmektedir.

2.8. Pulmoner Rezeksiyonlar

2.8.1. Wedge Rezeksiyon

Anatomik olmayan bir rezeksiyon şeklidir. Akciğer kanserinin tedavisinde önerilmez. Tanısal amaçlı uygulanabilir. Lezyonun güvenli parankim sınırından geçecek şekilde U veya V şeklinde çıkarılması işlemidir. Periferik lezyonlar için kullanılır.

2.8.2. Segmentektomi

En küçük anatomik rezeksiyondur. En sık alt lob superior segmentler, alt lob bazal segmentler, lingula ve üst lob posterior segmente uygulanır. Bir segmentin arter, ven ve bronşunun bulunması ve segment parankiminin sınırları belirlendikten sonra çıkarılması işlemidir. Çapı 2 santimetreden küçük periferik evre 1 akciğer kanserinde eğer hastanın solunum rezervi kısıtlı ise lobektomiye alternatif olarak lenfatik diseksiyon ile birlikte olmak şartıyla uygulanabilir.

2.8.3. Lobektomi/bilobektomi

Akciğer kanserinin altın standart tedavi şeklidir. Lob arteri, veni ve bronşunun kesilmesi ve fissürün tamamlanması ile işlem gerçekleştirilir. Sağ üst lobektomiye orta lobektomi eklenmesi ile bilobektomi superior, alt lobektomiye orta lobektomi eklenmesi ile de bilobektomi inferior gerçekleştirilmiş olur. Malignite nedeni ile uygulanıyorsa mutlaka lenf nodu diseksiyonu da eklenmelidir.

2.8.4. Pnömonektomi

Sağ veya sol akciğerin total çıkarılması işlemidir. Lobektomiye göre daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Bu sebeple pnömonektomiye alternatif sleeve rezeksiyonlar geliştirilmiştir.

2.8.5. Diğer Cerrahi Rezeksiyonlar

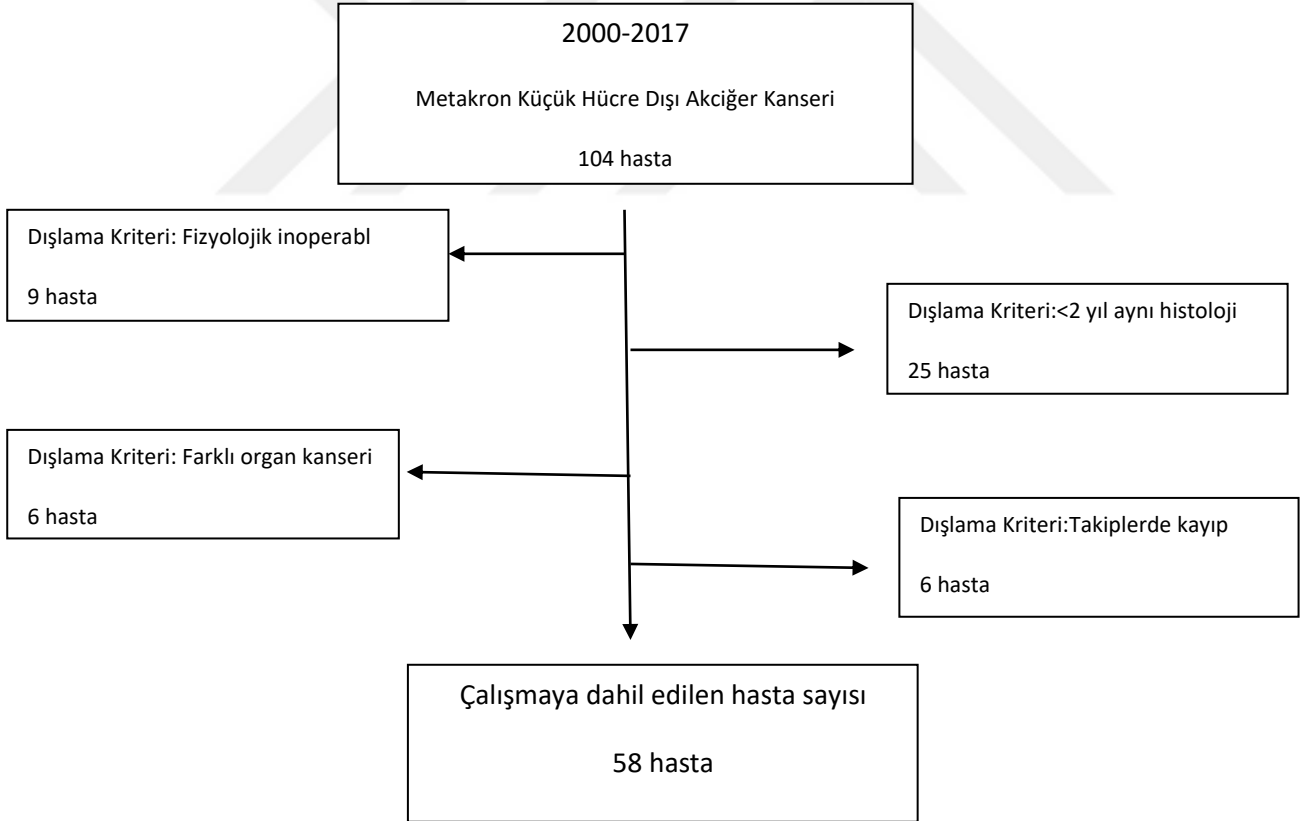
Bronşiyal sleeve rezeksiyonlar, bronkovasküler sleeve rezeksiyonlar, karina rezeksiyonları, intraperikardiyal rezeksiyonlar gibi çok çeşitli göğüs cerrahisi pratiğinde uygulanan rezeksiyon şekilleri mevcuttur.

3. MATERYAL-METOD

3.1. Hastaların Seçimi

SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi SUAM Göğüs Cerrahisi Kliniklerinde Ocak 2000 ve Temmuz 2017 tarihleri arasında Akciğer Kanseri nedeniyle ameliyat edilmiş hastaların verileri hastane veri tabanı üzerinden retrospektif olarak incelendi. Primer akciğer kanserinden cerrahi veya onkolojik tedavi ile kür sağlamış, takiplerinde ikinci primer kanser gelişen ve bu kanser nedeni ile cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yeni gelişen kanser, ilk tümör ile farklı histopatolojik tipte ise veya aynı histopatolojik tipte olmasına rağmen ilk tümörden kür sağlanmasıyla arasından en az 2 yıl süre geçmiş ise metakron akciğer kanseri olarak kabul edildi. Aynı histopatolojik tipte ve ilk tümörden kür sağlamanın üzerinden 2 yıldan az süre geçmiş olan hastalar primer kanserin metastazı olarak kabul edildi. İnoperabl tümör varlığı, hastanın fizyolojik inoperabl olması, PET/CT veya beyin MR'ında uzak metastaz varlığı, takiplerinde birden çok nodül gelişen hastalar, başka organ tümörü varlığı, datalarına sağlıklı ulaşılamayan hastalar ve rutin takiplerine gelmeyen hastalar, operasyon sonrası adjuvan tedaviyi kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta seçimi Şekil.1'de yer almaktadır.

Şekil-1 : Hasta Seçimi



3.2.Preoperatif Değerlendirme

3.2.1. İnvaziv Olmayan Yöntemler ile Değerlendirme

Akciğerde nodül şüphesi olan hastalar toraks BT ile tarandı. Primer akciğer kanseri şüphesi olan hastalar PET/CT ve kraniyal MR ile evrelendi. Tüm hastalara solunum fonksiyon testi ve elektrokardiyografi uygulandı. Kardiyak öyküsü olan ve 60 yaş üzeri tüm hastalar kardiyolojik risk faktör değerlendirmesine tabi tutuldu. Anestezi değerlendirmesi ve rutin kan parametreleri tüm hastalarda uygulandı. 6 dakika yürüme ve merdiven çıkma testi ihtiyaç duyulan hastalarda uygulandı.

3.2.2. İnvaziv Yöntemler ile Değerlendirme

Periferik yerleşimli nodüllerde tanı amaçlı transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi, santral yerleşimli tümörlerde hem tanı hem de yapılacak operasyonun şeklini belirlemek amacıyla fiberoptik bronkoskopi uygulandı. İkinci gelişen tümörde fiberoptik bronkoskopi ile ilk tümöre ait bronş güdüğü de değerlendirildi. Mediastinal lenf nodu metastazı şüphesinde endobronşiyal ultrasonografi veya mediastinoskopi ile mediasten örnekleme yapıldı. Tanısız hastalara ise peroperatif tanı konuldu. Hastalara ihtiyaç duyulması durumunda arteriyel kan gazı değerlendirmesi yapıldı. Koroner arter hastalığı varlığında anjiyografi ile değerlendirme uygulandı.

3.2.2.1. Mediastinoskopi Uygulanmamış Hastaya Yaklaşım

Metakron akciğer kanserinde de bizim yaklaşımımız primer akciğer kanserine yaklaşım gibi olmuştur. Mediastinoskopi her metakron akciğer kanseri hastasına standart olarak uygulanmamış, girişte de belirttiğimiz mediastinoskopi endikasyonları eğer metakron akciğer kanserinde mevcutsa ve hastaya daha önce mediastinoskopi uygulanmamışsa mediasten mediastinoskopi ile örneklenmiştir.

3.2.2.2. Daha Önce Mediastinoskopi Uygulanmış Olan Hastaya Yaklaşım

Daha önce mediastinoskopi uygulanmış hastalarda mediastinoskopi endikasyonlarımızın mevcut olması durumunda mediasten evrelemesi endobronşiyal ultrasonografi ile yapılmıştır. 2 hastaya remediastinoskopi uygulanmıştır. Mediastinoskopi yerine EBUS'un tercih edilmesindeki amaç remediastinoskopinin ilk mediastinoskopiye göre daha düşük spesifite ve sensitivite içermesi, aynı zamanda daha yüksek komplikasyon oranının görülmesidir [39]. Çeşitli yayınlarda remediastinoskopinin düşük morbidite ve mortalite ile yapılabildiği belirtilmekle beraber oluşan fibrozis ve adhezyonlar hem teknik zorluk yaratmakta, hem örneklenen istasyon sayısını etkilemekte, hem de standart mediastinoskopiye göre komplikasyon oranını arttırmaktadır [40].

3.3. Cerrahi Tedavi Planı

Metakron akciğer kanserinde eğer hasta fizyolojik açıdan operabl ise lobektomi, sublobar rezeksiyonlara göre daha iyi sağkalım avantajı sağlamaktadır [41]. Metakron akciğer kanserinde kanserin yerleştiği akciğer de önemlidir. Eğer ilk operasyon ile aynı akciğerde yerleşim göstermişse oluşan yapışıklıklar operasyon süresini ve başarısını etkileyecektir. Eğer karşı akciğer yerleşimli ise hastalar tek akciğer ventilasyonunu tolere edemeyebilir, bu sebeple anestezi ile korele şekilde operasyonu yürütmek gereklidir.

3.3.1. İpsilateral Metakron Akciğer Kanserinde Yaklaşım

Metakron tümör eğer primer akciğer kanseri ile aynı akciğerde yerleşmişse oluşan yapışıklıklar yapılacak operasyonu etkilemektedir. Sol akciğer yerleşimli tümörler için lobektomi uygulanmış hastada yaklaşım tamamlayıcı pnömonektomi olmalıdır. Özellikle mediastinal bölgede gelişen yapışıklıklar teknik zorluk ve artmış komplikasyon riski yaratabileceğinden arter ve veni intraperikardiyal olarak dönmek gerekebilir. İlk operasyon sublobar rezeksiyon ise, aynı lobda bulunması durumunda tamamlayıcı lobektomi uygulanabilir. Farklı lobda ipsilateral hemitoraksta yeni gelişen tümör varlığında hasta bazlı değerlendirmek gerekir. Yerleşim yerine göre wedge rezeksiyon, segmentektomi, sağ akciğer için orta lobektomi veya tamamlayıcı pnömonektomi uygulanabilir. Ancak çoğunlukla oluşan yapışıklıklar sebebiyle bu hastalara tamamlayıcı pnömonektomi uygulanmaktadır.

3.3.2. Pnömonektomili Hastaya Yaklaşım

Pnömonektomi yapılmış olgularda solunum rezervleri kısıtlıdır. Ancak geçirilmiş pnömonektomi, metakron akciğer kanserinde cerrahi tedavi için kontraendikasyon oluşturmaz. Mayo klinik 24 hastalık postpnömonektomi cerrahi rezeksiyon yapılan serisinde 20 adet wedge rezeksiyon, 3 adet segmentektomi ve 1 adet lobektomiyi kabuledilebilir morbidite ve mortalite ile uyguladıklarını belirtmiştir [42]. Sağ pnömonektomi sonrası yalnızca wedge rezeksiyon önerilirken, sol pnömonektomi sonrası tümörün yerleşim yerine göre segmentektomi ve lobektomi uygulanabilir. Ancak bu konu hakkında daha çok araştırma yapılmalıdır.

3.4. Postoperatif Değerlendirme

Hastalar postoperatif 1. gün cerrahi yoğun bakımda takip edildi. Kapalı sualtı drenaj sisteminden drenaj ve kaçak kontrolü yapıldı. Yoğun bakımda vital bulguları stabil seyreden, drenajı olmayan hastalar akciğer grafisi, rutin kan parametreleri ve arteriyel kan gazı görüldükten sonra 1. gün servise alındılar. Ek problem gelişmeyen hastalar 4 ila 7 gün içerisinde taburcu edildi.

3.5. Postoperatif Histopatolojik Değerlendirme

Tüm hastalar kliniklerce yapılan patoloji toplantılarında değerlendirildi. Bu toplantılarda yeni gelişen tümörün TNM evrelemesi , cerrahi sınırlar, ilk tümörün patolojisi ile farkı gibi faktörler incelendi. Evrelemede 8.TNM evrelemesi kullanıldı. Bulunan sonuçlara göre 4.5 santimetreden küçük ve lenf nodu invazyonu bulunmayan metakron akciğer kanserleri adjuvan tedaviye gönderilmedi.

3.6. İzlem

Hastalar taburculuk sonrası 10. gün kontrollerine geldiler. Daha sonrasında ilk 2 yıl 3 ayda bir, 2-5 yıl arası 6 ayda bir, 5 yıldan sonra da yıllık toraks BT ile tarandılar. Kontrol sonuçları hastanemiz veritabanı üzerine işlendi.

3.7.İstatistiksel Değerlendirme

Ocak 2020 – Temmuz 2017 tarihleri arasında hastanemizde opere olmuş metakron akciğer kanseri kriterlerini karşılayan hastalara hastane veritabanından ulaşıldı. Sağkalım verilerine ölüm bildirim sistemi üzerinden ulaşılarak sağkalım verileri elde edildi ve süre hesaplamaları yapıldı. En son Eylül 2020 tarihinde veriler değerlendirildi. Veri bankası oluşturmak amacıyla Windows Office Excel ve Word programları kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlı Ki-kare analizi, sürekli değişkenlerde Student T testi, Mann Whitney U analizi kullanıldı. İstatistiksel analiz için SPSS programı (Versiyon 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sağkalım değerlendirmelerinde Kaplan Meier analizi, sağkalım karşılaştırmalarında ise Log Rank testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hastaların 55'i erkek (%94.8) , 3'ü kadın (%5.2) idi. Metakron akciğer kanseri saptandığı sırada ortalama yaş 60.5 ± 8.24 yıl idi (yaş aralığı 45-80). 65 yaş ve altında 43 hasta (%74.1) var iken, 65 yaş ve üzerinde 15 hasta (%25,9) mevcuttu. Ortalama sigara kullanımı $39,32 \pm 24.9$ paket yıl olarak bulundu. FEV1 değeri 15 hastanın %60 değerinin altında (%25.9), 43 hastanın %60 değerinin üstünde idi. FEV1 değeri %60 değerinin altında olan hastalara wedge rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu uygulandı.

İlk operasyonda 20 hastaya sol (%34.5), 38 hastaya (%65.5) sağ taraf rezeksiyonu yapıldı. İkinci operasyonda 27 hastaya sol (%46.5), 31 hastaya sağ (%53.5) taraf rezeksiyonu uygulandı. İkinci operasyonda 29 hasta ilk operasyon ile aynı akciğerden (%50.0), 29 hasta ise kontrateral akciğerden (%50.0) opere oldu. 33 hastaya ilk operasyonunda mediastinoskopi yapıldı. İlk operasyonda mediastinoskopi yapılmamış 11 hastaya ikinci operasyonda mediastinoskopi, daha önce mediastinoskopi yapılmış 2 hastaya ise remediastinoskopi yapıldı. Daha önce mediastinoskopi uygulanmış hastalarda N2 hastalık şüphesi varlığında mediasten taraması endobronşiyal ultrasonografi ile yapıldı. Tablo 3'de hastaların demografik ve klinik özellikleri yer almaktadır.

Tablo 3: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	İlk operasyon	İkinci operasyon
Yaş		
Ortalama yaş	56.1	60.5
Cinsiyet		
Erkek		55 (%94.8)
Kadın		3 (%5.2)
Sigara kullanımı		
Hiç içmemiş		4 (%6.8)
İçip bırakmış		48 (%82.7)
İçmeye devam ediyor		6 (%10.3)
65 yaş		43 (%74.1)
<65 yaş		15 (%25.9)
>65 yaş		
FEV 1 (%)		
≤60		13
>60		45
Lokasyon		
İpsilateral		29 (%50.0)
Kontrilateral		29 (%50.0)
Adjuvan Kemoterapi		
Var		35 (%60.3)
Yok		23 (%39.6)
Mediastinoskopi		
Var	33	11
Yok	25	45
Remediastinoskopi		2

İlk operasyonda 2 hastaya pnömonektomi (%3.4), 50 hastaya lobektomi (%84.4), 4 hastaya bilobektomi (%6.8) ve 2 hastaya segmentektomi (%3.4) uygulandı. İkinci operasyonda ise 2 hastaya segmentektomi (%3.4), 20 hastaya lobektomi (%34.4), 21 hastaya tamamlayıcı pnömonektomi (%36.2) ve 15 hastaya wedge rezeksiyon (%25.8) uygulandı. Hastaların hiçbirisine ilk operasyonda wedge rezeksiyon uygulanmazken FEV1 değeri düşük ve tanısı olmayan 15 hastaya ikinci operasyonda wedge rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu uygulandı. 8 hastaya tamamlayıcı sol pnömonektomi, 13 hastaya tamamlayıcı sağ pnömonektomi yapıldı. İlk operasyonda sol pnömonektomi yapılan 2 hastaya metakron akciğer kanseri nedeniyle wedge rezeksiyon yapıldı. İlk operasyonu segmentektomi olan 2 hastadan birine 3 yıl sonra sağ alt lobektomi, diğerine 4 yıl sonra sol üst lobektomi uygulandı. Hastalara ilk ve ikinci operasyonlarda yapılan cerrahi işlem Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4: Yapılan cerrahi işlem

	İlk operasyon		İkinci operasyon	
Segmentektomi	RLSEG	2 (%3.4)	RLSEG	1 (%1.7)
	(%3.4)		RUSEG	1 (%1.7)
Lobektomi	LLL	3 (%5.1)	LLL	2 (%3.4)
	LUL	15 (%25.8)	LUL	10 (%17.2)
	RLL	8 (%13.7)	RLL	1 (%1.7)
	(%84.4)		(%34.4)	
	RUL	22 (%37.9)	RUL	3 (%3.4)
	RML	2 (%3.4)	RML	4 (%6.8)
Bilobektomi	RUBL	1 (%1.7)	RUBL	0 (%0.0)
	RLBL	3 (%5.1)	RLBL	0 (%0.0)
Pnömonektomi	LP	2 (%3.4)	LP	8 (%13.7)
	RP	0 (%0.0)	RP	13 (%22.4)
	(%3.4)		(%36.2)	
Wedge Rezeksiyon	0	0 (%0.0)	L-Wedge	7 (%12.0)
			R-Wedge	8 (%13.7)
			(%25.8)	

RLSEG = Sağ alt lob segmentektomi, RUSEG = Sağ üst lob segmentektomi, , LLL = Sol alt lobektomi, LUL = Sol üst lobektomi, RLL = Sağ alt lobektomi, RUL = Sağ üst lobektomi, RML = Sağ orta lobektomi, RUBL = Sağ üst bilobektomi, RLBL = Sağ alt bilobektomi, LP = Sol pnömonektomi, RP = Sağ pnömonektomi, L-Wedge = Sol akciğer wedge rezeksiyon, R-Wedge = Sağ akciğer wedge rezeksiyon

Hücre tiplerine baktığımızda ilk operasyonda 27 adenokarsinom (%46.5), 25 skuamöz hücreli karsinom (%43.1), 3 büyük hücreli nöroendokrin karsinom(%5.1), 2 adenoskuamöz karsinom (%3.4) ve 1 adet karsinosarkom (%1.7) hastamız mevcuttu. İkinci operasyonda 27 adenokarsinom (%46.5), skuamöz hücreli karsinom 27 (%46.5), 2 adenoskuamöz karsinom (%5.4) ve 2 adet büyük hücreli nöroendokrin karsinom (%5.4) saptandı. 34 hastada ilk operasyon ile aynı histopatolojik tipte kanser gelişirken (%58.6) 24 hastada farklı histopatolojik tipte kanser (%41.3) gelişimi gözlemlendi.

Tablo 5: Hücre tipleri

	İlk operasyon	İkinci operasyon
Adenokarsinom	27 (%46.5)	27 (%46.5)
Skuamöz hücreli karsinom	25 (%43.1)	27 (%46.5)
Diğer	6 (%10.3)	4 (%6.8)

1. Op diğer; büyük hücreli nöroendokrin karsinom 3, karsinosarkom 1, adenoskuamöz karsinom 2
2. Op diğer; adenoskuamöz karsinom 2, büyük hücreli nöroendokrin karsinom 2

Metakron akciğer kanseri ipsilateral geliştiği zaman yapılan cerrahi işlemler ve kontrateral geliştiği zaman yapılan cerrahi işlemler ve metakron süresine göre gelişen hücre tipleri dağılımı Tablo 6 ve Tablo 7’de verilmiştir. Metakron süresi 2 yıldan düşük 4 hasta farklı histopatolojik tipte kanser gelişmesi ve ilk operasyonda yapılan preoperatif ve peroperatif değerlendirmede başka lezyon saptanmaması üzerine metakron akciğer kanseri olarak kabul edildi. 2-4 yıl arasında 24 hasta, 4 yıldan uzun süreli de 30 hasta metakron akciğer kanseri olarak değerlendirildi. En kısa metakron akciğer kanseri süresi 10 ay, en uzun 182 ay olarak bulundu. 2-4 yıl arasındaki 24 hastanın 17si (%70.9) ilk operasyon ile aynı histopatolojik tipte kansere sahipken 7 hasta (%29.1) farklı histopatolojik tipte kansere sahipti. 4 yıldan uzun 30 hastanın 17si (%56.7) aynı histopatolojik tipte kansere sahipken 13 hasta (%43.3) farklı histopatolojik tipte kansere sahipti.

Tablo 6: İpsilateral / Kontlateral metakron kanser gelişim oranı ve yapılan yaklaşım

	<2 Yıl	2-4 Yıl	>4 Yıl
İpsilateral	2 (%50.0)	14 (%58.3)	13 (%43.3)
Wedge	-	1 (%7.1)	3 (%23.0)
Seg	-	-	-
Lbk	-	3 (%21.4)	1 (%7.6)
Pnm	2 (%100.0)	10 (%71.4)	9 (%69.2)
Kontlateral	2 (%50.0)	10 (%41.6)	17 (%56.6)
Wedge	-	4 (%40.0)	7 (%41.1)
Seg	2 (%100.0)	-	-
Lbk	-	6 (%60.0)	10 (%58.8)
Pnm	-	-	-

Tablo 7: Metakron süresi ve hücre tiplerine göre dağılım

	<2 Yıl	2-4 Yıl	>4 Yıl
Aynı	0 (%0.0)	17 (%70.8)	17 (%56.6)
Adeno-Adeno	-	8 (%33.3)	8 (%26.6)
SCC-SCC	-	9 (%37.5)	9 (%30.0)
Farklı	4 (%100.0)	7 (%29.1)	13 (%43.3)
Adeno-SCC	1 (%25.0)	4 (%16.6)	3 (%10.0)
Adeno-Diğer	-	-	2 (%6.6)
SCC-Adeno	-	2 (%8.3)	5 (%16.6)
SCC-Diğer	1 (%25.0)	-	-
Diğer-Adeno	2 (%50.0)	-	1 (%3.3)
Diğer-SCC	-	-	2 (%6.6)
Diğer-Diğer	-	1 (%4.1)	-

Adeno = Adenokarsinom, SCC = Skuamöz hücreli karsinom

Ortalama tümör çapı ikinci operasyonda 3,81±2,17 cm olarak bulundu. İlk operasyonda 29 hastada evre 1 (%50.0), 20 hastada evre 2 (%34.5), 9 hastada evre 3a (%15.5) akciğer kanseri saptandı. İkinci operasyonda 35 hasta evre 1 (%60.3), 12 hasta evre 2 (%20.6), 10 hasta evre 3 (%17.2) ve 1 hasta evre 4a (%1.7) akciğer kanseri olarak bulundu. İlk operasyonda 39 hastada N0 (%67,2) saptanırken 19 hastada N1 (%32,8) gözlendi. İkinci operasyonda ise 51 hasta N0 (%87.9), 4 hasta N1 (%6.8) ve 3 hasta N2(%5.1) olarak bulundu.

Tablo 8: Metakron gelişim süresine göre evreler

Evre	Primer	Metakron		
		2yıl>	2-4 yıl	4yıl<
1A1	2	1	1	3
1A2	6	2	7	7
1A3	13	-	3	5
1B	8	-	3	3
2A	4	-	1	3
2B	16	-	4	4
3A	9	1	5	3
3B	-	-	-	1
4A	-	-	-	1

Tablo 9: Birinci ve ikinci operasyonda lenf nodu metastazı

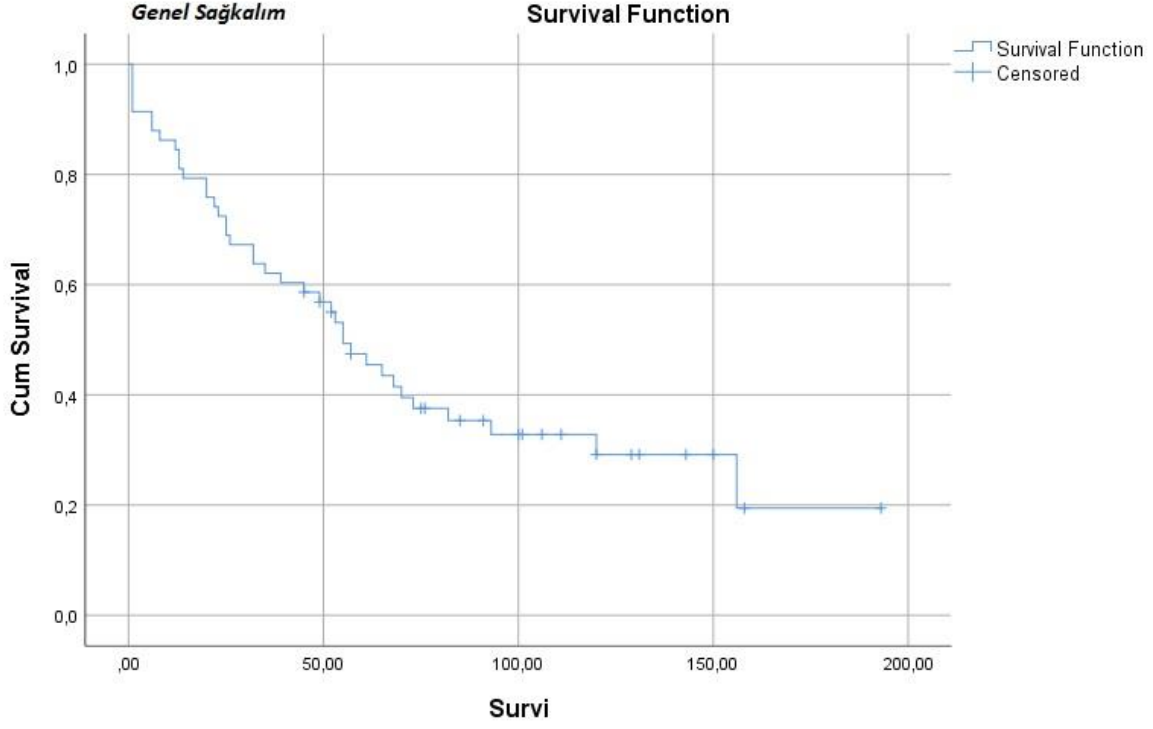
	İlk operasyon	İkinci operasyon
N0	39 (%67.2)	51 (%87.9)
N1	19 (%32.8)	4 (%6.8)
N2	-	3 (%5.1)

24 hastada (%41.4) ikinci operasyondan sonra komplikasyon izlenmiştir. Sıklık sırasına göre komplikasyonlar uzamış hava kaçağı, pnömoni, atriyal fibrilasyon, yara yeri enfeksiyonu, ampiyem, bronkoplevral fistül ve şilotorakstır. 5 hastada (%8.6) postoperatif dönemde mortalite meydana gelmiştir. Ortalama takip süresi 52 aydır ve ortalama sağkalım süresi 55 aydır. 5 yıllık sağkalım oranı ise %47,4 olarak saptanmıştır. Bu oranlar evreden bağımsız olarak cerrahi uygulanmış primer akciğer kanseri hastaları ile benzerdir. Sağkalıma etki eden en önemli prognostik faktör N durumu olarak izlenmiştir. Postop ortalama yatış süresi 7.8 gündür.

Tablo 10 : Metakron Akciğer Kanserinde Sağkalma Etki Eden Prognostik Faktörler					
Değişkenler	n	5-Yıllık Sağkalım (%)	Ortalama Sağkalım (ay)	95% Confidence Interval	p değeri
Yaş					
<65	43	55,2	65	46-83	0.143
>65	15	25	25	19-30	
Histopatholoji Tipi					
Adenokarsinom	27	39,7	45	16-73	0,068
Squamous Hücreli karsinom	27	58,6	82	30-133	
Diğer (Adenoskuamöz / Büyük Hücreli Karsinom)	4	25	14	0-66	
Histopatoloji					
İlk Operasyon ile Aynı Patoloji	34	46,7	53	13-92	0.869
İlk Operasyondan Farklı Patoloji	24	48,1	57	44-69	
Taraf					
Aynı Akciğer	29	44,1	55	41-68	0,844
Karşı Akciğer	29	51	61	21-100	
N Durumu					
N0	51	48,6	83	63-103	<0.001
N1	4	75	62	40-85	
N2	3	0	5	0,9-9	
Evre (Birinci Operasyon)					
1	29	34,6	45	18-71	0,445
2	20	59,8	73	37-108	
3	9	55,6	65	25-104	
Evre (İkinci Operasyon)					
1	35	42,1	49	26-71	0.235
2	12	67,1	93	61-124	
3	10	44,4	20	0-55	
4	1	0	23	0-23	
İki Operasyon Arası Süre					
<4 yıl	28	59,8	73	27-118	0.153
>4 yıl	30	36,7	45	7-82	
Adjuvan Tedavi					
Yok	23	38,6	32	16-47	0,658
Var	35	53,1	61	44-77	

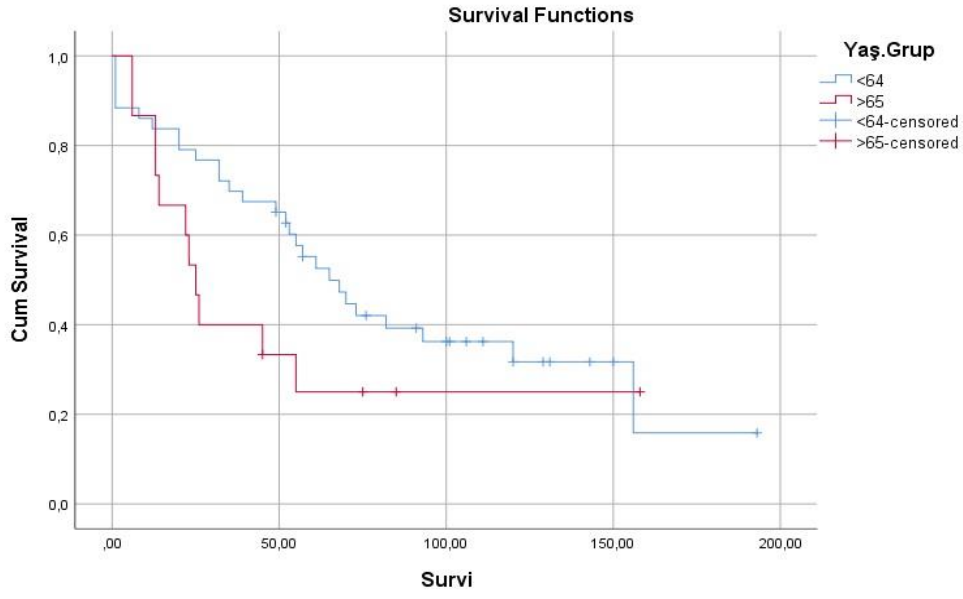
SAĞKALIM ANALİZLERİ

Hastalarımızın ortalama sağkalım süresi 55 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı ise %47,4 olarak saptanmıştır. Metakron akciğer kanseri gelişme süresi ortalama 4.9 yıl olarak hesaplanmıştır.



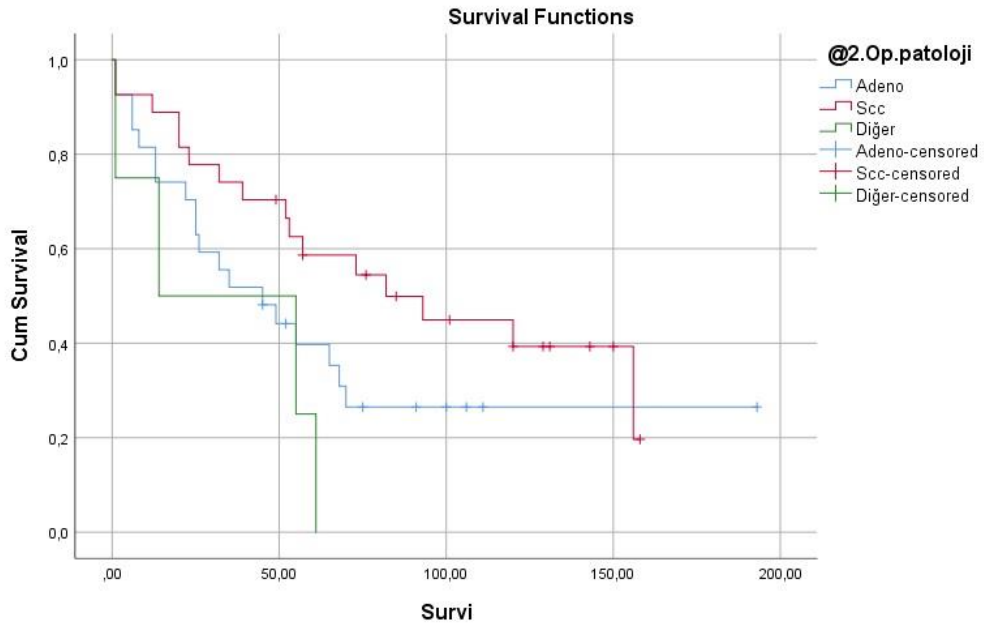
Şekil 2: Metakron akciğer kanseri hastalarında genel sağkalım eğrisi

Yaş faktörü göz önüne alındığında 65 yaş altı hastalarda ortalama sağkalım 65 ay, 5 yıllık sağkalım %55.2 olarak hesaplanırken 65 yaş üzeri hastalarda ortalama sağkalım 25 ay, 5 yıllık sağkalım %25.0 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.143$).



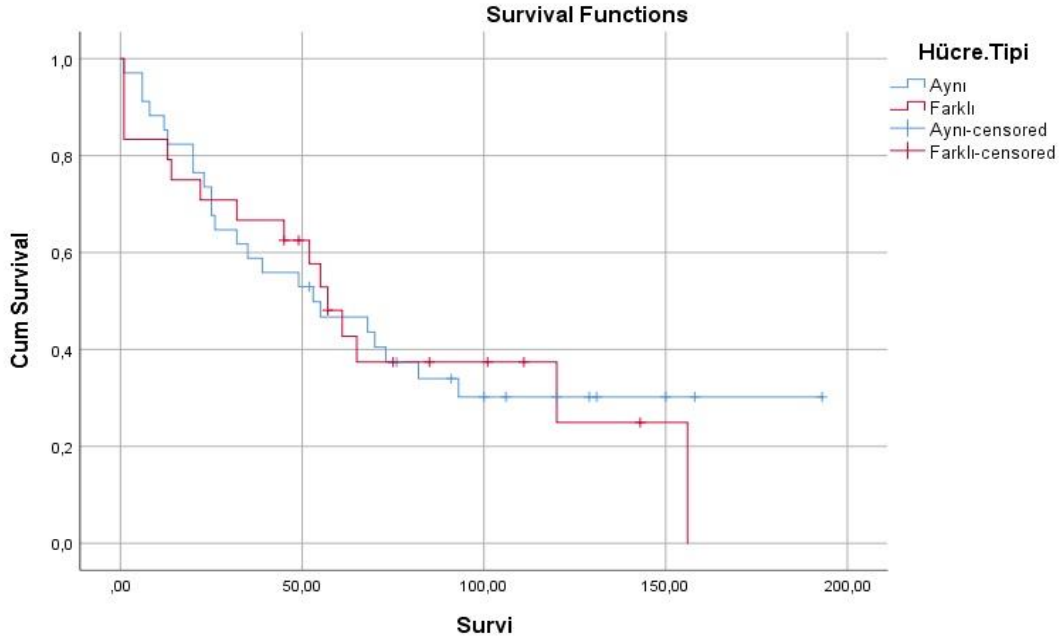
Şekil 3: Yaşa göre sağkalım

İkinci operasyondaki histopatolojik tipe göre sağkalım Şekil 4’te verilmiştir.



Şekil 4: Histopatolojik tipe göre sağkalım

Adenokarsinom patolojisindeki hastalarda ortalama sağkalım 45 ay ve 5 yıllık sağkalım %39.7 iken skuamöz hücreli karsinomda bu oranlar 82 ay ve %58.6, diğer kanser grubunda 14 ay ve %25.0 olarak bulunmuştur. Hücre tipinin metakron akciğer kanserinde sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlamadığı görülmüştür ($p=0.068$). Aynı şekilde ilk operasyon ile aynı hücre tipinde veya farklı hücre tipinde kanser gelişmiş olmasının da sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir($p=0.869$).



Şekil 5: İlk operasyon ile aynı veya farklı hücre tipine göre sağkalım

İlk operasyon ile aynı hücre tipine sahip hastalarda ortalama sağkalım 53 ay, 5 yıllık sağkalım %46.7 olarak bulunmuştur. Farklı hücre tipinde ortalama sağkalım 57 ay, 5 yıllık sağkalım %48.1 olarak saptanmıştır.

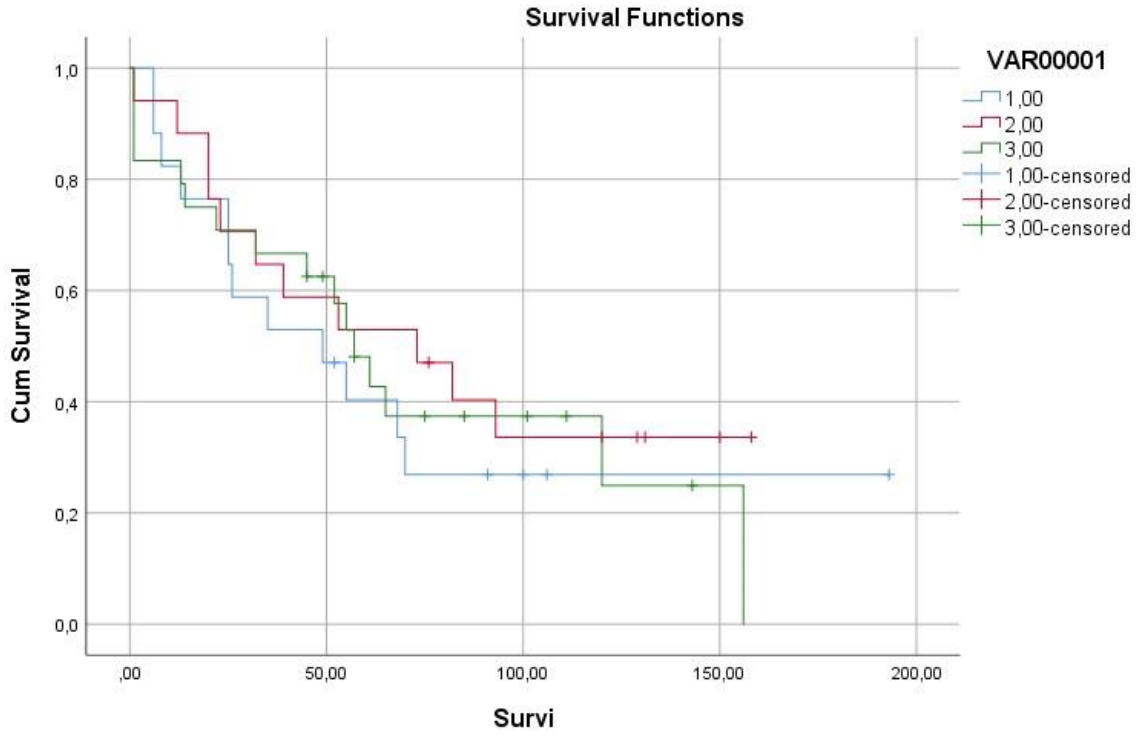
Aynı histopatolojik tipte adenokarsinom olanlar, aynı histopatolojik tipte skuamöz hücreli karsinom olanlar ve farklı histopatolojik tipte olanlar değerlendirildiğinde;

-Aynı histopatolojik tipi adenokarsinom olanların ortalama sağkalımı 49 ay ve 5 yıllık sağkalımı %40.3

-Aynı histopatolojik tipi skuamöz hücreli karsinom olanların ortalama sağkalımı 73 ay ve 5 yıllık sağkalımı %58.8

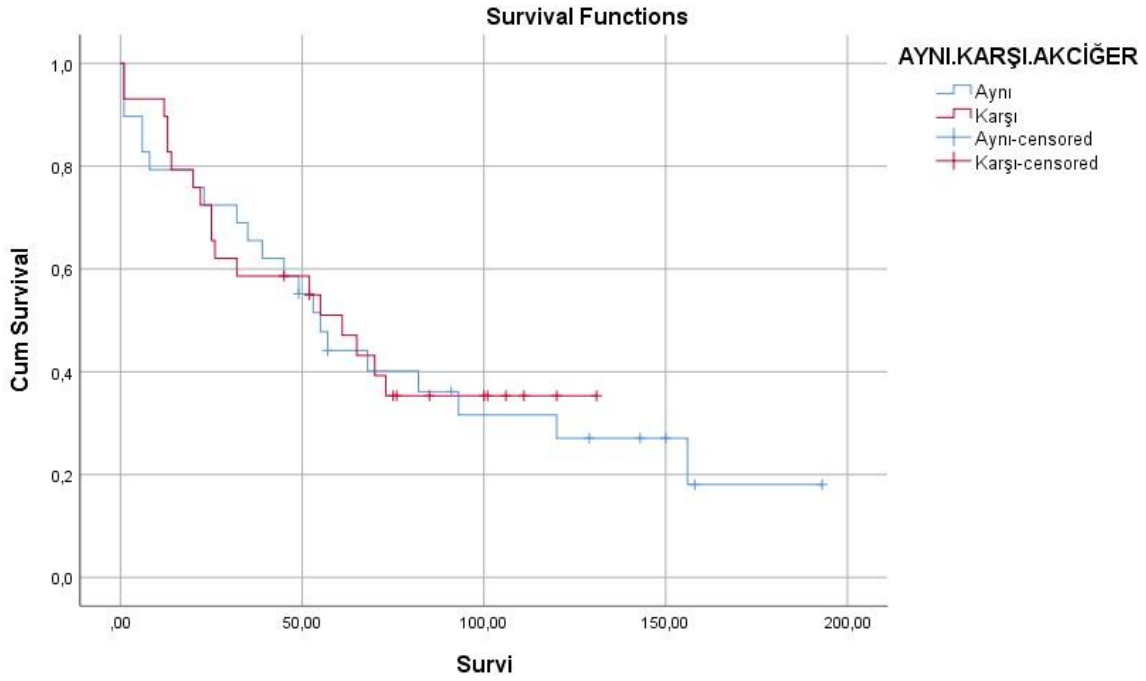
-Farklı hücre tipinde kanser gelişenlerde ise yukarıda belirtildiği gibi ortalama sağkalım 57 ay, 5 yıllık sağkalım %48.1 olarak hesaplanmıştır

Ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p: 0.757$).



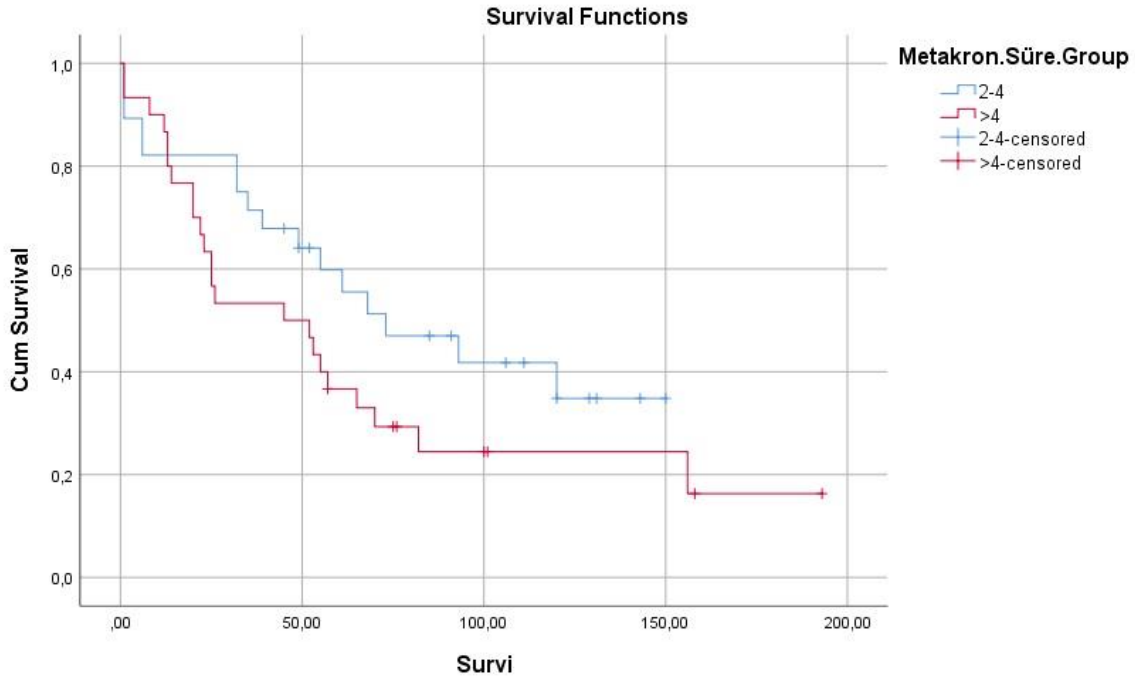
Şekil 6: Adenokarsinom histopatolojisinde aynı hücre tipi: 1, skuamöz hücreli karsinom histopatolojisinde aynı hücre tipi 2, farklı histopatoloji: 3

İlk tümör ile aynı akciğerde tümör gelişmesi unilateral tümör, karşı akciğerde tümör gelişmesi ise bilateral tümör olarak adlandırılmıştır. Unilateral tümörde ortalama sağkalım 55 ay, 5 yıllık sağkalım %44.1 iken bilateral tümörlerde ortalama sağkalım 61 ay, 5 yıllık sağkalım %51 olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.844$)



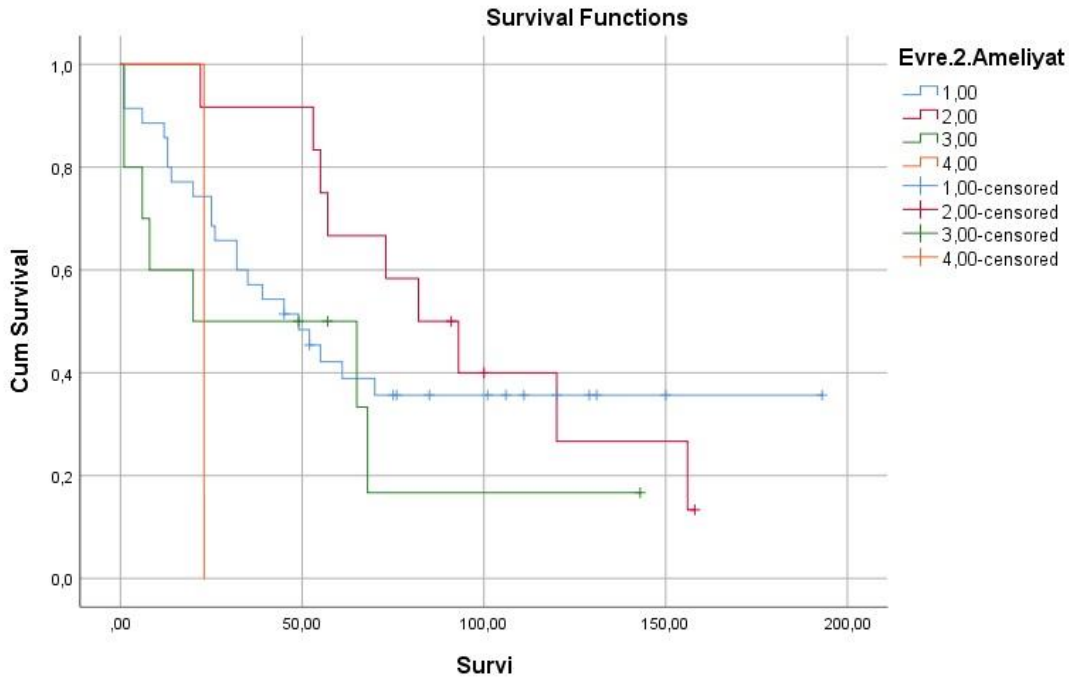
Şekil 7: İpsilateral/kontrilateral tümör gelişimine göre sağkalım

İki operasyon arasındaki süre 4 yıldan kısa olan hastalarda ortalama sağkalım 73 ay, 5 yıllık sağkalım %59.8 olarak bulunmuştur. 4 yıldan uzun süreyle metakron akciğer kanseri gelişmiş olan hastalarda ortalama sağkalım 45 ay, 5 yıllık sağkalım %36.7 olarak gözlenmiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir($p=0.153$).



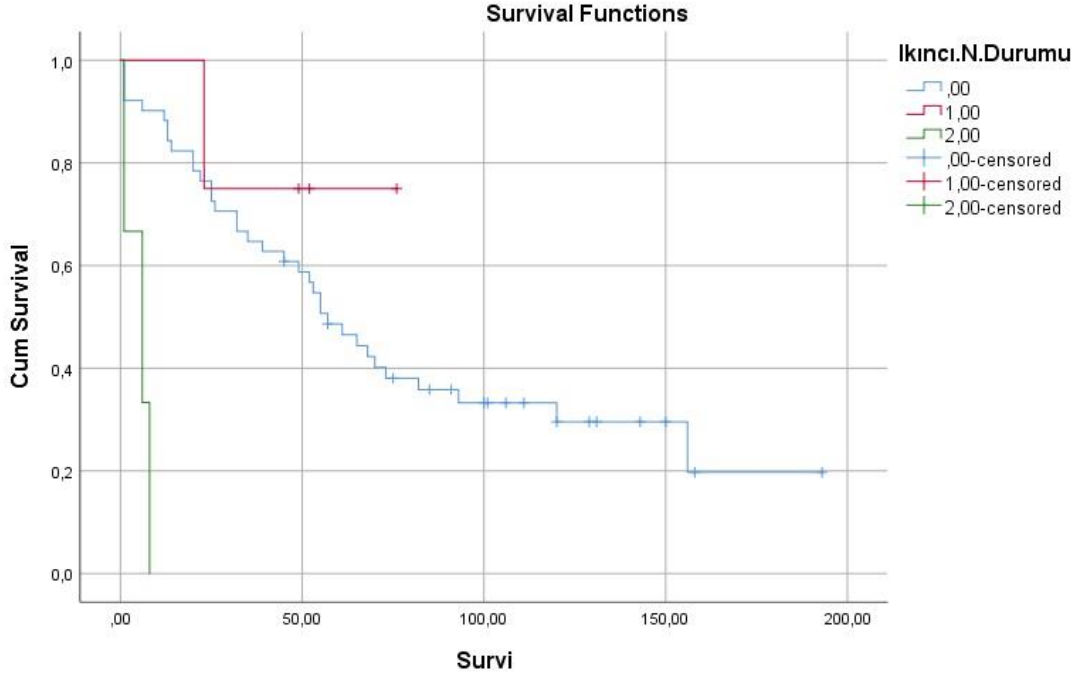
Şekil 8: Metakron akciğer kanseri gelişme süresinin sağkalıma etkisi

İkinci operasyon sonrası evrelere göre sağkalım değerlendirildiğinde ortalama sağkalım evre 1 için 49 ay, evre 2 için 93 ay, evre 3 için 20 ay ve evre 4 için 23 ay olarak bulunmuştur. 5 yıllık sağkalımlar ise evre 1 için %42.1, evre 2 için %67.1, evre 3 için %44.4 ve evre 4 için %0.0 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır($p=0.235$).



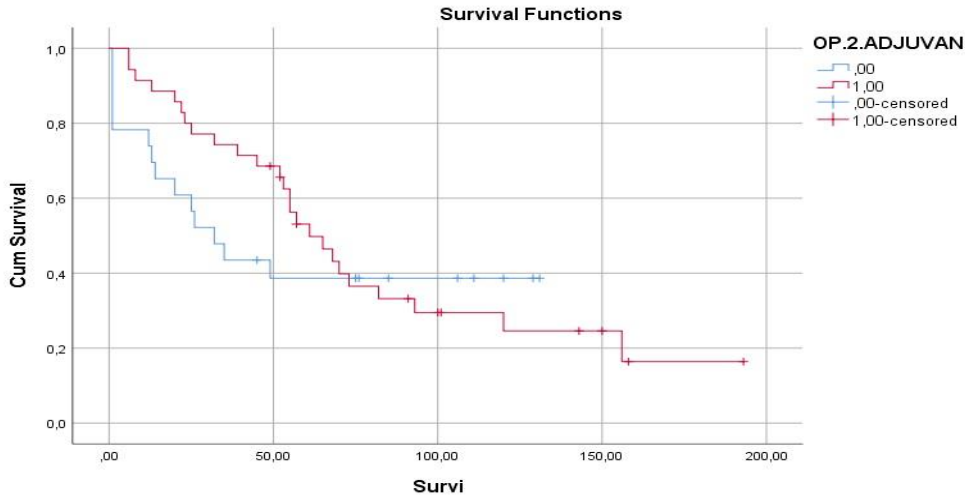
Şekil 9: İkinci operasyon sonrası evreye göre sağkalım

Yapılan istatistiklerde lenf nodu metastazının sağkalıma etki eden istatistiksel anlamlı tek faktör olduğu gözlenmiştir. Lenf nodu metastazı bulunmayan hastalarda ortalama sağkalım 83 ay, 5 yıllık sağkalım %48.6 iken mediastinal lenf nodu metastazı bulunan hastalarda ortalama sağkalım 5 ay, 5 yıllık sağkalım %0.0 bulunmuştur (p=0.001).



Şekil 10: Lenf nodu metastazının sağkalıma etkisi

Postoperatif dönemde TNM evrelemesine göre evre 2A ve üzeri hastalara adjuvan tedavi verilmiştir. Adjuvan tedavi alan hastalarda ortalama sağkalım 61 ay, 5 yıllık sağkalım %53.1 olarak bulunmuştur. İkinci operasyondan sonra adjuvan tedavi almayan 23 hastanın ise ortalama sağkalımı 32 ay, 5 yıllık sağkalımı %38.6 olarak bulunmuş ve bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.658).



Şekil 11: Adjuvan tedavinin sağkalım üzerine etkisi

5. TARTIŞMA

Metakron akciğer kanserinin tanısı ve tedavisi üzerinde tartışmalar hala devam etmektedir. Primer akciğer kanser tedavisinden kür sağlamış hastalarda ikinci primer akciğer kanseri gelişme durumunda metakron akciğer kanseri tanısı konulmaktadır. Ancak başta metakron akciğer kanseri gelişme süresi olmak üzere birçok konuda belirsizlikler devam etmektedir. Opere olmuş akciğer kanseri hastalarında yeni gelişen nodülün metastaz mı, metakron akciğer kanseri mi yoksa senkron akciğer kanseri mi olduğu net sınırlar ile çizilememiştir. Senkron tümör tanımı tanı anında ikinci bir tümör varlığı olarak ifade edilse de bazı yazarlar primer tümörden 2 ay sonra, bazı yazarlar 6 ay sonra hatta 2 yıl sonra bile gelişen nodüllere senkron tümör yaklaşımı sergilemişlerdir [43-49]. Senkron tümör ve metakron tümör arasında keskin süre sınırı olmaması nedeni ile senkron ve metakron akciğer kanseri gelişme oranları literatürde değişiklik göstermektedir. Hamaji ve arkadaşları primer akciğer kanserinin tedavisinden sonra 5 yıl ve daha uzun süre takip edilen hastalarında %33.6, 10 yıl ve üzeri takip edilen hastalarında %6.9 metakron akciğer kanseri geliştiğini gözlediklerini belirtmişlerdir [50]. Asaph ve arkadaşları ise çalışmalarında 5 yıl ve daha uzun süreli takiplerinde %38 oranında metakron akciğer kanseri geliştiğini bildirmişlerdir [51]. Ülkemizde yapılan çalışmada metakron akciğer kanser gelimi %16 olarak bulunmuştur [52]. Aynı farklılık senkron tümörler için de geçerlidir [49]. Bizim çalışmamızda primer akciğer kanseri tanısı sırasında mevcut olmayan, ancak takiplerinde 2 yıldan kısa sürede farklı hücre tipinde kanser gelişen hastalar metakron akciğer kanseri olarak kabul edilmiştir. ACCP kılavuzları baz alınarak aynı histopatolojik tipte 2 yıldan kanser gelişen ve cerrahi uygulanan 25 hastamız metastaz olarak kabul edilmiştir. Tanı anında saptanan ve senkron akciğer kanseri tanımına uyan nodüller ise senkron akciğer kanseri olarak değerlendirilmiş ve çalışmaya dahil edilmemiştir. Birçok araştırmacı hastalısız sağkalım süresinin metakron akciğer kanserinde sağkalımı etkilemediğini belirtmişlerdir [50, 53]. Sağkalım analizlerimize bakıldığı zaman bizim çalışmamızda da her ne kadar metakron akciğer kanseri gelişme süresi istatistiksel olarak sağkalıma anlamlı katkıda bulunmasa da (p:0.153) iki operasyon arasındaki süre 4 yıldan kısa olan hastalarda ortalama sağkalım 73 ay, 5 yıllık sağkalım %59.8 olarak, iki operasyon arasındaki süre 4 yıldan uzun olan hastalarda ortalama sağkalım 45 ay ve 5 yıllık sağkalım %36.7 olarak bulunmuştur. İki operasyon arasındaki süre 2 yıldan kısa olan ve metastaz olarak kabul ettiğimiz 25 hastalık grupta da ortalama sağkalım 73 ay olarak bulunmuştur.

Bu noktada şu soru akla gelmektedir. Metakron akciğer kanserinin nüks akciğer kanserinden veya senkron akciğer kanserinden ayırımının yapılması önemli midir? Çünkü metakron akciğer kanserinde çeşitli serilerde 5 yıllık sağkalım %26 ila 66 oranında değişmektedir [50, 53-57]. Senkron akciğer kanserinde ve primer akciğer karsinomunun metastazında da aynı şekilde çok farklı sağkalım verileri elde edilmektedir [50, 58, 59]. Battafarano ve ark. yayınladıkları yazısında 2 yıldan kısa sürede gelişen akciğer kanserinde intrapulmoner metastaz veya metakron akciğer kanseri ayırımını yapmadıklarını, intrapulmoner metastaz dahi olsa cerrahi sağkalım sonuçlarının olumlu yönde olduğunu belirtmişlerdir [53]. Zaten çoğu ikinci primer akciğer kanserinin ilk akciğer kanseri ile aynı histopatolojik tipte olması bu ayırımı güçleştirmektedir [15]. Metakron akciğer kanseri ile nüks akciğer kanseri ayırımının yapılabilmesi için daha ayrıntılı moleküler ve genetik testlere ihtiyaç vardır. Şu anki mevcut testler gündelik klinik kullanıma uzak görünmektedir. Girard

ve arkadaşları yaptıkları çalışmada klinik bulgular ve histopatolojik değerlendirmenin metastaz ile metakron akciğer kanserinin ayırt etmede yeterli olduğunu belirtmişlerdir [60]. Bizim çalışmamızda da metastaz olarak değerlendirilen grup ile metakron akciğer kanseri olarak değerlendirilen grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.206). Bu konuda daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber mevcut bilgilerimiz ışığında primer akciğer kanserinden kür sağlamış hastalarda akciğerde gelişen nodüle süre sınırı olmadan metakron akciğer kanseri gibi yaklaşım cerrahi uygulanmasının hastalara sağkalım avantajı sağlayacağını düşünmekteyiz [27, 50, 55, 61].

Her ne kadar yeni gelişen kanserin histopatolojik tipinin aynı olması metastaz açısından kuşku oluştursa da klinik olarak metakron akciğer kanseri tanısı konulan hastalarda histopatolojinin sağkalım üzerine etkili olmadığı konusunda çoğu yazar hemfikirdir [41, 55, 57]. Aynı zamanda metakron akciğer kanseri gelişme süresi 2 yıldan kısa aynı histopatolojik tipte hastalar ile 2 yıldan fazla aynı histopatolojik tipte hastalar arasında sağkalım sonuçlarının benzer olduğunu belirtmişlerdir [27, 50, 53]. Bizim çalışmamızda da 2 yıldan kısa aynı histopatolojik tipte sahip cerrahi uygulanmış hastalar metastaz olarak kabul edilmiştir ve sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı zamanda çalışmamızda hastaların %58.6'sında ilk operasyon ile aynı histopatolojik tipte karsinom geliştiği gözlenmiş ve histopatolojik tipin sağkalım üzerine etkili bir prognostik faktör olmadığı bulunmuştur [27, 50, 54, 60]. Aynı histopatolojik tipte metakron akciğer kanseri gelişen hastalarda adenokarsinom histopatolojisine sahip hastalar ile skuamöz hücreli karsinom histopatolojisine sahip hastalarda da sağkalım açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır (p: 0.757).

Metakron akciğer kanserinde yaş faktörü bağımsız bir prognostik faktör olarak ele alındığında metakron akciğer kanseri ortalama yaşı çeşitli çalışmalarda 67 yaş olarak bulunmuş ve yaşın bağımsız bir prognostik faktör olmadığı saptanmıştır [53-55]. Primer akciğer kanseri hastalarının tanı anındaki ortalama yaşı yayınlarda 60 ila 65 arasında değişiklik göstermektedir. Battafarano ve ark. Metakron akciğer gelişme süresini 2.4 yıl, Van Rens ve ark. 3.7 yıl olarak saptamışlardır. Metakron akciğer kanserinin yaşlı popülasyon içerisinde görüldüğü düşünülse de aslında çalışmalarda hasta popülasyonunun çoğunluğunu 80 yaş altı hastalar oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda metakron akciğer kanseri için ortalama yaş 60.5 olarak bulunmuş ve yaş faktörünün prognostik bir öneme sahip olmadığı gözlenmiştir.

Metakron akciğer kanserinde yapılan cerrahi türü diğer bir tartışma konusudur. Lobektominin sublober rezeksiyonlara göre daha efektif olduğunu belirten yayınlar olmasına karşın wedge rezeksiyonun da kabul edilebilir surviye, özellikle ipsilateral tümörler için kabul edilebilir morbidite mortaliteye sahip olduğu savunulmaktadır [55, 62-66]. Aslında yapılacak rezeksiyonun şeklini belirleyen en önemli etmenler tümörün lokalizasyonu, boyutu ve hastanın kardiyopulmoner rezervidir [67]. Metakron akciğer kanseri de primer akciğer kanseri gibi düşünülüp uygunsa akciğer kanserinin en efektif tedavisi olan lobektomi bu hastalara uygulanmalıdır. Eğer hastanın solunum rezervi uygun değilse de wedge rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu bu hastalarda daha uygun bir yaklaşım olarak gözükmektedir. Bazı çalışmalarda 2 santimetreden küçük metakron akciğer kanserinde wedge rezeksiyon uygulanmış ve sağkalım açısından lobektomi ile arasında

istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır [27]. Hamaji ve arkadaşları çalışmasında yapılan cerrahi şekilden ve evreden bağımsız olarak 2 santimetreden küçük tümörlerin daha iyi cerrahi sağkalıma sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da evreden ve yapılan cerrahi şekilden bağımsız olarak sadece tümör boyutu incelendiğinde 2 santimetreden küçük ve 2 santimetreden büyük tümörler sağkalım açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (p:0.956). Ayrıca hastaların kardiyopulmoner rezervi gözönüne alınarak fev1 değeri %60 sınırının altındaki 15 hastaya wedge rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Wedge rezeksiyonda ortalama sağkalım 45 ay, 5 yıllık sağkalım %40.0 olarak hesaplanmıştır. Anatomik rezeksiyonlarda ise ortalama sağkalım 61 ay, 5 yıllık sağkalım ise %50.3 olarak hesaplanmış ve bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır (p: 0.956). Aynı zamanda literatürde tamamlayıcı pnömonektomi yapılan hastaların sağkalımın anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirtilmiş olsa da [41] bizim yazımızda bu grubun ortalama sağkalımı 80 ay, 5 yıllık sağkalımı %56.7 olarak hesaplanmış ve segmentektomi-lobektomi yapılmış grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır (p:0.273).

Çalışmamızda ayrıca ipsilateral akciğerde tümör gelişimi ve kontrateral akciğerde tümör gelişimi durumunda sağkalım analizleri yapılmış ve diğer araştırmacılar gibi sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0.844) [54].

Zuin ve arkadaşları metakron akciğer kanserinde lobektominin istatistiksel olarak anlamlı sağkalım sağladığını belirtmişlerdir. Lokal rekürrens açısından karşılaştırma yaptıklarında ise sublober rezeksiyon yapılan ve lobektomi yapılan metakron akciğer kanseri hastalarında sublober rezeksiyon yapılan grupta %5.0, lobektomi yapılan grupta %3.3 lokal rekürrens saptadıklarını belirtmişler ve lokal rekürrens açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadıklarını belirtmişlerdir [65]. Koezuka ve arkadaşları çalışmasında T1AN0M0 hastalarında 5 yıllık sağkalımın %100 olduğunu belirtmişler ve bu sebeple T1AN0M0 hastalarında sublober rezeksiyonların güvenli ve efektif bir cerrahi yaklaşım olduğunu belirtmişlerdir [27]. Bizim çalışmamızda wedge rezeksiyonlarda lokal rekürrens %2.5, anatomik rezeksiyon yapılanlarda lokal rekürrens %2.3 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Primer akciğer kanseri gibi metakron akciğer kanserinde de en önemli faktörün TNM evresi olduğunu düşünmekteyiz [54]. Yaptığımız çalışmada ortalama sağkalım evre 1 için 49 ay, evre 2 için 93 ay, evre 3 için 20 ay ve evre 4 için 23 ay olarak bulunmuştur. 5 yıllık sağkalımlar ise evre 1 için %42.1, evre 2 için %67.1, evre 3 için %44.4 ve evre 4 için %0.0 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(p=0.235). Alınan bu sonuçlar, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşük olması, evre 1 tümörlere wedge rezeksiyon uygulanması ve adjuvan tedavi ile ilişkili olabilir. Bu sebeple daha geniş serili multisentrik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Evreden bağımsız olarak lenf nodu metastazı varlığı çalışmamızda tek istatistiksel anlamlı faktör olarak bulunmuştur. Lenf nodu metastazı bulunmayan hastalarda ortalama sağkalım 83 ay, 5 yıllık sağkalım %48.6 iken mediastinal lenf nodu metastazı bulunan hastalarda ortalama sağkalım 5 ay, 5 yıllık sağkalım %0.0 bulunmuştur (p=0.001).

Diğer bir tartışma adjuvan tedavi konusunda yaşanmaktadır. Metakron akciğer kanseri anatomik olarak rezeke edildikten sonra adjuvan tedaviyi belirleyen kriter sadece TNM evresi mi olmalı yoksa ikinci operasyondan sonra tümörün boyutu ne olursa olsun adjuvan tedavi vermek mi gerekir, ilk operasyon ile aynı histopatolojik tipte kanser gelişmesi veya farklı histopatolojik tipte kanser gelişmesi adjuvan tedavi ihtiyacını etkiler mi, metakron tümör gelişme süresi ile adjuvan tedavi ihtiyacı arasında bağlantı var mı gibi sorular henüz yanıtsızdır. Bizim çalışmamızda wedge rezeksiyon uyguladığımız hastalar ve TNM evrelemesine göre evre 2 ve üzerindeki hastalara adjuvan tedavi verilmiştir. Adjuvan tedavi verilen hastalar ile verilmeyen hastalar arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır (p:0.658).

Metakron akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları çeşitli araştırmalarda %26-66 arasında değişen oranlarda belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama sağkalım süresi 55 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı ise %47,4 olarak saptanmıştır. Yaş, yapılan rezeksiyon şekli, tümörün ipsilateral veya kontrateral gelişmesi, yeni gelişen tümörün histopatolojik tipi, metakron süresi gibi faktörler çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İntraoperatif mortalite görülmezken postop 30 günlük mortalite %8.6, postoperatif morbidite %41.4 oranında bulunmuştur.

Sonuç olarak metakron akciğer kanserinde cerrahi tedavi kabul edilebilir morbidite ve mortalite ile uygulanabilen, uzun dönem sağkalım sonuçları yüzgüldürücü olan bir tedavi şeklidir. Bu sebeple primer akciğer kanserinden kür sağlamış, takiplerinde akciğerde lezyon gelişen hastaların, tümörleri aynı histopatolojik tipte dahi olsa metakron akciğer kanseri açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Primer akciğer kanserinden kür sağlamış, takiplerinde akciğerde lezyon gelişen hastaların, tümörleri aynı histopatolojik tipte dahi olsa metakron akciğer kanseri açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Metakron akciğer kanserinde uygulanan cerrahi tedavinin, yapılan rezeksiyon şekliinden bağımsız olarak sağkalıma olumlu katkı sağladığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda sağkalıma etki eden faktör mediastinal lenf nodu metastazı olarak bulunmuştur. Her ne kadar hastalığın evresinin sağkalıma istatistiksel anlamlı katkı sağlamadığı görülse de bizim düşüncemiz metakron akciğer kanserinde sağkalıma etki eden en önemli faktörün histopatolojik tip veya tümör gelişme süresi değil hastalığın evresi olduğudur.

Çalışmanın Limitasyonları

Operasyonların birden çok cerrah tarafından uygulanmış olması, çalışmanın retrospektif olması, fizyolojik inoperabl hastaların çalışmaya dahil edilmemesi, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, çalışmanın tek merkezli olması ve hastaların performans statüsü ve komorbiditeleri ile ilgili data kaybı çalışmanın limitasyonları olarak sıralanabilir.

KAYNAKLAR

1. Johnson, B.E., *Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1998. **90**(18): p. 1335-1345.
2. Goksel, T., et al., *Prognostic factors affecting survival in cases with lung cancer [A lung cancer mapping project in Turkey (LCMPT)]*. 2013, Eur Respiratory Soc.
3. Matakidou, A., T. Eisen, and R. Houlston, *Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk*. British journal of cancer, 2005. **93**(7): p. 825-833.
4. Jett, J.R., et al., *Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5): p. e400S-e419S.
5. James, B.Y., et al., *Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2010. **5**(2): p. 215-219.
6. Howington, J.A., et al., *Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5): p. e278S-e313S.
7. Network, N.C.C., *NCCN guidelines older adult oncology version 2.*[Accessed December 31, 2015]; 2015 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. 2015, Updated.
8. Brunelli, A., et al., *Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5): p. e166S-e190S.
9. Postmus, P., et al., *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2017. **28**(suppl_4): p. iv1-iv21.
10. Lee, P.C., et al., *Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer*. The Annals of thoracic surgery, 2007. **84**(1): p. 177-181.
11. Shields, T.W., *General thoracic surgery*. Vol. 1. 2005: Lippincott Williams & Wilkins.
12. Ramnath, N., et al., *Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5): p. e314S-e340S.
13. Van Meerbeeck, J.P., et al., *Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99**(6): p. 442-450.
14. Kozower, B.D., et al., *Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5): p. e369S-e399S.
15. Detterbeck, F.C., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: background data and proposed criteria to distinguish separate primary lung cancers from metastatic foci in patients with two lung tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2016. **11**(5): p. 651-665.
16. Whitson, B.A., et al., *Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy*. The Annals of thoracic surgery, 2008. **86**(6).
17. ElSaegh, M.M., et al., *Video-assisted thoracic surgery micro pneumonectomy, a new approach*. Journal of visualized surgery, 2016. **2**.
18. Kato, H., et al., *Video-assisted thoracoscopic subsegmentectomy for small-sized pulmonary nodules*. Journal of visualized surgery, 2017. **3**.

19. Wei, B. and R. Cerfolio, *Technique of robotic segmentectomy*. Journal of visualized surgery, 2017. **3**.
20. Lyscov, A., et al., *Double-sleeve and carinal resections using the uniportal VATS technique: a single centre experience*. Journal of thoracic disease, 2016. **8**(Suppl 3): p. S235.
21. Gonzalez-Rivas, D., et al., *Single-port thoracoscopic lobectomy in a nonintubated patient: the least invasive procedure for major lung resection?* Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 2014. **19**(4): p. 552-555.
22. Manser, R., et al., *Surgery for local and locally advanced non-small cell lung cancer*. Cochrane database of systematic reviews, 2005(1).
23. Darling, G.E., et al., *Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: Results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2011. **141**(3): p. 662-670.
24. Heineman, D.J., J.M. Daniels, and W.H. Schreurs, *Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy*. Therapeutic advances in medical oncology, 2017. **9**(9): p. 599-609.
25. Anderson, C.S. and W.J. Curran. *Combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer*. in *Seminars in radiation oncology*. 2010. Elsevier.
26. Pancoast, H.K., *Superior pulmonary sulcus tumor: tumor characterized by pain, Horner's Syndrome, destruction of bone and atrophy of hand muscles chairman's address*. Journal of the American Medical Association, 1932. **99**(17): p. 1391-1396.
27. Koezuka, S., et al., *Metachronous second primary lung cancer surgically treated five years or more after the initial surgery*. Molecular and Clinical Oncology, 2015. **3**(5): p. 1025-1028.
28. Martini, N. and M.R. Melamed, *Multiple primary lung cancers*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1975. **70**(4): p. 606-612.
29. Antakli, T., et al., *Second primary lung cancer*. The Annals of thoracic surgery, 1995. **59**(4): p. 863-867.
30. Tucker, M.A., et al., *Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 1997. **89**(23): p. 1782-1788.
31. Önen, A. and Ş.A. Senkron, *metakron akciğer kanserlerinde cerrahi tedavi*. Toraks dergisi, 2004. **5**(3): p. 201-7.
32. Faber, L.P. *Resection for second and third primary lung cancer*. in *Seminars in surgical oncology*. 1993. Wiley Online Library.
33. Rosengart, T.K., et al., *Multiple primary lung carcinomas: prognosis and treatment*. The Annals of thoracic surgery, 1991. **52**(4): p. 773-779.
34. Johnson, B.E., P. Cortazar, and J.P. Chute. *Second lung cancers in patients successfully treated for lung cancer*. in *Seminars in oncology*. 1997.
35. Shields, T., *Multiple primary bronchial carcinomas*. The Annals of thoracic surgery, 1979. **27**(1): p. 1-2.
36. Okada, M., et al., *Operative approach for multiple primary lung carcinomas*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1998. **115**(4): p. 836-840.
37. Group, L.C.S., *Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg., 1995. **60**: p. 615-623.
38. Louie, A.V., et al., *Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons*. Radiotherapy and Oncology, 2015. **114**(2): p. 138-147.
39. Van Schil, P.E. and M. De Waele, *A second mediastinoscopy: how to decide and how to do it?* European journal of cardio-thoracic surgery, 2008. **33**(4): p. 703-706.
40. Call, S., et al., *Repeat mediastinoscopy in all its indications: experience with 96 patients and 101 procedures*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2011. **39**(6): p. 1022-1027.

41. Yang, J., et al., *Surgical treatment of metachronous second primary lung cancer*. The Annals of thoracic surgery, 2014. **98**(4): p. 1192-1198.
42. Donington, J.S., et al., *Subsequent pulmonary resection for bronchogenic carcinoma after pneumonectomy*. The Annals of thoracic surgery, 2002. **74**(1): p. 154-159.
43. Ayoub, Z., et al., *Definitive Management of Presumed Synchronous Early Stage Non-Small Cell Lung Cancers: Outcomes and Utility of Stereotactic Ablative Radiation Therapy*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2020.
44. Howe, H.L. *A review of the definition for multiple primary cancers in the United States*. in *Workshop proceedings from December*. 2002.
45. Yang, D. *Build prognostic nomograms for risk assessment using SAS*. in *Proceedings of SAS Global Forum*. 2013. Citeseer.
46. Tanvetyanon, T., et al., *Prognostic nomogram to predict survival after surgery for synchronous multiple lung cancers in multiple lobes*. Journal of Thoracic Oncology, 2015. **10**(2): p. 338-345.
47. Tanvetyanon, T., et al., *Prognostic factors for survival after complete resections of synchronous lung cancers in multiple lobes: pooled analysis based on individual patient data*. Annals of oncology, 2013. **24**(4): p. 889-894.
48. Trousse, D., et al., *Synchronous multiple primary lung cancer: an increasing clinical occurrence requiring multidisciplinary management*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2007. **133**(5): p. 1193-1200.
49. Kocatürk, C.İ., *Synchronous, Metachronous or Metastases? lung cancer*, 2018. **18**: p. 22.
50. Hamaji, M., et al., *Surgical treatment of metachronous second primary lung cancer after complete resection of non-small cell lung cancer*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2013. **145**(3): p. 683-691.
51. Asaph, J.W., et al., *Surgery for second lung cancers*. Chest, 2000. **118**(6): p. 1621-1625.
52. Dogan, C., et al., *Characteristics of metachronous second primary lung cancers*. Eurasian Journal of Pulmonology, 2019. **21**(2): p. 127.
53. Battafarano, R.J., et al., *Benefits of resection for metachronous lung cancer*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2004. **127**(3): p. 836-842.
54. Lee, B.E., et al., *TNM stage is the most important determinant of survival in metachronous lung cancer*. The Annals of thoracic surgery, 2009. **88**(4): p. 1100-1105.
55. van Rens, M.T.M., et al., *Survival after resection of metachronous non-small cell lung cancer in 127 patients*. The Annals of thoracic surgery, 2001. **71**(1): p. 309-313.
56. Aziz, T.M., et al., *The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2002. **21**(3): p. 527-533.
57. Haraguchi, S., et al., *Surgical treatment of metachronous nonsmall cell lung cancer*. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **16**(5): p. 319-325.
58. Adebonojo, S.A., D.M. Moritz, and C.A. Danby, *The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers*. Chest, 1997. **112**(3): p. 693-701.
59. Mun, M. and T. Kohno, *Single-stage surgical treatment of synchronous bilateral multiple lung cancers*. The Annals of thoracic surgery, 2007. **83**(3): p. 1146-1151.
60. Girard, N., et al., *Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary non-small cell carcinomas from metastases*. The American journal of surgical pathology, 2009. **33**(12): p. 1752.
61. Riquet, M., et al., *Multiple lung cancers prognosis: what about histology?* The Annals of thoracic surgery, 2008. **86**(3): p. 921-926.
62. Voltolini, L., et al., *Iterative surgical resections for local recurrent and second primary bronchogenic carcinoma*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2000. **18**(5): p. 529-534.
63. Rea, F., et al., *Surgical results for multiple primary lung cancers*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2001. **20**(3): p. 489-495.

64. Bae, M.K., et al., *The role of surgical treatment in second primary lung cancer*. The Annals of thoracic surgery, 2011. **92**(1): p. 256-262.
65. Zuin, A., et al., *Is lobectomy really more effective than sublobar resection in the surgical treatment of second primary lung cancer?* European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2013. **44**(2): p. e120-e125.
66. De Leyn, P. *Is lobectomy really more effective than sublobar resection in surgical treatment of second primary lung cancer? Discussant*. in *EACTS Annual meeting, Date: 2012/10/01-2012/10/01, Location: Barcelona, Spain*. 2012.
67. Stella, F., et al., *Pulmonary metastases from NSCLC and MPLC (multiple primary lung cancers): management and outcome in a single centre experience*. Heart, Lung and Circulation, 2016. **25**(2): p. 191-195.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Onur Volkan YARAN

Doğum yeri ve tarihi: İZMİR, 03/09/1989

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Bedelli- YDSB

İletişim adresi ve telefonu: onurvolkann@gmail.com, 0555 811 05 59

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2006-2013: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003- 2006: Halil Kale Fen Lisesi

2000-2003: Atatürk İlk ve Orta Öğretim Okulu

1995-2000: 12 Eylül İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

2014-2019: Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

2015-2020: T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs

Cerrahisi Sağlık ve Uygulama Araştırma Merkezi, 3. Göğüs Cerrahisi Kliniği

2013-2014: Afyonkarahisar Sinanpaşa Devlet Hastanesi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Türk Toraks Derneği

ASYOD

Türk Göğüs Cerrahisi Derneği